

综述 •

人类白细胞抗原与 1、2 型糖尿病的关系研究进展

胡默然¹综述, 沈捷^{2,3,△}审校

(1. 南京医科大学第一临床医学院, 南京 211166; 2. 南京医科大学第一附属医院移植免疫与 HLA 检测中心, 南京 210029; 3. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029)

摘要: 糖尿病是遗传与环境因素共同作用于个体所致的代谢性疾病。1、2 型糖尿病的发生均与炎症作用相关, 而人类白细胞抗原(HLA)基因是炎症发生的重要相关及推动基因, 因此 HLA 是糖尿病发生的重要遗传决定因素之一。由于 HLA 基因易感性因地域和人种的不同而异, 因此在发病易感性上各有特点, 据此现就糖尿病与 HLA 基因相关性的研究进展作一综述, 以利于糖尿病的临床诊断及治疗。

关键词: 糖尿病; 人类白细胞抗原; 基因易感性; 地域差异; 人种差异

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.024

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2018)20-2551-05

文献标识码:A

糖尿病是一种以高血糖为主要表现, 以合并多种代谢异常、多种并发症为主要损害的内分泌代谢性疾病, 临床主要分为 1 型糖尿病(T1DM)、2 型糖尿病(T2DM)、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病四大类, 其中 T1DM 和 T2DM、妊娠期糖尿病均存在明显的遗传异质性。一系列研究表明, 糖尿病是一种与遗传有关、在多种环境因素作用下发生的自身免疫性疾病, 体液免疫和细胞免疫均参与其病理过程。

人类主要组织相容性复合体(MHC)又称人类白细胞抗原(HLA)复合体, 位于人第 6 号染色体短臂 6p21.31, 是目前所知最为复杂的调控人体特异性免疫应答和决定疾病易感性个体差异的主要基因系统。HLA-I 类基因在人体细胞的表达范围和抗原提呈功能均与 HLA-II 类基因有明显不同。前者表达于除绒毛外滋养细胞外的所有有核细胞表面, 提呈内源性抗原, 介导 CD8⁺T 细胞的活化; 后者主要表达于巨噬细胞、树突细胞(DC)、成熟 B 细胞及激活的 T 细胞和单核细胞表面, 提呈外源性抗原, 激活 CD4⁺T 细胞。HLA 某些等位基因与特定疾病的关联性不仅与其在特定人种或人群中的频率高低有关, 更与其提呈特定抗原肽的能力及抗原肽的结构复杂性强弱有关。由于 HLA 基因在人群中的分布具有高度多态性, 各等位基因频率分布因不同种族、不同群体而异。因此, HLA 基因易感性也因人种和地域的差异而异。T1DM、T2DM 的发生均与 HLA 有一定关系, 且近年在该领域研究进展较快, 基于 HLA 对糖尿病发生、发展的影响, 结合不同人种、不同地域的患者 HLA 基因特点的对比, 本文就 HLA 位点与糖尿病关联性的研究进展作一综述, 以期分析这些地域患者的遗传学特征及疾病表型的异同提供依据。

2 HLA 特定位点与糖尿病的关系

2.1 与 T1DM 有关的 HLA 基因及单倍体型 中国糖尿病的患病率在过去的几十年里急剧增加, 到目前为止, 约超过 1 亿人受到这种非感染性疾病的影响^[1]。其中 T1DM 是 T 细胞参与的胰岛 β 细胞被破坏的自身免疫性多基因遗传病, β 细胞特异性自身抗体可以作为疾病预测和诊断的特定标志物^[2]。HLA 与 T1DM 的发病密切相关, 其表达对 T1DM 易感性或保护性的影响提示这一免疫过程是抗原驱使的^[3]。目前报道最多的与 T1DM 相关 HLA 位点是 HLA-II 类基因的 DQ 和 DR 位点, 对 HLA-I 类和 HLA-III 类基因报道较少。

