doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.009

云南肺癌易感性与 HLA-A，HLA-B，DRB1，DQB1 等位基因频率的相关性研究 *

刘 铮[1#] 印卫锋[2] 任 晔[2] 郝 萍[3△] 王 江[2△]

（1 武汉市东西湖区人民医院肿瘤科 湖北 武汉 430040；2 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科 湖北 武汉 430030；
3 昆明医科大学第一附属医院临床医学实验研究中心 云南 昆明 650032）

摘要 目的：测定云南肺癌患者人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)-A、B、DRB1、DQB1 等位基因出现频率，探讨 HLA 各等位基因位点与云南省肺癌发病易感性的相关性。**方法：**采用病例 - 对照相关分析方法，选取云南籍肺癌患者和健康个体各 30 例，应用序列特异性引物聚合酶链反应 (polymerase chain reaction-sequence specific primer，PCR-SSP) 对 HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1 及 HLA-DQB1 等位基因频率进行测定，与正常组对比测算相对危险因子 (relative risk，RR)。**结果：**肺癌组的 HLA-A*02 频率为 90.0% (A*0201 为主)，B*46 频率为 40.0%，DRB1*15 频率为 40.0%，较对照组的 43.30%、0%、10.0%明显升高 (Pc<0.05，RR>1)。肺癌组的 HLA-A*31 频率为 3.30%，A*33 频率为 6.70%，B*27 频率为 3.30%，B*52 频率为 6.70%，DRB1*03 频率为 0%，DRB3*01 频率为 60.0%，DQB1*02 频率为 0%，DQB1*06 频率为 0%，较对照组的 23.30%、26.70%、26.70%、26.70%、23.30%、86.70%、23.30%、26.70%降低明显，(RR<1，Pc<0.05)。**结论：**云南肺癌易感性可能与 HLA-A*02 的频率(90%)具有相关性；而 HLA-A*31、HLA-A*33、HLA-B*52、HLA-B*27、HLA-DRB1-*03、HLA-DRB3*01、HLA-DQB1*02 及 HLA-DQB1*06 在肺癌患者中的频率较低，在云南肺癌发病中可能具有遗传拮抗作用。

关键词：云南肺癌；基因频率相关性；人类白细胞抗原；相关性研究；等位基因

中图分类号：R734.2；R-33 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)21-4038-05

A Correlative Study on Lung Cancer with the Frequency of HLA-A, HLA-B, DRB1, DQB1 Alleles in Yunnan Province*

LIU Zheng[1#], YIN Wei-feng[2], REN Ye[2], HAO Ping[3△], WANG Jiang[2△]

(1 Oncology Department, People's Hospital of Dongxihu District Wuhan City, Wuhan, Hubei, 430040, China;
2 Orthopedic Department, Tongji Hospital, Huazhong University of science and technology, Wuhan, Hubei, 430030, China;
3 Clinical Medicine Research Center, The first affiliated hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan, 650032, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate and observe the human leukocyte antigens HLA-A, B, DRB1, DQB1 alleles' frequency in Yunnan human lung cancer, and explore the relationship between the Yunnan human lung cancer mobility and the human leukocyte antigens HLA alleles. **Methods:** Polymerase chain reaction-sequence specific primers(PCR-SSP) method was used to analyze the HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1 alleles from 30 Yunnan lung cancer patients, compared with control group. Additionally, relative risk(RR) was calculated and analyzed, subsequently. **Results:** The HLA-A*02 allele's frequency was up to 90.0%, particularly for A*0201, and B*46 allele's frequency was 40.0%, DRB1*15 was 40% in the lung cancer group. On the contrary, HLA-A*02 in control group was 43.30%. Meanwhile, B*46 was 0%, DRB1*15 was 10% in control group. The data obtained above were indicated that the frequencies in lung cancer group was significantly higher compared with those in the control group, RR<1, pc<0.05. Contrarily, in the lung cancer group, the frequency of HLA-A*31 was 3.30%, A*33 was 6.70%, B*27 was 3.30% , B*52 was 90.0%, DRB1*03 was 0%, DRB3*01 was 60.0%, DQB1*02 was 0%, DQB1*06 was 0%. However, the frequency of A*31 was 23.30%, A*33 was 26.70% in control group. Meanwhile, B*27 in control group was 26.60%, B*52 was 26.70%. DRB1*03 showed its frequency as 23.30%, and DRB3*01 was indicated as 86.70% in control group. DQB1*02 was detected as 23.30%, DQB1*06 was 26.70% in control group. The data indicated above showed its significantly lower tendency compared with control group, RR<1, pc<0.05. **Conclusions:** The HLA-A*02 allele, up to 90.0%, was showing its higher frequency in Yunnan lung cancer group, indicating its genetically predisposed possibility. Contrarily, HLA-A*31, HLA-A*33, HLA-B*27, HLA-B*52, as well as HLA-DRB1*03, HLA-DRB3*01, HLA-DQB1*02 and HLA-DQB1*06, which were lower in cancer group, might play its potential protective roles in lung cancer.

