

中国人群 HLA-DQB1 基因多态性与乙肝肝硬化关联性的 Meta 分析

吴鹏波¹ 谭诗云¹ 张法灿² 梁烈新² 王娟娟¹

(1 武汉大学人民医院消化内科,武汉市 430060;E-mail:wupengbo_5687@qq.com;

2 广西壮族自治区人民医院消化内科,南宁市 530021)

【摘要】 目的 综合评价中国人群 HLA-DQB1 基因多态性与乙肝肝硬化的关联性。**方法** 计算机检索 MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知识资源总库(CNKI)、万方数据库收录的中英文文献,收集有关中国人群 HLA-DQB1 基因多态性与乙肝肝硬化关联性的文献随机对照试验,检索年限为 1996 年 6 月至 2012 年 2 月。根据 NOS 评分系统对纳入文献进行质量评估。采用 Stata11.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入文献共 5 篇。Meta 分析结果表明,HLA-DQB1 *02 可能为乙肝肝硬化的易感性基因($P < 0.05$)。Meta 分析不存在发表偏倚。**结论** HLA-DQB1 *02 基因可能为中国人群乙肝肝硬化的易感性基因。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化;HLA-DQB1;基因多态性;Meta 分析;中国人

【中图分类号】 R 512.6;R 575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2014)02-0162-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2014.02.07

Relationship between HLA-DQB1 Gene Polymorphism and Hepatitis B-Related Liver Cirrhosis in Chinese People: A Meta-Analysis

WU Peng-bo¹, TAN Shi-yun¹, ZHANG Fa-can², LIANG Lie-xin², WANG Juan-juan¹

(1 Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2 Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To assess the relationship between HLA-DQB1 gene polymorphism and hepatitis B-related liver cirrhosis in Chinese people. **Methods** MEDLINE, CBM, CNKI, Wanfang Database were searched for the randomized controlled trials(RCTs), which studied on the relationship between HLA-DQB1 gene polymorphism and hepatitis B-related liver cirrhosis in Chinese people, from June 1996 to February 2012. Newcastle-Ottawa Scale(NOS) was used to evaluate the included studies. Stata 11.0 software was used to conduct a meta-analysis. **Results** A total of 5 trials were analyzed. The meta-analysis suggested that HLA-DQB1 *02 might be significantly associated with the risk of hepatitis B-related liver cirrhosis ($P < 0.05$). There was no publication bias in the meta-analysis. **Conclusion** HLA-DQB1 *02 might be the susceptible gene of hepatitis B-related liver cirrhosis in Chinese people.

【Key words】 Hepatitis B; Liver cirrhosis; HLA-DQB1; Gene polymorphism; Meta-analysis; Chinese

肝硬化是各种慢性肝病的终末期共同病理改变,其中慢性乙型肝炎是肝硬化主要原因之一。在我国每年大概有 1.2 亿乙肝 HBsAg 携带者^[1],但是不同乙型肝炎肝硬化患者病情的临床表现、病情进展以及结局不尽相同,这可能与个体的免疫反应状况,即由个体免疫应答能力所决定^[2-3],同时也提示着个体遗传背景在乙型肝炎后肝硬化的发生发展中起着不容忽视的作用。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是目前已知最复杂的遗传多态性系统。HLA 基因作为个体组织细胞的遗传标志,其编码的

HLA 分子作为调节机体免疫应答的重要基因群与免疫反应有着密切的关系,HLA 基因型的多态性可能与感染后临床结局多样性密切相关^[4]。有学者发现,HLA-DQB1 与丙肝感染以及自身免疫性肝炎紧密相关^[5-8]。近十年来,随着聚合酶链反应/序列特异性引物技术迅速推广,国内学者也开始用该实验方法来研究 HLA-II 类抗原中 DQB1 上各等位基因位点基因型与乙型肝炎肝硬化的相关性,但由于各研究样本量均较小等原因,不同研究得出的结论不尽相同。因此,有必要采用 Meta 分析方法进行综合评价,以明确

作者简介:吴鹏波(1986~),男,硕士,研究方向:肝病基础。

通信作者:谭诗云(1962~),男,博士,教授,主任医师,研究方向:胃镜、肠镜及超声内镜的诊断与治疗,E-mail:tanshiyun@126.com。

我国人群 HLA-DQB1 基因多态性与乙型肝炎肝硬化的关系,为进一步研究提供线索或依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 中文检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国期刊网数据库(CNKI)、万方数据库,检索年限为1996年6月至2012年2月,检索式:“HLA OR 白细胞抗原 and 肝硬化 OR 肝纤维化 and 多态性 OR 突变”;英文检索 MEDLINE 数据库,检索时间为1996年6月至2012年2月,检索式为:“mutation or variant or polymorphism” and “liver cirrhosis OR cirrhosis OR hepatic fibrosis and human leukocyte antigen OR HLA”。文种为中文、英文。

