

# HLA-DRB1\*08/16等位基因与广西肝癌家族聚集性的相关性

刘芳, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 马莎莎, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕

## ■背景资料

目前公认肝癌的发生与环境及遗传等因素相关。流行病学调查发现肝癌的发生常存在显著的家族聚集现象, 且暴露在同样的环境危险因素下, 最终只有少数人患肝癌, 提示肝癌的发生可能与遗传密切相关。而HLA基因多态性被认为与肝癌等某些疾病的遗传易感性密切相关。

刘芳, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 马莎莎, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科 广西壮族自治区南宁市 530021

刘芳, 硕士, 主要从事肝脏疾病的诊疗和发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960170

广西卫生厅重点科研课题基金资助项目, No. 200924

作者贡献分布: 此课题由李国坚、吴继周及刘芳设计; 研究过程及标本采集由刘芳、吴健林、陈务卿、马莎莎、胡蝶飞、宁秋悦及庞裕共同完成; 数据分析由刘芳与吴健林共同完成; 研究器材由吴继周提供; 论文写作由刘芳、李国坚及吴继周共同完成; 吴继周审校。

通讯作者: 李国坚, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科。

liguojianjy@yaho.com.cn

收稿日期: 2013-06-12 修回日期: 2013-07-11

接受日期: 2013-08-13 在线出版日期: 2013-09-28

## Association between HLA-DRB1\*08/16 alleles and familial aggregation of hepatocellular carcinoma in Guangxi

Fang Liu, Guo-Jian Li, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Wu-Qing Chen, Sha-Sha Ma, Die-Fei Hu, Qiu-Yue Ning, Yu Pang

Fang Liu, Guo-Jian Li, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Wu-Qing Chen, Sha-Sha Ma, Die-Fei Hu, Qiu-Yue Ning, Yu Pang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China  
Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30960170; and the Science Foundation of Health Bureau of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 200924

Correspondence to: Guo-Jian Li, Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liguojianjy@yaho.com.cn

Received: 2013-06-12 Revised: 2013-07-11

Accepted: 2013-08-13 Published online: 2013-09-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the association between HLA-DRB1\*08/16 alleles and familial aggregation of hepatocellular carcinoma (HCC) in a high-incidence area in Guangxi, China.

**METHODS:** Two hundred subjects from families which have had two or more than two patients

with hepatocellular carcinoma (FHCC group) and another 200 subjects from families which have not had patients with any malignant tumor (FNC group) were selected. Polymerase chain reaction/sequence specific primer was used to determine the frequencies of HLA-DRB1\*08/16 alleles.

**RESULTS:** There was no statistical difference in the frequency of HLA-DRB1\*08 allele between the FHCC group and the FNC group (6.0% vs 5.5%,  $\chi^2 = 0.046$ ,  $P = 0.830$ ). The frequency of HLA-DRB1\*08 allele did not significantly increase with the increase in the number of patients with HCC in the FHCC group (5.4% vs 6.5%,  $\chi^2 = 0.120$ ,  $P = 0.729$ ). However, the frequency of HLA-DRB1\*16 allele in the FHCC group was significantly higher than that in the FNC group (24% vs 15.5%,  $\chi^2 = 4.559$ ,  $P = 0.033$ ), and the frequency of HLA-DRB1\*16 allele rose significantly with the increase in the number of patients with HCC in the FHCC group (17.2% vs 29.9%,  $\chi^2 = 4.401$ ,  $P = 0.036$ ).

**CONCLUSION:** There may be a significant correlation between HLA-DRB1\*16 allele and familial aggregation of hepatocellular carcinoma. However, HLA-DRB1\*08 allele may not be associated with familial aggregation of hepatocellular carcinoma.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** HLA-DRB1\*08/16; Hepatocellular carcinoma; Familial aggregation

Liu F, Li GJ, Wu JZ, Wu JL, Chen WQ, Ma SS, Hu DF, Ning QY, Pang Y. Association between HLA-DRB1\*08/16 alleles and familial aggregation of hepatocellular carcinoma in Guangxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(27): 2854-2859  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2854.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i27.2854>

