

• 论 著 •

广西地区汉族人群 HLA-B15 和 HLA-B40 组抗原多态性研究*

裴永峰, 李恒聪, 黄惠妮

(南宁中心血站/南宁输血医学研究所组织相容性与免疫遗传实验室, 南宁 530007)

摘要:目的 研究广西地区汉族人群 HLA-B15 和 HLA-B40 组抗原的等位基因和特异性的分布情况, 探讨其可能对临床供者选择的影响。方法 采用多聚酶链式反应-基于测序的分型技术(PCR-SBT)对广西地区 1 644 名汉族人进行 HLA-B 基因分型, 采用直接计算法计算每个等位基因的频率, 分析各等位基因的抗原特异性, 将 HLA-B15 和 HLA-B40 组的基因频率和与其他人群比较。结果 1 644 名广西地区汉族人 HLA-B 位点基因频率不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P < 0.05$)。HLA-B15 组共检出 14 个等位基因, 分属 5 种抗原特异性; HLA-B40 组共检出 6 个等位基因, 分属 2 种抗原特异性。结论 广西地区汉族人群 HLA-B15 和 HLA-B40 组抗原多态性比较接近中国南方汉族人群, 但也有广西地区特点。

关键词:人类白细胞抗原; 基因频率; 汉族; 抗原特异性; 基因多态性; 广西

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.002

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)09-1155-06

Preliminary analysis on antigen polymorphism of HLA-B15 and HLA-B40 groups among Han population in Guangxi area*

PEI Yongfeng, LI Hengcong, HUANG Huini

(Histocompatibility and Immune Genetics Laboratory, Nanning Blood Center/Nanning Institute of Transfusion Medicine, Nanning, Guangxi 530007, China)

Abstract: Objective To investigate the allele and specificity distribution situation of HLA-B15 group and HLA-B40 group antigens among Han population in Guangxi area and to explore their possible influence on transplantation donors selection in clinic.

Methods The blood samples of 1 644 Han donors in Guangxi region were performed the HLA-B genotyping by PCR-SBT, the frequencies of each allele were calculated by the direct computing method. The antigen specificity of various alleles were analyzed, then the gene frequencies of HLA-B15 and HLA-B40 groups were compared with those from other populations. **Results** The gene frequency at HLA-B locus in 1 644 Han persons was inconsistent with the Hardy-Weinberg equilibrium($P < 0.05$). Fourteen alleles in HLA-B15 group were detected out, which belonged to 5 kinds of antigen specificity. In the HLA-B40 group, 6 alleles were detected out, which belonged to two kinds of antigen specificity. **Conclusion** The antigen polymorphism of HLA-B15 and HLA-B40 groups among Han population in Guangxi area is close to that in southern Chinese Han populations, but which still keeps its characteristics of Guangxi area.

Key words: HLA; gene frequency; Han population; antigen specificity; gene polymorphism; Guangxi

人类白细胞抗原(HLA)位于人类第 6 号染色体短臂上, 是目前所知人类最复杂、多态性最高的遗传系统, 其中 B 位点的多态性最为复杂, 主要表现在不同人种、民族及地域上 HLA 分布特点的差异, 以及同一 HLA 基因座位有多种不同的等位基因^[1]。HLA 在自我识别和免疫应答中发挥重要作用, 同时在免疫调控过程中也发挥重要作用, 随着分子生物学及 HLA 分型技术的迅速发展, 新的 HLA 等位基因不断地被发现, 截止到 2016 年 11 月, HLA 数据库已正式纳入的 HLA 等位基因共有 15 635 个, 已命名的 HLA-B 位点的等位基因达到 4 459 个^[2]。新基因的抗原特异性鉴定, 以及移植时供受体的抗原特异性检测时, 血清学方法仍然是经典的检测技术。但是由于 HLA 抗血清本身的交叉反应、反应弱等特点, 尤其是 HLA-B15 组内的 B62 和 B75, 以及 HLA-B40 组内的 B60 和 B61, 各抗原之间存在广泛的交叉反应, 据报道错误率高达 10% 左右^[3-4]。因此 HLA-B15 组和 HLA-B40 组等位基因和抗原特异性的准确定型对器官和造血干细胞移植的成功与否有重要意义。本文采用多聚酶链式反应-基于测序的分型技术

