

# 青海藏族人群HLA-DRB1基因与乙型肝炎预后的相关性

任利, 邓勇, 王海久, 任宾, 牛晓尧, 樊海宁

任利, 邓勇, 王海久, 任宾, 牛晓尧, 樊海宁, 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海省西宁市 810001  
任利, 主治医师, 硕士, 主要从事肝胆胰肿瘤及肝纤维化的基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81060133

青海省卫生厅指导性基金资助项目, No. 2009-13

作者贡献分布: 此课题由任利与樊海宁共同设计; 研究过程由任利、樊海宁、王海久、任宾及牛晓尧操作完成; 数据分析由任宾与牛晓尧共同完成; 本论文撰写由任利与牛晓尧完成; 邓勇督导课题完成。

通讯作者: 樊海宁, 教授, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院肝胆胰外科. fanhaining@medmail.com.cn  
电话: 0971-6162565

收稿日期: 2011-04-13 修回日期: 2011-05-25

接受日期: 2011-06-15 在线出版日期: 2011-06-28

## Association of the HLA-DRB1 gene with clinical outcome of Tibetan patients with hepatitis B in Qinghai

Li Ren, Yong Deng, Hai-Jiu Wang, Bin Ren, Xiao-Yao Niu, Hai-Ning Fan

Li Ren, Yong Deng, Hai-Jiu Wang, Bin Ren, Xiao-Yao Niu, Hai-Ning Fan, Qinghai Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery (Division II), the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060133; and the Foundation of Qinghai Provincial Health Department, No. 2009-13

Correspondence to: Professor Hai-Ning Fan, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery (Division II), the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. fanhaining@medmail.com.cn

Received: 2011-04-13 Revised: 2011-05-25

Accepted: 2011-06-15 Published online: 2011-06-28

## Abstract

**AIM:** To assess the association between the leukocyte antigen (HLA)-DRB1 gene and clinical outcome of Tibetan patients with hepatitis B in Qinghai.

**METHODS:** Polymerase chain reaction-sequence specific primer (PCR-SSP) method was used to determine the frequencies of HLA-DRB1\*3/7/12/13/15 alleles in 30 patients with hepatitis B virus (HBV)-associated cirrhosis, 55 patients with hepatitis B and 15 healthy controls from Qinghai Province, China.

**RESULTS:** The frequency of HLA-DRB1\*12 differed significantly among the three groups of subjects ( $P < 0.05$ ), while the frequencies of the other alleles showed no significant differences among the three groups (all  $P > 0.05$ ). The frequency of HLA-DRB1\*12 allele was significantly higher in patients with HBV-associated cirrhosis B and those with hepatitis B than in healthy controls (GF = 90%, 98.2%; RR = 13.5, 14; both  $P < 0.05$ ), but showed no significant difference between patients with HBV-associated cirrhosis B and those with hepatitis B ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The HLA-DRB1\*12 allele may be associated with susceptibility to hepatitis B in the Tibetan population in Qinghai and may correlate with the development of cirrhosis in patients with HBV infection.

**Key Words:** Human leukocyte antigen; Human leukocyte antigen-DRB1; Polymerase chain reaction-sequence specific primer; Hepatitis B; Outcome

Ren L, Deng Y, Wang HJ, Ren B, Niu XY, Fan HN. Association of the HLA-DRB1 gene with clinical outcome of Tibetan patients with hepatitis B in Qinghai. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1899-1903

## 摘要

**目的:** 研究HLA-DRB1基因与青海藏族乙型肝炎病毒(HBV)感染预后的相关性。

**方法:** 应用PCR-SSP对30例乙型肝炎后肝硬化患者(B组)、55例慢性乙型肝炎患者(C组)和15名健康体检者(A组)进行HLA-DRB1基因位点的检测, 并比较分析。我们选取HLA-DRB1\*03、\*07、\*12、\*13、\*15检测基因位点。

