中医体质和 HBV 感染结局的关联及其与人类白细胞抗原-DQA1 基因多态性的关系

荀运浩 施军平 过建春 石伟珍 刘长灵

摘要 目的 观察中医体质类型与浙江地区汉族人群乙型肝炎病毒(HBV)感染不同临床状态及人类白细胞抗原(HLA)DQA1 基因多态性的关系,探讨中医体质因素在慢性乙型肝炎发病中的作用。**方法** 临床收集慢性乙型肝炎(CHB, 120 例)、慢性 HBV 携带者(ASC, 60 例)、自限性 HBV 感染者(RHBS, 60 例)3 组患者,前两组诊断均经肝活检证实。以王琦体质分类判定中医体质类型;聚合酶链反应序列特异性引物(PCR-SSP)法检测 HLA-DQA1 基因型,比较组间体质类型分布的差异及组间基因频率的差异。**结果** (1) CHB 组阴虚质、痰湿质的分布频率(20.0%、12.5%)显著高于 RHBS 组(6.7%、1.7%),平和质的分布频率(11.7%)显著低于 RHBS 组(31.7%),差异均有统计学意义(OR = 3.500, 95% CI: 1.16 - 10.60; OR = 8.400, 95% CI: 1.09 - 65.42; OR = 0.161, 95% CI: 0.076 - 0.34; 均 $P < 0.05$);(2) CHB 组湿热质的分布频率(24.2%)显著高于 ASC 组(6.7%, $P < 0.05$, OR = 4.462, 95% CI: 1.49 - 13.36),平和质的分布频率(11.7%)显著低于 ASC 组(45.0%, $P < 0.01$, OR = 0.285, 95% CI: 0.13 - 0.62);(3) HLA-DQA1 * 0201 在 CHB 组的分布频率(38.3%)显著高于 RHBS 组(5.8%, $P < 0.01$, OR = 10.04, 95% CI: 4.48 - 22.48);HLA-DQA1 * 0102 的分布频率(9.6%)显著低于 RHBS 组(36.7%, $P < 0.01$, OR = 0.183, 95% CI: 0.10 - 0.32);(4) HLA-DQA1 * 0201 在 CHB 组的分布频率(38.3%)显著高于 ASC 组(7.5%, $P < 0.01$, OR = 7.667, 95% CI: 3.7 - 15.87);HLA-DQA1 * 0102 的分布频率(20%)显著低于 ASC 组(9.6%, $P < 0.01$, OR = 0.424, 95% CI: 0.23 - 0.79)。**结论** 中医体质因素和 HLA-DQA1 基因多态性均可影响 HBV 感染的临床结局,但其间关系需进一步研究明确。

关键词 乙型肝炎;病毒性;中医体质;人类白细胞抗原;基因多态性

Association of Chinese Medicine Constitution and Human Leukocyte Antigen-DQA1 Gene Polymorphism with Outcomes of Hepatitis B Virus Infection XUN Yun-hao, SHI Jun-ping, GUO Jian-chun, et al *The Sixth People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou (310014)*

ABSTRACT Objective To observe the Chinese medicine constitution types and human leukocyte antigen (HLA)-DQA1 gene polymorphism in patients with hepatitis B (HB) virus infection in Chinese Han population of Zhejiang Province, for exploring the roles of constitution factor in pathogenesis of HB. **Methods** A total of 240 subjects, including 120 biopsy-proven chronic HB (CHB), 60 HB asymptomatic carrier (ASC) and 60 resolved from HBV infection spontaneously (RHBS) were studied. Their Chinese medicine constitution type was judged by Wangqi's classification, and their genotype of HLA-DQA1 was detected by polymerase chain reaction sequence specific primer for comparing the difference between groups in distribution frequency (DF) of constitution types and genes. **Results** (1) As compared with the RHBS group, DF of yin-deficiency constitution and phlegm-dampness constitution in the CHB group was significant higher (20.0% *vs* 6.7% and 12.5% *vs* 1.7%), and that of placid constitution was significant lower (11.7% *vs* 31.7%), showing statistical significance between groups (OR = 3.5, 95% CI: 1.16 - 10.60; OR = 8.4, 95% CI: 1.09 - 65.42; OR = 0.161, 95% CI: 0.076 - 0.34; all $P < 0.05$). (2) As compared with the ASC group, DF of damp-heat constitution was significant higher (24.2% *vs* 6.7%, $P < 0.05$, OR = 4.462, 95% CI: 1.49 - 13.36), and that of placid constitution was significant lower (11.7% *vs* 45.0%, $P < 0.01$, OR = 0.285, 95% CI: 0.13 - 0.62) in the CHB group. (3) As com-