1.2 方法

1.2.1 选择标准:(1)纳入标准:①已经公开发表的有关 HLA-DQB1 基因多态性与乙型肝炎肝硬化的期刊论文或者学位论文;②每篇论文研究类型为病例对照研究,并设立乙型肝炎肝硬化组和健康对照组;③每篇文献中均可以提供每个 HLA-DQB1 基因位点在肝硬化组和健康对照组的等位基因频率;④乙型肝炎肝硬化的诊断依据病理切片或者患者诊断符合2000年第十次全国传染病与寄生虫学术会议修订的诊断标准,排除其他病毒性肝炎、酒精性肝硬化、血吸虫肝病。(2)排除标准:①研究未设立对照组;②无法计算乙型肝炎肝硬化和健康对照组 HLA-DQB1 基因位点等位基因频率;③重复的文献;④其他病因肝硬化与 HLA-DRB1 基因多态性相关性的研究。

1.2.2 资料提取:数据提取包括纳入研究文献的作者、发表年份、研究地点、论文杂志名称、纳入病例和对照组人数、年龄分布以及 HLA-DQB1 基因频率等一般情况。文献检索及数据提取均由两名研究人员独立进行。当两人意见不一致时,由第三名研究人员参与讨论,协商决策。讨论决策的内容主要包括:(1)病例诊断是否明确;(2)病例组是否合并其他消化道疾病;(3)对照组是否合并其他疾病。

1.2.3 文献质量评价:采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)标准^[9]评价纳入各个研究的质量。该评分系统采取星级对3部分进行评价:(1)病例组和对照组研究对象选择;(2)病例组和对照组研究对象的可比性;(3)危险因素的暴露情况。得分>7分(含)的研究为高质量。

1.3 统计学分析 (1)采用 Stata11.0 软件对每个 HLA-DRB1 基因位点全部入选的文献进行异质性检验。采用 χ^2 检验,当 $P>0.05$ 时为异质性不显著,选用固定效应模型(fixed-effect model, FEM)对各研究的效应进行加权合并;当 $P\leq 0.05$ 时为异质性显著,选用随机效应模型(random-effect model, REM)对各研究的效应进行加权合并。估计综合效应采用合并 OR 值及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,对合并 OR 值进行 Z 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义;(2)采用 Stata 软件做漏斗图检测发表偏倚,用线性回归模型(Egger's test)检验倒漏斗图的对称性。若线性回归方程的截距 a 的 95% CI 包括 0, Egger's 检验的 $P>0.05$,可推断漏斗图是对称的,提示无发表偏倚存在,否则存在发表偏倚^[10]。依次排除单个文献后重新进行 Meta 分析,观察合并结果是否改变。

2 结果

2.1 纳入文献 共检索到文献 149 篇。其中英文 22 篇,中文 127 篇。通过阅读标题以及摘要,排除不符合文献 120 篇,剩下其中 29 篇根据纳入标准和排除标准,排除 17 篇无对照组文献以及 7 篇其他肝病文献。最终本研究共纳入文献 5 篇,其中英文 2 篇,中文 3 篇,报告年限为 2005~2009 年。纳入的人群主要分布我国北方城市,而仅含湖北一个南方城市人群。纳入文献中基因分型均采用聚合链反应-序列特异性引物(PCR-SSP)技术。纳入本研究的文献^[11-15]基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的文献基本情况

作者	发表年份	文献质量 (分)	研究地点	杂志名称	对照组(n)		肝硬化组(n)		年龄(岁)
					男	女	男	女	
程元桥	2005	7	湖北	胃肠病学和肝病学杂志	82	26	84	22	26~67
Liu C	2007	8	山东	Int J Immunogenet	30	70	31	63	42~75
熊伍军	2006	7	上海	中华微生物学和免疫学杂志	70	30	53	27	20~61
Liu H	2007	8	大连	Exp Aging Res	41	40	9	11	46~69
潘焕峰	2009	9	吉林	博士学位论文	21	29	20	24	34~62

2.2 异质性分析及模型的选择 本研究中, HLA-DQB1 * 05等位基因的文献研究结果异质性显著 ($P < 0.05$), 采用 REM, 其余等位基因文献研究结果异质性不显著 ($P > 0.05$), 均采用 FEM。见表 2。