2.1.1 HLA-DR 与 T1DM HLA-DR 基因家族包括 1 个 DRA 和 2~5 个 DRB 基因座, 不同个体所携带的 DRB 基因座数目略有差异, 且该位点等位基因频率随地理种族等因素变化。

张娟娟等^[4]通过检索中华医学会系列期刊数据库、CNKI 数据库和中国科技期刊数据库及 PubMed 数据库, 对中国人群 HLA-DR 基因多态性与 T1DM 的相关性进行 meta 分析, 结果显示: DR3、DR4、DRB1*0301 和 DRB1*0405 是 T1DM 的易感基因, 总 OR 值分别为 4.42、2.18、6.04 和 3.21; DR2、DR6、DR15 和 DRB1*1101 是保护性基因, 总 OR 值分别为 0.31、0.50、0.51 和 0.35。此外, 国内多项研究证实, DRB1*0901 也是中国人群易感基因。虽然 meta 分析存在一定的偏倚, 但根据该资料趋势及不足进一步进行临床研究有利于丰富理论和实践。

就其他亚洲人群而言, ROHANA 等^[5]对马来西亚 75 例 T1DM 患者与 162 例健康人群进行对照研究后发现, HLA-DRB1*0301 与 T1DM 的发病呈正相

△ 通信作者, E-mail: shenjie222@126.com。

本文引用格式: 胡默然, 沈捷. 人类白细胞抗原与 1、2 型糖尿病的关系研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(20): 2551-2555.

关,为易感基因。伊朗关于 133 例患者与 100 例健康人群的对照研究显示,HLA-DRB1* 0301 和 DRB1* 0402 是伊朗人群 T1DM 的易感基因;HLA-DRB1* 0701、DRB1* 1101、DRB1* 1301、DRB1* 1401 和 DRB1* 15 是 T1DM 的保护基因,其中等位基因 DRB1* 1301 对 T1DM 的保护作用最强^[6]。

高加索人群中,DRB1* 0301、DRB1* 0401 和 DRB1* 0405 基因与 T1DM 发病风险关系最为密切,且与发病年龄有关^[7],DRB1* 0403 等位基因是高加索人、荷兰人和非西班牙裔白人 T1DM 的保护因子。在阿拉伯人群中,相关研究表明,携带等位基因 DRB1* 0301 和 DRB1* 0405 导致 T1DM 的风险显著增加,DRB1* 0401 和 DRB1* 0402 在阿拉伯人群中也是易感基因,保护性等位基因为 DRB1* 1001、DRB1* 1301、DRB1* 1502 和 DRB1* 1601,这些位点在该人群有较低的异质性,无分布偏倚^[8]。BENSEFFAJ 等^[9]对摩洛哥 76 例 T1DM 患者的研究显示,HLA-DRB1* 03 和 HLA-DRB1* 04 基因频率较对照组显著增高,为其易感基因,而 HLA-DRB1* 15 基因频率则显著下降,有一定保护作用。因摩洛哥大部分为阿拉伯人,故两项研究结果具有较多共性。据 HOWSON 等^[10]对非裔美国人的相关报道发现,HLA-DRB1* 0301 具有最强的易感性,HLA-DRB1* 0302 位点虽然在欧洲人中少见,但在非裔美国人中具有最强的保护性作用。

从以上结果中可发现,HLA-DRB1* 0301 是亚洲人、白种人及黑种人的共同易感基因。此外,不同种族、地域人群与 T1DM 相关的 HLA 等位基因具有较大差异性。

2.1.2 HLA-DQ 与 T1DM HLA-DQ 基因家族包括 2 个 DQA(DQA1、DQA2)和 3 个 DQB(DQB1、DQB2、DQB3)基因座,其中 DQA1 和 DQB1 是功能基因,分别编码 HLA-DQ 的 α 链和 β 链。值得注意的是,DQ β 链的第 57 位氨基酸(非天冬氨酸)和 DQ α 链第 52 位氨基酸(精氨酸)与 T1DM 的发病的密切相关。当 DQ β 链的第 57 位为丙氨酸时则易患 T1DM,若为丝氨酸则为中等或弱易感性,若为天冬氨酸则有一定的保护作用,故而影响了个体对 T1DM 的易感性,且具有人种和区域的广泛性意义。

