

HLA-*DP*基因多态性与乙型肝炎重症化的关联性

姚津剑, 余金玲, 里进, 陈曼, 杨红, 宋起龙, 林菊生

■背景资料

HLA-*DP*参与机体免疫反应重要分子, 其基因多态性目前认为参与乙型肝炎病毒感染临床转归。本研究通过分析慢性乙型肝炎不同临床转归rs6457617遗传关联性, 发现rs6457617-CC基因具有明显肝癌易感性, 进一步拓宽了HLA-*DP*遗传易感性区域, 深入了解HLA-*DP*在乙型肝炎临床转归遗传意义。

姚津剑, 海南省人民医院急诊中心 海南省海口市 570000
余金玲, 里进, 陈曼, 杨红, 宋起龙, 林菊生, 华中科技大学医学院附属同济医院肝病研究所 湖北省武汉市 430030
姚津剑, 主治医师, 主要从事肝病及危急重症的研究。
国家重点基础研究发展计划(973项目)基金资助项目, No. 2007CB512900
作者贡献分布: 姚津剑负责课题设计、数据分析及文章撰写; 姚津剑、余金玲、里进、陈曼、杨红及宋起龙从事样本收集及基因组DNA提取; 余金玲、陈曼、杨红及宋起龙完成基因分析; 林菊生全程提供指导与样本收集的协调。
通讯作者: 林菊生, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学医学院附属同济医院肝病研究所。jslin@tjh.tjmu.edu
电话: 027-83662578
收稿日期: 2013-04-20 修回日期: 2013-07-05
接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-08-08

Association of a HLA-*DP* gene polymorphism with progression of HBV infection

Jin-Jian Yao, Jin-Ling Yu, Jin Li, Man Chen, Hong Yang, Qi-Long Song, Ju-Sheng Lin

Jin-Jian Yao, Emergency Center, People's Hospital of Hainan Province, Hainan 570000, Hainan Province, China
Jin-Ling Yu, Jin Li, Man Chen, Hong Yang, Qi-Long Song, Ju-Sheng Lin, Institute of Liver Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (HUST), Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2007CB512900

Correspondence to: Ju-Sheng Lin, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (HUST), 1095 Jiefang Dadao, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. jslin@tjh.tjmu.edu

Received: 2013-04-20 Revised: 2013-07-05

Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-08-08

Abstract

AIM: To explore the association of a HLA-*DP* gene polymorphism (rs6457617) with progression of hepatitis B virus (HBV) infection.

METHODS: A total of 1009 subjects were enrolled in this study, including 234 asymptomatic chronic HBV carriers (ASC), 300 patients with HBV-related liver cirrhosis (LC), 300 patients with HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC), and 175 patients with HBV-related acute liver failure (ALF). The differences in alleles and

genotype between the control (ASC) group and case groups (LC, HCC and ALF) were identified using the Taqman assay.

RESULTS: The frequencies of TT, CT and CC genotypes at the rs6457617 locus were 20%, 49.6% and 30% in the case HCC group, which were statistically different from those in the control group (TT: 26%; CT: 51.2%; CC: 22.6%) ($\chi^2 = 3.94, P = 0.047, OR = 1.49$). The frequency of the C allele differed significantly between the HCC group and ASC group ($\chi^2 = 4.98, P = 0.025, OR = 1.21$). There were no significant differences in allele frequencies and genotype distributions between the LC and ASC groups, and between the ALF and ASC groups.

CONCLUSION: The C allele at the rs6457617 locus is associated with risk of HCC, and the CC genotype confers susceptibility to HCC. The rs6457617 polymorphism might be involved in the development of HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: HLA-*DP*; Polymorphism; Hepatitis B; Genetic susceptibility

Yao JJ, Yu JL, Li J, Chen M, Yang H, Song QL, Lin JS. Association of a HLA-*DP* gene polymorphism with progression of HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(22): 2206-2211 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2206.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i22.2206>

摘要

目的: 探讨HLA-*DP*基因区域中rs6457617多态性位点与乙型肝炎重症化遗传易感性的关系。

方法: 收集武汉地区多家医院慢性乙型肝炎无症状携带者234例、乙型肝炎源性肝硬化者300例、乙型肝炎源性肝癌者300例及乙型肝炎重症患者175例, 共1009例, 应用Taqman基因分析技术, 分析rs6457617位点基因型及等位基因在各组中的分布差异。

