

消化系统肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000327

HLA-DRB1 等位基因多态性与肝癌发病风险关系的系统评价

时志鹏, 庄 汉, 张大志, 周 智, 胡 鹏, 任 红
(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】目的:系统评价 HLA-DRB1*07/12/15 与肝癌[本文的肝癌指的是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)]的发病风险关系。**方法:**计算机检索 PubMed、EMBASE、万方数据库、中国知网全文数据库(CNKI), 纳入 HLA-DRB1*07/12/15 与 HCC 发病风险关系的病例对照研究, 对纳入的研究提取有效数据, 采用统计软件 RevMan 5.0 进行 Meta 分析, 效应指标采用 OR 值表示。**结果:**HLA-DRB1*12/15 增加了整个人群 HCC 的发病风险[(OR=1.56, 95%CI=1.12~2.17, P=0.009)/(OR=1.35, 95%CI=1.03~1.77, P=0.03)], HLA-DRB1*07 与整个人群 HCC 的发病无明显关系(OR=0.99, 95%CI=0.46~2.14, P=0.97); 亚组分析结果提示: HLA-DRB1*12/15 增加了亚洲人群 HCC 的发病风险[(OR=1.65, 95%CI=1.17~2.32, P=0.004)/(OR=1.55, 95%CI=1.14~2.11, P=0.006)], HLA-DRB1*07 与亚洲人群 HCC 的发病风险无明显关系(OR=0.95, 95%CI=0.26~3.50, P=0.94)。**结论:**HLA-DRB1*12/15 增加了 HCC 的发病风险, HLA-DRB1*07 与 HCC 的发病无明显关系。

【关键词】HLA-DRB1; 等位基因; 肝癌; 发病风险; 系统评价**【中图分类号】**R735.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-19

Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a systematic review

Shi Zhipeng, Zhuang Han, Zhang Dazhi, Zhou Zhi, Hu Peng, Ren Hong

(Department of Infections Disease, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between HLA-DRB1*07/12/15 and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Articles were identified by electronic search in PubMed, EMBASE, Wanfang data, CNKI. Case-control study trials focusing on the correlation of the risk of HLA-DRB1*07/12/15 with HCC were included. Effective data were extracted from the eligible studies. All Meta analysis were performed by RevMan 5.0 software. ORs were used as effect indicators. **Results:** HLA-DRB1*12/15 increased the risk of HCC in the whole populations[(OR=1.56, 95%CI=1.12 to 2.17, P=0.009)/(OR=1.35, 95%CI=1.03 to 1.77, P=0.03)] while HLA-DRB1*07 didn't correlated with the risk of HCC in the whole populations(OR=0.99, 95%CI=0.46 to 2.14, P=0.97). Subgroup analysis suggested that: HLA-DRB1*12/15 increased the risk of HCC in Asian populations[(OR=1.65, 95%CI=1.17 to 2.32, P=0.004)/(OR=1.55, 95%CI=1.14 to 2.11, P=0.006)], while HLA-DRB1*07 didn't correlated with the risk of HCC in Asian populations significantly(OR=0.95, 95%CI=0.26 to 3.50, P=0.94). **Conclusion:** HLA-DRB1*12/15 increases the risk of HCC while HLA-DRB1*07 doesn't correlate with the risk of HCC.

【Key words】HLA-DRB1; alleles; hepatocellular carcinoma; risk; systematic review

肝癌[本文的肝癌指的是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)]是全球常见的恶性肿瘤之一, 占有恶性肿瘤的 7%。HCC 在男性恶性肿瘤发病率中占第 5 位, 在女性恶性肿瘤发病率中占第 7 位, 在恶性肿瘤死亡顺序中占第 3 位。HCC 的全球发病

率以非洲和东南亚最高, 在我国也是常见的恶性肿瘤, 以江苏启东和广西隆安最多。目前认为 HCC 的发病是多因素作用的结果^[1], 包括肝脏的疾病状态(肝硬化、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等)^[2]、病毒因素(HBV、HCV、HIV)、环境因素^[3](饮酒、代谢综合征)^[3]、自身相关因素^[4](年龄、性别、种族)及单核苷酸多态性^[5][主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类基因]^[5]。