(PCR-SBT), 对广西地区汉族人群进行 HLA-B 基因分型, 分析其 HLA-B15 组和 HLA-B40 组抗原的等位基因及抗原特异性的分布特点, 为临床移植供者选择提供一定的基础数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从中国造血干细胞捐献者资料库广西分库 2012—2015 年的造血干细胞捐献者中, 选择籍贯均为广西的汉族人 1 644 名, 且无血缘关系。每人采集血样 5 mL, 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。其中, 年龄 18~50 岁, 平均年龄 29.1 岁, 男性 858 例, 女性 786 例。

1.2 仪器与试剂 3730xl DNA Analyzer(美国 ABI), 9700 型 PCR 扩增仪(美国 ABI), Thermo SCIENTIFIC NANODROP 1000 核酸蛋白测定仪(美国 Gene), 全自动凝胶成像分析系统(英国 Bio-best), 全功能水平电泳系统(美国 Embi Tec), SeCore® Sequencing Kits 测序分型试剂盒 (LOT-B 0000063958, 美国), DNA 提取试剂(QIAamp DNA blood mini kit, 51104, 荷兰), 单通道和八通道移液器(德国 Eppendorf)。

1.3 方法 严格按照试剂说明书提取 DNA, 用核酸蛋白测定仪

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科技研究计划项目(Z2010198); 南宁市科学研究与技术开发计划项目(20103048C-3)。

作者简介: 裴永峰, 男, 助理研究员, 主要从事组织相容性与免疫遗传学研究。

确定 DNA 质量, DNA 浓度为 40~100 ng/μL, 260 nm 波长下的吸光度与 280 nm 波长下的吸光度比值(OD260/OD280)为 1.7~1.9, 并用 0.8% 琼脂糖凝胶电泳检测无 DNA 降解现象。所有实验步骤均严格按试剂操作说明书、利用试剂配套序列分析软件 Utype6.0 进行序列分析。对疑问标本重复上述步骤以验证结果的正确性。

1.4 统计学处理 采用直接计算法计算每个等位基因的频率, 数据用 SPSS19.0 统计软件分析, 2 组间的等位基因频率及抗原特异性比较采用四格表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。HLA-B 位点的 Hardy-Weinberg 平衡检验应用 Arlequin(3.5.2.2) 软件进行^[5]。

2 结 果

2.1 广西地区汉族人群 HLA-B 位点的等位基因分布 1 644 份标本中, 检出 HLA-B 的等位基因 70 种, 其中有 495 份标本检出 HLA-B15 组的 14 种等位基因, 443 份标本检出 HLA-B40 组的 6 种等位基因, 具体见表 1。

2.2 广西地区汉族人群 HLA-B 位点的 Hardy-Weinberg 平衡检验 广西地区汉族人群 HLA-B 位点的 Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示, 样本数为 1 644, 观察值为 0.915 46, 期望值为 0.924 11, HLA-B 位点不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($P=0.007 93$)。

2.3 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组的等位基因和抗原特异性分布 HLA-B15 组共检出 B15 的等位基因 14 种, 分属于 5 种抗原特异性, 等位基因的基因频率最高的 2 种是 B*15:02(10.89%) 和 B*15:01(1.67%); HLA-B40 组共检出 B40 的等位基因 6 种, 分属于 2 种抗原特异性, 等位基因的基因频率最高的 2 种是 B*40:01(12.20%) 和 B*40:02(1.46%)。具体见表 2。