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2007 CB199)

作者单位:杭州市第六人民医院(杭州 310014)

通讯作者:过建春,Tel:0571 - 85463986, E-mail:guojianchun1961@126.com

万方数据

pared with RHBS group, DF of HLA-DQA1 * 0201 allele in CHB group was significant higher (38.3% *vs* 5.8%, $P<0.01$, OR = 10.04, 95% CI: 4.48 - 22.48); and that of HLA-DQA1 * 0102 allele was significant lower (9.6% *vs* 36.7%, $P<0.01$, OR = 0.183, 95% CI: 0.10 - 0.32). (4) As compared with ASC group, DF of HLA-DQA1 * 0201 allele in CHB group was significant higher (38.3% *vs* 7.5%, $P<0.01$, OR = 7.667, 95% CI: 3.7 - 15.87), and that of HLA-DQA1 * 0102 allele was significant lower (20.0% *vs* 9.6%, $P<0.01$, OR = 0.424, 95% CI: 0.23 - 0.79). **Conclusion** Both Chinese medicine constitution and HLA-DQA1 gene polymorphism show connection with the outcomes of HB virus infection in Chinese Han population, but the real association between them is required for further study.

KEYWORDS hepatitis B; viral; Chinese medicine constitution type; human leukocyte antigen; polymorphism of gene

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染一直是我国人民健康的严重威胁,但成人感染 HBV 后绝大多数可以清除病毒,仅 5% ~10% 的人会持续感染并发展为慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化及肝细胞癌(HCC)等不同程度的慢性肝病,病毒本身及环境因素不能完全解释这些差异,宿主遗传因素可能是影响 HBV 感染临床结局的重要因素之一[1]。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)决定着机体的排斥反应,并与免疫应答和免疫调节有关,可能参与免疫应答的遗传控制,编码 HLA-Ⅱ类分子的基因具有明显的多态性,是研究 HLA 与 HBV 感染结局关联的理想候选基因,目前国内外有关该领域的研究正成为揭示慢性 HBV 感染发生发展宿主因素的热点[2]。

中医体质学是从中医角度揭示宿主个体遗传特征的重要手段[3],但目前少有与慢性 HBV 感染结局关系的文献报道。基于此,我们观察了中医体质类型与 HBV 感染不同临床状态的关系,同时结合 HLA-DQA1 基因多态性探讨中医体质因素在 CHB 发病中的作用,并期望部分揭示这种体质差异存在的分子生物学基础,进而为调整病理体质防治慢性 HBV 感染及其进展提供理论依据。

资料与方法

1　诊断及排除标准　慢性 HBV 携带者(ASC)、CHB 诊断符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》和 2000 年西安肝病会议相关标准[4,5];自限性 HBV 感染者(resolved from HBV infection spontaneously, RHBS)诊断参照文献[2]。排除标准:(1)年龄 <18 岁或 >60 岁;(2)合并有心、脑、肾、血液系统等脏器功能严重损伤者及精神病患者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并自身免疫性肝病、酒精性肝病或肝豆状核变性等其他特异病因引起的慢性肝病;(5)经组织学或影像检查确认已进展至肝硬化;(6)容易引起"证"、"质"混淆而影响体质类型判断的临床症状明显的 ASC 和 CHB 患者。