Key words: Yunnan lung cancer; Gene frequency association; Human leukocyte antigens; Correlative analysis; Alleles

Chinese Library Classification(CLC): R734; R-33 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4038-05

* 基金项目：国家自然科学基金项目(30260103)；云南省自然科学基金项目(2002C0053M)

作者简介：刘铮(1978-)，女，医学硕士，副主任医师，主要研究方向：肿瘤化疗，E-mail: eiz727@sina.com

△ 通讯作者：王江(1974-)，男，医学博士，副主任医师，主要研究方向：转移性骨肿瘤发病机制，E-mail: jljm09@sina.com；
郝萍(1961-)，女，医学博士，副教授，硕士生导师，主要研究方向：肿瘤免疫治疗，E-mail: ocl736@sina.com

(收稿日期：2016-12-10 接受日期：2016-12-30)

前言

据统计，目前全世界范围内，肺癌已成为肿瘤的首要病因，且包括宣威、富源等地在内的云南省及全国范围是目前肺癌的高发区，极具有地域性分布性特点[1,2]。云南地区肺癌特征表现为高发态势，以年轻女性患者居多，一定的家族聚集性，其中明显致癌因素是室内煤烟燃烧导致室内多环芳烃类物(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons，PAHs)污染所致[3,4]。新近研究证实环境因素和基因易感性的相互作用是肺癌形成的关键，而 HLA 基因编码相关的某一氨基酸序列被认为与肿瘤的诸如转移、复发等恶性行为相关[5,6]。机体 T 淋巴细胞识别并杀伤癌细胞的关键分子基础是 HLA-I 类分子将内源性癌细胞抗原肽递呈于癌细胞膜表面，而 HLA-II 类分子也参与递呈特异性肿瘤抗原肽，同时还协助产生抗肿瘤抗体[7]。

随着研究的深入，在疾病发生发展过程中，基因多态性的重要性逐渐被认识，其中与 HLA 相关的多态也相继被证实[8]。尽管 HLA 与多种疾病具有密切关联性[9-11]，但其在肺癌中的研究并不多见。鉴于目前云南肺癌患者与 HLA 等位基因型关系的资料相对匮乏，本研究将以健康人群为对照，通过分析云南籍的肺癌患者的 HLA 的等位基因，探讨区域性肺癌发病与 HLA 相关的基因频率是否具有相关性，为肺癌的病情评估和防治提供临床理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组

实验组：昆明医科大学第一附属医院胸外科，30 例经肺癌根治术且标本病理确诊的云南籍肺癌患者组 (Lung Cancer Group)，其病例资料完整，且留存组织病理石蜡标本；对照组：同时期体检的健康人员 30 例(Normal Group)。肺癌组患者具体信息包括籍贯、性别及年龄、组织病理学分型、肿瘤临床分期及 TNM 分期、临床诊断及术式等，其中 TNM 分期将根据 UICC 国际分期标准(2009)[12]，组织病理学分型依据 WHO 2004 年的分类标准[13]，术式均为标准肺癌根治术。

1.2 主要设备和试剂

HLA ABDRDQ UNITRAY 试剂盒(PEL-FREEZ，Co)，全血基因组 DNA 提取试剂盒(Mobio，Co)，Promega Taq 酶(宝生物工程大连有限公司)，紫外分光光度计(岛津 UV-1601)，全自动凝胶图像分析仪(Bio-Rad，Co)，PE9700 基因扩增仪(美国 PE 公司)。

1.3 标本的处理

实验组与对照组均于医疗处置前留取 5~6 mL 静脉血，常规乙二胺四乙酸二钾盐(EDTAK2)抗凝，并通过离心进行白细胞及血浆的分离，于 -20 ℃下进行保存备用。按照试剂盒相应步骤进行血浆基因组脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid，DNA)提取，并利用紫外分光光度仪进行含量测定。