2.4 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组的抗原特异性

的分布 HLA-B15 组的 5 种抗原特异性中, 比例最高的前 2 种分别是 B75 和 B62, 分别占 70.17% 和 22.70%, 占到了检测总数的 92.87%; HLA-B40 组 2 种抗原特异性中, B60 的比例较高, 占到了 84.42%。具体见表 3。

2.5 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组等位基因频率与其他种族、群体的比较 中国南方汉族^[6] 检测到的 10 种等位基因的频率有 9 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 广州人群^[7] 检测到的 16 种等位基因的频率有 4 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 中国台湾人群^[8] 检测到的 16 种等位基因的频率有 9 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 日本人群^[9] 检测到的 10 种等位基因的频率有 9 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 美国黑人^[10] 检测到的 8 种等位基因的频率有 6 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 德国人群^[11] 检测到的 8 种等位基因的频率有 4 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果见表 4。

2.6 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组抗原频率与其他种族、群体的比较 中国南方汉族^[6] 检测到的 6 种抗原特异性的频率有 2 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 广州人群^[7] 检测到的 7 种抗原特异性的频率有 2 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义; 台湾人群^[8] 检测到的 7 种抗原特异性的频率有 6 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 日本人群^[9] 检测到的 6 种抗原特异性的频率有 4 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 美国黑人^[10] 检测到的 4 种抗原特异性的频率全部与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 德国人群^[11] 检测到的 6 种抗原特异性的频率有 5 种与广西汉族存在的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 广西地区汉族人群 HLA-B 位点等位基因分布

等位基因	等位基因数	基因频率	等位基因	等位基因数	基因频率	等位基因	等位基因数	基因频率
07:02	26	0.007 908	27:05	2	0.000 608	48:01	30	0.009 124
07:05	32	0.009 732	27:06	2	0.000 608	48:03	25	0.007 603
08:01	19	0.005 779	27:07	1	0.000 304	49:01	1	0.000 304
13:01	280	0.085 158	35:01	36	0.010 949	50:01	3	0.000 912
13:02	83	0.025 243	35:02	4	0.001 217	51:01	129	0.039 234
14:02	1	0.000 304	35:03	13	0.003 954	51:02	33	0.010 036
15:01	55	0.016 727	35:05	18	0.005 474	51:06	3	0.000 912
15:02	358	0.108 881	37:01	12	0.003 650	51:08	1	0.000 304
15:03	1	0.000 304	38:01	16	0.004 866	51:59	1	0.000 304
15:05	2	0.000 608	38:02	233	0.070 864	52:01	34	0.010 341
15:07	4	0.001 217	39:01	36	0.010 949	54:01	57	0.017 336
15:10	1	0.000 304	39:05	6	0.001 825	55:02	143	0.043 491
15:11	13	0.003 954	39:09	4	0.001 217	55:04	2	0.000 608
15:12	19	0.005 779	39:15	5	0.001 521	55:07	1	0.000 304
15:18	9	0.002 737	40:01	401	0.121 959	56:01	38	0.011 557
15:19	8	0.002 433	40:02	48	0.014 599	56:04	19	0.005 779
15:21	3	0.000 912	40:03	5	0.001 521	56:10	1	0.000 304
15:25	53	0.016 119	40:06	21	0.006 387	57:01	18	0.005 474

续表 1 广西地区汉族人群 HLA-B 位点等位基因分布

等位基因	等位基因数	基因频率	等位基因	等位基因数	基因频率	等位基因	等位基因数	基因频率
15:27	6	0.001 825	40:40	1	0.000 304	58:01	332	0.100 973
15:32	1	0.000 304	40:55	1	0.000 304	59:01	2	0.000 608
18:01	4	0.001 217	44:02	11	0.003 345	67:01	7	0.002 129
18:02	2	0.000 608	44:03	29	0.008 820	81:01	1	0.000 304
27:02	1	0.000 304	45:01	2	0.000 608			
27:04	50	0.015 207	46:01	469	0.142 640			