**结果:** 55个基因位点中只有HLA-DRB1\*12差异显著, 具有统计学意义, 而其他基因位点差异不显著; 而对HLA-DRB1\*12 3组人群的两两比较, B组基因频率为90%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P < 0.0125$ , RR = 13.5); C组基因频率为98.2%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P < 0.0125$ , RR = 14); 与B组(98.2%)相比, 差异不显著( $P > 0.0125$ )。

## ■背景资料

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的, 严重地威胁着人们的健康。不同个体感染HBV后其转归各不相同, 虽与乙型肝炎基因型有关, 但主要取决于个体的免疫反应状况。而人类白细胞抗原(HLA)是影响宿主免疫应答能力的重要遗传因素。

## ■同行评议者

孙殿兴, 主任医师, 白求恩国际和平医院肝病科

## ■相关报道

褚瑞海等在研究山东地区慢性乙型肝炎患者中,发现HLA-DRB1\*07可能为慢性乙型肝炎的易感基因,并得到了许多研究的支持。

**结论:** HLA-DRB1\*12可能是藏族人群乙型肝炎易感基因,同时也可能是该人群乙型肝炎进展为肝硬化的关键位点。

**关键词:** 白细胞抗原; 白细胞抗原-DRB1等位基因; 序列特异性PCR; 乙型肝炎; 预后

任利, 邓勇, 王海久, 任宾, 牛晓尧, 樊海宁. 青海藏族人群HLA-DRB1基因与乙型肝炎预后的相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19(18): 1899-1903

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1899.asp>

## 0 引言

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的, 严重地威胁着人们的健康。不同个体感染HBV后其转归各不相同, 虽与乙型肝炎基因型有关, 但主要取决于个体的免疫反应状况。而人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是影响宿主免疫应答能力的重要遗传因素<sup>[1,2]</sup>。临床资料<sup>[3-6]</sup>也显示乙型肝炎肝硬化具有家族聚集倾向, 具有遗传易感性特征。国内对汉族HLA-DRB1的研究已经展开, 但对藏族人群研究较少<sup>[7-10]</sup>。青藏高原是我国乙型病毒性肝炎的高发区, 有研究提示<sup>[11-13]</sup>青海地区藏族HBV感染率显著高出国内平均水平(10%), 且藏、汉之间HBV感染率亦具有明显差异。故我们拟利用序列特异性PCR(PCR-SSP)的方法, 对55例藏族HBV感染患者, 30例藏族乙型肝炎后肝硬化患者及15例正常藏族人群的HLA-DRB1基因进行对照研究, 以分析人白细胞抗原DRB1基因多态性与青海藏族HBV感染的预后的相关性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取青海省世居藏族健康体检者15例为对照组(A组), 藏族乙型肝炎后肝硬化患者30例为肝硬化组(B组), 慢性乙型肝炎患者55例为乙肝组(C组), 标本取自青海省第四人民医院和青海大学附属医院。各样本选择依照2000年西安标准进行<sup>[14]</sup>。TaqDNA聚合酶、10×PCR Buffer(无Mg<sup>2+</sup>, 100 mmol/L Tris-HCl pH8.8, 25 °C; 500 mmol/L KCl, 80mmol/L Nonidet); MgCl<sub>2</sub>(25 mmol/L)、dNTP(10 mmol/L)、Marker、6×DNA Loading Dye(生工); PCR产物纯化回收试剂盒(生工SK1261); 10×TAE(400 mmol/L Tris-acetate, 10 mmol/L EDTA, pH8.0)。PCR反应扩增仪; DK-8D型电热恒温水槽; DYY-8型稳压稳流电泳仪; YXJ-2离心机; H6-1微型电泳槽; 凝胶成像系统; 移液器。