1.4 方法

1.4.1 各组外周血 DNA 提取及相应浓度测定 依试剂盒相应步骤进行 DNA 提取，简述如下：将抗凝管中的血液以 2000 rpm× 10 min 进行离心，分后留取白细胞层 300 μL，加入 900 μL细胞裂解液，混匀，室温孵育 10 分钟，离心 14000× g，20 s。留 20 μL 上清，混匀，重悬。加 300 μL核裂解液，充分裂解白细胞。加蛋白沉淀液 100 μL，混匀，14000× g，3 min。移取上清，加入 300 μL 异丙醇，混匀，见白色线状 DNA。离心，弃上清，加 70% 乙醇，洗涤 DNA 后离心。干燥 DNA。加 DNA 溶解液 100 μL，65 ℃孵育 1 小时后 4 ℃保存。UV-1601 型紫外分光光度仪检测每份 DNA 浓度。

1.4.2 HLA 等位基因的分型测定 对各组处理后的 DNA 标本进行相应的 HLA 等位基因扩增，反应体系为 PCR-SSP。PCR 产物进行电泳，根据反应格局利用 Unityper 分析软件及读板纸判读实验结果，对凝胶图像进行分析。

1.5 统计学分析

HLA 抗原和疾病相关的计算公式，即相对危险率(Relative Risk，RR)：Woolf 公式：RR=(2a+1)(2d+1)/(2b+1)(2c+1)。等位基因频率 (%)= 阳性样本数 / 样本数。所有数据统计分析均利用 SPSS19.0 统计软件。采用四格表 x^2 检验进行组间比较获得 P 值。通过对 P 值进行校正(Pc<0.05)以减少 I 类误差。根据数据具体情况，可适时采用 Fisher's 确切概率法。

2 结果

2.1 HLA-A、HLA-B、DRB1、DRB3/4/5、DQB1 位点的基因频率

我们对相关包括 HLA-A、HLA-B、DRB1、DRB3/4/5、DQB1 在内的 56 个位点的等位基因进行测定，评价各位点的频率与各分组的关系，具体结果详见表 1、表 2、表 3。所得数据经 x^2 检验，结果提示符合哈迪 - 温伯格定律(Hardy-Weinberg)的平衡[14]。

2.2 HLA 等位基因的分型情况

采用 PCR-SSP 进行 HLA 等位基因扩增，进行 PCR 产物电泳，并利用凝胶成像系统，根据 Unityper 分析软件及读板纸判读结果。见图 1。

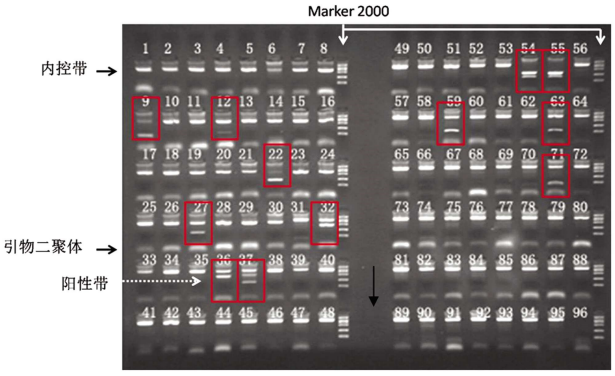

图 1 HLA 等位基因分型结果示例

Fig.1 Example for HLA allelic Discrimination

注：(以肺癌患者方 ** 标本的结果为例) 合计泳道 96 个，其中 96 号泳道是污染监控泳道。Marker 自上而下的分子量分别是 2 kbp 、1 kbp、0.75 kbp、0.5 kbp、0.25 kbp 及 0.1 kbp。具体内控带分子量分别为：1-30 号：796 bp；54-55 号：200 bp；31-95 号(不含 54-55)：1.2 kbp，其中阳性条带泳道以红色方框标注。

Note: Total 96 lanes, No.96 lane was the pollution monitoring lane. Molecular weight of markers were 2 kbp, 1 kbp, 0.75 kbp, 0.5 kbp, 0.25 kbp and 0.1 kbp from top to bottom, respectively. Details of internal control lanes' molecular weight were, in which positive lane was marked with red stripe: No.1-30: 796 bp; No.54 and 55: 200 bp; No.31-95 (except No.54-55).