表 2 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组的等位基因和抗原特异性分布

HLA-B15 组等位基因	抗原特异性	组等位基因数	基因频率	HLA-B40 等位基因	抗原特异性	等位基因数	基因频率
15:01	B62	55	0.016 73	40:01	B60	401	0.121 96
15:02	B75	358	0.108 88	40:02	B61	48	0.014 60
15:03	B72	1	0.000 30	40:03	B61	5	0.001 52
15:05	B62	2	0.000 61	40:06	B61	21	0.006 39
15:07	B62	4	0.001 22	40:40	—	1	0.000 30
15:10	B71	1	0.000 30	40:55	—	1	0.000 30
15:11	B75	13	0.003 95	合计		477	0.145 07
15:12	B76	19	0.005 78				
15:18	B71	9	0.002 74				
15:19	B76	8	0.002 43				
15:21	B75	3	0.000 91				
15:25	B62	53	0.016 12				
15:27	B62	6	0.001 82				
15:32	B62	1	0.000 30				
合计		533	0.162 10				

注:—表示无数据。

表 3 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 HLA-B40 组的抗原特异性的构成比

抗原特异性	HLA-B15			HLA-B40			
	等位基因数	基因频率	构成比(%)	抗原特异性	等位基因数	基因频率	构成比(%)
B62	121	0.036 80	22.70	B60	401	0.121 96	84.42
B71	10	0.003 04	1.88	B61	74	0.022 51	15.58
B72	1	0.000 30	0.19	合计	475	0.144 46	100.00
B75	374	0.113 75	70.17				
B76	27	0.008 21	5.07				
合计	533	0.162 10	100.00				

表 4 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 HLA-B40 组等位基因频率与其他种族、群体的比较

等位基因	广西汉族 (n=1 644)	中国南方汉族 (n=264)	广州 (n=1 691)	中国台湾 (n=46 682)	日本 (n=18 604)	美国黑人 (n=564)	德国 (n=8 904)
15:01	0.016 73	0.045 00 **	0.019 81	0.040 60 **	0.075 85 **	0.011 52	0.079 68 **
15:02	0.108 88	0.073 00 *	0.096 69	0.044 40 **	0.000 31 **	NT	0.000 17 **
15:03	0.000 30	0.002 00	0.000 59	0.000 70	NT	0.049 65 **	0.000 67
15:05	0.000 61	0.002 00	0.000 30	0.000 10	NT	NT	NT
15:07	0.001 22	NT	NT	0.001 70	0.006 52 **	NT	0.000 45

续表 4 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 HLA-B40 组等位基因频率与其他种族、群体的比较

等位基因	广西汉族 (n=1 644)	中国南方汉族 (n=264)	广州 (n=1 691)	中国台湾 (n=46 682)	日本 (n=18 604)	美国黑人 (n=564)	德国 (n=8 904)
15:10	0.000 30	NT	NT	0.000 90	NT	0.02748 **	0.000 39
15:11	0.003 95	0.002 00	0.004 44	0.007 20 *	0.008 81 **	NT	NT
15:12	0.005 78	NT	0.005 91	0.002 80 **	NT	NT	NT
15:18	0.002 74	0.006 00	0.005 32	0.005 80 *	0.015 22 **	0.000 89	0.001 85
15:19	0.002 43	NT	0.000 30 *	NT	NT	NT	NT
15:21	0.000 91	NT	0.000 30	0.000 50	NT	NT	NT
15:25	0.016 12	0.009 00	0.006 80 **	0.001 00 **	NT	0.000 89 **	NT
15:27	0.001 82	0.002 00	0.006 21 **	0.003 7	0.001 09	NT	NT
15:32	0.000 30	NT	NT	NT	NT	NT	NT
40:01	0.121 96	0.144 00	0.137 20	0.181 60 **	0.053 48 **	0.010 64 **	0.047 79 **
40:02	0.014 60	0.015 00	0.017 45	0.020 30 *	0.079 45 **	0.005 32 *	NT
40:03	0.001 52	NT	0.000 59	0.001 1	0.004 07 *	NT	NT
40:06	0.006 39	0.013 00	0.012 42 *	0.016 10 **	0.047 91 **	0.000 89 *	0.000 45 **
40:40	0.000 30	NT	0.000 59	NT	NT	NT	NT
40:55	0.000 30	NT	NT	NT	NT	NT	NT

