

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者阴虚体质、HLA-DQA1 基因多态性及 Peg-IFN α 治疗应答的相关性

过建春¹ 邓小梅² 武 静¹ 荀运浩¹ 黄潇潇¹ 王薇薇¹ 石伟珍¹

摘要 **目的** 观察中医阴虚体质与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者聚乙二醇干扰素 α (Peg-IFN α)治疗应答及人类白细胞抗原(HLA)DQA1 基因多态性的关系,探讨中医体质因素在干扰素治疗应答中的作用。**方法** 收集行 Peg-IFN α 治疗的 120 例 HBeAg 阳性 CHB 患者资料,通过体质分类判定中医体质类型后分为阴虚质组(59 例)和非阴虚质组(61 例)。两组均应用 Peg-IFN α -2b (1.0 μ g/kg 体重)或 Peg-IFN α -2a (180 μ g)皮下注射,每周 1 次;6 个月后获得完全应答(CR)或部分应答(PR)初步判断为治疗有效,有治疗应答者完成 1 年疗程。采用聚合酶链反应序列特异性引物法(PCR-SSP)检测 HLA-DQA1 基因型。比较不同应答情况患者体质类型分布及组间基因频率的差异。**结果** 不同体质类型 CHB 患者 Peg-IFN α 治疗应答存在差异,阴虚质组有效率 [61.0% (36/59)] 明显低于非阴虚质组 [78.7% (48/61)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CR 患者 HLA-DQA1 * 0501 等位基因频率为 14.8% (8/54), 明显低于无应答(NR)患者的 30.6% (22/72); HLA-DQA1 * 0601 等位基因频率为 18.5% (10/54) 则高于 NR 患者的 5.6% (4/72), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。阴虚质患者 HLA-DQA1 * 0301 等位基因频率 [2.5% (3/118)] 低于非阴虚质患者 [9.8% (12/122)], 而 HLA-DQA1 * 0501 等位基因频率 [33.9% (40/118)] 高于非阴虚质患者 [18.9% (23/122)], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但校正后差异无统计学意义 ($P_c > 0.05$)。**结论** 中医体质和 HLA-DQA1 基因多态性影响 HBeAg 阳性 CHB 患者对 Peg-IFN α 的应答,阴虚体质和 HLA-DQA1 * 0501 基因型不利于应答,但其关系尚有待明确。

关键词 乙型病毒性肝炎;HBeAg 阳性;中医体质;阴虚;人类白细胞抗原;人类白细胞抗原-DQA1;基因多态性;聚乙二醇干扰素

Correlation between Constitution of Yin Deficiency Syndrome and Polymorphism of HLA-DQA1/Treatment Response of Peg-IFN α Therapy in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients GUO Jian-chun¹, DENG Xiao-mei², WU Jing¹, XUN Yun-hao¹, HUANG Xiao-xiao¹, WANG Wei-wei¹, and SHI Wei-zhen¹ 1 Ward of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Xixi Hospital of Hangzhou City, Hangzhou (310023); 2 School of Graduate, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)

ABSTRACT **Objective** To observe the correlation between constitution of yin deficiency syndrome (YDS) and polymorphism of HLA-DQA1/treatment response of Peg-IFN α therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) patients, and to explore constitution of Chinese medicine (CM) in response of interferon therapy. **Methods** Totally 120 HBeAg positive CHB patients who were treated with Peg-IFN α were enrolled, and assigned to YDS group (59 cases) and non-YDS group (61 cases) according to classification of CM constitutions. All patients were subcutaneously injected with Peg-IFN α -2b (1.0 μ g/kg body weight) or Peg-IFN α -2a (180 μ g), once per week. Effective efficacy was primarily judged when complete response (CR) or partial response (PR) was obtained at month 6. Those with CR or PR

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(No. 2012KYA158);浙江省中医药科技计划资助项目(No. 2014ZA089);杭州市科技发展计划资助项目(No. 20120533Q11, 20140733Q40)

作者单位:1. 浙江省杭州市西溪医院中西医结合病区(杭州 310023);2. 浙江省中医药大学研究生院(杭州 310053)