亚洲人群中,ZHANG 等^[11]通过对 23 例有关中国汉族人群 HLA-DQ 基因多态性与 T1DM 相关性的病例对照研究分析后发现,HLA-DQA1* 0301、DQA1* 0501、DQB1* 0201、DQB1* 0302 是中国人群的易感基因,总 OR 值分别为 2.40、3.15、3.66 和 2.67。HLA-DQA1* 0103、DQA1* 0201、DQA1* 0401、DQB1* 0301、DQB1* 0402、DQB1* 0501、DQB1* 0503、DQB1* 0601 和 DQB1* 0602 为中国人群的保护基因,总 OR 值分别为 0.11、0.45、0.30、

0.38、0.23、0.37、0.25、0.48 和 0.30,说明上述位点分别具有较强的易感性和保护性。此研究的局限性在于 HLA 主要通过 PCR 探针杂交进行测试,但目标并不都是通过测序验证,且不同实验室之间的测试方法不尽相同,这可能导致研究内部的偏倚,在分析时应多关注。ROHANA 等^[5]对马来西亚人群进行研究后发现,DQB1* 0601 与 T1DM 的发病呈负相关,为保护基因。伊朗有关 T1DM 患者 HLA-DQ 基因多态性研究显示,HLA-DQB1 等位基因中,T1DM 易感性最强的位点为 DQB1* 0201 和 DQB1* 0302,保护作用最强的位点为 DQB1* 0603、DQB1* 0601 和 DQB1* 0602^[6]。

高加索人群中,最具糖尿病易感性的基因为 DQB1* 0302,最具保护性基因为 DQB1* 0401;与之相反,DQB1* 0401 在亚洲人群中具有强易感性^[12],可见不同地域间有较大差异性。在摩洛哥人群中,DQB1* 02 和 DQB1* 03 等位基因较对照组频率显著增高;相反地,HLA-DQB1* 06 基因频率显著降低,DQB1* 05 基因频率较对照组也降低一半;虽然 DQB1* 02 和 DQB1* 03 是 T1DM 的易感基因,但 DQB1* 02/DQB1* 06 和 DQB1* 03/DQB1* 06 基因型均对 T1DM 有保护作用,表明 DQB1* 06 等位基因即使与高风险基因组合在一起,其较强的保护作用仍占主导地位^[8]。此外,ALI 等^[13]研究发现,HLA-DQB1* 0302 等位基因出现的频率最高,其次为 HLA-DQB1* 0102,二者均为 T1DM 的易感基因。

分析以上结果可发现,HLA-DQB1* 0302 是亚洲人群及白种人共有的易感基因,而 DQB1* 0601 和 DQB1* 0602 是在亚洲人群及白种人中一致认为的保护性等位基因,表明不同种族、地域的人群存在较大差异性的同时也有一定的共性。

2.1.3 HLA DR-DQ 单倍型与 T1DM HLA 的易感性有时并非由单个基因所决定,而是由多个单基因组合成的单倍型所产生的综合效应。自 1986 年 MIRIAM 等提出 DR 与 T1DM 的相关性是由于 DR 与 DQ 紧密连锁所致的理论以来,各国学者对此进行了大量研究。

亚洲人群中,韩国一项对 11 例暴发 T1DM 病例的研究证实 HLA-DRB1* 0405-HLA-DQB1* 0401 是 T1DM 在韩国人群中暴发的重要遗传危险因素^[14]。有关日本人的研究显示,单倍体 DRB1* 0802-DQB1* 0302 与日本人群发生家族聚集性 T1DM 呈正相关^[15]。LUO 等^[16]有关中国人群 T1DM 的病例对照研究结果显示,中国与高加索人群共有的 T1DM 易感单倍体型为 DRB1* 0301-DQA1* 05-DQB1* 0201 和 DRB1* 0405-DQA1* 03-DQB1* 0302,共有的保护性单倍体型为 DRB1* 1101-DQA1* 05-DQB1* 0301。中国人群特有的保护性单倍体型包括 DRB1* 1401-DQA1* 0101-DQB1* 0502、DRB1* 0803-DQA1* 0103-

DQB1*0601、DRB1*1202-DQA1*0601-DQB1*0301 和 DRB1*0803-DQA1*03-DQB1*0303。特有的易感单倍体型包括 DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0201、DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0303、DRB1*0901-DQA1*05-DQB1*0201、DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303 和 DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401。