HCC 的发病有家族聚集现象。研究表明^[6]HCC

作者介绍: 时志鹏, Email: shi198610@126.com,

研究方向: 感染病学。

通信作者: 张大志, Email: zhangdazhi-1014@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000327.html>

患者的直系亲属发生 HCC 的比例远高于对照组,提示遗传易感性是 HCC 发生的危险因素^[6]。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)是MHC 的基因产物,是目前已知的最复杂的遗传系统,且在机体的免疫反应中起着免疫识别和调节作用,其中 HLA-DRB1 的基因多态性最复杂且与机体免疫联系紧密^[7]。多项研究结果表明特定的 HLA-DRB1 等位基因与 HCC 发病存在相关性,但其结果存在争议,主要表现在 HLA-DRB1*07/12/15。因此,本文用系统评价的方法对近年来国内外发表的有关 HLA-DRB1 等位基因与 HCC 发病关系的研究进行汇总分析,综合评价 HLA-DRB1*07/12/15 与 HCC 的发病风险关系,为 HCC 的发病风险评估提供依据。

1 材料和方法

1.1 文献来源

计算机检索 PubMed、EMBASE、万方数据库、中国知网全文数据库(CNKI),2013 年 8 月前公开发表的有关 HLA-DRB1 等位基因与 HCC 发病风险关系研究的文献。

1.1.1 文献资料的纳入标准:①均为病例对照研究。②病例组 HCC 患者诊断标准按照或类似 2002 年制定的 HCC 诊断标准^[8]。③对照组为无 HBV、HCV、HIV 感染,无肝脏疾病基础的健康人。④文献能够提取出完整的有效的数据。

1.1.2 文献资料的排除标准:①研究内容与 HLA-DRB1*07/12/15 不相关。②不能提取出完整的有效的数据。③无对照组的文献。

1.2 文献资料的检索及筛选

按照 Cochrane 协作网工作手册要求制定检索策略,计算机检索 PubMed、EMBASE、万方数据有中国知网全文数据库(CNKI)。中文检索词为“HLA-DRB1 HCC”,英文检索词为

“HLA-DRB1 HCC 或 hepatic carcinoma”。2 位经过训练的研究者独立决定文献的纳入,如有分歧,则通过讨论解决。

1.3 数据提取及统计分析

由 2 位经过培训的研究者对纳入的文献进行数据提取并交叉核对,如有分歧则通过讨论解决,仍不能解决,可征求第 3 名研究者的意见。所提取的各项研究数据应用统计软件 RevMan 5.0 进行统计学处理。各研究结果异质性检验采用 χ^2 检验及 I^2 ,若无异质性($P>0.10$ 和 $I^2\leq 50\%$)则采用固定效应模型,若有异质性($P\leq 0.10$ 和 $I^2>50\%$),需进行异质性处理,若处理后仍不能解决,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的结果采用森林图表示。Meta 分析结果是否存在偏倚则用漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

计算机检索相关文献,共检索到 211 篇。经过阅读标题、摘要及全文后,按照纳入及排除标准共有 13 篇文献^[9-21]纳入分析。文献检索流程见图 1,各纳入文献基本特征见表 1。