## 1.2 方法

**1.2.1 动样本采集:** 抽取各组病例外周全血5 mL, EDTA抗凝, 于-20 °C低温保存。

**1.2.2 DNA提取:** 收集保存的血样, 严格按照试剂盒SK1261说明书进行DNA的提取。

**1.2.3 引物制备:** 实验目的基因引物和内参照引物由上海生工设计合成, 目的基因引物序列见表1, 内参照引物序列为NC-F: 5'-TGCCAAGTGGAGCACCCAA-3', NC-R: 5'-GCATCTTGCTCTGTGCAGAT-3', 扩增片段796 bp。

**1.2.4 PCR-SSP检测:** 实验步骤大致如下: 制备25 μL反应体系: 目的基因引物F(10 μmol/L)0.3 μL, 目的基因引物R(10 μmol/L)0.3 μL, 内参照引物F(10 μmol/L)0.3 μL, 内参照引物R(10 μmol/L)0.3 μL, dNTP(10 mmol/L)0.5 μL, Taq Buffer(10×)2.5 μL, MgCl<sub>2</sub>(25 mmol/L)2 μL, Taq酶(5 U/μL)0.2 μL, H<sub>2</sub>O 18.1 μL。PCR反应条件为预变性温度95 °C 3 min, 变性温度94 °C 30 s, 退火温度59 °C 30 s, 延伸72 °C 60 s, 修复延伸72 °C 8 min, 如此循环35次。严格按以上步骤对每例样本进行操作。PCR产物经1.5%琼脂糖电泳, 150 V、100 mA 20 min电泳, 后凝胶成像系统观察。

**统计学处理** 计数出3组各个基因的阳性例数, 用统计软件SPSS11.5对3组各个基因位点进行 $\chi^2$ 分析。先对3组各个基因位点数据行R×C $\chi^2$ 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ , 之后对有显著性差异基因位点用 $\chi^2$ 分割法进行处理, 检验水准 $\alpha = 0.0125$ 。

## 2 结果

**2.1 PCR-SSP检测** A组HLA-DRB1选取的5个位点均为阴性结果, B组\*03位点均为阴性, \*07位点阳性1例, \*12位点阳性27例, \*13位点阳性2例, \*15位点阳性6例, C组\*03位点阳性2例, \*07位点阳性4例, \*12位点全部阳性, \*13位点阳性7例, \*15位点阳性7例, 表明HLA-DRB1\*12位点与慢性乙型肝炎及肝纤维化密切相关(图1)。

**2.2 HLA-DRB1\*12位点的检验** B组基因频率为90%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P < 0.0125$ , RR = 13.5); C组基因频率为98.2%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P < 0.0125$ , RR = 14.7); 而B组(90%)与C组(98.2%)相比, 无显著性差异( $P > 0.0125$ , 表2)。

## 3 讨论

HBV感染人体后可表现为无症状慢性乙型肝炎表面抗原携带者、慢性乙型肝炎、肝硬化及肝

表 1 实验目的基因引物

目的基因引物	上游引物	下游引物	长度(bp)
DRB1*03	TACTTCATAACCAGGAGGAGA	TGCAGTAGTTGTCCACCCG	151
DRB1*07	CCTGTGGCAGGGTAAGTATA	CCCGTAGTTGTGTCTGCACAC	232
DRB1*12	AGTACTCTACGGGTGAGTGTT	CACTGTGAAGCTCTCCACAG	248
DRB1*13	TACTTCATAACCAGGAGAGA	CCCGCTCTTCCAGGAT	130
DRB1*15	TCCTGTGGCAGCCTAAGAG	CCGCGCCTGCTCCAGGAT	197

■应用要点  
HLA-DRB1\*12可能是藏族人群乙型肝炎易感基因,同时也可能是该人群乙型肝炎进展为肝硬化的关键位点.