2　中医体质学分型标准　参考王琦[6]中医体质最新分类制定。因特禀质主要指先天性疾病,在 HBV 感染疾病中无实际意义,取消该类型划分,分平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质和气郁质 8 型进行研究。具体标准详参考文献[6]。

3　临床资料　所有病例来自我院 2007 年 7 月—2008 年 11 月住院及门诊患者。选择临床诊断为 ASC、CHB 和 RHBS 患者作为研究对象。其中 CHB 组 120 例,男 82 例,女 38 例;年龄 19 ~59 岁,平均(37.00 ±10.68)岁;ASC 组 60 例,男 40 例,女 20 例;年龄 18 ~59 岁,平均(36.27 ±10.22)岁;RHBS 组 60 例,男 38 例,女 22 例;年龄 19 ~58 岁,平均(36.86 ±11.07)岁。3 组间年龄及性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4　方法

4.1　体质类型判断　对每例患者从形体特征、常见表现、心理特征、发病倾向及对外界环境适应能力等 5 个方面进行综合判断,舌脉象由 3 个主治中医师以上职称研究人员互看决定,有分歧时以差额原则确定;原则上避免兼夹体质类型的出现,确难判断时报请课题组负责人重新进行辨别,最后归属于其主要表现类型。

4.2　标本收集　所有入组者静脉采血 10 mL,5 mL 分离血清,用于 HBV 标志物及肝功能的检测;另 5 mL EDTA 抗凝 -70℃保存全血,集中进行 DNA 提取和 HLA-DQA1 基因型的测定。

4.3　主要试剂　(1)琼脂糖凝胶(Shanghai Yito Bio-instrument company ltd);(2)TaqDNA 聚合酶(上海生物工程技术服务有限公司);(3)PCR-mix[天根生化科技(北京)有限公司];(4)引物合成(上海英骏生物技术有限公司);(5)DL2000 DNAmarker(大连宝生物工程有限公司)。

万方数据

4.4 PCR-SSP 法检测 HLA-DQA1 基因型 设计 11 对特异性引物,应用序列特异性引物 - 聚合酶链反应(polymerase chain reaction sequence specific primer, PCR-SSP)方法鉴定 HLA-DQA1 基因型[7]。

5 统计学方法 实验结果采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理。组间比较采用单因素方差分析;组间频率的比较采用 χ^2 检验,记录 P 值、OR 值、95% CI。以 Bonferroni 法校正 P 值(Pc) < 0.05 为统计学显著性的检验水准(Pc 值为 P 值乘以 HLA-DQA1 实际检出等位基因数的个数)。

结 果

1 体质类型在 CHB 组、RHBS 组间分布频率比较(表 1) 在病例收集过程中发现气郁质患者很少(仅 CHB 组 2 例),为便于统计学处理,我们剔除了气郁质,并按时间顺序入组 2 例其他体质患者。CHB 组阴虚质、痰湿质的分布频率显著高于 RHBS 组(P < 0.05),平和质的分布频率显著低于 RHBS 组(P < 0.01)。其他体质类型在两组间差异无统计学意义。

2 体质类型在 CHB 组、ASC 组间分布频率比较(表 2) CHB 组湿热质的分布频率显著高于 ASC 组,平和质的分布频率显著低于 ASC 组(P < 0.05);与 ASC 组比较,CHB 组阴虚质、瘀血质有增多趋势,阳虚质有减少趋势,但差异均无统计学意义。

3 HLA-DQA1 基因型在 CHB 组、RHBS 组间分布频率比较(表 3) HLA-DQA1 * 0102、0103 在 CHB 组的分布频率为 9.6%、8.3%,显著低于 RHBS 组的分布频率(36.7%、15.8%,P < 0.01,OR = 0.183,95% CI:0.10 - 0.32;P < 0.05,OR = 0.48,95% CI:0.25 - 0.95);DQA1 * 0201 在 CHB 组的分布频率(38.3%)显著高于 RHBS 组(5.8%,P < 0.01, OR = 10.04, 95% CI:4.48 - 22.48)。但 DQA1 * 0103 校正后的 Pc 值 > 0.05,因而失去显著性。