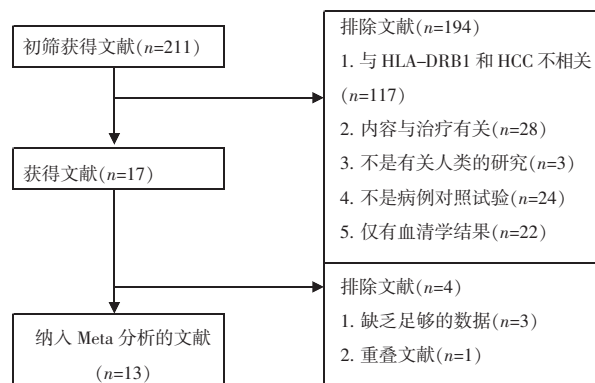


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

表 1 纳入文献研究的特征

Tab.1 Characteristics of studies included in the meta analysis

纳入文献	时间	国家 (地区)	HCC组		对照组		HLA等位基因	基因分型
			例数(N,n) (男/女)	年龄(年)	例数(N,n) (男/女)	年龄(年)		
Donaldson ^[9]	2001	中国香港	84(79/5)	55	124(-/-)	无	07/12/15	PCR-SSOP
De Re ^[10]	2004	意大利	29(-/-)	无	144(-/-)	无	07/12/15	PCR-SSP
袁俊华 ^[11]	2004	中国	10(-/-)	无	50(30/20)	43.7 ± 12.9	07	PCR-SSP
Lopez-Vazquez ^[12]	2004	西班牙	46(27/19)	62 ± 8	48(19/29)	56 ± 12	07/12/15	PCR-SSOP
袁俊华 ^[13]	2005	中国	10(-/-)	无	50(20/30)	无	12/15	PCR-SSP
Kumme ^[14]	2007	泰国	50(38/12)	57.5 ± 14.2	100(68/32)	50.8 ± 13.9	12	PCR-SSP
El-Chennawi ^[15]	2008	埃及	50(45/5)	51.16 ± 6.16	50(44/6)	48.88 ± 9.22	07/15	PCR-SSP
潘焕峰 ^[16]	2009	中国	62(52/10)	53.58	50(29/21)	30.12	07/12/15	PCR-SSP
罗双艳 ^[17]	2010	中国	37(33/4)	49.0 ± 13.1	20(13/7)	47.1 ± 10.1	07	PCR-SSP
黄爱春 ^[18]	2010	中国	40(35/5)	51.1 ± 14.6	135(65/70)	43.2 ± 12.6	15	PCR-SSP
韦柯利 ^[19]	2012	中国	56(43/13)	44.9 ± 12.1	75(48/27)	38.0 ± 16.3	12/15	PCR-SSP
Jin ^[20]	2012	韩国	36(-/-)	无	432(-/-)	无	07/12/15	PCR-SBT
Chalub ^[21]	2013	巴西	22(18/4)	无	22(-/-)	无	07/12/15	PCR-SSP

注:-,表示文献中未提及

2.2 Meta 分析结果

见图 2~9。纳入的文献中有 9 篇对 HLA-DRB1*07 与 HCC 发病风险关系进行研究,其中有关亚洲人群 5 篇,其他人群 4 篇;有 9 篇对 HLA-DRB1*12 与 HCC 发病风险关系进

行研究,其中有关亚洲人群 6 篇,其他人群 3 篇;有 10 篇对 HLA-DRB1*15 与 HCC 发病风险关系进行研究,其中亚洲人群 6 篇,其他人群 4 篇。Meta 分析结果提示:HLA-DRB1*12/15 增加了整个人群 HCC 的发病风险[(OR=1.56,95%CI=1.12~