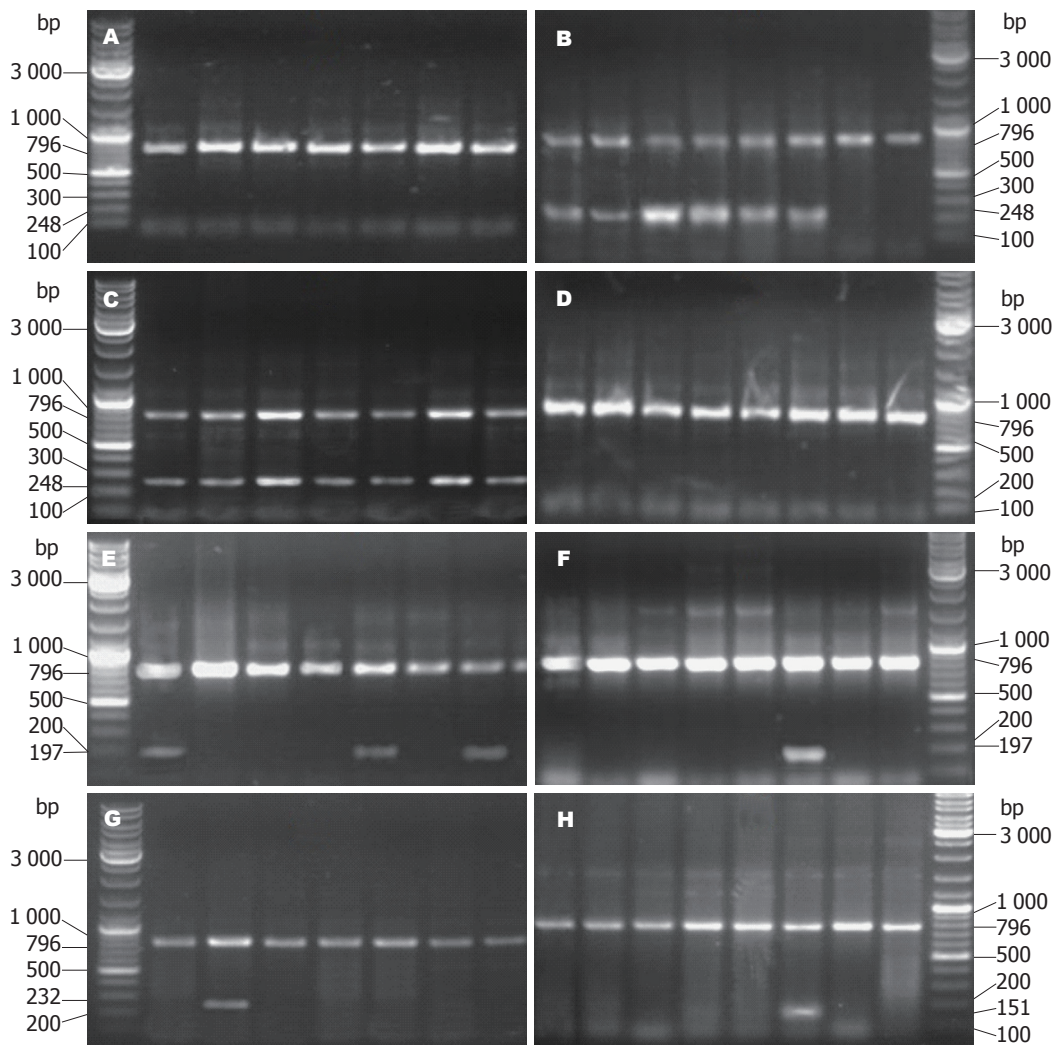


图 1 PCR-SSP检测部分凝胶成像图. A: HLA-DRB1\*12A组9-15例样本; B: HLA-DRB1\*12B组1-8例样本; C: HLA-DRB1\*12C组49-55例样本; D: DRB1\*15A组1-8例样本; E: HLA-DRB1\*15B组1-8例样本; F: HLA-DRB1\*15C组18-24例样本; G: HLA-DRB1\*07C组49-55例样本; H: HLA-DRB1\*03C组41-48例样本.