2.3 健康对照组和肺癌组的 HLA-A、HLA-B 等位基因的频率比较

肺癌组中 HLA-A*02 及 HLA-B*46 等位基因的频率分别为 90%和 40%，明显高于对照组的 43.3%和 0%，差异有显著性(A*02：pc<0.012，RR=10.185；B*46：pc<0.012，RR=41.216)。LA-A*31，A*33，B*27，B*52 在肺癌组的频率依次为 3.3%，6.7%，3.3%，6.7%，较对照组的 16.7%，16.7%，16.7%，26.7%明显降低，具有统计学意义(A*31：RR=0.159，pc=0.042；A*33：RR=0.232，pc=0.040；B*27：RR=0.135，pc=0.047；B*52：RR=0.232，pc=0.040)。

相关性分析提示 HLA-A*02 及 HLA-B*46 频率与肺癌发病呈正相关，而肺癌与 HLA-A*31、HLA-A*33、HLA-B*27 及 HLA-B*52 的频率呈负相关。详见表 1。

表 1 健康对照组和肺癌组 HLA-A、HLA-B 等位基因频率比较【例 /(%)】

Table 1 Comparations between normal group and lung group on the frequency of HLA-A, B, DRB1, DQB1 alleles[n/(%)]

Allele	Lung group n / (%)	Normal group n / (%)	x^2	P	Pc
A*02	27 / 90.00#	13 / 43.30	14.700	<0.001	<0.012
A*03	1 / 3.3.0	1 / 3.30	0.000	0.754	NS
A*11	15 / 50.00	15 / 50.00	0.000	0.602	NS
A*24	11 / 36.67	11 / 36.67	0.000	0.610	NS
A*26	1 / 3.33	3 / 10.00	3.158	0.124	NS
A*30	1 / 3.33	1 / 3.33	0.000	0.754	NS
A*31	1 / 3.33*	7 / 23.33	5.292	0.026	0.039
A*33	2 / 6.67*	8 / 26.67	4.299	0.038	0.040
B*07	1 / 3.33	1 / 3.33	0.000	1.000	NS
B*08	0 / 0.00	1 / 3.33	1.017	0.500	NS
B*13	2 / 6.67	1 / 3.33	0.351	0.500	NS
B*14	1 / 3.33	0 / 0.00	1.020	0.499	NS
B*15	10 / 33.33	10 / 33.33	0.000	0.610	NS
B*18	0 / 0.00	1 / 3.30	1.017	0.500	NS
B*27	1 / 3.33*	8 / 26.67	6.405	0.013	0.047
B*35	0 / 0.00	2 / 6.67	2.069	0.246	NS
B*37	1 / 3.33	1 / 3.33	0.000	1.000	NS
B*38	2 / 6.67	1 / 3.33	0.351	0.500	NS
B*39	6 / 20.00	2 / 6.67	2.038	0.127	NS
B*40	2 / 6.67	6 / 20.00	2.038	0.127	NS
B*44	4 / 13.33	0 / 0.00	4.286	0.056	NS
B*46	12 / 40#	0 / 0.00	15.000	<0.001	<0.012
B*48	0 / 0.00	2 / 6.67	2.071	0.250	NS
B*49	1 / 3.33	0 / 0.00	1.015	0.499	NS
B*50	2 / 6.67	0 / 0.00	2.101	0.251	NS
B*51	2 / 6.67	2 / 6.67	0.000	0.665	NS
B*52	2 / 6.67*	8 / 26.67	4.297	0.039	0.040
B*54	1 / 3.33	2 / 6.67	0.349	0.500	NS
B*55	4 / 13.33	3 / 10.00	0.159	0.500	NS
B*56	2 / 6.67	0 / 0	2.071	0.237	NS
B*58	0 / 0.00	3 / 10.00	3.158	0.119	NS
B*60	1 / 3.33	0 / 0.00	1.017	0.500	NS
B*75	1 / 3.33	0 / 0.00	1.017	1.000	NS
B*78	0 / 0.00	1 / 3.33	1.017	0.500	NS

注：n=30：等位基因阳性的人数；%：等位基因阳性人数 / 总人数；NS(non-significant)：无显著性差异。(以下同)

两组间等位基因频率 HLA-A*02 的比较：RR=10.185，pc<0.012；B*46 的比较：RR=41.216，pc<0.012

* 两组间等位基因频率 HLA- A*31 的比较：RR＝0.159，pc＝0.042；A*33 的比较：RR=0.232，pc=0.040；B*27 的比较：RR=0.135，pc=0.047；B*52 的比较：RR=0.232，pc=0.040。

Note: n=30: positive alleles number; %: positive alleles number/total number; Ns (non-significant): no significant difference (sames as below) .