注:NT 表示未检测;与广西汉族相应等位基因比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 5 广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 HLA-B40 组抗原频率与其他种族、群体的比较

抗原特异性	广西汉族 (n=1 644)	中国南方汉族 (n=264)	广州 (n=1 691)	中国台湾 (n=46 682)	日本 (n=18 604)	美国黑人 (n=564)	德国 (n=8 904)
B60	0.121 96	0.144 00	0.047 79 **	0.181 60 **	0.137 20	0.053 48 **	0.010 64 **
B61	0.022 51	0.028 00	0.030 46 *	0.037 50 **	0.131 43 **	0.006 21 **	0.000 45 **
B62	0.036 80	0.058 00 *	0.033 12	0.047 10 **	0.083 46 **	0.012 41 **	0.080 13 **
B71	0.003 04	0.006 00	0.005 32	0.006 70 *	0.015 22 **	0.028 37 **	0.002 24
B72	0.000 30	0.002 00	0.000 67	0.000 70	0.000 59	NT	0.049 65 **
B75	0.113 75	0.075 00 **	0.101 43	0.052 10 **	0.009 12 **	NT	0.000 17 **
B76	0.008 21	NT	0.006 21	0.002 80 **	NT	NT	NT

注:NT 表示未检测; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

3 讨 论

造血干细胞移植是目前重建机体造血功能和免疫性功能的唯一根治性手段,是治疗危重血液系统疾病的最有效措施。HLA 配型已广泛应用于器官移植和造血干细胞移植中,而造血干细胞移植的存活在很大程度上取决于供者和受者之间的 HLA 型别是否相同^[12]。在世界主要的人群中,HLA-B15 组和 HLA-B40 组都有比较高的抗原频率,但在 2 组内的抗原特异性上,不同人群、民族和种族又具有不同的特点^[13-14]。供者和受者含有 HLA-B15 组和 HLA-B40 组抗原时,2 组抗原等位基因和抗原特异性的准确定型对移植的成败有重要意义。

本研究对广西地区 1 644 名汉族进行 HLA-B 位点基因分型并统计发现,该位点不论是否包含罕见型等位基因(其等位基因个数少于 3 个)时,均不符合 Hardy-Weinberg 平衡检验($P < 0.05$)。这可能是由于广西汉族与其他民族通婚的结果,或者是由广西汉族中存在潜在的人群结构,其原因需要进一步的研究来验证^[15]。

广西地区汉族 HLA-B15 组共检出等位基因 14 种,其属

于 5 种抗原特异性分别是 B62、B71、B72、B75 和 B76。HLA-B40 组共检出等位基因 6 种,其属于 2 种抗原特异性是 B60 和 B61。等位基因 B * 15:02 在广西汉族人口的基因频率达到 10.88%,而在美国黑人中则检测不到该等位基因^[10];等位基因 B * 40:02 在广西汉族人口的基因频率为 1.46%,在德国人群检测不到该等位基因^[11]。广西地区汉族人口 B62 组表现出丰富的多态性,共检测到 6 种等位基因,即 B * 15:01、B * 15:05、B * 15:07、B * 15:25、B * 15:27 和 B * 15:32;B75 组检测到 3 种等位基因,即 B * 15:02、B * 15:11 和 B * 15:21;B61 组检测到 3 种等位基因,即 B * 40:02、B * 40:03 和 B * 40:06。

