

人类白细胞抗原-Ⅱ类等位基因多态性与慢性乙型肝炎相关性研究进展

安纪红 李敏 新燕

我国是乙型肝炎高发流行区,成人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)后,有大约5%~10%患者会持续感染、发展而导致慢性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌。感染HBV后临床表现多样性的原因,除病毒本身和环境因素外,宿主的遗传因素可能是影响乙型肝炎发生、发展和预后的重要因素之一^[1,2]。宿主在感染后的不同临床发展过程中,除了与病毒本身的因素有关外,更重要的是不同个体对所发生的免疫反应不同,而后者主要取决于人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)^[3]。MHC是决定机体免疫反应的重要基因群,人类的MHC又称为人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA),是首次发现的与疾病有明确关系的遗传系,为目前已知的最复杂的人类基因复合体。人类白细胞抗原等位基因的多态性是决定宿主免疫应答能力的最重要遗传因素,其差异将影响个体免疫应答的强度^[4]。因此,遗传因素可能是乙型肝炎慢性化的重要原因之一。一般认为,复合体通过基因突变、基因重组或基因转换等机制可导致其基因结构发生变异。某些基因的频率在不同种族之间及同一种族不同个体之间差异很大,基因的这种多态性决定着不同个体对HBV的易感性及乙型肝炎不同转归间的差异。国内外对HLA等位基因多态性和慢性乙型肝炎之间的关系作了较多研究,现将有关进展综述如下。

一、HLA-Ⅱ类基因多态性在慢性乙型肝炎发病机制中的作用

HBV感染机体后,HLA-Ⅱ类分子通过参与机体对HBV的细胞免疫应答而在慢性乙型肝炎的发病过程中起着重要作用。已有研究表明,识别HLA-Ⅱ类分子抗原肽复合物的CD4⁺T细胞在抗HBV感染免疫中起着重要作用。HBV感染后,CD4⁺T淋巴细胞的活化不仅能够促进病毒抗原特异性B淋巴细胞分化产生抗体,而且可分泌促CTL生长与分化的细胞因子,激活CD8⁺T细胞和NK细胞参与对病毒和肿瘤的免疫应答。由于不同的HLA-Ⅱ类分子递呈不同的抗原肽给CD4⁺T细胞,引起不同程度的免疫应答。因此,HLA-Ⅱ基因多态性一方面决定了HLA分子所能递呈病毒抗原肽的基序;另一方面影响T细胞对抗原的识别,使得不同的HLA基因对HBV感染的易感性不同,对同一抗原的免疫应答强度也不同进而导致疾病转归不同,使其成为可能影响HBV感染慢性化的主要因素之一,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2010.03.023

作者单位:010017 呼和浩特市,内蒙古医院感染科(安纪红、李敏);内蒙古医学院基础部免疫教研室(新燕)