Comparison of HLA-A*02 allele frequency between two groups: RR=10.185, pc<0.012; Comparison of B*46: RR=41.216, pc<0.012.

* Comparison of HLA-A*02 allele frequency between two groups: RR=0.159, pc= 0.042; Comparison of A*33: RR=0.232, pc=0. 040; Comparison of B*27: RR= 0.135, pc=0.047; Comparison of B*52: RR=0.232, pc=0.040.

2.4 健康对照组和肺癌组的 HLA-DRB1、DRB3/4/5 及 DQB1 等位基因频率的比较

肺癌组中 DRB1*15 的等位基因频率是 40%，明显高于相对应的正常组 13.3%，具有统计学意义(DRB1*15:pc=0.032，RR=3.979)，肺癌组中的 DRB1*03,DRB3*01,DQB1*02,DQB1*06 的频率依次是 0%,60.0%,0%和 0%，明显低于对照组 DRB1*03 的 23.33%,DRB3*01 的 86.67%,DQB1*02 的 23.33%和 DQB1*06 的 26.67%，统计学差异明显(DRB1*03：RR=0.051,pc=0.011;DRB3*01:RR=0.251,pc=0.032;DQB1*02：RR=0.051,pc=0.011;DQB1*06:pc=0.005,RR=0.043)。

肺癌与 DRB1*15 呈正相关性，与 DRB1*03、DRB3*01、DQB1*02、DQB1*06 呈负相关性。见表 2。

表 2 健康对照组和肺癌组的 HLA-DRB 1、DRB3/4/5 及 DQB1基因频率的比较【例 /(%)】

Talbe 2 Comparations between lung group and normal group on the frequency of HLA-DRB 1, DRB3/4/5 and DQB1 alleles[n/(%)]

Allele	Lung group n / (%)	Normal group n / (%)	x^2	P	Pc
DRB1*01	4 / 13.33	0 / 0	4.286	0.056	NS
DRB1*03	0 / 0*	7 / 23.33	7.925	0.005	0.011
DRB1*04	5 / 16.67	4 / 13.33	0.131	0.500	NS
DRB1*07	2 / 6.67	1 / 3.33	0.351	0.500	NS
DRB1*08	8 / 26.70	3 / 10.00	2.779	0.089	NS
DRB1*09	8 / 26.67	5 / 16.67	0.879	0.267	NS
DRB1*10	1 / 3.33	0 / 0	1.017	0.500	NS
DRB1*11	4 / 13.33	4 / 13.33	0.000	0.647	NS
DRB1*12	11 / 36.67	15 / 50.00	1.086	0.297	NS
DRB1*13	2 / 6.70	2 / 6.67	0.000	1.000	NS
DRB1*14	9 / 30.00	8 / 26.67	0.082	0.774	NS
DRB1*15	12 / 40.00#	4 / 13.33	5.455	0.020	0.032
DRB1*16	0 / 0	2 / 6.67	2.069	0.150	NS
DRB3*01	18 / 60.00*	26 / 86.67	5.455	0.020	0.032
DRB3*02	5 / 16.67	1 / 3.33	2.963	0.097	NS
DRB4*01	13 / 43.33	10 / 33.33	0.635	0.298	NS
DRB5*01	13 / 43.33	6 / 20.00	3.774	0.052	NS
DQB1*02	0 / 0*	7 / 23.33	7.925	0.005	0.011
DQB1*03	22 / 73.33	19 / 63.33	0.693	0.290	NS
DQB1*04	3 / 10.00	4 / 13.33	0.162	0.500	NS
DQB1*05	15 / 50.00	16 / 53.33	0.067	0.500	NS
DQB1*06	0 / 0*	8 / 26.67	9.231	0.002	0.005

注:# 肺癌组与正常对照组 HLA-DRB1*15 的基因频率比较:RR=3.979,p=0.032;

* 肺癌组与正常对照组 HLA-DRB1*03 的等位基因频率比较:RR=0.31,p=0.011; DRB3*01 比较:RR=0.251,pc=0.032;DQB1*02 比较:RR=0.051,pc=0.011;DQB1*06 比较:RR=0.043,pc=0.005。

Note: # Comparison of HLA-DRB1*15 allele frequency between lung group and normal group: RR=3.979, p=0.032;

*Comparison of HLA-DRB1*03 allele frequency between two groups: RR=0.31, p=0.011; Comparison of DRB3*01: RR=0.251, pc=0.032; Comparison of DQB1*02: RR=0.051, pc=0.011; Comparison of DQB1*06: RR=0.043, pc=0.005.