结果: 乙型肝炎源性肝癌者中rs6457617位点TT/

■同行评议者
白浪, 副教授, 四川大学华西医院
感染性疾病中心

CT/CC基因型频率分别为20%/49.6%/30%, 与无症状慢性乙型肝炎携带者(26%/51.2%/22.6%)比较, 基因型差异有统计学差异($\chi^2 = 3.94, P = 0.047, OR = 1.49$), 等位基因C/T频率分布频率分别为55.1%和44.8%, 而慢性乙型肝炎携带者C/T频率分别为51.7%和48.2%, 其等位基因频率同样具有明显差异($\chi^2 = 4.98, P = 0.025, OR = 1.21$). 而对比慢性乙型肝炎无症状携带者与乙型肝炎源性肝硬化患者及慢性乙型肝炎无症状携带者与乙型肝炎重型肝炎患者, 在该位点基因型及等位基因分布无统计学差异。

结论: *HLA-DP*(rs6457617)中C等位基因是增加慢性乙型肝炎患者患癌风险, *HLA-DP*(rs6457617)CC基因型是乙型肝炎源性肝癌者易感基因型. *HLA-DP*基因多态性可能参与慢性乙型肝炎患者发展成肝癌的过程。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: *HLA-DP*; 多态性; 乙型肝炎; 遗传易感性

核心提示: *HLA-DP*参与机体免疫反应重要分子, 其遗传背景遗传在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染临床转归中扮演重要作用. 本研究通过分析*HLA-DP*(rs6457617)基因型与乙型肝炎源性肝硬化、乙型肝炎源性肝癌、乙型肝炎重型肝炎遗传易感性, 发现rs6457617-CC与乙型肝炎源性肝癌遗传相关。

姚津剑, 余金玲, 里进, 陈曼, 杨红, 宋起龙, 林菊生. *HLA-DP*基因多态性与乙型肝炎重症化的关联性. 世界华人消化杂志 2013; 21(22): 2206-2211 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2206.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i22.2206>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一个全球公共卫生安全问题, 严重危害人类健康. 全球约有20亿人曾感染过HBV, 其中3.5-4亿例为慢性HBV感染^[1]. 慢性乙型肝炎患者存在机体免疫力和病毒因素相互作用, 在临床表现为病情是反复的动态过程和临床转归的多样化^[2,3]. 慢性乙型肝炎患者可以终生病毒携带不发病, 部分患者可以进展为乙型肝炎源性肝硬化、乙型肝炎源性肝癌、乙型肝炎重型肝炎. 研究发现不仅病毒因素在慢性乙型肝炎进展过程中起作用, 同时宿主的基因遗传易感性也参与乙型肝炎慢性化和乙型肝炎源性肝硬化、乙型肝炎源性肝癌、乙型肝炎重型肝炎这样复杂疾病的发展过程^[4,5].

*HLA-DP*分子是MHC 类抗原, 为人类的主

要组织相容性复合体中一种蛋白质/肽抗原受体, *HLA-DP*在抗原提呈和免疫应答中发挥着重要作用, *HLA-DP*分子在宿主清除HBV过程中导致肝组织免疫炎症损伤, 提示*HLA-DP*基因型可能在HBV感染的慢性化和临床过程中扮演重要角色^[6,7].

鉴于*HLA-DP*基因多态性与慢性乙型肝炎的感染密切相关, 本研究进一步探讨*HLA-DP*基因多态位点rs6457617与乙型肝炎重症化表型(乙型肝炎源性肝癌、乙型肝炎源性肝硬化、乙型肝炎重型肝炎)遗传易感性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-06/2009-07在武汉地区, 同济医院、协和医院和武汉中医院按标准(表1)进行样本收集慢性乙型肝炎无症状携带组、乙型肝炎源性肝硬化组、乙型肝炎源性肝癌组和乙型肝炎重型肝炎组病例外周血样本, 共搜集乙型肝炎相关不同临床转归患者外周血样本共1009例, 其中乙型肝炎重型肝炎175例、乙型肝炎源性肝癌300例、乙型肝炎源性肝硬化300例、慢性乙型肝炎无症状携带者234例。