4 HLA-DQA1 基因型在 CHB 组、ASC 组间分布频率比较(表 4) DQA1 * 0201 在 CHB 组的分布频率(38.3%)显著高于 ASC 组(7.5%,P < 0.01,OR = 7.667,95% CI:3.7 - 15.87);DQA1 * 0102、0103 在 ASC组的分布频率为20.0%、16.7%,显著高于CHB

表 1 体质类型在 CHB 组、RHBS 组间分布频率比较

组别	例数	体质类型[例(%)]						
		平和质	湿热质	阴虚质	痰湿质	阳虚质	气虚质	瘀血质
CHB	120	14(11.7)	29(24.2)	24(20.0)	15(12.5)	10(8.3)	14(11.7)	14(11.7)
RHBS	60	19(31.7)	19(31.7)	4(6.7)	1(1.7)	7(11.7)	3(5.0)	7(11.7)
χ^2 值		10.686	1.151	F	F	0.520	F	0.000
P 值		0.001	0.283	0.028⊙	0.023⊙	0.471	0.184⊙	1.000
OR 值		0.285	0.688	3.500	8.429	0.688	2.509	1.000
95% CI		0.13 - 0.62	0.35 - 1.37	1.16 - 10.60	1.09 - 65.42	0.25 - 1.91	0.69 - 9.10	0.38 - 2.63

注:⊙为 Fisher 精确概率法测得的 P 值,下表同

表 2 体质类型在 CHB 组、ASC 组间分布频率比较

组别	例数	体质类型[例(%)]						
		平和质	湿热质	阴虚质	痰湿质	阳虚质	气虚质	瘀血质
CHB	120	14(11.7)	29(24.2)	24(20.0)	15(12.5)	10(8.3)	14(11.7)	14(11.7)
ASC	60	27(45.0)	4(6.7)	8(13.3)	3(5.0)	8(13.3)	8(13.3)	2(3.3)
χ^2 值		25.268	F	1.216	F	1.111	0.917	F
P 值		0.000	0.004⊙	0.270	0.186⊙	0.292	0.104	0.182
OR 值		0.161	4.462	1.625	2.714	0.591	0.748	0.858
95% CI		0.076 - 0.34	1.49 - 13.36	0.68 - 3.87	0.75 - 9.78	0.22 - 1.59	0.56 - 1.90	0.34 - 2.18

表 3 HLA-DQA1 基因型在 CHB、RHBS 组分布频率比较

组别	例数	HLA-DQA1[例(%)]							
		0101	0102	0103	0104	0201	0301	0501	0601
CHB	120	11(4.6)	23(9.6)	20(8.3)	22(9.2)	92(38.3)	27(11.3)	37(15.4)	8(3.3)
RHBS	60	2(1.7)	44(36.7)	19(15.8)	6(5.0)	7(5.8)	21(17.5)	18(15.0)	3(2.5)
χ^2		F	38.74	4.659	1.936	42.382	2.70	0.011	F
P		0.234⊙	0.000	0.031	0.164	0.00	0.100	0.917	0.665⊙
OR 值		2.834	0.183	0.48	1.92	10.04	0.598	1.03	1.345
95% CI		0.62 - 13	0.10 - 0.32	0.25 - 0.95	0.76 - 4.87	4.48 - 22.48	0.32 - 1.11	0.56 - 1.90	0.35 - 5.16