通讯作者:过建春, Tel: 13958107528, E-mail: guojianchun1961@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 05. 0539

completed 1 year therapeutic course. HLA-DQA1 gene types were detected by polymerase chain reaction sequence specific primers (PCR-SSP). The distribution difference of CM constitutions in patients with CR or PR and their inter-group HLA-DQA1 allele frequency were compared. Results Different treatment responses of Peg-IFN α were observed in CHB patients of two different CM constitutions. The ratio of CR + PR was 61.0% (36/59) in YDS group, obviously lower than that in NYDS group [78.7% (48/61), $P < 0.05$]. Patients with CR had a lower allele frequency of HLA-DQA1 *0501 than those with no-response [14.8% (8/54) vs. 30.6% (22/72)] with statistical difference ($P < 0.05$). Patients with CR had a higher allele frequency of HLA-DQA1 *0601 than those with no-response [18.5% (10/54) vs. 5.6% (4/72)] with statistical difference ($P < 0.05$). The allele frequency of HLA-DQA1 *0301 was lower in YDS group than in non-YDS group [2.5% (3/118) vs. 9.8% (12/122)] with statistical difference ($P < 0.05$). The allele frequency of HLA-DQA1 *0501 was higher in YDS group than in non-YDS group [33.9% (40/118) vs. 18.9% (23/122)] with statistical difference ($P < 0.05$). Yet statistical significance was lost after adjustment ($P_c > 0.05$ for both). Conclusions Both constitutions of CM and HLA-DQA1 gene polymorphism affect HBeAg positive CHB patients' response to Peg-IFN α . Constitutions of YDS and HLA-DQA1 *0501 was not favorable to response, their association needed to be further studied.

KEYWORDS viral hepatitis B; HBeAg positive; constitution of Chinese medicine; yin deficiency; human leukocyte antigen; HLA-DQA1; polymorphism; pegylated interferon

以聚乙二醇化干扰素 α (Peg-IFN α) 为代表的干扰素方案具有疗程明确、不会诱导病毒耐药,并能实现一定比例的 HBsAg 阴转等优点,是无禁忌症的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 年轻患者抗病毒治疗的首选^[1,2]。但干扰素总体疗效不理想且不良反应多,了解应答差异形成的原因以指导治疗的个体化具有重要意义^[3]。本课题组近年针对中医体质与乙肝病毒 (HBV) 慢性感染结局关系的系列研究发现,中医体质类型可影响慢性 HBV 感染者的肝脏病理进展和疾病转归,且与以人类白细胞抗原 (HLA)-DQA1 基因为代表的免疫调节基因多态性有一定程度相关,其中阴虚质与慢性 HBV 感染者多种不良临床转归有关,并与 HLA-DQA1 *0501 等基因型存在关联^[4,5],但目前鲜有从中医体质学角度观察 IFN 应答差异的报道。阴虚体质是否影响 CHB 患者的 IFN 治疗应答也缺乏临床证据。因此,在前期工作基础上,本研究选择 HLA-DQA1 基因作为遗传标记,比较阴虚型与非阴虚型 HBeAg 阳性 CHB 患者 Peg-IFN α 治疗应答的差异及其与 HLA-DQA1 基因多态性间的关联,探讨阴虚体质对 Peg-IFN α 治疗 CHB 的应答预测价值及其部分分子生物学基础,为 CHB 患者的干扰素个体化治疗提供科学依据。

资料与方法

1 诊断标准 CHB 诊断采用 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[6] 相关标准。中医体质类型参照中医体质分类标准制定^[7]。

2 纳入与排除标准 纳入标准:符合上述诊断标准的成人 (年龄 ≥ 18 岁) CHB 患者;汉族;签署 IFN 抗病毒治疗及疗效监测知情同意书。排除标准:(1) 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;(2) 妊娠或哺乳期妇女;(3) 经组织学或影像检查确认已进展至肝硬化的患者;(4) HBeAg 阴性 CHB 和容易引起“证”、“质”混淆而影响体质类型判断的临床症状明显的 HBeAg 阳性 CHB 患者。

3 一般资料 120 例均为 2010 年 6 月—2013 年 12 月在杭州市西溪医院住院及门诊接受 Peg-IFN α 抗病毒治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者,所有患者均系家族聚集性 HBV 感染 (推测病程与年龄一致),年龄 19~46 岁,平均 (32.87 $\pm$ 6.55) 岁,其中男性 83 例,年龄 19~42 岁,平均 (32.63 $\pm$ 5.38) 岁,女性 37 例,年龄 19~46 岁,平均 (33.18 $\pm$ 7.84) 岁;基线 HBV DNA (7.23 $\pm$ 1.08) Log₁₀ IU/mL,ALT (246 $\pm$ 184) IU/L。将主要目标研究人群分为阴虚质组和非阴虚质组。其中阴虚质患者 59 例,男性 39 例,女性 20 例,年龄 21~46 岁,平均 (33.31 $\pm$ 6.68) 岁;非阴虚质患者 61 例,男性 44 例,女性 17 例,年龄 19~45 岁,平均 (32.44 $\pm$ 6.45) 岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 体质类型辨识及分组 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分别独立诊断后确定,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。