## 摘要

**目的:** 探讨广西肝癌高发区HLA-DRB1\*08/16

## ■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

等位基因与广西原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)家族聚集性的关系。

**方法:** 在广西肝癌高发区配对选择肝癌高发家族成员、无癌家族成员各200例作为研究对象。应用聚合酶链反应/序列特异性引物(polymerase chain reaction/sequence specific primer, PCR-SSP)检测研究对象中HLA-DRB1\*08/16等位基因的频率, 分析其与广西肝癌高发区肝癌家族聚集性的关系。

**结果:** (1)HLA-DRB1\*08等位基因在肝癌高发家族成员组携带率(6.0%)及无癌家族成员组的携带率(5.5%)经比较差别无统计学意义( $\chi^2 = 0.046$ ,  $P = 0.830$ ), 而HLA-DRB1\*16等位基因在肝癌高发家族成员组携带率(24%)明显高于无癌家族成员组(15.5%), 该基因在两组中分布有显著差异( $\chi^2 = 4.559$ ,  $P = 0.033$ ); (2)随着高发家族中肝癌患者人数的增加, HLA-DRB1\*08等位基因的表达频率无差别(5.4% vs 6.5%,  $\chi^2 = 0.120$ ,  $P = 0.729$ ), 而HLA-DRB1\*16等位基因的表达频率明显升高(17.2% vs 29.9%,  $\chi^2 = 4.401$ ,  $P = 0.036$ )。

**结论:** HLA-DRB1\*08可能与广西肝癌家族聚集无明显关系, HLA-DRB1\*16可能与广西肝癌家族聚集有关。

© 2013年版权归归世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** HLA-DRB1\*08/16; 肝细胞肝癌; 家族聚集性

**核心提示:** 广西具有其独特的民族、地域特点, 本研究认为HLA-DRB1\*16可能与广西肝癌家族聚集有关, 而HLA-DRB1\*08可能与其无关。

刘芳, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 陈秀卿, 马莎莎, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕. HLA-DRB1\*08/16等位基因与广西肝癌家族聚集性的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(27): 2854-2859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2854.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i27.2854>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要类型, 约占95%<sup>[1]</sup>; 同时也是全球第6大常见肿瘤之一, 导致全球癌症死亡的第3大主因<sup>[2]</sup>。目前乙型、丙型肝炎病毒感染, 黄曲霉毒素摄入, 饮水污染, 过量饮酒, 遗传等<sup>[3-5]</sup>均被认为是肝癌致病的危险因素。流行病学调查证实, 暴露在同样的环境危险因素下, 如同一

地区饮用相同水源、食用同样黄曲霉毒素污染粮食的人群中, 最终发现只有少数人罹患肝癌<sup>[6]</sup>, 此外, 流行病学调查同样发现肝癌的发生存在显著的家族聚集现象<sup>[7]</sup>, 以上均提示肝癌的发生可能与机体的易感基因密切相关。HLA基因多态性已被研究表明与炎症、病毒感染、肿瘤等相关<sup>[8]</sup>, 其基因组中最具有多态性的基因HLA-DRB1与某些疾病的遗传易感性密切相关<sup>[9]</sup>。广西是我国肝癌高发区之一, HLA-DRB1\*08/16分别是广西地区的低频率和高频率等位基因<sup>[10,11]</sup>。近年来HLA-DRB1的部分等位基因对与广西HBV相关性肝病已有研究<sup>[12]</sup>, 但尚无DRB1\*08/16这两个位点对广西肝癌家庭聚集的影响关系的报道。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 在广西肝癌高发区应用配对方法选择研究对象: 即选择肝癌高发家庭成员和与之匹配的无癌家族成员, 其中肝癌高发家族成员为实验组、无癌家族成员为对照组; 配对条件为相同性别、年龄( $\pm 5$ 岁)、相同民族、相同HB-sAg状况、相同生活环境、相同生活条件。肝癌高发家族成员入选标准为: 直系亲属中发生过两例或以上HCC患者的家庭成员, HCC诊断符合第四届全国肝癌学术会议修订的肝癌诊断标准; 无癌家族成员入选标准为: 直系亲属中未发生过任何恶性肿瘤病例的家族成员。肝癌高发和无癌家族成员各200例, 平均年龄分别为30.4岁 $\pm$ 18.7岁、31.3岁 $\pm$ 18.6岁。所有研究对象均未检测出受丙型肝炎病毒感染。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及处理:** 抽取研究对象空腹时静脉血5 mL收集于普通血清试管, 2 mL收集于依地酸二钠抗凝试管。血清管中血样离心后送血清于广西医科大学第一附属医院检验中心检测乙型肝炎两对半、HBV DNA、丙型肝炎抗体(若丙型肝炎抗体阳性则进一步检测HCR-RNA)、肝功能等项目。将抗凝管中血样混匀后分装, 每管300  $\mu$ L, 置于-80  $^{\circ}$ C美国Thermo Fisher超低温冰箱中保存, 待提取DNA。