1.2 方法

1.2.1 位点的遴选: 本研究选取位点rs6457617, 位于*HLA-DP*下游和*HLA-DQA2*及*HLA-DQB1*基因之间区域, rs6457617位于6号染色体正链32771829等位基因, 等位基因C/T(C<T)。

1.2.2 全基因组DNA提取: 全基因组DNA提取, 采用Tiangen全基因组提取试剂盒(天根生化科技有限公司, 北京)按说明书进行提取基因组DNA, 应用Nanodrop1000进行DNA进行定量, 确保DNA纯度 $A_{260/280}$ 在1.6-1.8之间。

1.2.3 基因分析: 订购rs6457617位点Taqman genotyping assays(applied biosystems, ABI)C_30051540_30探针, 其基因分型的探针中C等位基因探针为CATATGCACAGATCTTTGTTAGTCA[C-VIC]ATCTGCTCATGGACTCAACAAACAG与T等位基因探针为ATATGCACAGATCTTTGTTAGTCA[T-FAM]ATCTGCTCATGGACTCAACAAACAG。

统计学处理 以慢性乙型肝炎无症状携带者为对照组, 分别与乙型肝炎源性肝硬化组、乙型肝炎源性肝癌组和乙型肝炎重型肝炎组比较, 比较组间等位基因频率及基因型频率, 进行 χ^2 检验. 将主要等位基因作为对照等位基因, 应用3种不同的遗传模型对遗传易感性进行发掘, 分别计算 χ^2 值、OR值以及95%CI可信区间. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■研发前沿

本文分析*HLA-DP*-rs6457617基因多态性在慢性乙型肝炎感染遗传意义, 拓宽了*HLA-DP*遗传背景在慢性乙型肝炎感染转归的意义, 亟待研究的问题主要是对已发现的阳性位点进行多中心验证, 并进一步探讨其多态性位点与生物学功能的关系。

■创新盘点

本研究的重点是研究的样本覆盖了慢性乙型肝炎不同的临床转归为分析对象,更加全面的认识HLA-DP(rs6457617)位在慢性乙型肝炎重症倾向的遗传易感性。

表 1 慢性乙型肝炎无症状携带组、乙型肝炎后肝硬化组、乙型肝炎相关性肝癌组和乙型肝炎重型肝炎组的诊断标准

慢性乙型肝炎无症状携带组

1. 既往有乙型肝炎病史或HBsAg和anti-HBc阳性持续至少6 mo;
2. 排除其他嗜肝性病毒的感染;
3. 肝功能指标正常值,既往无因乙型肝炎住院病史,在随访的过程中无乙型肝炎相关症状
4. 无肝硬化和肝癌的临床证据和影像学证据
5. 年龄在35岁以上

乙型肝炎源性肝硬化

1. 既往有乙型肝炎病史或HBsAg和anti-HBc阳性持续至少6 mo;
2. anti-HCV和HIV阴性;
3. 有肝硬化的临床证据:胃食管静脉曲张或有出血、腹水;
4. 影像学(B超、CT、MIR)证实无肝占位病变

乙型肝炎源性肝癌

1. 既往有乙型肝炎病史或HBsAg和anti-HBc阳性持续至少6 mo;
2. 组织活检证明有肝癌;或AFP上升且影像学检查(超声或CT或MRI)提示肝癌

乙型肝炎重型肝炎

1. 既往有乙型肝炎病史或HBsAg和anti-HBc阳性持续至少6 mo;
2. 凝血国际化标准比值INR>1.5,胆红素大于正常值上限10倍. B超提示无硬化,肝癌和药物性肝损伤、酗酒、遗传代谢性疾病;
3. 排除合并其他嗜肝病毒和HIV感染.同时排除Wilson、Budd-Chiari综合征;
4. 影像学提示无肝硬化肝癌;
5. 病程<12 wk

HBsAg: 乙肝表面抗原; HIV: 艾滋病; HCV: 丙型肝炎病毒; CT: 计算机断层成像; MRI: 磁共振成像。

表 2 样本流行病学特征

	n	年龄 (岁)	男性 n(%)	吸烟			饮酒		
				(从不 从前 现在)	(从不 从前 现在)				
慢性乙型肝炎无症状携带者	234	47.8 ± 7.9	156(66.6)						
乙型肝炎源性肝硬化	300	46.5 ± 10.1	248(82.6)	185	67	48	193	73	34
乙型肝炎源性肝癌	300	47.0 ± 10.0	268(89.3)	175	69	56	207	54	38
乙型肝炎重型肝炎	175	38.6 ± 11.3	154(88.0)	122	19	34	132	22	21