万方数据

表 4　HLA-DQA1 基因型在 CHB、ASC 组分布频率比较

组别	例数	HLA-DQA1[例(%)]							
		0101	0102	0103	0104	0201	0301	0501	0601
CHB	120	11(4.6)	23(9.6)	20(8.3)	22(9.2)	92(38.3)	27(11.3)	37(15.4)	8(3.3)
ASC	60	3(2.5)	24(20.0)	20(16.7)	12(10.0)	9(7.5)	20(16.7)	23(19.2)	9(7.5)
χ^2		F	7.647	5.625	0.065	37.680	2.068	0.810	3.087
P		0.401⊙	0.006	0.018	0.799	0.000	0.150	0.368	0.079
OR 值		1.873	0.424	0.455	0.908	7.667	0.634	0.769	0.425
95% CI		0.51 - 6.85	0.23 - 0.79	0.23 - 0.88	0.44 - 1.90	3.70 - 15.87	0.34 - 1.18	0.43 - 1.37	0.16 - 1.13

表 5　不同体质类型患者 HLA-DQA1 基因型分布频率比较　[例(%)]

HLA-DQA1 基因型	平和质 (62 例)	湿热质 (51 例)	阴虚质 (36 例)	阳虚质 (25 例)	痰湿质 (18 例)	气虚质 (19 例)	瘀血质 (29 例)
0101	2(1.6)	4(3.9)	2(2.8)	2(4.0)	2(5.6)	1(2.6)	3(5.2)
0102	33(26.6)	9(8.8)	9(12.5)	4(8.0)	10(27.8)	3(7.9)	15(25.9)
0103	7(5.6)	21(20.6)	9(12.5)	13(26)	5(13.9)	4(10.5)	9(15.5)
0104	18(14.5)	11(10.8)	11(15.3)	6(12.0)	2(5.6)	11(28.9)	6(10.3)
0201	14(11.3)	12(11.8)	5(6.9)	10(20.0)	5(13.9)	6(15.8)	12(20.7)
0301	21(16.9)	23(22.5)	6(8.3)	8(16.0)	4(11.1)	3(7.9)	5(8.6)
0501	19(15.3)	15(14.7)	25(34.7)	4(8.0)	7(19.4)	6(15.8)	6(10.3)
0601	10(8.1)	7(6.9)	5(6.9)	3(6.0)	1(2.8)	4(10.5)	2(3.4)

组的分布频率(9.6%、8.3%),差异有统计学意义($P<0.01$, OR = 0.424, 95% CI: 0.23 - 0.79; $P<0.05$, OR = 0.455, 95% CI: 0.23 - 0.88)。但 DQA1 * 0103 校正后的 $Pc>0.05$,因而差异无统计学意义。

5　不同体质类型患者 HLA-DQA1 基因型的分布频率比较(表 5)　受样本量限制,对 3 组患者体质类型及 HLA-DQA1 基因型分布频率的关联及其差异不能进行有意义的比较,仅对不同体质类型患者 HLA-DQA1 基因型的分布频率行统计描述。在本研究中阴虚质人群 HLA-DQA1 * 0501 的分布频率(34.7%)显著高于其他等位基因;湿热质人群 HLA-DQA1 * 0103 和 0301 的分布频率(20.0%、22.5%)显著高于其他等位基因;平和质和痰湿质人群 HLA-DQA1 * 0102 的分布频率(26.6%、27.8%)也显著增高。

讨　论

中医体质与 HBV 感染的关系已有初步研究。符小艳等[8]以《内经》太阴、少阴、太阳、少阳、阴阳平和体质分类为依据,将无症状 CHB 分为 5 种类型进行治疗收效良好,提示体质类型与 CHB 的发病和预后关系密切,根据体质偏颇进行治疗对无证可辨者帮助更大。但不少观点限于理论探讨,所用体质分类标准可操作性差。比较不同分类标准后,我们认为王琦体质最新分类系统涵盖人群范围广、代表性好,因此采用该标准作为体质分类依据,同时为避免"证"与"体质"的混淆,选择临床诊断为 ASC 和 CHB 同时症状轻微即基本相当于"无证可辨"者进行研究。