5 治疗方案 所有患者均应用 Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg 体重或 Peg-IFN α -2a 180 μ g 皮下注射,每周 1 次;6 个月后初步判断疗效,有应答者完成 1 年疗程。治疗前 4 周,每周检测 1 次血常规;治疗过程中每 4 周检测肝功能,每 12 周检测乙肝三系、HBV DNA 及甲状腺功能、尿常规、血糖等。疗程结束时判断治疗应答^[6]:(1)完全应答(CR):指出现 HBeAg 血清学转换,HBV DNA 转阴,肝功能正常;(2)部分应答(PR):指 HBV DNA 转阴,肝功能正常,但未出现 HBeAg 血清学转换;(3)无应答(NR):指未达到上述标准。有效定义为治疗结束时获得 CR 或 PR。治疗有效率(%)=(CR+PR)例数/总例数 $\times$ 100%。

6 标本收集 所有入组者静脉采血 10 mL,5 mL 用于分离血清,用于 HBV 标志物及肝功能检测;另 5 mL EDTA 抗凝 -70 $^{\circ}$ C 保存全血,进行 DNA 提取(杭州爱思进生物科技有限公司)和 HLA-DQA1 基因型测定。

7 HLA-DQA1 基因型检测 参照参考文献[8],设计 11 对特异性引物(上海英骏生物技术有限公司),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。

8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。组间频率比较采用 χ^2 检验,记录 P 值、OR 值及 95% CI。以 Bonferroni 法校正 P 值(P_c , P 值乘以 HLA-DQA1 实际检出等位基因数的个数) <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 治疗应答情况 治疗结束时,27 例患者出现 CR,57 例 PR,36 例 NR。CR 患者和 PR 患者 ALT 值均明显高于 NR 患者($P<0.05$),不同治疗反应患者性别、年龄及 HBV DNA 值比较,差异无统计学意

义($P>0.05$)。

2 阴虚和非阴虚体质 CHB 患者治疗应答情况比较 阴虚质组 CR 11 例,PR 25 例;非阴虚质组 CR 16 例,PR 32 例,阴虚质组治疗有效率为 61.0%,明显低于非阴虚质组的 78.7%,差异有统计学意义($\chi^2=4.460$, $P=0.035$)。

3 阴虚和非阴虚体质 CHB 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较(表 1) 阴虚质患者 HLA-DQA1 *0301 等位基因频率为 2.5%,明显低于非阴虚组的 9.8% ($OR=0.239$, 95% $CI=0.07-0.87$, $P=0.020$, $P_c>0.05$)。阴虚质患者 HLA-DQA1 *0501 等位基因频率为 33.9%,明显高于非阴虚质患者频率 18.9% ($OR=2.207$, 95% $CI=1.22-3.99$, $P=0.008$, $P_c>0.05$)。

4 CR 及 NR 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较(表 2) CR 患者 HLA-DQA1 *0501 频率为 14.8%,明显低于 NR 患者的 30.6% ($OR=0.395$, 95% $CI=0.16-0.98$, $P=0.04$, $P_c>0.05$)。CR 患者 HLA-DQA1 *0601 频率为 18.5%,明显高于 NR 患者的 5.6% ($OR=3.864$, 95% $CI=1.14-13.09$, $P=0.022$, $P_c>0.05$)。

5 PR 及 NR 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较(表 3、4) PR 与 NR 患者各位点分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。合并处理 CR 组和 PR 组,NR 及应答患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本研究发现,中医体质和 HLA-DQA1 基因多态性均与 HBeAg 阳性 CHB 患者对 Peg-IFN α 的治疗应答有关,其中阴虚体质不利于应答,HLA-DQA1 *0501 不利于而 HLA-DQA1 *0601 利于 CR,阴虚体质患者相对多见 HLA-DQA1 *0501 等位基因,而少见 HLA-DQA1 *0301 等位基因。

表 1 阴虚质和非阴虚质 CHB 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较 [个(%)]