2.5 健康对照组和肺癌组的 HLA- A*02 的等位基因频率比较

肺癌组等位基因 HLA-A*0201 频率是 76.7%，较对照组 23.3%明显升高，差异具有统计学意义(RR=6.117,pc=0.012)；HLA-A*0203、HLA-A*0241 的等位基因频率在健康对照组和肺癌组中无统计学差异(pc>0.05)。见表 3。

表 3 健康对照组和肺癌组的 HLA- A*02 基因频率的比较 [n / (%)]

Talbe 3 Comparation of the frequency of HLA- A*02 alleles between lung group and normal group

Allele	Lung group n / (%)	Normal group N / (%)	x^2	P	Pc
A *0201	23 / 76.67	10 / 33.33	11.380	0.001	0.012
A *0241	2 / 6.70	3 / 10.00	0.218	0.500	NS
A *0203	2 / 6.70	3 / 10.00	0.218	0.500	NS
Total	27 / 90.00	13 / 43.33	14.700	<0.001	<0.012

注:# 组间基因频率比较(HLA-A*0201):RR＝6.117,pc＝0.012。

Note: # Comparison of HLA-A*0201 allele frequency between two groups: RR=6.117, pc=0.012.

3 讨论

HLA 在免疫应答的过程中发挥重要的生物学调节作用[14]。依 HLA 在染色体上的相对位置,HLA 共分为三类基因:HLA-I 基因(1.18Mb)、HLA-II 基因(1.11Mb)、HLA-III 基因(0.17Mb)。作为一种普遍的肿瘤生物学现象,HLA-I 类分子表达经常出现下调，其本质原因是由于 HLA 分子在肿瘤细胞中具有向 T 细胞递呈免疫原性多肽这一作用而发生的逃避性行为。其中,HLA-I 类及 HLA-II 类抗原的异常表达在肿瘤免疫逃逸中发挥的作用明显[15,16]。

由于 HLA 参与了多种免疫应答反应，因此其基因多态性表现最为复杂,直接改变了 HLA 分子加工、提呈抗原肽的能力及 T 细胞间的相互作用，进而影响机体对抗原的体液免疫应答。因此,HLA 等位基因在肿瘤领域的研究逐渐被重视。研究表明汉族人乙型病毒性肝炎后肝硬化可能与 HLA-A02、HLA-DRB1*07、08、11 基因有关,HLA-A02 更是与肝细胞癌关系密切；同时，研究显示在北方汉族儿童的急性白血病中，HLA-B40 与急性淋巴细胞白血病具有强相关性,而 HLA-B48，DR7,DR15 等基因对儿童急性淋巴细胞白血病有遗传拮抗作用。然而,目前 HLA 等位基因在肺癌相关领域的研究较少,且多集中在血清型的分型。研究显示 HLA-II 类抗原在肺癌患者肺泡巨噬细胞上的表达较对照组明显减少,以 HLA-DQ 减少为著,说明局部肺泡巨噬细胞在抗原递呈和识别方面能力下降[17]，与本研究的结论相一致。此外，研究显示尽管无显著性差异，HLA-B61 在肺癌患者中却具有升高趋势,而 DR8 呈降低趋向[18]，此结果不排除与人群及 HLA 以外宿主因素的影响所导致。本研究中，我们发现 HLA- A*02 (以 A*0201 为主)、B*46、DRB1*15 与云南肺癌的遗传易感性有关联，在肺癌组中其频率分别 90.0 %、40.0%、40.0%，较对照组的 43.30%、0%和 13.30%明显升高，提示 HLA-A*02 (尤其是 A*0201)、HLA-B*46、HLA-DRB1*15 与云南肺癌发病具有强相关性,可能为易感基因。而诸如 HLA-A*31、HLA-A*33、HLA-B*27 等的超低频出现提示对云南肺癌发病具有遗传拮抗作用。

近年来,DNA 水平的分型技术已逐步引人到 HLA-I 类基因的检测,至少 17 个紧密相关的等位基因可被检出[19],其中以 HLA-A02 基因最引人瞩目。作为最常见的 I 类抗原,在正常人群中 HLA-A2 抗原的频率约为 40~60%。采用 PCR-SSP 法和序列分型法测定在华北健康人群测定 HLA-A02 超型，其中 A*0201 为 26.4%[20],而华南地区 A*0201 则为 12%[21]。本研究结果显示 HLA-A*02 在云南肺癌病人的出现频率为 90.0%,较对照组的 43.30%升高明显，以 A*0201 升高为著 (76.7% vs 33.3%),提示 HLA-A*0201 与云南籍肺癌患者发病相关明显。