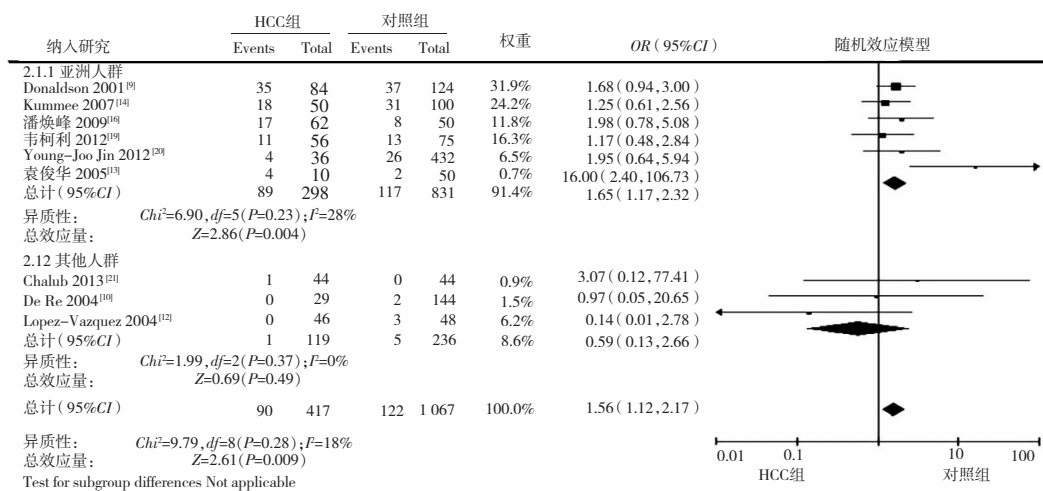


图 2 HLA-DRB1*12 等位基因与 HCC 发病风险 Meta 结果

Fig.2 Meta analysis of the association between HLA-DRB1*12 allele and HCC

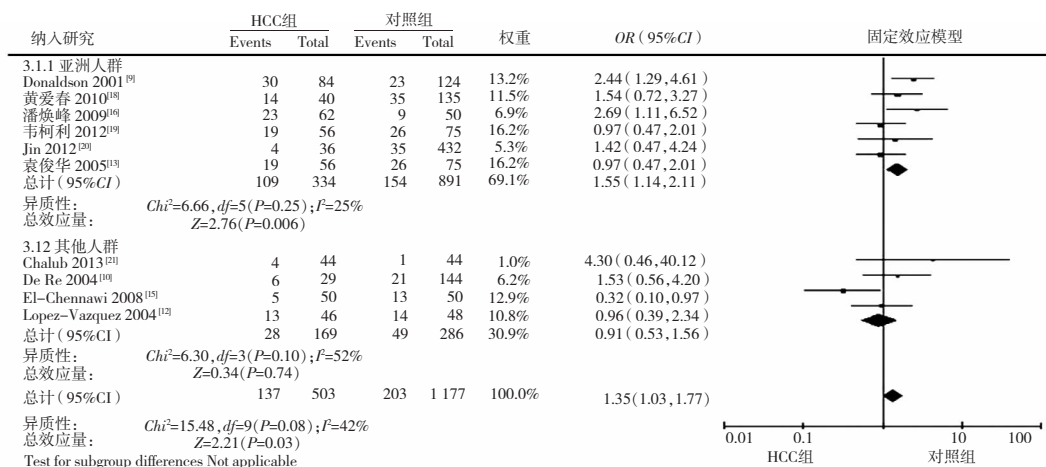


图 3 HLA-DRB1*15 等位基因与 HCC 发病风险 Meta 分析结果

Fig.3 Meta-analysis forest plot of included studies on the association between HLA-DRB1*15 allele and HCC

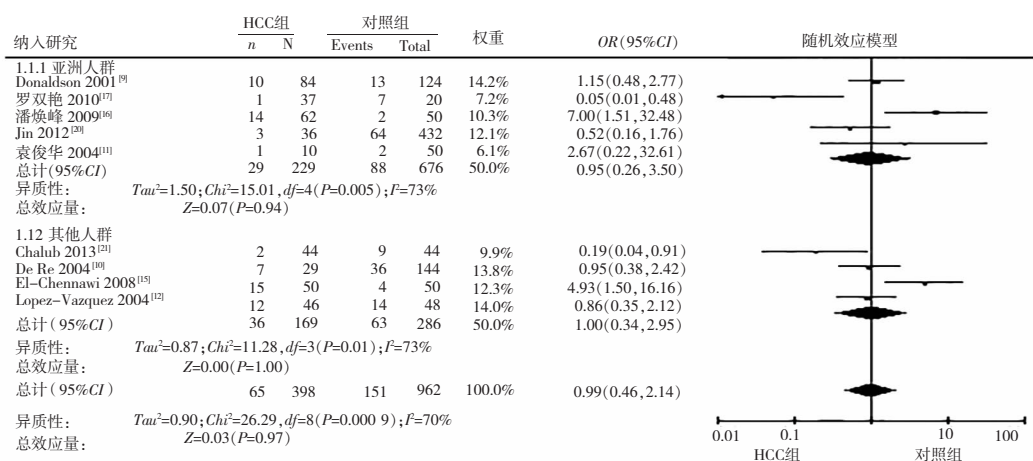


图 4 HLA-DRB1*07 等位基因与 HCC 发病风险 Meta 分析结果

Fig.4 Meta analysis of the association between HLA-DRB1*07 allele and HCC

2.17, $P=0.009$, 图 2)/($OR=1.35$, $95\%CI=1.03\sim1.77$, $P=0.03$, 图 3)], HLA-DRB1*07 与整个人群 HCC 的发病无明显关系($OR=0.99$, $95\%CI=0.46\sim2.14$, $P=0.97$, 图 4); 在亚组分析中 HLA-DRB1*12/15 增加了亚洲人群 HCC 的发病风险[($OR=1.65$, $95\%CI=1.17\sim2.32$, $P=0.004$)/($OR=1.55$, $95\%CI=1.14\sim2.11$, $P=0.006$)], HLA-DRB1*07 与亚洲人群 HCC 的发病无明显关系($OR=0.95$, $95\%CI=0.26\sim3.50$, $P=0.94$)。