HLA-B15 组的抗原特异性 B15、B63、B70 和 B77,以及 HLA-B40 组的抗原特异性 B40 和 B21 在广西汉族中均没有发现。据报道,这些抗原特异性在部分地区和民族并不少见,比如抗原特异性 B70 所对应的等位基因 B * 15:09 在撒哈拉以南的非洲黑人的基因频率约为 1.10%^[16],抗原特异性 B63 所对应的等位基因 B * 15:16 在北美黑人的基因频率约为 2.00%^[17],抗原特异性 B40 所对应的等位基因 B * 40:11 在广

东省梅州汉族的基因频率约为 2.00%^[18]。本实验数据相对较少,由于 HLA 等位基因复杂的多态性,这些未发现的抗原特异性是不存在还是因频率太低尚未被发现,该结果是否表现本地区真实的 HLA 等位基因分布情况,需加大样本量进行进一步验证。

广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组等位基因的基因频率与其他种族、群体比较可见,其 HLA-B15 组和 B40 组等位基因多态性,比较接近中国南方汉族和广州人群的分布规律,在一定程度上又具有本地区的特点;广西地区汉族人群 HLA-B15 组和 B40 组抗原特异性的基因频率与其他种族、群体比较,得到类似于等位基因频率比较的结果。这可能是由于广西汉族与中国南方汉族具有相似的地理和历史特征所形成。以前也有研究报道,中国南方汉族与中国南方少数民族有比较密切的关系,这可能是由于历史上南方汉族人群的大量增长后,其与南方少数民族在文化、地理和基因方面的融合导致^[19-20]。

研究也发现,HLA-B15 和 HLA-B40 也可能是疾病的保护因素或危险因素。HLA-B15 可抑制 21-羟基化酶自身抗体阳性的个人进展为自身免疫性爱迪生疾病,为该病发生的保护标志^[21];在英国的类风湿关节炎患者中,HLA-B40 对肺部疾病的发生有遗传易感性,为疾病发生的危险标志^[22];在南印度的人群中,HLA-B40 对 HIV-I 型病毒有遗传易感性,为 HIV-I 型感染发生的危险标志^[23]。目前有许多关于 HLA 和疾病相关性的研究报道,但报道的结果在不同的地区和人群并不完全一致,需要进一步理论和实验来研究。

本文在国内首次初步分析总结了广西地区汉族人群 HLA-B15 和 HLA-B40 组等位基因频率和抗原特异性的特点。广西虽然是壮族人群的集中地,壮族人口约占 33%,但是人口最多的汉族人口约占 58%。故掌握本广西地区汉族人群中 HLA 基因分布情况,将会对确定中国造血干细胞捐献者资料库广西分库的优势 HLA 抗原型别提供帮助,为移植患者寻找匹配的 HLA 供者,改善移植存活具有重要意义。同时也为研究 HLA 与疾病的相关性、配偶选择、法医亲子鉴定和个体识别、输血医学及人类群体遗传学研究等提供了基本数据^[24],具有重要参考意义。