癌. 其转归主要取决于个体的免疫反应状况, 而人类白细胞抗原是影响宿主免疫应答能力的重要遗传因素. HLA存在着多态性, 而其中DRB1多态性最为复杂, 故其与免疫关系更为密切. 对HLA与HBV感染关系的研究始于20世纪70年代, 90年代初人们开始从基因水平研究HLA与疾病的相关性. 从国外来看, Thursz等研究发现HLA-DRB1\*1302与冈比亚儿童和成人对HBV

感染慢性化相关联, 属保护基因<sup>[15,16]</sup>, 这与之后世界其他国家和地区对该等位基因的研究结果一致<sup>[17-23]</sup>. 国内同样展开了对该方面的研究. 石少媛等<sup>[24]</sup>研究山西地区发现HLA-DRB1\*07可能是山西省家族性乙型肝炎易感基因; 褚瑞海等<sup>[25]</sup>在研究山东地区慢性乙肝患者中, 发现HLA-DRB1\*07可能为慢性乙型肝炎的易感基因, 并得到了许多研究的支持<sup>[26-28]</sup>; 蒋业贵等<sup>[29]</sup>研究认



## ■同行评价

本文新颖性较好,对临床研究及应用有较好的借鉴意义。

表 2 HLA-DRB1\*12 3组组间行 $\chi^2$ 分割法处理结果

HLA-DRB1*12	PN(n)	GF(%)	RR			P值		
			A/B	B/C	A/C	A/B	B/C	A/C
A组	1	6.70						
B组	27	90.00	13.50	0.88	14.70	<0.0125	>0.0125	<0.0125
C组	54	98.20						

PN: 出现阳性结果的例数; GF: 基因频率; RR: 相对危险度。

为HLA-DRB1\*0301可能是慢性乙型肝炎的易感基因, Yang等<sup>[30]</sup>研究发现HLA-DRB1\*03和HLA-DRB1\*07可能为陕西地区汉族人HBV感染的易感基因, 而HLA-DRB1\*15为保护基因; 吕爱云等<sup>[31]</sup>研究河南地区慢性乙型肝炎患者结果显示, HLA-DRB1\*1201可能为河南地区乙型肝炎患者的易感基因。这些研究均显示HLA-DRB1与乙型肝炎感染的预后有很大的关系。

国内藏族主要聚居于西藏自治区以及青海、甘肃、四川等省, 境内约541万余人(2000年)。而青海藏族人群多聚居于青藏高原, 地域相对隔绝, 与外来种族接触少, 故青海地区藏族人群的基因可能具备自身特色。我们选取5个研究比较有意义的基因位点, 对青海藏族正常人群、HBV感染患者、乙型肝炎后肝硬化患者进行研究, 结果发现: 5个基因位点中只有HLA-DRB1\*12差异显著, 具有统计学意义, 而其他基因位点差异不显著; 而对HLA-DRB1\*12的两两比较, B组基因频率为90%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P<0.0125$ ,  $RR=13.5$ ); C组基因频率为98.2%, 与A组(6.7%)相比显著性升高( $P<0.0125$ ,  $RR=14$ ); 而C组(98.2%)与B组(90%)相比, 差异不显著( $P>0.0125$ )。故我们推测HLA-DRB1\*12可能是青海地区藏族人群乙肝易感基因, 同时也是该人群乙肝后肝硬化的易感基因。但其他4个基因位点未发现有明显的意义。