2.3 乙型肝炎肝硬化与 HLA-DQB1 基因多态性关系的 Meta 分析结果 HLA-DQB1 * 02 合并效应值具有统计

表 2 中国人群 HLA-DQB1 基因多态性与乙型肝炎肝硬化关联性的 Meta 分析结果

HLA-DQB1	文献数量	异质性 P 值	Z 值	选用模型 F/R	病例组基因频率	对照组位基因频率	OR(95% CI)	合并效应 P 值	Egger test P 值
DQB1 * 02	5	0.67	2.71	FEM	76/1376	68/1756	1.64(1.15, 2.34)	0.01	0.06
DQB1 * 03	5	0.75	0.56	FEM	193/1376	269/1756	0.93(0.75, 1.17)	0.57	0.80
DQB1 * 04	5	0.39	0.24	FEM	36/1376	55/1756	0.95(0.61, 1.48)	0.81	0.62
DQB1 * 05	5	0.03	0.39	REM	155/1376	188/1756	1.11(0.65, 1.95)	0.70	0.33
DQB1 * 06	5	0.55	1.62	FEM	168/1376	246/1756	0.83(0.66, 1.04)	0.11	0.11

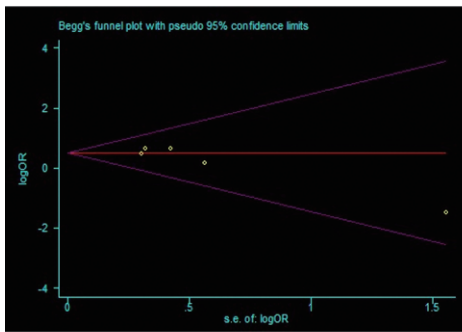


图 1 HLA-DQB1 * 02 Meta 分析森林图

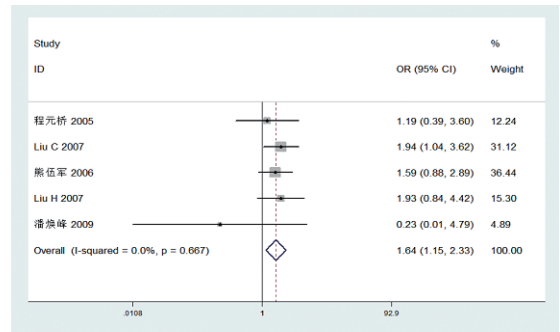


图 2 HLA-DQB1 * 02 Meta 分析漏斗图

HLA-DQB1 * 02基因频率是正常人的 1.64 倍(95% CI 为 1.15 ~ 2.34), HLA-DQB1 * 02 可能为乙型肝炎肝硬化的易感性基因。Secor 等^[18]报告, HLA-DQB1 * 02 不但是日本血吸虫肝硬化的危险基因, 也是自身免疫性肝炎的危险基因。Wawrzynowicz-Syczewska 等^[19]对 129 例慢性乙型肝炎患者进行研究时发现, 慢性丙肝患者的 HLA-DQB1 * 02 基因频率高于正常人群。而 Jiang 等^[20]的研究结果表明, 慢性乙型肝炎患者的 HLA-DQB1 * 02 基因频率低于正常人群, 造成这种差异的原因可能与研究的样本大小以及研究对象地理位置不同有关。

HLA-DQB1 等位基因与乙型肝炎肝硬化相关性研究报道结论不尽相同的可能原因有: (1) 同一种疾病的患者 HLA 等位基因频率具有明显的人种、地区、民族差异; (2) 由于 HLA 同一等位基因存在不同的亚型, 分型的不同也可能会影响结果的一致性; (3) 在实验过程中, 尽管乙型肝炎肝硬化患者和健康人群处于同一个医院, 但是并不能代表他们是源于同一区域, 乙型肝炎肝硬化患者和健康组也可能来自不同民族。

Meta 分析是运用统计学的方法对研究对象相同的多个研究结果予以综合分析的方法, 其可以解决研

3 讨论

HLA 基因位于第 6 号染色体上短臂 9q21.3 区, 其编码的 HLA 分子对 T 细胞介导的细胞免疫反应有限制作用。研究表明机体在感染 HBV 后, HLA-I 类分子将抗原肽递呈给 CD8⁺ 的细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), HLA-II 类分子则将抗原肽递呈给 CD4⁺ T 淋巴细胞, 主要是 Th1 型淋巴细胞^[16]。CD8⁺ CTL 能够直接杀死感染乙型肝炎病毒的肝细胞, 起到清除乙型肝炎病毒的作用。因此, HLA-II 类分子限制性 CD4⁺ Th1 细胞免疫功能直接影响着机体免疫功能的强弱, 最后影响 HBV 感染的种种转归。HLA-DQB1 作为编码 HLA-II 类分子的一类重要基因, 在乙型肝炎病毒感染病程进程中起着重要作用^[17]。国内外关于 HLA-DQB1 基因多态性与乙型肝炎肝硬化相关性的报告结果存在差异, 本文对中国人群 HLA-DQB1 等位基因的多态性与乙型肝炎肝硬化的关系进行了 Meta 分析, 以进一步揭示二者的相关性。