**1.2.2 DNA的提取及质量监控:** 使用购自美国Promega公司的人基因组试剂盒并按其提供的详细步骤对冻存血液提取DNA。提取后用紫外分光光度仪及电泳对DNA质量进行双重监控, 选取纯度 $A_{260/280}$ 比值在1.6-1.8之间、同时电泳条带一、清晰、无杂质的DNA为合格样品。将合

## ■ 研究前沿

HLA等位基因多态性与乙型肝炎病毒感染及原发性肝癌发生的关系一直是研究热点。广西是我国肝癌高发区之一, 同样存在显著的肝癌家族聚集现象, 而HLA-DRB1\*08/16分别是广西地区的低频率和高频率等位基因, 因此探讨HLA-DRB1\*08/16位点与广西肝癌家族聚集是否存在密切关系成为本文研究重点。

## ■ 相关报道

HLA等位基因多态性与原发性肝癌、宫颈癌、鼻咽癌、甲状腺乳头状癌、白血病、脑神经胶质瘤等遗传易感密切相关。同时马莎莎等发现HLA-DRB1\*04等位基因与广西肝癌高发区原发性肝癌家族聚集性存在相关性。

表 1 引物序列、退火温度及时间、目的基因长度

基因	引物序列(5'-3')	退火	目的片段(bp)
HLA-DRB1*08	上游 AGTACTCTACGGGTGAGTGTT	61 °C, 40 s	214
	下游 CTGCAGTAGGTGTCCACCAG		
HLA-DRB1*16	上游 TCCTGTGGCAGCCTAAGAG	56 °C, 40 s	137
	下游 CTCGTCACCGCCCGGT		
HGH(内参)	上游 CAGTGCCTTCCCAACCATTCCTTA 下游 ATCCACTCACGGATTCTGTGTGTTTC	与位点相同	432

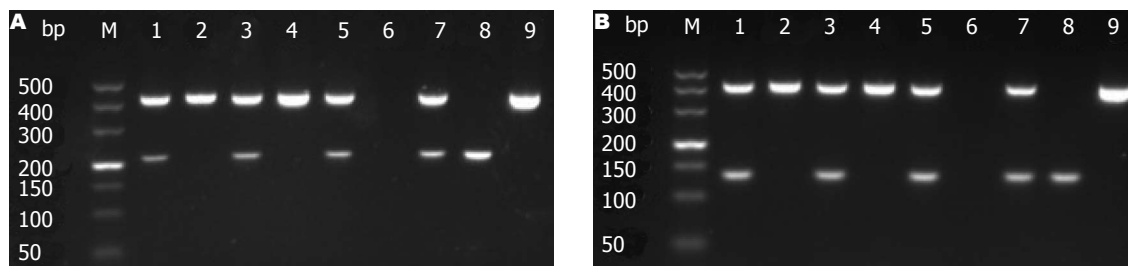


图 1 HLA-DRB1\*08和HLA-DRB1\*16电泳图。A: HLA-DRB1\*08, M: Marker; 1, 3, 5: 为阳性扩增产物; 2, 4: 阴性扩增产物; 6: 标准阴性对照; 7: 标准阳性对照; 8: 无内参的阳性对照(214 bp); 9: 无目的基因的内参照(432 bp); B: HLA-DRB1\*16, M: Marker; 1, 3, 5: 阳性扩增产物; 2, 4: 阴性扩增产物; 6: 标准阴性对照; 7: 标准阳性对照; 8: 无内参的阳性对照(137 bp); 9: 无目的基因的内参照(432 bp)。