结果 8 种基本体质类型在 CHB、ASC 和 RHBS 3 组人群均有出现,组间年龄、性别构成差异无统计学意义,反映人群代表性和可比性好。与当初设想不同,本研究少见气郁质者,或许能反过来说明我们辨识的是体质而非证。与 RHBS 和 ASC 比较,CHB 代表了 HBV 感染后疾病将逐步进展的一种临床状态,可用作 HBV 感染结局的比较研究,因而我们重点研究了 CHB 人群的体质特征。本研究结果提示,阴虚和痰湿质人群感染 HBV 后易发展为 CHB,平和质人群则易呈自限性经过;对于已感染 HBV 的人群而言,湿热质者较易或较早发生肝组织炎症而导致疾病进展,平和质者则长期保持病毒携带状态,阴虚质、瘀血质者也倾向于出现不良结局,阳虚质者亦更多保持病毒携带状态。这些结果可为我们从中医体质学角度把握 HBV 感染的转归特点提供一定依据。

目前有关 HLA-Ⅱ类基因多态性与 HBV 感染结局的研究集中于 DR、DQ 亚区[9]。既往研究显示,HLA-DRB1 * 1301 与美国白种人、非洲冈比亚居民的 RHBS 相关,DRB1 * 0201 可增加高加索人 HBV 慢性持续感染的风险[10-12]。骆峻等[13]对 HLA-DRB1 基因多态性与中国 CHB 人群关系行 Meta 分析认为,DRB1 * 03 和 DRB1 * 08 可能为 CHB 的易感性基因型(OR = 2.44、1.57),DRB1 * 13 和 DRB1 * 15 可能有保护作用(OR = 0.40、0.64)。HLA-DQ 与 HBV 感染结局的研究相对较少。陈冬梅等[2]研究发现汉族人群 DQA1 * 0102 在 CHB 组的分布频率显著低于 RHBS 组,调整性别、年龄等混杂因素影响的非条件 Logistic 回归分析显示,与 DQA1 其他等位基因相比,携带 DQA1 * 0102 的个体发生 CHB 的风险降低。卢亮平等[14]对中国北方汉族人群的研究结果与本结果相同,RHBS 者 DQA1 * 0102 频率显著高于 ASC 和 CHB 患者。Liu C[15]自山

万方数据

东汉族人群得出的结果提示,DQA1 * 0102 对 CHB 疾病可延缓进展。蒋业贵等[16]的研究则提示携带 DQA1 * 0301 (以及 DRB1 * 1101/1104)的个体感染 HBV 后易出现自限性清除。但这些结果尚不足以揭示宿主遗传因素的全貌。

我们对 HLA-DQA1 的分型共检出 0101、0102、0103、0104、0201、0301、0501、0601 等 8 种基因型,未见 0302 和 0401 两个北京汉族人群常见的基因型,而与重庆汉族人群的结果类似[2,16],提示同种族不同地区人群 DQA1 存在一定的基因多态,对来自不同地区的资料需汇总比较始能得出可靠结论。不同转归患者的比较表明,HLA-DQA1 * 0201 可能增加浙江汉族人群活动性乙型肝炎发生的风险,携带 DQA1 * 0102 的人群感染 HBV 后则可能更容易清除病毒,或者即使病毒不能清除也可能倾向于长期的病毒携带状态。这一结果与北方汉族人群得出的结论基本相同,但与 Meng XQ 等[17]对浙江汉族人群的研究结果(DQ9、DR9 与 HBV 感染慢性化相关)及蒋业贵等[16]的结果不同,其差异可能与样本量大小、基因分型方法以及研究对象的选择、对照组的设置等有关。考虑到正常人群一旦感染 HBV 后也可出现不同临床结局,不能说是真正意义上的对照,因此本研究未设正常对照,而是选择 RHBS 和 ASC 者,比选择从未感染 HBV 的正常人群作为对照更有说服力,经肝活检确认 CHB 也能避免临床诊断 ASC 而病理学有活动炎症者错误进入 ASC 组影响统计学分析,所以尽管样本量尚嫌不足,严格的病例选择和科学的对照组设置能保证我们结果的可靠。综合相关研究结果,我们认为,HLA-DQA1 * 0102 可能对中国汉族人群 HBV 感染的结局有一定保护作用。

参 考 文 献

[1] 刘萱,贾继东. 乙型肝炎病毒感染的自然病程[J]. 中华传染病杂志, 2006,14(3):210-211.
Liu X, Jia JD. The natural history of hepatitis B virus infection [J]. Chin J Infectious Dis, 2006,14(3):210-211.