高加索人群中,最易感单倍型为 DRB1*0301-DQB1*0201 和 DRB1*0401-DQB1*0302,最具保护性单倍型为 DRB1*1501-DQB1*0602^[17]。一项关于摩洛哥人的研究表明,单倍体型 DRB1*04-DQB1*03 和 DRB1*03-DQB1*02 增加了对 T1DM 的易感性,DRB1*15-DQB1*06 对疾病有预防作用,而 DRB1*13-DQB1*06 不仅对 T1DM 有预防作用,且为摩洛哥人所特有^[8]。突尼斯人 T1DM 的易感性与 DRB1*03-DQB1*02 和 DRB1*0401-DQB1*0302 单倍型呈正相关,这与在摩洛哥人群中发现的结果具有一致性^[8]。单倍型 DRB1*11-DQB1*03、DRB1*07-DQB1*02 和 DRB1*13-DQB1*06 在突尼斯人群中具有保护作用。在阿拉伯地区今突尼斯、阿尔及利亚和摩洛哥所在地区统称为马洛里布地区,突尼斯人群的研究结果既与摩洛哥人有一致性,也有其独特性:在保护性单倍型中缺少 DRB1*15-DQB1*06,而此单倍体型通常在大多数种群中有显著的保护作用^[18]。因此,在分析 HLA 与 T1DM 的关系时需关注其所在地域的独特性。

这些结果说明,在研究 HLA 对 T1DM 的效应时,DR、DQ 各自对 T1DM 的易感性和保护性及 DR-DQ 连锁不平衡均应被考虑进去。DRB1、DQA1 和 DQB1 位点等位基因的特定组合,确定单倍型的风险程度,有助于进行高危人群的鉴定,以便进行早期的诊断和治疗。

2.1.4 HLA-I 类基因与 T1DM 目前关于 HLA-I 类基因与 T1DM 关系的研究报道较少,施云等^[19]在对 330 例 T1DM 患者进行研究后发现,与未患 T1DM 的对照组相比,HLA-A*24、B*08、B*41、B*54、B*58 频率明显升高,A*01、B*07、B*27、B*52、B*57 频率显著下降,HLA-A*24-B*54 单倍型频率明显升高,而且 HLA-A*02 等位基因可能会影响胰岛功能的衰竭速率。MBUNWE 等^[20]对比比利时糖尿病患者进行研究后证实:HLA-I 类等位基因 HLA-A*24 加速了糖尿病的发生、发展,与急性糖尿病发病和早期的 β 细胞破坏有关。另外,此位点和胰岛自身抗体呈负相关^[21-22]。随后,MBUNWE 等^[23]基于登记表上 288 位持续自身抗体阳性的后代或已知患者的兄弟姐妹的相关信息,进一步研究证实,在比利时人群中,HLA-B*18 也是 T1DM 的易感基因,且其风险性与 HLA-DQ2 相关,而 HLA-DQ8 使得 HLA-A*24 的风险性增加。MIKK 等^[24]根据 1764 个芬兰糖尿病患儿及其

父母的相关信息研究发现,HLA-B*3906 可能增加 T1DM 的风险,尤其是当个体携带 DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1*0302 即中度易感的 DR4 单体型时,患 T1DM 的风险更大。

关于 HLA 与 T1DM 发病的相关机制,现有研究指出 HLA 基因影响胰岛自身抗体阳性率。多项关于 T1DM 的研究证实了 HLA 与 GADA、IA-2A、ZnT8A 有关。但整体生物学系统还需要获得关于基因遗传变异改变蛋白质功能从而导致糖尿病的完整描述,才能对疾病诊疗产生意义及具体的致病机制有进一步的认识。

2.2 与 T2DM 有关的 HLA 基因及单倍体型 T2DM 是糖尿病中最常见的类型,严重危害着人类的健康。T2DM 传统上被认为是一种代谢性疾病,存在胰岛素功能缺陷或并发胰岛 β 细胞衰竭。然而,近来的观点认为其与非特异性的炎症息息相关,涉及许多免疫因子和免疫细胞的调节异常,且与之相关的最重要的危险因素就是肥胖^[25]。SHEN 等^[26]通过分析 130 万人的 HLA 与体质质量指数(BMI)的关系后证实 HLA-B、DRB1 和 C 与肥胖密切相关。脂肪细胞可分泌调节许多炎症细胞因子及蛋白质分子(如 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、补体、抵抗素等)的产生及发挥作用,这些因子及蛋白质分子与胰岛素抵抗和 T2DM 密切相关^[27-28],而 HLA 可编码及影响上述细胞因子及蛋白的表达,因此 T2DM 即与 HLA 产生直接关联。