格的DNA浓度调整为30-50 ng/ $\mu$ L, 放置于-20 °C 澳柯玛冰柜中保存备用。

1.2.3 引物的制备: 以Olerup等<sup>[13]</sup>、Bunce等<sup>[14]</sup>文献作为参照设计HLA-DRB1\*08/16等位基因的特异性引物各一对(表1)。另再设计一对人类生长因子引物(human growth factor primer, HGH)作为内参照来判断PCR反应体系是否正常。各等位基因的引物序列及人类生长因子内参序列均由上海生工生物工程有限公司合成。

1.2.4 PCR反应体系及反应条件: (1)反应体系为25  $\mu$ L: TaKaRa公司的Premix Taq酶12.5  $\mu$ L, DNA模板为2  $\mu$ L, 目的基因引物上、下游各0.6  $\mu$ L(浓度均为10  $\mu$ mol/L), 内参基因引物上、下游各0.2  $\mu$ L(浓度均为10  $\mu$ mol/L), ddH<sub>2</sub>O 8.9  $\mu$ L。(2)反应条件: 预变性94 °C 3 min $\rightarrow$ 变性94 °C 30 s, 退火具体温度及时间如表1, 延伸72 °C 1 min(35次循环) $\rightarrow$ 末次延伸72 °C 5 min。

1.2.5 PCR产物的确定: 将PCR产物加于3%琼脂糖凝胶孔中, 置胶于0.5 $\times$ TBE液中进行电泳, 使用凝胶成像系统仪观看结果并与Marker条带比较初步确定阳性产物。将阳性产物送上海生工生物工程有限公司进行测序, 测序结果与从NCBI GenBank检索的相应基因序列进行比对BLAST, 相似性达95%-99%, 进一步确定所扩增的产物为目的基因片段。

**统计学处理** 采用SPSS16.0对数据进行分析。对各等位基因的表达频率进行直接计算, 各组之间等位基因表达频率的差异用 $\chi^2$ 检验, 若理论频数 $T < 1$ 或 $1 < T < 5$ 的格子数大于总格子数的1/5时采用Fisher确切概率法算P值, 取检验水准 $\alpha = 0.05$ 。关联强度采用比值比(OR)及其95%的可信区间(95%CI)来表示,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HLA-DRB1\*08/16的电泳结果 PCR反应的质控为: 标准阴性对照、标准阳性对照、无内参的阳性对照、无目的基因的内参照(432 bp)。Marker由DNA片段为500、400、300、200、150、100、50 bp组成共7条带。结合Marker及PCR反应的质控, 从而初步确定HLA-DRB1\*08/16阳性扩增产物及阴性扩增产物(图1)。

2.2 HLA-DRB1\*08/16的测序结果图 利用Chromas软件查看HLA-DRB1\*08/16测序结果(图2A、B), 并将其与NCBI GenBank检索的相应基因序列进行比对BLAST确定所扩增片段分别符合HLA-DRB1\*08/16等位基因(图2)。

2.3 HLA-DRB1\*08/16等位基因在肝癌高发、无癌家族成员组间的频率分布比较 肝癌高发家族成员中HLA-DRB1\*08/16基因频率分别6.0%(12/200)和24%(48/200); 无癌家族



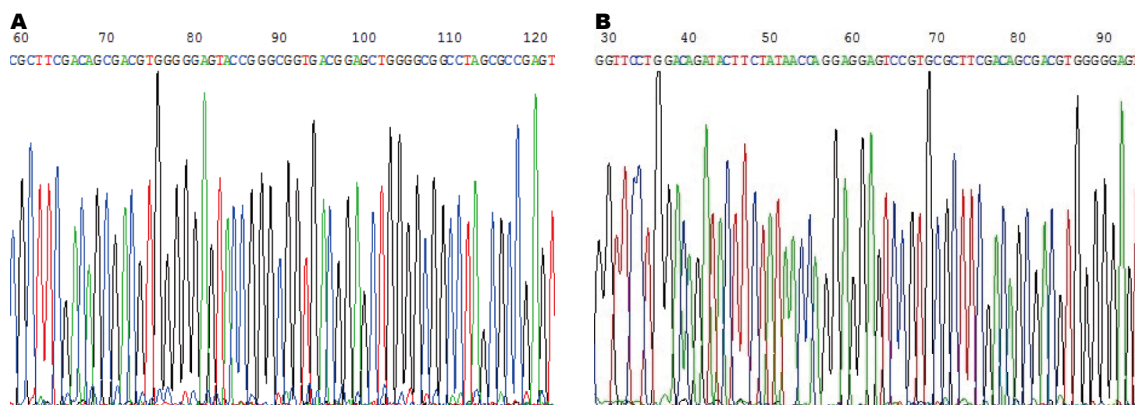


图 2 HLA-DRB1\*08和HLA-DRB1\*16测序结果. A: HLA-DRB1\*08; B: HLA-DRB1\*16.