[2] 陈冬梅,高冀荣,都特,等. HLA-DQA1 基因多态性与感染结局相关[J]. 基础医学与临床, 2006,26(5): 494-498.
Chen DM, Gao JR, Du T, et al. Association between HLA-DQA1 gene polymorphism and the outcomes of hepatitis B infection[J]. Basic Clin Med,2006,26(5): 494-498.

[3] 李剑松,俞剑虹,李博,等. 阴虚体质系统性红斑狼疮患者 HSP70 基因多态性研究[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7):20-21.
Li JS, Yu JH, Li B, et al. The HSP70 gene polymorphism of systemic lupus erythematosus patients with Yin-deficiency constitution [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2007, 29(7):20-21.

[4] 中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华内科杂志, 2006,45(2):162-170.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases. The guideline of prevention and treatment for chronic hpatitis B[J]. Chin J Intern Med, 2006,45(2):162-170.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000,8:324-329.
Chinese Society of Infectious Diseases & Parasitic Diseases. National program for prevention and treatment of viral hepatitis[J]. Chin J Hepatol, 2000,8(6):324-329.

[6] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报, 2005,28(4):1-8.
Wang Q. Classification and diagnosis basis of nine basic constitutions in Chinese medicine[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2005,28(4):1-8.

[7] Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours[J]. Tissue Antigens, 1993,41(3):119-134.

[8] 符小艳,张永蓉. 体质的五态分型应用于无症状乙型肝炎的治疗体会[J]. 四川中医, 2004,22(2):12-13.
Fu XY, Zhang YR. Application of five bodily forms theory for asymptomatic HBV carriers[J]. Sichuan J Tradit Chin Med,2004,22(2):12-13.

[9] 刘春涛,程宝泉. HLA-Ⅱ类基因多态性与慢性乙型肝炎病毒感染关系的研究进展[J]. 国外医学内科学分册, 2006,33(3):110-113.
Liu CT, Cheng BQ. Progression of the association between HLA class Ⅱ genes polymorphism and HBV chronic infection[J]. Foreign Med Sci(Section Internal Med), 2006,33(3):110-113.

[10] Hohler T, Genken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1 * 1302 protect against chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 1997, 26(3):503-507.

[11] Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, et al. Association between an MHC class Ⅱ allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia[J]. N Engl J Med, 1995,332(16):1065-1069.

[12] 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]. J Virol, 2003, 77(22):12083-12087.

[13] 骆峻,金安娜,吴旭东,等. 中国人群 HLA-DRB1 基因多态性与慢性乙型肝炎关系的 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(31): 3050-3054.
Luo J, Jin AN, Wu XD, et al. Meta-analysis on the relationship between HLA-DRB1 gene polymorphism and chronic hepatitis B in Chinese population[J]. World Chin J Digestol, 2006;14(31): 3050-3054.

[14] Lu LP, Liu Y, Li XW, et al. Association of polymorphisms of human leucocyte antigen-DRB1 and -DQA1 allele with outcomes of hepatitis B virus infection in Han population of north China[J]. Acta Acad Med Sin, 2006, 28(2):134-142.

[15] 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.

[16] 蒋业贵,王宇明,刘同华. HLA-Ⅱ类基因多态性与乙型肝炎转归的相关性[J]. 免疫学杂志, 2006,22(4): 416-422.
Jiang YG, Wang YM, Liu TH. Association between the polymorphism of HLA class II gene and the outcome of HBV infection[J]. Immunol J, 2006,22(4): 416-422.

[17] Meng XQ, Chen HG, Ma YL, et al. Influence of HLA class II molecules on the outcome of hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1383-1390.

(收稿:2009-07-27 修回:2009-11-15)

万方数据