2.2.1 HLA-B 与 T2DM 国内外关于 HLA-B 等位基因与 T2DM 关系性的研究并不多,目前相关的报道如下。CHINNIAH 等^[29]关于南印度人中 334 例 T2DM 患者与 309 位未患 T2DM 的健康人群的对照研究表明,HLA-B*07 等位基因频率显著升高,HLA-B*40、HLA-B*54 和 HLA-B*57 等位基因频率显著降低。夏玲芝等^[30]将 118 例 T2DM 患者进行 HLA-B 等位基因分型以探讨 HLA-B 等位基因多态性与江苏地区汉族人群 T2DM 的相关性时发现,B*1501 和 B*5801 与江苏地区汉族人群的 T2DM 有关,其中 HLA-B*1501 等位基因可能是江苏地区汉族人群 T2DM 的易感基因,HLA-B*5801 则有保护作用,此位点可能与 T2DM 有关的优势抗原肽提呈或与其他功能相关。这些结果表明 HLA I 类基因多态性可能与中国人群 T2DM 有关,提示我国糖尿病研究者应重视对 HLA I 类基因与 T2DM 间关联的研究。

2.2.2 HLA-DR 与 T2DM 目前对 HLA-DR 与 T2DM 关系的研究,主要集中在 DRB1 等位基因上。HLA-DRB1 是经典的 II 类等位基因,在抗原识别、呈递、免疫应答与调控等方面起着重要作用。有研究表明,T2DM 患者胰岛细胞抗体增加与 HLA-DRB1 遗传表型相关,遗传因素和免疫因素促进 β 细胞破坏,意味着 T2DM 存在原发免疫异常^[31],具有胰岛素抵

抗和胰岛功能破坏的双重作用。

CHINNIAH 等^[29]研究还发现,南印度人 T2DM 患者的 HLA-DRB1*04 和 HLA-DRB1*03 基因频率显著增高,HLA-DRB1*10 基因频率显著降低。有关印第安人中 T2DM 患者的研究表明,当人体糖耐量正常时,含有 HLA-DRB1*02 等位基因的个体可分泌相对较多的胰岛素从而降低 T2DM 的风险,因为其可使机体在老化过程中维持自身耐受,避免自身免疫介导所致的胰岛素分泌功能下降、 β 细胞数量破坏或者受早期胰岛素释放的干扰,具有保护作用^[32-33]。AL-DAGHRI 等^[34]的研究证实,维生素 D 受体(VDR)的基因多态性与 HLA-DRB1*04 共同作用显著增加了沙特阿拉伯人群 T2DM 的危险性,且在 T2DM 患者中较常见的 VDR 基因型[VDR rs1544410(BsmI) CT 和 VDR rs731236 (TaqI) AG] 中,产生 IL-12 的 CD14⁺ 细胞显著增加,这可能与其致病机制相关。

谢文等^[35]对湖北汉族 T2DM 患者与 HLA-DRB1 等位基因的相关性的研究表明,DRB1*08 与 DRB1*09 可能是 T2DM 的易感基因,而 DRB1*14 可能是 T2DM 的保护基因。这与国内外许多研究结果并不一致,可能与区域性及地区饮食结构对基因表达的影响有关,同时也进一步说明了 T2DM 遗传的复杂性、人群的倾向性与异质性。

2.2.3 HLA-DQ 与 T2DM CHINNIAH 等^[29]对南印度人群的研究还发现,HLA-DQB1*02 是 T2DM 的易感基因,HLA-DQB1*06 是 T2DM 的保护基因。MA 等^[36]通过研究 310 例汉族 T2DM 患者和 100 例健康对照者发现,HLA-DQA1*0301 和 HLA-DQA1*0501 等位基因是中国汉族 T2DM 的易感基因。姜文锡等^[37]对 73 例新疆维吾尔族 T2DM 患者的研究显示,HLA-DQA1*0104 可能是新疆维吾尔族地区 T2DM 的易感基因。以上研究结果表明了 T2DM 发病过程的复杂性、异质性,不同种族或个体糖尿病之间参与发病的基因种类、数量及突变性质可能有显著差异,且同一种族不同地区的 HLA 也不同。