#### ■创新盘点

本研究非传统的病例-对照研究,通过对肝癌高发家族成员及无癌家族成员的HLA-DRB1\*08/16位点的检测,研究HLA-DRB1等位基因在广西肝癌高发区肝癌家族聚集中的作用。

表 2 HLA-DRB1\*08/16在肝癌高发、无癌家族组间的频率分布比较 [ $n = 200, n(\%)$ ]

分组	HLA-DRB1*08	HLA-DRB1*16
肝癌高发家族成员	12(6.0)	48(24.0)
无癌家族成员	11(5.5)	31(15.5)
$\chi^2$ 值	0.046	4.559
$P$ 值	0.830	0.033
OR(95%CI)	1.097(0.472–2.547)	1.722(1.042–2.844)

成员中HLA-DRB1\*08/16基因频率分别为5.5%(11/200)、15.5%(31/200); HLA-DRB1\*08/16在两组中的总表达频率分别是5.8%(23/400)、19.8%(79/400). 经统计学分析HLA-DRB1\*08等位基因在肝癌高发、无癌家族成员组间的分布频率比较无明显差别(表2), 而HLA-DRB1\*16等位基因在肝癌高发、无癌家族成员组间的分布频率比较差别具有统计学意义, 肝癌家族组明显高于无癌家族组(表2).

**2.4 HLA-DRB1\*08/16等位基因与高发家族中患肝癌个数的关系** 将肝癌高发家族成员按家族中患肝癌人数分组, 分析结果显示随着高发家族中肝癌患者人数的增加, HLA-DRB1\*08等位基因的表达频率无差别(表3). 而HLA-DRB1\*16等位基因的表达频率随着高发家族中肝癌患者人数的增加而增加(表4).

### 3 讨论

HLA复合体是人类多态性极其丰富的遗传系统, 其II类基因区域中尤以HLA-DRB1等位基因多态性最复杂, 且是机体免疫基因I区所在区域, 因此与免疫应答关系非常密切<sup>[15]</sup>. 目前HLA-II类基因与肝癌相关性具体机制尚不清楚, 大多数学者<sup>[16]</sup>认为HLA与原发性肝细胞癌的关联机制很可能是通过影响机体的肿瘤免疫反应, 使肿

瘤具有逃避免疫监视的能力来实现的. HLA-II类分子参与细胞外抗原呈递, 抗原提呈细胞提呈的HLA-II-肽复合物与CD4分子直接相结合后CD4<sup>+</sup> T细胞分泌不同的细胞因子激活B淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞、NK细胞、CTL(细胞毒性T细胞)等发挥各自的效应功能共同控制肿瘤细胞的免疫应答. 遗传背景不同的HLA-II基因型个体所介导的免疫识别和激活能力及使肝癌逃避免疫监视的能力是不一样的, 与肝癌的发生可表现出促进、无关、抑制作用. 因此, 不同的HLA-II基因型家族中可表现出肝癌家族聚集或者与肝癌家族聚集无关.

HLA-II类基因与原发性肝细胞癌之间的关联已经被国内外学者进行了大量的研究报道. 埃及学者El-Chennawi等<sup>[17]</sup>研究发现HLA-DRB1\*04和DQB1\*02等位基因在50例肝细胞癌患者组中的频率明显高于50例正常人对照组, 从而推测HLA-DRB1\*04和DQB1\*02可能为埃及人肝癌易感基因; Donaldson等<sup>[18]</sup>认为HLA-DRB1\*1501、DQA1\*0102、DPB1\*0503三个等位基因是香港人群肝癌的易感基因, 而DQA1\*03、DQB1\*0302、DPB1\*0201是其人群的肝癌拮抗基因; 陈兰羽等<sup>[19]</sup>研究上海汉族人群发现HLA-DRB1\*17等位基因阳性的慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者容易转变为肝细胞癌; 罗双艳