HLA-DQA1	阴虚质组 (n =118)	非阴虚质组 (n =122)	χ^2 值	P 值	OR	95%CI
*0101	7(5.9)	9(7.4)	0.201	0.654	0.792	0.29-2.20
*0102	11(9.3)	13(10.7)	0.119	0.731	0.862	0.37-2.01
*0103	20(18.5)	23(18.5)	0.004	0.948	0.978	0.50-1.90
*0104	7(5.9)	6(4.9)	0.120	0.729	1.219	0.40-3.74
*0201	17(14.4)	22(18.0)	0.579	0.447	0.765	0.38-1.53
*0301	3(2.5)	12(9.8)	5.446	0.020	0.239	0.07-0.87
*0401	1(0.8)	2(1.6)	F	1.000	0.513	0.05-5.73
*0501	40(33.9)	23(18.9)	7.014	0.008	2.207	1.22-3.99
*0601	12(10.2)	12(9.8)	0.007	0.931	1.038	0.45-2.41

注: n 为等位基因个数; F 为 Fisher 精确概率法测得的 P 值;下表同

表 2 CR 及 NR 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较 [个(%)]

HLA-DQA1	CR 患者(<i>n</i> =54)	NR 患者(<i>n</i> =72)	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR	95%CI
* 0101	4(7.4)	5(6.9)	<i>F</i>	1.000	1.072	0.27 – 4.20
* 0102	6(11.1)	8(11.1)	0.000	1.000	1.000	0.33 – 3.07
* 0103	12(22.2)	5(6.9)	0.997	0.318	1.584	0.64 – 3.93
* 0104	2(3.7)	4(5.6)	<i>F</i>	0.700	0.654	0.12 – 3.71
* 0201	8(14.8)	12(19.4)	0.079	0.778	0.870	0.33 – 2.30
* 0301	3(5.6)	5(6.9)	<i>F</i>	1.000	0.788	0.18 – 3.45
* 0401	1(1.9)	1(1.4)	<i>F</i>	1.000	1.340	0.08 – 21.91
* 0501	8(14.8)	22(30.6)	4.215	0.040	0.395	0.16 – 0.98
* 0601	10(18.5)	4(5.6)	5.250	0.022	3.864	1.14 – 13.09

表 3 PR 及 NR 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较 [个(%)]

HLA-DQA1	PR 患者(<i>n</i> =114)	NR 患者(<i>n</i> =72)	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR	95%CI
* 0101	7(6.1)	5(6.9)	<i>F</i>	1.000	0.877	0.27 – 2.88
* 0102	10(8.8)	8(11.1)	0.276	0.599	0.769	0.29 – 2.05
* 0103	20(17.5)	11(15.3)	0.163	0.686	1.180	0.53 – 2.63
* 0104	7(6.1)	4(5.6)	<i>F</i>	1.000	1.112	0.31 – 3.94
* 0201	19(16.7)	12(19.4)	0.200	0.655	0.833	0.38 – 1.85
* 0301	7(6.1)	5(6.9)	<i>F</i>	1.000	0.877	0.27 – 2.88
* 0401	1(0.9)	1(1.4)	<i>F</i>	1.000	0.628	0.04 – 10.21
* 0501	33(28.9)	22(30.6)	0.055	0.815	0.926	0.49 – 1.76
* 0601	10(8.8)	4(5.6)	0.656	0.418	1.635	0.49 – 5.42

表 4 应答(CR + PR)及 NR 患者 HLA-DQA1 等位基因分布频率比较 [个(%)]

HLA-DQA1	应答患者(<i>n</i> =168)	NR 患者(<i>n</i> =72)	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR	95%CI
* 0101	11(6.5)	5(6.9)	<i>F</i>	1.000	0.939	0.31 – 2.81
* 0102	16(9.5)	8(11.1)	0.141	0.707	0.842	0.34 – 2.07
* 0103	32(19.0)	11(15.3)	0.487	0.485	1.305	0.62 – 2.76
* 0104	9(5.4)	4(5.6)	<i>F</i>	1.000	0.962	0.29 – 3.23
* 0201	27(16.1)	12(19.4)	0.013	0.909	0.957	0.46 – 2.02
* 0301	10(6.0)	5(6.9)	<i>F</i>	0.775	0.848	0.28 – 2.58
* 0401	2(1.2)	1(1.4)	<i>F</i>	1.000	0.855	0.08 – 9.59
* 0501	41(24.4)	22(30.6)	0.985	0.321	0.734	0.40 – 1.35
* 0601	20(11.9)	4(5.6)	2.257	0.133	2.297	0.76 – 6.98