我们通过对A组、B组及C组3组数据5个基因位点行 $R \times C \chi^2$ 检验发现, HLA-DRB1\*12位点 $\chi^2$ 值为57.565,  $P<0.05$ , 差异显著, 具有统计学意义, 而\*03( $\chi^2=0.331$ )、\*07( $\chi^2=2.929$ )、\*13( $\chi^2=1.569$ )、\*15( $\chi^2=1.414$ )基因位点差异均不显著。这与国内湖北、上海、广西山东等地区汉族人群<sup>[32-35]</sup>的乙型肝炎易感性及预后相关性研究的HLA-DRB1基因相关位点有所区别, 分析其差异原因可能是由于青海地区藏族人群与其他地区、其他种族人群相比, 具有自身基因型的独特性; 亦也可能是由于我们的样本量较少, 而HLA基因最显著的特征是具有明显的多态性,

其多态性的差异决定个体免疫应答的不同所造成的结果。我们有待于在扩大样本量的基础上, 进一步探明青海地区藏族人群HBV感染与HLA-DRB1相关联的基因位点。

总之, 本研究针对青海地区藏族人群HBV感染的预后与免疫系统的相关性, 选取HLA-DRB1基因5个相关位点进行分析, 发现HLA-DRB1\*12位点表达具有明显差异, 此结果为进一步了解青海藏族HLA-DRB1基因在HBV感染后病程进展中发挥的作用提供了实验基础, 为青海藏族人群的乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化防治提供了理论依据。

## 4 参考文献

- Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50
- Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116
- 单晶, 王璐, 李卓, 刘英, 高冀蓉, 庞艳雷, 李俊红, 庞福民, 郭新会, 池洪治, 张长庚, 李辉. 维生素D受体基因多态性与乙型肝炎阳性者家庭聚集性关系. *中国医学科学院学报* 2006; 28: 148-153
- Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, Sulem P, Kristjansson K, Arnason S, Gulcher JR, Bjornsson J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med* 2004; 1: e65
- 王文娟, 徐慧文, 门伯媛. HBsAg慢性携带者的遗传流行病学研究. *中华流行病学杂志* 1996; 17: 148-151
- 徐宝艳, 王宇明, 邓国宏, 黄燕萍, 钟履华, 刘国栋, 谭朝霞, 范懿, 丁世涛. 乙型肝炎病毒感染孪生子宿主遗传因素与临床表型关系的初步研究. *中华医学杂志* 2004; 84: 189-193
- 陈兰羽, 陈建杰, 章晓鹰. HLA-A、DRB1等位基因多态性与上海汉族人乙肝后肝硬化相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 487-489
- 李东良, 彭经宙, 赵书民, 林小钦, 杨才生, 林华. 福建地区乙型肝炎肝硬化与人类白细胞抗原DRB1基因的相关性. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 886-890
- 杨桂涛, 刘杰, 徐德忠, 阎永平, 谢华红, 杜玉蕾. HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎病毒感染的相关性研究. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 2561-2568
- 徐烟青, 周永东, 毕胜利. 我国藏族居民乙型肝炎病毒基因型的初步研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2005; 19: 118-120
- 姜双应, 易虎, 邵锡如, 杨维成, 唐志坚. 青海省同德地区藏族人群乙型肝炎病毒基因型的探讨. *病毒学报* 2006; 22: 400-402