2 结果

2.1 流行病学特征 通过拟定的标准进行样本收集,发现样本中急性肝功能衰竭患者中,患者年龄38.6岁 ± 11.3岁,较肝硬化及肝癌发病年龄较早,而肝硬化患者的发病年龄46.5岁 ± 10.1岁与肝癌发病年龄47.0岁 ± 10.0岁无明显差别.与其他相关研究相同,男性在乙型肝炎重型肝炎占比例为88%、乙型肝炎源性肝硬化占82.6%、乙型肝炎源性肝癌占89%.男性为乙型肝炎重症化的独立危险因素(表2).

2.2 rs6457617中亚洲人群分布的频率 在亚裔人群中rs6457617等位基因及基因型分布(表3),CC基因型在中国北京人群中频率最高,而C等位基因在中国北京人及丹佛中国裔较高.

2.3 rs6457617基因分析结果 设置反应的条件如下,

2 × Taqman genotyping master mix(ABI)2.5 μL, 20 × SNP genotyping assay mix(ABI)0.25 μL, 模板DNA 2.25 μL. PCR反应条件95 10 min, 95 变性15 s, 60 延长90 s. 共40个循环,完成后读取荧光信号完成基因分型(图1).

2.4 rs6457617与乙型肝炎重症化遗传易感性 对比慢性乙型肝炎无症状携带者与各病例组中rs6457617等位基因及基因型频率的差异,发现rs6457617在显性遗传模型(dominant model)中CC基因型与乙型肝炎源性肝细胞癌明显相关性($\chi^2 = 3.94, P = 0.047, OR = 1.49$)(表4). C等位基因是慢性乙型肝炎发展成肝癌的易感性基因($\chi^2 = 4.98, P = 0.025, OR = 1.21$)(表5).同时分析慢性乙型肝炎无症状携带与乙型肝炎源性肝硬化和慢性乙型肝炎无症状携带与乙型肝炎重型肝炎的

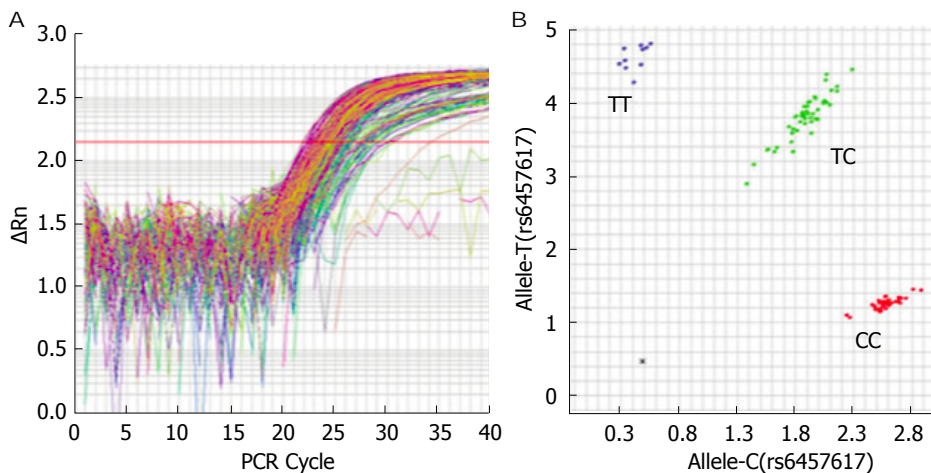


图 1 rs6457617位点Taqman基因分型图. A: PCR基因扩增图; B: 基因分型图, 蓝色为TT基因型; 红色为CC基因型; 绿色为TC基因型.

应用要点
 本研究结果将应用于慢性乙型肝炎高危人群进行遗传背景筛查, 同时对HLA-DP(rs6457617)功能学研究及治疗靶点开发, 将有利于本研究结果进一步应用.