通讯作者:安纪红,Email:anjihong123@163.com

正是 T 细胞的这种 HLA 限制性决定了慢性乙型肝炎的发病具有宿主遗传性的差别,这是 HLA 以多态性参与调控对 HBV 免疫应答的重要机制^[5,6]。

二、HBV 感染慢性化与 HLA-Ⅱ类等位基因易感基因

在 HLA-Ⅱ的研究中发现,DRB1 * 0301、DRB1 * 06、DRB1 * 07、DRB1 * 08 等能加速 HBV 感染,其中 HLA-DRB1 * 0701 是与乙型肝炎易感性密切相关的等位基因,在国内外研究最广泛。国外研究侧重于机体对乙肝疫苗的反应性。研究表明,对接种乙肝疫苗无应答或弱应答状态与 HLA-DRB1 * 0701 基因位点有着密切的关系。Höhler 等^[7]认为 HLA-DRB1 * 07 与乙肝疫苗接种后无应答有关。国内更侧重于研究 HLA-DRB1 * 0701 与 HBV 慢性持续感染的相关性,刘建平等^[8]发现此基因位点在 HBV 高复制状态多见。袁俊华等^[9]也表明 HLA-DRB1 * 0701 与 HBV 感染的持续化有关。另外,HLA-DRB * 1301/1302 与 HBV 感染的自发清除有关,这首先由 Thursz 等^[10]对冈比亚人群的研究发现,随后这一结果在韩国^[11]、德国、高加索以及中国^[12]的研究中相继得到证实。体外研究显示 HLA-DR13 个体的 CD4⁺ T 淋巴细胞对乙型肝炎病毒 HBcAg 产生更强的免疫应答,这种现象可能是 HLA-DR13 分子本身具有较强的抗原提呈能力,可能赋予个体较强的抗感染能力。然而,HLA-DR13 在黄种人群中的分布频率比白种人和黑种人都低,这或许是东方人更易患慢性乙型肝炎的原因之一。Amarapurpar 等^[13]对印度西部人群研究发现 DRB1 * 15 和 DRB1 * 11 与慢性 HBV 感染显著相关,而 DRB1 * 13 则与慢性 HBV 感染呈负相关。这可能与研究的样本量,研究对象的地区和种族不同有关。而 Yang 等^[14]对中国北方汉族人的研究还发现 HLA-DRB1 * 03 和 HLA-DRB1 * 07 与慢性 HBV 感染易感性相关。Han 等^[15]应用低分辨率 DNA 分型试剂盒检测上海地区 72 例慢性乙型肝炎患者血清 HLA-DRB1 和 DQB1 基因型结果发现 HLA-DRB1 * 06、DRB1 * 08、DRB1 * 16 等位基因与乙型肝炎慢性化相关。此外,HLA-DRB1 * 10 位点也与中国北方人群 HBV 持续感染相关。

三、HBV 感染慢性化与 HLA-Ⅱ类等位基因拮抗基因

研究发现,DRB1 * 0403、DRB1 * 12、DRB1 * 15 等对 HBV 感染发挥拮抗作用。Thio 等^[16]在白种人中对慢性乙型肝炎感染者和感染 HBV 后成功清除病毒的对照组进行 HLA 等位基因分型发现,HLA-DRB1 * 1302 与病毒清除有关。24 例携带 HLA-DRB1 * 1301-02 基因型者感染 HBV 后有 8 例完全清除病毒,说明这两种基因型对 HBV 感染后慢性化起保护作用。Höhler 等^[7]研究结果显示慢性 HBV 感染者 HLA-DRB1 * 1301-02 检出频率显著低于正常人。DRB1 * 1301-02 基因或与其邻近的连锁不平衡基因能更有效地将 HBV 递呈给 T 效应细胞,激活或介导细胞免疫反应,从而发挥对 HBV 感染的保护作用^[17]。

近来的研究表明,HLA-Ⅱ类分子的 α 链与 β 链在细胞膜表面共同构成一个与抗原肽结合的槽,将其分为 9 个肽结合基序(peptidebinding motifs) P1 ~ P9,而在 P1、P4、P5、P6、P7、P9 均有 HLA-DQA1 * 0301 等位基因参与的肽片段。因此,

HLA-DQA1 * 0301 等位基因出现频率极高,在抗原提呈细胞参与的免疫过程中具有重要意义。HLA-DQA1 * 0301 等位基因产物在肽结合基序中具有不同的多态特异性。因此,HLA-DQA1 * 0301 的多态性能够影响 HLA 分子、抗原、T 细胞受体之间的相互作用,从而控制对外来抗原的免疫应答,可能是 DQA1 * 0301 成为抗性基因的基础。上述研究结果表明,HLA-Ⅱ类等位基因多态性与 HBV 持续感染密切相关。