研究发现,IFN α 能上调 CHB 患者 HLA-DR 等免疫分子表达,HLA-II 类等位基因多态性一定程度上影响 IFN α 的疗效^[9]。主要集中在 HLA DQ、DR 亚区的研究显示,HLA-DRB1 * 04、DQA1 * 0303 和 DQB1 * 07 与 CHB 患者的 IFN α 治疗无应答有关,而 HLA-DQA1 * 0505、HLA-DQA1 * 0303 HLA-DRB1 * 14 倾向于促进 IFN α 的应答^[10,11]。研究显示,HLA-DQA1 * 0501 为 CHB 的易感基因,而 HLA-DQA1 * 0301 为抗性基因,提示 HLA-DQA1 基因多态可能通过对宿主抗 HBV 免疫的调节导致 HBV 感染不同的临床结局,并参与干扰素应答差异的形成^[12,13]。本研究结果显示,CR 患者 HLA-DQA1 * 0501 携带频率低于 NR 患者,而 HLA-DQA1 * 0601 频率高于 NR 患者,提示 HLA-DQA1 基因多态参与了 Peg-IFN α 应

答差异的形成。校正 *Pc* 值未达到统计学标准,推测与偏小的样本量有关。

体质学分析显示,阴虚质患者应答率低于年龄、性别匹配的非阴虚质患者,提示中医体质因素参与了 Peg-IFN α 应答差异的形成。结合本课题组既往关于体质与慢性 HBV 感染者的肝脏病理进展和疾病转归的研究分析^[4,5],相对偏重的肝纤维化程度可能是阴虚质患者干扰素治疗应答较差的原因之一。考虑本研究病例数偏少且来自单中心,中医体质对干扰素应答的影响尚有待进一步研究验证。

体质类型与 HLA-DQA1 基因型关联的分析显示如下差异趋势:阴虚体质患者相对多见 HLA-DQA1 * 0501 等位基因,少见 HLA-DQA1 * 0301 等位基因。这与本课题组前期对 HBV 感染结局影响的研究结果

一致:易发展为 CHB 的阴虚质人群和易出现肝纤维化的阴虚质 HBV 携带者 DQA1 * 0501 分布频率增高^[4, 5]。阴虚质与 HLA-DQA1 * 0501 等位基因的关联与沈乃莹等^[14]在急性脑梗死患者中获得的结果一致,因而支持 HLA-DQA1 * 0501 是汉族人群阴虚体质的部分分子学基础,也可能是阴虚质患者干扰素治疗应答较差的另一重要原因。

综上,中医体质和 HLA-DQA1 基因多态性影响 HBeAg 阳性 CHB 患者对 Peg-IFN α 的应答,阴虚体质和 HLA-DQA1 * 0501 基因不利于应答,但其间关系需进一步研究明确。作为重要的宿主因素,中医体质学分析在 CHB 干扰素治疗中的预测价值值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2682 - 2695.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167 - 185.
- [3] Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S103-S111.
- [4] 荀运浩,施军平,过建春,等. 中医体质和 HBV 感染结局的关联及其与 HLA-DQA1 基因多态性的关系 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(2): 141 - 145.
- [5] 过建春,肖丽娜,荀运浩,等. 慢性无症状 HBV 携带者阴虚体质与人类白细胞抗原-DRB1、DQA1 基因多态性的联系 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(8): 1038 - 1041.
- [6] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society

of Infectious Diseases. Guideline on prevention and treatment of chronic hepatitis B in China (2005) [J]. *Chin Med J*, 2007, 120(24): 2159 - 2173.

- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Yu YS, Tang ZH, Han JC, et al. Expression of ICAM-1, HLA-DR, and CD80 on peripheral circulating CD1alpha DCs induced *in vivo* by IFN-alpha in patients with chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9): 1447 - 1451.
- [10] Zang GQ, Xi M, Feng ML, et al. Curative effects of interferon-alpha and HLA-DRB1-DQA1 and-DQB1 alleles in chronic viral hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(14): 2116 - 2118.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 杨志,杨晓筠,张永萍,等. 新疆维吾尔族人类白细胞抗原-DRB1 基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2012, 39(1): 20 - 24.
- [14] 沈乃莹,金宇安,韩静,等. HLA-DQA1 等位基因与急性脑梗塞多种中医体质类型的相关性研究 [J]. *中医杂志*, 2001, 42(4): 237 - 238.

(收稿:2015-08-17 修回:2016-01-15)