此外,对照 T1DM、T2DM 的基因型可发现,就中国人而言,HLA-DRB1*0901、HLA-DQA1*0301、HLA-DQA1*0501 既是 T1DM 的易感基因,也是 T2DM 的易感基因,说明 T1DM、T2DM 在免疫机制上有一定的共同基础。

3 结 语

糖尿病是一种异质性的多基因遗传病,其易感性及保护性与 HLA 基因的特定定位点密切相关,尤其对于 T1DM 而言,意义更加重大,且因地区、人种差异而产生不同的影响。目前认为,HLA 主要通过调节胸腺产生 T 调节细胞的数量、参与 T 淋巴细胞识别抗原和与其他免疫细胞的相互作用,达到自身耐受性的形成和维持,影响人体特异性免疫应答,发挥对糖尿

病的易感及保护作用。了解不同地区和人群 HLA 基因的特定定位点和单倍体型对于糖尿病发生的保护性和易感性作用,对临床诊断和治疗具有重要意义。进一步结论性和个别特异性的研究需要更大规模的人群参与,以及更多中心分辨率更高的 HLA 分型及 DR-DQ 连锁分析,以明确 1、2 型糖尿病在不同人种、不同地区各自对应的易感和保护性基因,这样才有助于在基因水平上对 T1DM、T2DM 发病率做出更精确的预测以及采取相应的诊疗措施。

参考文献

- [1] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] CANIVELL S, GOMIS R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5): 403-407.
- [3] GE X, PIGANELLI JD, TSE HM, et al. Modulatory role of DR4- to DQ8-restricted CD4 T-cell responses and type 1 diabetes susceptibility[J]. Diabetes, 2006, 55(12): 3455-3462.
- [4] 张娟娟, 顾卫琼. 中国人群 1 型糖尿病人类白细胞抗原-DR 基因多态性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(12): 889-893.
- [5] ROHANA A G, LOH K C, TIN S K, et al. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 gene polymorphism; in Malay type 1 diabetes mellitus patients and their use for risk prediction [J]. Med J Malaysia, 2011, 66(2): 133-137.
- [6] KIANI J, HAJILOOI M, FURST D, et al. HLA class II susceptibility pattern for type 1 diabetes (T1D) in an Iranian population[J]. Int J Immunogenet, 2015, 42(4): 279-286.
- [7] FELNER E I, KLITZ W, HAM M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus [J]. Pediatr Diabetes, 2005, 6(4): 213-220.
- [8] HAMZEH A R, NAIR P, AL ALI M T. The profile of HLA-DRB1 alleles in Arabs with type 1 diabetes; meta-analyses[J]. HLA, 2016, 87(1): 25-30.
- [9] BENSEFFAJ N, BRICK C, ATOUF O. Human leukocyte antigen (HLA) polymorphism and type 1 diabetes in the Moroccan population[J]. J Biotechnol, 2012, 11(95): 16126-16131.
- [10] HOWSON J M, ROY M S, ZEITELS L, et al. HLA class II gene associations in African American type 1 diabetes reveal a protective HLA-DRB1*03 haplotype[J]. Diabet Med, 2013, 30(6): 710-716.
- [11] ZHANG X M, WANG H Y, LUO Y Y, et al. HLA-DQ, DR allele polymorphism of type 1 diabetes in the Chinese population; a meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(8): 980-986.
- [12] BUTTY V, CAMPBELL C, MATHIS D, et al. Impact