肺癌的发病机制复杂,发生发展过程中均有多种因子和基因的参与。尽管为同一种疾病,但由于不同位点在人群中分布趋势的不同,因此发病表现多样。鉴于研究结果的不一致性,参考既往文献[22],考虑与分型的方法、所选样本人群来源、肺癌病理分型以及样本量等四个方面有关,导致了研究结果的不完全一致性。本研究通过对云南籍肺癌患者的 HLA 位点多态性进行分析,获得了云南肺癌患者 HLA 相关多态分布的特点:云南肺癌易感性可能与 HLA-A*02 的频率 (90%) 具有相关性;而 HLA-A*31、HLA-A*33、HLA-B* 52、HLA-B*27、HLA-DRB1-*03、HLA-DRB3*01、HLA-DQB1*02 及 HLA-DQB1*06 在肺癌患者中的频率较低,在云南肺癌发病中可能具有遗传拮抗作用。这些结果为后续研究肺癌相关易感基因提供线索。

参 考 文 献(References)

[1] 周森,安雅臣.唐山地区农村居民肺癌发病危险因素分析[J].中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(1): 125-127
Zhou Sen, An Ya-chen. Risk factors analysis for the lung cancer morbidity of rural residents in Tang shan [J]. Journal of China coal industry medicine, 2009, 12(1): 125-127

[2] Liang R, Chen TX, Wang ZQ, et al. A retrospective analysis of the clinicopathological characteristics of large cell carcinoma of the lung [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1): 197-202

[3] 张艳军,黄云超,周永春.宣威地区室内污染物与肺癌发病关系的研究[J].现代肿瘤医学, 2016, 5: 165-167
Zhang Yan-jun, Huang Yun-chao, Zhou Yong-chun. Research on the relationship between indoor pollutants and lung cancer morbidity in Xuanwu region[J]. Journal of Modern Oncology, 2016, 5: 165-167

[4] 谢丹君,徐晶莹,诸葛淳淳,等.多环芳烃类物质对细胞色素 P450 1A1 的诱导表达[J].同济大学学报(医学版), 2013, 02: 7-11
Xie Dan-jun, Xu Jing-ying, Zhuge Chun-chun, et al. Induced expression of cytochrome P450 1A1 by polycyclic aromatic hydrocarbon material[J]. Journal of Tongji University(Medical Science), 2013, 02: 7-11

[5] Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses [J]. Ann Oncol, 2015, 26(6): 1134-1142

[6] Nishimura M, Toyoda M, Takenaka K, Imamura Y, et al. The combination of HLA-B*15:01 and DRB1*15:01 is associated with gemcitabine plus erlotinib-induced interstitial lung disease in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(6): 1165-1170

[7] Peper JK1, Stevanović S. A combined approach of human leukocyte antigen ligandomics and immunogenicity analysis to improve peptide-based cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(10): 1295-1303

[8] Mosaad YM. Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease[J]. Scand J Immunol, 2015, 82(4): 283-306

[9] Ravazzi-Gauch C, Bajay MM, Caldas HC, et al. HLA-A, -B, and -DRB1 allele and haplotype diversity in a cohort of Brazilian renal transplant candidates[J]. Hum Immunol, 2016, 77(6): 464-469

[10] Yang H, Yu K, Zhang R, Li J, et al. The HLA-DRB1 allele polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6): 7119-7128

[11] Jin PP, Sun LL, Ding BJ, et al. Human Leukocyte Antigen DQB1 (HLA-DQB1) Polymorphisms and the Risk for Guillain-Barré Syndrome:A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One,2015, 10(7): e0131374

[12] NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)专家组,NCCN 肿瘤学临床实践指南[M].(中国版)2011 年第一版(NSCLC)
NCCN non-small cell lung cancer clinical practice guidelines (Chinese version) panel, NCCN oncology clinical practice guidelines[M]. (Chinese version) in 2011 the first edition (NSCLC)

(下转第 4062页)

middle turbinate misdiagnosed as a nasal polyp [J]. Case Rep Otolaryngol, 2014, 2014: 217349

[7] Cho H S, Kim K S. Nasal obstruction due to septochoanal polyp[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2014, 80(4): 362-363