本研究通过 Meta 分析发现, 乙型肝炎患者

研究对象相同的多个研究结果不一致的问题,使得到的结果更可靠和全面^[21]。本文通过对 HLA-DQB1 等位基因的多态性与乙肝肝硬化关系分析发现,HLA-DQB1 * 02可能为乙肝肝硬化的易感性基因。本研究合并国内不同学者的报告,克服了单个研究样本量小的局限性,若想得到更为科学的依据,还需扩大样本量,细分基因型,注意样本量地区分布以开展进一步的研究。

参 考 文 献

[1] 王晓军,张荣珍,胡苑笙,等. 我国病毒性肝炎流行现状研究[J]. 疾病监测,2004,19(8):290-292.

[2] Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection [J]. Lancet Infect Dis,2002,2(1):43-50.

[3] Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis [J]. Antiviral Res,2001,52(2):113-116.

[4] Wang FS. Current status and prospects of study on human genetic alleles association with hepatitis B Virus infection [J]. World J Gastroenterol,2003,9(4):641-644.

[5] Cangussu LO, Teixeira R, Campos EF, et al. HLA class II alleles and chronic hepatitis C virus infection [J]. Scand J Immunol,2011,74(3):282-287.

[6] Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, et al. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America; a meta-analysis [J]. Autoimmun Rev,2009,8(4):325-331.

[7] Yu RB, Hong X, Ding WL, et al. The association between the genetic polymorphism of HLA-DQA1, DQB1, and DRB1 and serum alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C in the Chinese population [J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(9):1394-1402.

[8] Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, et al. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis [J]. J Hepatol,2006,45(6):844-850.

[9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.

[10] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ,1997,315(7109):629-634.

[11] 程元桥,林菊生,梁扩寰,等. DQB 等位基因多态性与乙肝后肝硬化的遗传易感性研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志,2005,14(3):235-238.

[12] Liu C, Cheng B. Association of polymorphisms of human leucocyte antigen-DQA1 and DQB1 alleles with chronic hepatitis B virus infection, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Chinese [J]. Int J Immunogenet, 2007, 34(5):373-378.

[13] 熊伍军,刘菲,刘雁冰,等. 慢性乙型肝炎后肝硬化与 HLA-II 类抗原等位基因相关性研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2006,26(10):904-905.

[14] Liu H, Wang B, Liu D, et al. Molecular genetic studies on relationships among longevity, diseases, and HLA-DRB1/DQB1 allelic polymorphism [J]. Exp Aging Res, 2007, 33(2):123-125.

[15] 潘焕峰. 肝癌患病与 HLA-DRB1、DQB1 基因多态性及其抗原表达的相关性研究 [D]. 吉林大学,2009:36-38.

[16] 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 [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(36):5721-5724.

[17] Danner R, Chaudhari SN, Rosenberger J, et al. Expression of HLA class II molecules in humanized NOD. Rag1KO. IL2RgcKO mice is critical for development and function of human T and B cells [J]. PLoS One, 2011, 6(5):e19826.

[18] Secor WE, del Corral H, dos Reis MG, et al. Association of hepatosplenic schistosomiasis with HLA-DQB1 * 0201 [J]. J Infect Dis, 1996, 174(5):1131-1135.

[19] Wawrzynowicz-Syczewska M, Underhill JA, et al. HLA class II genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland [J]. Liver, 2000, 20(3):234-239.

[20] Jiang YG, Wang YM, Liu TH, et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(10):2221-2225.

[21] 但汉雷,白杨,张亚历,等. Meta 分析方法及其医学科研价值与评价 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2003, 16(2):12-15.

(收稿日期:2013-08-01 修回日期:2013-12-10)

● 《广西医学》杂志为基金论文开设绿色通道、优质优酬

本刊为基金论文开辟绿色通道,修改达到发表要求后1个月内刊出。对国家基金资助课题的论著文稿,每篇支付稿酬800元,省部级基金项目论著文稿每篇支付500元。