表 3 亚洲人群分布的rs6457617位点基因型及等位基因频率 (hapmap)

人群	Genotype - CC	Genotype - CT	Genotype - TT	Allele C	Allele - T
中国北京人群	0.241	0.460	0.299	0.471	0.529
丹佛中国裔	0.138	0.578	0.284	0.427	0.573
日本人群	0.150	0.469	0.381	0.385	0.615

表 4 各组中rs6457617基因型频率

	基因型(n)			P_{dominant} 值	OR(95%CI)
	TT	TC	CC		
慢性乙型肝炎无症状携带者	61	120	53		
乙型肝炎源性肝硬化	69	155	76	0.472	1.16[0.76 - 1.77]
乙型肝炎源性肝癌	60	149	91	0.047	1.49[0.99 - 2.25]
乙型重型肝炎	55	89	31	0.221	0.74[0.43 - 1.23]

表 5 各组中rs6457617等位基因频率

	等位基因(n)		P 值	OR[95%CI]
	T	C		
慢性乙型肝炎无症状携带者	242	226		
乙型肝炎源性肝硬化	293	307	0.231	1.12[0.87 - 1.44]
乙型肝炎源性肝癌	269	331	0.025	1.21[1.03 - 1.69]
乙型重型肝炎	199	151	0.143	1.23[0.92 - 1.64]

遗传相关性, 未发现明显的遗传易感性.

3 讨论

HBV感染的结局在很大程度上取决于个体的对于病毒的免疫过程. 免疫反应不同进而出现不同的临床过程和表型(慢性乙型肝炎无症状携带组、乙型肝炎源性肝硬化组、乙型肝炎源性肝

癌组和乙型重型肝炎组), 其中乙型肝炎源性肝硬化和乙型重型肝炎死亡率高^[8,9].

现有的研究提示宿主的免疫遗传背景在乙型肝炎重症化过程中起着重要作用^[10-12]. HLA是迄今所知最复杂、多态性最高的免疫相关遗传系统^[13,14], 在人类的免疫应答反应中起着十分重要的作用. HLA- 类基因分为经典HLA-DP、



■同行评价

本文对临床上的一个很重要的问题进行研究,收集了大量的乙型肝炎不同临床进展资料,数据真实可靠,结论可靠,具有一定的指导意义。

-DQ、-DR和非经典的HLA-DM、-DO两类。HLA-DP由组成2个亚基, DP α 和DP β 的抗原。 α 链和 β 链的远膜区有一个抗原结合槽(antigen binding cleft),因此可以推测HLA-DP基因的多态性可导致了抗原结合槽的构象、结合及递呈抗原肽给T细胞的效率不同,从而影响着HBV感染的慢性化和免疫反应的强弱,免疫反应强弱影响肝细胞损害的范围及程度,因而其多态性明显影响着HBV感染后的免疫应答过程中的个体差异^[15-17]。

目前国内外大量研究表明HLA-DRB1、HLA-DQB1基因区域的某些多态性位点与个体更易导致感染HBV慢性化。Kamatani等在全基因组关联分析联合阳性位点的跨地域的多中心验证发现亚洲人群中,HLA-DP(rs3077、rs9277535)位点的变异与慢性乙型肝炎感染密切相关^[6,7],其遗传易感性在后续的样本验证中得到了证实。也发现HLA-DP/DQ区域多态性位点与肝细胞癌具有相关性^[18,19]。由于rs6457617位于HLA-DP下游,推测其功能可能是通过调节HLA-DP转录后的修饰改变其功能,从而影响慢性乙型肝炎患者成癌风险。

本研究中在研究设计阶段,对研究对象选择条件严加限制,确保被研究对象间基因型与表型(genotype-phenotype)有直接关系,主要通过控制了病例和对照的年龄范围,在人群筛选上选择了祖籍湖北地区人群,其中主要的研究对象来自湖北地区,气候因素、饮食、文化及生活习俗均相近,调研相关流行病学资料来看,健康人群的吸烟率和饮酒率较相似,生活习惯也较接近,排除了已知的混杂因素,在流行病学调查的材料统计分析中可以看到,吸烟和饮酒在是与否的频率分布上没有显著的差异,由于本研究选用对照为慢性无症状乙型肝炎患者,该群体可能是在一个特定的人群,具有特定遗传背景,因而在遗传背景可能存在不平衡的可能,不能单用hardy-Weinberg检验分析对照组是否来源同一群体。该不研究不足地方未完成多中心的验证,未来对于HLA-DP乙型肝炎重症化易感性位点和疾病表型的机制研究将有利于全方位的阐述其功能在慢性乙型肝炎临床转归的意义。为评估慢性乙型肝炎患者的预后提供理论依据,并为开辟新的治疗方法提供可能的作用靶点。