[8] Karikal A, Sharma S M, Gopinath A, et al. Osteolytic nasal polyp of the maxillary sinus mimicking malignancy [J]. Contemp Clin Dent, 2014, 5(3): 397-401

[9] Cho J S, Han I H, Lee H R, et al. Prostaglandin E2 Induces IL-6 and IL-8 Production by the EP Receptors /Akt/NF-kappaB Pathways in Nasal Polyp-Derived Fibroblasts [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(5): 449-457

[10] Walford H H, Lund S J, Baum R E, et al. Increased ILC2s in the eosinophilic nasal polyp endotype are associated with corticosteroid responsiveness[J]. Clin Immunol, 2014, 155(1): 126-135

[11] Chung S W, Park I H, Hong S M, et al. Role of caffeic Acid on collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2014, 7(4): 295-301

[12] Cho J S, Kang J H, Um J Y, et al. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp-derived fibroblast and organ culture[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e90683

[13] Yoon Y H, Jin J, Kwon K R, et al. The role of B cell Activating Factor (BAFF) expression on pathogenesis of nasal polyp in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Rhinology, 2014, 52(4): 390-396

[14] Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, et al. Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells[J]. Laryngoscope, 2014, 124(9): E347-E353

[15] Khlifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Heavy metals in normal mucosa and nasal polyp tissues from Tunisian patients [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2015, 22(1): 463-471

[16] Shiono O, Sakuma Y, Komatsu M, et al. Differential expression of periostin in the nasal polyp may represent distinct histological features of chronic rhinosinusitis [J]. Auris Nasus Larynx, 2015, 42(2): 123-127

[17] Jiang Y, Xu J, Chen Y, et al. Expression and distribution of epithelial sodium channel in nasal polyp and nasal mucosa[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(11): 3361-3366

[18] Yamin M, Holbrook E H, Gray S T, et al. Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(7): 573-582

[19] Kook J H, Kim H J, Kim K W, et al. The expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in nasal polyp-derived epithelial cells and its possible contribution to glucocorticoid activation in nasal polyp[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29(4): 246-250

(上接第 4042 页)

[13] Beasley MB, Brambilla E, Tavis WD. The 2004 World Health Organization Classification of Lung Tumors [J]. Semin Roentgenol, 2005, 40(2): 90

[14] Showel M, Fuchs EJ. Recent developments inHLA-haploidentical transplantations [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2015, 28(2-3): 141-146

[15] Aldinucci D, Celegato M, Casagrande N. Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumorgrowth, immune escape and drug resistance [J]. Cancer Lett. 2015 Oct 21. pii: S0304-3835(15)00624-2[Epub ahead of print]

[16] 王红明,刘铮,李继梅,等.云南肺癌患者 HLA-A,B 基因多态性分析[J].昆明医学院学报, 2010, (2): 8-11
Wang Hong-ming, Liu Zheng, Li Ji-mei, et al. Analysis for HLA-A, B alleles of lung cancer in Yunnan region[J]. Journal of Kunming Medical College, 2010, (2): 8-11

[17] 白明,金阳,陶晓南,等.肺癌患者肺泡巨噬细胞上 HLA-2 类抗原的表达[J].同济医科大学学报, 1998, 12,27(6): 481-483
Bai Ming, Jin Yang, Tao Xiao-nan, et al. Antigen expression of HLA-2 on alveolar macrophages in lung cancer patients [J]. Journal of Tongji University(Medical Science), 1998, 12, 27(6): 481-483

[18] Cohen CJ, Denkberg G, Ler A, et al. Recombinant antibodies with MHC-restricted peptide-specific, T cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions[J]. Mol Recognit, 2003, l6 (51): 324-332

[19] Rathika C, Murali V, Dhivakar M, et al.Susceptible and Protective Associations of HLA Alleles and Haplotypes with Cervical Cancer in South India[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(5): 2491-2497

[20] Moffatt MF, James A, Ryan G, et al. Extended tumor necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample [J]. Thorax, 1999, 54: 757-761

[21] Nishimaki K, Kawamura T, Inada H, et al. HLA DPB1*0201 gene confers disease susceptibility in Japanese with childhood onset type I diabetes, independent of HLA-DR and DQ genotypes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 47(1): 49-55

[22] Park WS, Dong SM, Kim SY, et al. Somatic mutation in the kinase dominant of the Met/HGFR in children hepatocellar carcinoma [J]. Cancer Res, 1999, 59: 307-415