总之,HLA 复合体作为调节机体免疫应答的重要基因群,与抗-HBV 免疫反应有密切关系,尤其是某些 HLA-Ⅱ类分子可能影响 HBV 感染的慢性化和免疫反应的强弱,进而影响 HBV 感染的临床进程和预后,但是各研究结果不尽相同,这可能与研究的样本量、研究对象的地区和种族、对照组选择的不同以及其他如病毒因素、环境因素等混杂因素的影响有关,就遗传易感因素而言,每个多态性位点并不是孤立的发挥作用,而是存在一定的内在关联,这种关联可表现为协同或拮抗。随着人类基因组计划的推进和分子生物学技术的发展,对 HLA-Ⅱ基因与 HBV 慢性感染相关性研究的深入,将加深对 HBV 慢性感染的发病机制、疾病进展的理解,有助于从宿主角度探索新的诊断、治疗方法,为预防和治疗 HBV 慢性感染提供更为有效的指导策略。

参 考 文 献

- 1 Yeo W, Mo Fk, Chan SL, et al. Hepatitis B viral load predicts survival of HCC patients undergoing systemic chemotherapy. *Hepatology*, 2007, 45:1382-1389.
- 2 Chen Y, Cheng M, Tian Z. Hepatitis B virus down-regulates expressions of MHC class I molecules on hepatoplastoma cell line. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3:373-378.
- 3 Thio CL, Thomas DL, Carrington M. Chronic viral hepatitis and the human genome. *Hepatology*, 2000, 31:819-827.
- 4 Jung MC, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet infect Dis*, 2002, 2:43-50.
- 5 Cao T, Desombere I, Vanlandschoot P, et al. Characterization of HLADR13-restricted CD4(+) T cell epitopes of hepatitis B core antigen associated with self-limited, acute hepatitis B. *J Gen Viro*, 2002, 83:3023-3033.
- 6 Donaldson PT, Baragiotta A, Heneghan MA, et al. HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and amino acids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study. *Hepatology*, 2006, 44:667-674.
- 7 Höhler T, Meyer CU, Notghi A, et al. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell Vbeta repertoire on response to immunization with HBsAg. *Hum Immunol*, 1998, 59:212-218.
- 8 刘建平, 林辉, 宋建勇. 乙型肝炎病毒感染者 HLA-DRB 基因分型及其相关性研究. *第三军医大学学报*, 2000, 22:354-356.
- 9 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.
- 10 Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, et al. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med*, 1995, 332:1065-1069.
- 11 Park MH, Song EY, Ahn C, et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. *Tissue Antigens*, 2003, 62:505-511.
- 12 Lu LP, Li XW, Liu Y, et al. Association of haplotype formed on HLA-DRB1 and HLA-DQA1 alleles with outcomes of hepatitis B virus infection. *Chin J Med Genet*, 2006, 23:427-430.
- 13 Amarapurkar DN, Patel ND, Kankonkar SR. HLA class II genotyping in chronic hepatitis B infection. *J Assoc Physicians India*, 2003, 51:779-781.
- 14 Yang G, Liu J, Han S, et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DRB1 genotyping in Shanxi Han patients in northwestern China. *Tissue Antigens*, 2007, 69:170-175.

- 15 Han YN, Yang JL, Zheng SG, et al. Relationship of human leukocyte antigen class II genes with the susceptibility to hepatitis B virus infection and the response to interferon in HBV-infected patients. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 5721-5724.
- 16 Thio CL, Thomas DL, Karacki P, et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol*, 2003, 77: 12083-12087.
- 17 Hoarau JJ, Festy F, Cesari M, et al. A new splicing acceptor site and poly(A) + sequence signal within DQA1 * 0401 and DQA1 * 0501 mRNA 3' UTR contribute to increase the extraordinary diversity of mRNA isoforms. *Immunogenetics*, 2005, 57: 182-188.

(收稿日期: 2010-03-08)

(本文编辑: 孙荣华)

安纪红, 李敏, 新燕. 人类白细胞抗原-II类等位基因多态性与慢性乙型肝炎相关性研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 341-344.