## ■应用要点

本研究通过PCR-SSP技术检测HLA-DRB1等位基因多态性,以期寻找肝癌家族聚集的易感基因,对肝癌高发家族高发原因有待进一步深入研究。

表 3 HLA-DRB1\*08表达频率与肝癌高发家族中患肝癌人数的关系  $n(\%)$ 

家族中患肝癌例数	$n$	HLA-DRB1*08		$\chi^2$ 值	$P$ 值	OR(95%CI)
		阳性	阴性			
2-3	93	5(5.4)	88(94.6)	0.120	0.729	0.812(0.249-2.649)
$\geq 4$	107	7(6.5)	100(93.5)			

表 4 HLA-DRB1\*16表达频率与肝癌高发家族中患肝癌人数的关系  $n(\%)$ 

家族中患肝癌例数	$n$	HLA-DRB1*16		$\chi^2$ 值	$P$ 值	OR(95%CI)
		阳性	阴性			
2-3	93	16(17.2)	77(82.8)	4.401	0.036	0.487(0.247-0.960)
$\geq 4$	107	32(29.9)	75(70.1)			

等和黄爱春等<sup>[20,21]</sup>研究发现HLA-DRB1\*07及13等位基因可能是广西地区原发性肝癌的拮抗基因, HLA-DRB1\*14等位基因可能是易感基因; 韩国学者Jin等<sup>[22]</sup>发现HLA-DRB1\*140101可能存在增加慢性乙型肝炎患者发展成肝癌的潜在风险. 广西是全国肝癌高发区, 且存在明显的肝癌家族聚集现象. 本文选择广西高频率基因HLA-DRB1\*16、低频率基因HLA-DRB1\*08进行研究, 探讨其与肝癌家族聚集性的关系. 实验结果显示HLA-DRB1\*08/16总表达频率为5.8%、19.8%, 进一步证实其为低频率及高频率基因. HLA-DRB1\*08基因在肝癌高发家族成员组及无癌家族成员组的分布频率分别为6.0%、5.5%; HLA-DRB1\*16基因在肝癌高发家族成员组及无癌家族成员组的分布频率分别为24%、15.5%; 经统计学分析HLA-DRB1\*08等位基因在肝癌高发、无癌家族成员组间的分布频率比较无明显差别( $P = 0.830 > 0.05$ ), 而HLA-DRB1\*16等位基因在肝癌高发、无癌家族成员组间的分布频率比较差别具有统计学意义( $P = 0.033 < 0.05$ ), 肝癌家族成员组明显高于无癌家族成员组( $OR = 1.722$ , 95%CI: 1.042-2.844). 将肝癌高发家族成员按家族中患肝癌人数分为2-3例组、4例及以上组, HLA-DRB1\*08等位基因的表达频率在两组中的分别为5.4%、6.5%, HLA-DRB1\*16等位基因在上述两组中的表达频率分别为17.2%、29.9%. 分析结果显示随着高发家族中肝癌患者人数的增加, HLA-DRB1\*08等位基因的表达频率无差别( $P = 0.729 > 0.05$ ), 而 HLA-DRB1\*16等位基因的表达频率明显升高( $P = 0.036 < 0.05$ ,  $OR = 0.487$ , 95%CI: 0.247-0.960). 以上研究结果共同表明, HLA-DRB1\*08等位基因可能与广西肝癌

家族聚集无明显关系, 而HLA-DRB1\*16等位基因可能与广西肝癌家族聚集有关联.

广西壮族自治区具有其独特的民族、地域特点, 本研究认为HLA-DRB1\*16可能与广西肝癌家族聚集有关, 而HLA-DRB1\*08可能与其无关. 然而肝癌家族聚集性相关基因可能并不是由单一位点孤立发挥作用, 可能是多个位点表现出相互协同或拮抗的作用所导致. 后续研究中有必要针对HLA-DRB1等位基因扩大样本量进行更深入的研究.