- 12 李向国. 青海省864例藏族HBV、HCV感染状况调查. 青海医药杂志 2005; 35: 59-60
- 13 李森. 青海地区不同民族906例HBV感染者中HDV标志物分析. 青海医药杂志 2006; 36: 51
- 14 中华医学会传染病、寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝胆病杂志 2000; 8: 324-329
- 15 Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1065-1069
- 16 金安娜, 骆峻, 吴旭东, 陈轶玉, 马恩才. HLA-DRB1\*13等位基因与我国汉族人群慢性乙型肝炎关联性的Meta分析. 南京医科大学学报 2006; 26: 1288-1291
- 17 Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, Kim YS, Park K, Kim DK, Moon YM. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. *Hepatology* 2000; 31: 1371-1373
- 18 Cao T, Desombere I, Vanlandschoot P, Sällberg M, Leroux-Roels G. Characterization of HLA DR13-restricted CD4(+) T cell epitopes of hepatitis B core antigen associated with self-limited, acute hepatitis B. *J Gen Virol* 2002; 83: 3023-3033
- 19 Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y, Hirankarn N. Association of HLA-DRB1\*13 and TNF-alpha gene polymorphisms with clearance of chronic hepatitis B infection and risk of hepatocellular carcinoma in Thai population. *J Viral Hepat* 2007; 14: 841-848
- 20 Ramezani A, Hasanani Roshan MR, Kalantar E, Eslamifar A, Banifazl M, Taeb J, Aghakhani A, Gachkar L, Velayati AA. Association of human leukocyte antigen polymorphism with outcomes of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1716-1721
- 21 Hanash AM, Levy RB. Donor CD4+CD25+ T cells promote engraftment and tolerance following MHC-mismatched hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2005; 105: 1828-1836
- 22 Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4(+)CD25(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. *Blood* 2002; 99: 3493-3499
- 23 Fujii N, Hiraki A, Aoe K, Murakami T, Ikeda K, Masuda K, Matsuo K, Shinagawa K, Ishimaru F, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M. Serum cytokine concentrations and acute graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: concurrent measurement of ten cytokines and their respective ratios using cytometric bead array. *Int J Mol Med* 2006; 17: 881-885
- 24 石少媛, 张缵云, 赵龙凤, 张德梅. 人类白细胞抗原-DRB1基因多态性与山西省家族性乙型肝炎预后的相关性研究. 中华临床感染病杂志 2010; 3: 40-43
- 25 褚瑞海, 马立宪, 王刚, 邵丽华. 慢性乙型肝炎患者HLA-DRB1等位基因多态性与干扰素抗病毒治疗应答的相关性研究. 临床肝胆病杂志 2005; 21: 262-263
- 26 Liu P, Xu H, Wang X, Li H, Zhuang G, Wu Z, Zhang K. [Field epidemiological and experimental study on relationship between genetic factor and nonresponse or hyporesponse to hepatitis B vaccine]. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 547-550
- 27 Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978-988
- 28 钱毅, 章廉, 陈仁馨, 肖露露, 沈海, 戴琳, 骆抗先. 慢性乙肝患者IFN- $\alpha$ 治疗后Th1/Th2细胞因子表达与HLA-DRB1\*07的相关性. 上海免疫学杂志 2002; 22: 340-341
- 29 蒋业贵, 王宇明, 刘同华. HLA-II类基因多态性与乙型肝炎转归的相关性. 免疫学杂志 2006; 22: 416-422
- 30 Yang G, Liu J, Han S, Xie H, Du R, Yan Y, Xu D, Fan D. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DRB1 genotyping in Shaanxi Han patients in northwestern China. *Tissue Antigens* 2007; 69: 170-175
- 31 吕爱云, 江河清, 余祖江, 武淑环, 孙长宇. HLA-DRB1\*1201与慢性乙型肝炎干扰素近期疗效的关系. 中国厂矿医学 2006; 19: 407-408
- 32 程元桥, 林菊生, 黄丽红, 田德英, 熊平. 人类白细胞抗原DRB1等位基因与乙肝后肝硬化遗传易感性的研究. 中华医学遗传杂志 2003; 20: 247-249
- 33 袁俊华, 孙成刚. 山东地区慢乙肝的预后与HLA-DRB1等位基因相关性研究. 临床肝胆病杂志 2004; 20: 236-237
- 34 章晓鹰, 陈建杰, 陈兰羽. 乙肝后肝硬化患者HLA-A、DRB1等位基因多态性研究. 中国免疫学杂志 2004; 20: 838-840
- 35 袁俊华, 崔萌, 孙成刚, 于会莉. HLA-DRB1\*1201/\*1501与HBV感染不同状态的相关性. 山东大学学报 2005; 43: 428-431

编辑 李薇 电编 何基才