- of diabetes susceptibility loci on progression from pre-diabetes to diabetes in at-risk individuals of the diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1)[J]. *Diabetes*, 2008, 57(9): 2348-2359.
- [13] ALI B, MAHDI W, MAHROUS D, et al. Role of human leucocyte antigen (HLA) class II gene polymorphism in type 1 diabetes mellitus[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 25(2):109-115.
- [14] KWAK S H, KIM Y J, CHAE J, et al. Association of HLA genotype and fulminant type 1 diabetes in Koreans[J]. *Genomics Inform*, 2015, 13(4):126-131.
- [15] INA Y, KAWABATA Y, SAKAMOTO R, et al. Rare human leukocyte antigen genotype in two siblings with type 1 diabetes in a Japanese family clustered with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(6):762-765.
- [16] LUO S, LIN J, XIE Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China study No. 6[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4):1693-1700.
- [17] ATKINSON M A, EISENBARTH G S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment[J]. *Lancet*, 2001, 358(9277):221-229.
- [18] FEKIH M N, MRAD M, OUERTANI H, et al. Association of HLA-DR-DQ polymorphisms with diabetes in Tunisian patients[J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(2):200-204.
- [19] 施云, 沈捷, 顾榕, 等. 1 型糖尿病患者人类白细胞抗原 I 类基因与胰岛功能及胰岛自身抗体的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(7):392-397.
- [20] MBUNWE E, VAN DER AUWERA B J, VERMEULEN I, et al. HLA-A* 24 is an independent predictor of 5-year progression to diabetes in autoantibody-positive first-degree relatives of type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4):1345-1350.
- [21] YE J, LONG A E, PEARSON J A, et al. Attenuated humoral responses in HLA-A* 24-positive individuals at risk of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10):2284-2287.
- [22] LONG AE, GILLESPIE KM, AITKEN RJ, et al. Humoral responses to islet antigen-2 and zinc transporter 8 are attenuated in patients carrying HLA-A* 24 alleles at the onset of type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(6):2067-2071.
- [23] MBUNWE E, VAN B, WEETS I, et al. Antibody-positive first-degree relatives of patients with type 1 diabetes, HLA-A* 24 and HLA-B* 18, but not HLA-B* 39, are predictors of impending diabetes with distinct HLA-DQ interactions[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9):1964-1970.
- [24] MIKK M L, KIVINIEMI M, LAINE A P, et al. The HLA-B* 39 allele increases type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1* 04:04-DQB1* 03:02 and HLA-DRB1* 08-DQB1* 04 class II haplotypes[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(1):65-70.
- [25] ODEGAARD J I, CHAWLA A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(3):a007724.
- [26] SHEN J, GUO T W, WANG T, et al. HLA-B* 07, HLA-DRB1* 07, HLA-DRB1* 12 and HLA-C* 03:02 strongly associate with body mass index: data from 1.3 million healthy Chinese adults[J]. *Diabetes*, 2018, 67(3).
- [27] 张玉领, 陈培, 王季茹, 等. 白介素 6 基因多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(1):16-20.
- [28] MIRZA S, HOSSAIN M, MATHEWS C, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican American: a cross-sectional study[J]. *Cytokine*, 2012, 57(1):136.
- [29] CHINNIAH R, VIJAYAN M, SIVANADHAM R, et al. Association of HLA-A, B, DRB1* and DQB1* alleles and haplotypes in south Indian T2DM patients[J]. *Gene*, 2016, 592(1):200-208.
- [30] 夏灵芝, 曹鹏, 李晓娥, 等. 人类白细胞抗原-B 等位基因多态性与江苏地区汉族人群 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(6):37-44.
- [31] 李蕾, 马杉, 薛元明. 2 型糖尿病患者的细胞免疫功能研究[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(25):5962-5963.
- [32] WILLIAMS R C, MULLER Y L, HANSON R L, et al. HLA-DRB1 reduces the risk of type 2 diabetes mellitus by increased insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(7):1684-1692.
- [33] CHANG D, PIAGGI P, HANSON R L, et al. Use of a high-density protein microarray to identify autoantibodies in subjects with type 2 diabetes mellitus and an HLA background associated with reduced insulin secretion[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143551.
- [34] AL-DAGHRI N, AL-ATTAS O, ALOKAIL M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and HLA DRB1* 04 cosegregation in Saudi type 2 diabetes patients[J]. *J Immunol*, 2012, 188(3):1325-1332.
- [35] 谢文, 夏家安, 李王霞. 湖北汉族 2 型糖尿病患者与 HLA-DRB1 等位基因的相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(3):292-294.
- [36] MA Z, SUN P, GUO G, et al. Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 alleles in type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in the han ethnicity of China[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013(4):310-319.
- [37] 姜文锡, 姜雯娟. 新疆维吾尔族 2 型糖尿病高血压与 HLA-DQA1 等位基因多态性的关系[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(5):28-29.