参考文献

- [1] Shao LN, Zhang ST, Yu WJ, et al. HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allele and haplotype frequencies of 14 529 Chinese Han bone marrow donors living in Dalian, China [J]. Int J Immunogenet, 2016, 43(2): 79-85.
- [2] Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (Database issue): D423-D431.
- [3] 冯明亮,马俊,季芸,等. HLA-B40 组等位基因多态性和血清学分型不明确标本分析 [J]. 免疫学杂志, 2002, 18 (3): 215-217.
- [4] 孙倩,陈强,兰炯采. 脐血 HLA-B15 组血清学与 DNA 定型方法的比较研究 [J]. 中国输血杂志, 2002, 15(1): 23-26.
- [5] Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows [J]. Mol Ecol Resour, 2010, 10 (3): 564-567.
- [6] Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, et al. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China [J]. Tissue Antigens, 2007, 70(6): 455-463.
- [7] 丁浩强,叶欣,梁华钦,等. 广州地区献血人群 HLA-A, B, DRB1 高分辨等位基因及单体型多态性的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(9): 810-813.
- [8] Lai MJ, Wen SH, Lin YH, et al. Distributions of human leukocyte antigen-A, -B, and -DRB1 alleles and haplotypes based on 46 915 Taiwanese donors [J]. Hum Immunol, 2010, 71(8): 777-782.
- [9] Ikeda N, Kojima H, Nishikawa M, et al. Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on family study [J]. Tissue Antigens, 2015, 85(4): 252-259.
- [10] Tu B, Mack SJ, Lazaro A, et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies in an African American population [J]. Tissue Antigens, 2007, 69(1): 73-85.
- [11] Schmidt AH, Baier D, Solloch UV, et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning [J]. Hum Immunol, 2009, 70(11): 895-902.
- [12] 苏泽轩,于立新,黄洁夫,等. 现代移植学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 981-982.
- [13] González-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (Database issue): D784-D788.
- [14] He Y, Zhang W, Chen N, et al. HLA-A, -B and -DRB1 allele and haplotype frequencies of 8333 Chinese Han from the Zhejiang province, China [J]. Int J Immunogenet, 2016, 43(2): 86-95.
- [15] Du KM, Ji Y, Xie JH, et al. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies from DNA typing data of 26 266 Chinese bone marrow donors [J]. Hum Immunol, 2007, 68 (10): 854-866.
- [16] Modiano D, Luoni G, Petrarca V, et al. HLA class I in three West African ethnic groups: genetic distances from sub-Saharan and Caucasoid populations [J]. Tissue Antigens, 2001, 57(2): 128-137.
- [17] Gao X, Single RM, Karacki P, et al. Diversity of MICA and linkage disequilibrium with HLA-B in two North American populations [J]. Hum Immunol, 2006, 67(3): 152-158.
- [18] Chen S, Li W, Hu Q, et al. Polymorphism of HLA class I genes in Meizhou Han population of (下转第 1162 页)

生主要受心室壁压力及心肌扩张刺激所致,是心功能损伤的血清学评价指标。

本研究显示 EH 患者血浆 NT-proBNP 水平升高,且浓度随着高血压合并 LVH 的发生而增高,表明血浆 NT-proBNP 可以作为高血压早期诊断的指标。相关性分析结果显示,血浆 NT-proBNP 与 LVMI 呈显著正相关与 E/A 呈明显负相关,提示 EH 伴 LVH 及舒张功能减退时心室壁压力和牵张刺激可引起 NT-proBNP 分泌升高,证明 NT-proBNP 可用于 EH 合并 LVH 的预测指标。有研究显示,在左室收缩功能及心脏结构未出现异常时,高血压患者的左室舒张功能障碍即可出现,随着左室舒张功能减退,由于心室壁压力及心肌牵张刺激导致 proBNP 分泌增多,从而在血液中可检测到较高水平的 NT-proBNP^[5]。因此,在本研究中 LVH 患者左室肥厚者 NT-proBNP 水平较高,NT-proBNP 与 LVMI 和 E/A 有很好的相关性,说明 NT-proBNP 水平是反映 LVH 的指标,可能是 LVMI 过高时心脏的压力负荷升高室壁张力增加而引起 NT-proBNP 分泌增多,预示左室收缩和舒张功能障碍。

还有研究表明,NT-proBNP 水平随着高血压严重程度增加而逐渐升高,并且与 LVMI 呈正相关,与 LVH 关系密切相关^[9-11]。Andrade 等^[12]的研究显示,血 NT-proBNP 水平与心电图相比其对 LVH 的预测具有更准确的价值。再次表明 NT-proBNP 可以预测高血压患者合并 LVH 的发生。本研究与以往报道相符,血浆 NT-proBNP 随着高血压的发展而逐渐升高,并与 LVH 具有相关性。