**致谢:** 感谢万裴琦、韦柯利在本试验中给予的大力帮助.

## 4 参考文献

- 1 骆抗先, 陈金平, 李平. 乙型肝炎基础和临床. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 731-732
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 3 McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 223-243, vii-x [PMID: 21689610 DOI: 10.1016/j.cld.2011.03.006]
- 4 米登海, 罗好曾, 陈学鹏, 张文华, 陈瑞萍. 肝癌遗传模式与危险因素病例-对照研究. *中国公共卫生* 2006; 22: 849-850
- 5 任建松, 乔友林. 原发性肝癌危险因素与预防研究进展. *中国肿瘤* 2008; 17: 293-296
- 6 杨志国, 谢裕安, 匡志鹏, 罗小玲, 张维明, 冷朝晖. 广西扶绥人群GSTM1和GSTT1基因多态性与肝癌易感性关系的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2009; 16: 970-973
- 7 吴继周, 李国坚, 陈务卿, 臧宁, 吴健林, 玉艳红, 陈茂伟, 韦颖华, 万裴琦, 胡蝶飞, 宁秋悦, 贺荣. 广西新发现肝癌高发点的初步流行病学研究. *内科* 2009; 4: 678-680
- 8 潘斌, 李伟毅. HLA多态性与疾病机制关联的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 1157-1160
- 9 Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoim-

- mune hepatitis. *Immunol Rev* 2000; 174: 250-259 [PMID: 10807521]
- 10 潘尚领, 刘承武, 龙桂芳, 袁志刚, 石文, 林伟雄, 陈萍, 陈晶, 陈文成, 周小玲. 广西壮族HLA-DRB1基因的多态性及其与主要周边名族的比较. *中华微生物学和免疫学杂志* 2005; 25: 48-51
- 11 Shi L, Huang XQ, Shi L, Tao YF, Yao YF, Yu L, Lin KQ, Yi W, Sun H, Tokunaga K, Chu JY. HLA polymorphism of the Zhuang population reflects the common HLA characteristics among Zhuang-Dong language-speaking populations. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 428-435 [PMID: 21634035 DOI: 10.1631/jzus.B1000285]
- 12 韦柯利, 陈务卿, 吴继周, 吴健林, 宁秋月, 李红玉. HLA-DRB1/12/15与广西HBV相关性肝病的关系. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2570-2575
- 13 Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 225-235 [PMID: 1357775]
- 14 Bunce M, O'Neill CM, Barnardo MC, Krausa P, Browning MJ, Morris PJ, Welsh KI. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 1995; 46: 355-367 [PMID: 8838344]
- 15 Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Marti D, Kaslow RA, Goedert JJ, Hilgartner M, Strathdee SA, Duggal P, O'Brien SJ, Astemborski J, Carrington M. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 12083-12087 [PMID: 14581545]
- 16 Rees RC, Mian S. Selective MHC expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 374-381 [PMID: 10501850]
- 17 El-Chennawi FA, Auf FA, Metwally SS, Mosaad YM, El-Wahab MA, Tawhid ZE. HLA-class II alleles in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma. *Immunol Invest* 2008; 37: 661-674 [PMID: 18821214 DOI: 10.1080/08820130802111605]
- 18 Donaldson PT, Ho S, Williams R, Johnson PJ. HLA class II alleles in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Liver* 2001; 21: 143-148 [PMID: 11318984]
- 19 陈兰羽, 陈建杰, 章晓鹰. 上海地区汉族人群肝细胞癌与HLA-DRB1等位基因遗传易感性相关的研究. *浙江医学* 2007; 29: 305-306
- 20 罗双艳, 李国坚, 吴健林, 吴继周, 韦颖华, 万裴琦, 黄爱春, 李兰兰. HLA-DRB1及等位基因与原发性肝癌的相关性研究. *中国现代医学杂志* 2010; 20: 2000-2003
- 21 黄爱春, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 韦颖华, 罗双艳, 宁秋悦, 李兰兰. HLA-DRB1\*14和\*15等位基因与肝癌的相关性. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 420-422
- 21 Jin YJ, Shim JH, Chung YH, Kim JA, Choi JG, Park WH, Lee D, Lee YS, Kim SE, Kim SH, Yang SH. Relationship of HLA-DRB1 alleles with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 420-426 [PMID: 22499074 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318239f9cc]

## ■同行评价

本文发现HLA-DRB1\*16等位基因的高检出率与广西肝癌家族聚集有关. 本研究说明肝癌的发生与遗传具有一定关系.

编辑 田滢 电编 鲁亚静