4 参考文献

- Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B--new goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359: 2488-2491 [PMID: 19052131 DOI: 10.1056/NEJMe0808185]

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539 [PMID: 17256718 DOI: 10.1002/hep.21513]
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
- Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009; 41: 591-595 [PMID: 19349983 DOI: 10.1038/ng.348]
- Guo X, Zhang Y, Li J, Ma J, Wei Z, Tan W, O'Brien SJ. Strong influence of human leukocyte antigen (HLA)-DP gene variants on development of persistent chronic hepatitis B virus carriers in the Han Chinese population. *Hepatology* 2011; 53: 422-428 [PMID: 21274863 DOI: 10.1002/hep.24048]
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432]
- Liu C, Wang YM, Fan K. Epidemiological and clinical features of hepatitis B virus related liver failure in China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3054-3059 [PMID: 21799653 DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3054]
- Deng G, Zhou G, Zhang R, Zhai Y, Zhao W, Yan Z, Deng C, Yuan X, Xu B, Dong X, Zhang X, Zhang X, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2008; 134: 716-726 [PMID: 18325387 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.044]
- Dong X, Zhou G, Zhai Y, Zhang H, Yang H, Zhi L, Zhang X, Chu J, He F. Association of DLC1 gene polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese hepatitis B virus carriers. *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 265-270 [PMID: 19766077 DOI: 10.1016/j.canep.2009.08.011]
- Lei RX, Shi H, Peng XM, Zhu YH, Cheng J, Chen GH. Influence of a single nucleotide polymorphism in the P1 promoter of the furin gene on transcription activity and hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 50: 763-771 [PMID: 19492430 DOI: 10.1002/hep.23062]
- [2nd International Cancer Symposium. Beijing, 18-20 May 1990]. *Internist (Berl)* 1990; 31: 1-16 [PMID: 1976607]
- de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC, Miretti MM, Green T, Marchini J, Ke X, Monsuur AJ, Whittaker P, Delgado M, Morrison J, Richardson A, Walsh EC, Gao X, Galver L, Hart J, Hafler DA, Pericak-Vance M, Todd JA, Daly MJ, Trowsdale J, Wijmenga C, Vyse TJ, Beck S, Murray SS, Carrington M, Gregory S, Deloukas P, Rioux JD. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet* 2006; 38: 1166-1172 [PMID: 16998491 DOI: 10.1038/ng1885]

- 15 Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 145 [PMID: 21172035 DOI: 10.1186/1471-230X-10-145]
- 16 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. *Int J Immunogenet* 2007; 34: 373-378 [PMID: 17845309 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2007.00702.x]
- 17 Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978-988 [PMID: 15057902 DOI: 10.1002/hep.20142]
- 18 Hu L, Zhai X, Liu J, Chu M, Pan S, Jiang J, Zhang Y, Wang H, Chen J, Shen H, Hu Z. Genetic variants in human leukocyte antigen/DP-DQ influence both hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma development. *Hepatology* 2012; 55: 1426-1431 [PMID: 22105689 DOI: 10.1002/hep.24799]
- 19 Jiang DK, Sun J, Cao G, Liu Y, Lin D, Gao YZ, Ren WH, Long XD, Zhang H, Ma XP, Wang Z, Jiang W, Chen TY, Gao Y, Sun LD, Long JR, Huang HX, Wang D, Yu H, Zhang P, Tang LS, Peng B, Cai H, Liu TT, Zhou P, Liu F, Lin X, Tao S, Wan B, Sai-Yin HX, Qin LX, Yin J, Liu L, Wu C, Pei Y, Zhou YF, Zhai Y, Lu PX, Tan A, Zuo XB, Fan J, Chang J, Gu X, Wang NJ, Li Y, Liu YK, Zhai K, Zhang H, Hu Z, Liu J, Yi Q, Xiang Y, Shi R, Ding Q, Zheng W, Shu XO, Mo Z, Shugart YY, Zhang XJ, Zhou G, Shen H, Zheng SL, Xu J, Yu L. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2013; 45: 72-75 [PMID: 23242368 DOI: 10.1038/ng.2483]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)