综上所述,血浆 NT-proBNP 和血清 HCY 与原发性高血压的发生、发展密切相关,同时 NT-proBNP 和 HCY 水平对左室肥厚 LVH 有重要的预测价值,是 LVH 和舒张功能不全的早期监测指标。高血压患者应尽早检测 NT-proBNP 和 HCY 水平,有助于早期监测靶器官损伤,对高血压以及高血压合并 LVH 的早期诊断具有重要意义。

参考文献

- [1] 吴艳,白永怿,张伟丽,等.心电图左室肥厚与脑卒中发病风险及其预后的关系[J].临床心血管病杂志,2010,26(11):850-853.
- [2] 孟颖辉,张玉莲.原发性高血压患者血尿酸水平与颈动脉内-中膜厚度及左室重构的相关性[J].临床心血管病杂志,2010,26(10):743-745.
- [3] Hill CH, Mecham R, Starcher B. Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteine chick model [J]. J Nutr, 2002, 132(8): 2143-2150.
- [4] Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease[J]. J Nutr, 2006, 136(6 Suppl): 1731S-1740S.
- [5] 陈彬,许永志,陈燕红,等.原发性高血压患者血清 HCY, U_{II}, ACE 及 NT-proBNP 的表达变化[J].国际检验医学杂志,2014,35(20):2741-2743.
- [6] Wocial B, Berent H, Kostrubiec M, et al. Homocysteine, adrenergic activity and left ventricular mass in patients with essential hypertension[J]. Blood Press, 2002, 11(4): 201-205.
- [7] 丁跃有,顾水明,郑宏超,等.原发性高血压患者同型半胱氨酸水平与左心室肥厚的关系[J].中华高血压杂志,2012,20(5):481-483.
- [8] 刁杰,夏豪.原发性高血压病人同型半胱氨酸水平与动脉病变及左心室肥厚的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1197-1200.
- [9] 张秋霞,董建新,唐新旺. hs-CRP 和 NT-proBNP 对高血压合并左室肥厚的预测价值[J].国际医药卫生导报,2014,20(11):1502-1505.
- [10] 方光辉,陈启雷,薛盛龙,等.高血压患者血清 NT-proBNP 水平的变化与左室质量指数相关性分析[J].浙江临床医学,2014,16(3):388-389.
- [11] Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide—a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2008, 101(5): 307-315.
- [12] Andrade H, Morillas P, Castillo J, et al. Diagnostic accuracy of NT-proBNP compared with electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy of hypertensive origin[J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64(10): 939-941.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-18)

(上接第 1159 页)

- Guangdong, China[J]. Int J Immunogenet, 2007, 34(2): 131-136.
- [19] Zhao TM, Lee TD. Gm and Km allotypes in 74 Chinese populations: a hypothesis of the origin of the Chinese nation[J]. Hum Genet, 1989, 83(2): 101-110.
- [20] Chu JY, Huang W, Kuang SQ, et al. Genetic relationship of populations in China[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(20): 11763-11768.
- [21] Baker PR, Baschal EE, Fain PR, et al. Dominant suppression of Addison's disease associated with HLA-B15[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 2154-2162.
- [22] Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, et al. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis[J]. Dis Markers, 1992, 9(2): 97-101.
- [23] Selvaraj P, Swaminathan S, Alagarasu K, et al. Association of human leukocyte antigen-A11 with resistance and B40 and Dr2 with susceptibility to HIV-1 infection in South India[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(4): 497-499.
- [24] 卢丽君,左维泽,张万江,等.新等位基因 HLA-DRB1 * 16:36 的鉴定及确认[J].中国实验血液学杂志,2015,23(5):1455-1458.

(收稿日期:2016-10-15 修回日期:2017-01-11)