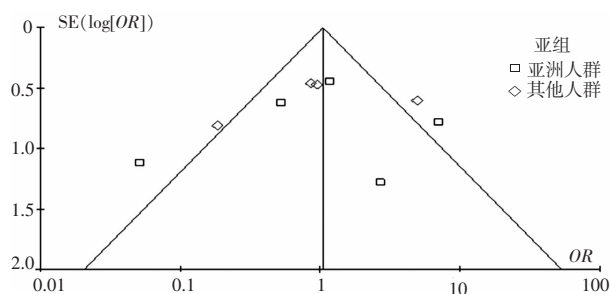


图 5 HLA-DRB1*07 等位基因与 HCC 发病风险关系

Meta分析结果偏倚分析图

Fig.5 Funnel plot of HLA-DRB1*07 allele and HCC to explore publication bias

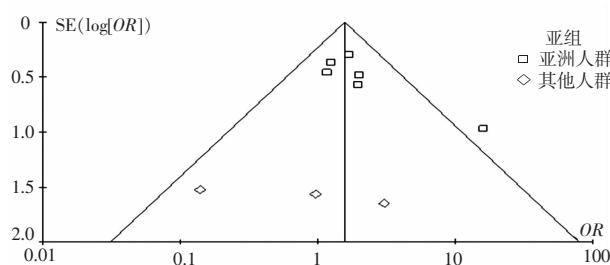


图 6 HLA-DRB1*12 等位基因与 HCC 发病风险关系

Meta分析结果偏倚分析图

Fig.6 Funnel plot of HLA-DRB1*12 allele and HCC to explore publication bias

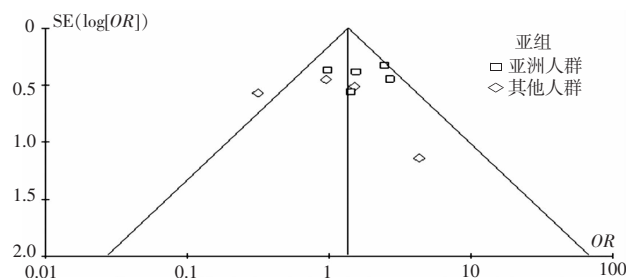


图 7 HLA-DRB1*15 等位基因与 HCC 发病风险关系的

Meta分析结果偏倚分析图

Fig.7 Funnel plot of HLA-DRB1*15 allele and HCC to explore publication bias

3 讨论

Meta 分析可以对多个独立的、类似的研究进行综合分析,增加研究的可靠性。本研究应用循证医学

方法对 HLA-DRB1*07/12/15 与 HCC 的发病风险关系进行了综合评估,结果显示:HLA-DRB1*12/15 增加了 HCC 的发病风险,HLA-DRB1*07 与 HCC 的发病风险无明显关系。HLA-II 类基因包括 HLA-DR、DQ、QP 和非经典的 DM、DO 两类,其中 HLA-DRB1 的基因多态性最复杂且与机体免疫联系紧密。HLA-II 类分子通过其分子凹槽与相应的抗原肽结合,所形成的复合物被 CD8⁺CTL 或 CD4⁺Th 识别,引发 T 细胞的激活、增殖以及多种细胞因子的释放,从而启动和调节细胞和体液免疫^[22-24]。CD4⁺T 细胞的活化是机体发挥抗肿瘤作用的关键,李明松等^[25] 研究表明 HCC 患者外周血中的树突状细胞表面 HLA-DR 分子表达水平下降。推测 HLA-DRB1*12/15 等位基因携带者增加 HCC 发病的风险是由于编码的 HLA-DR 分子减少,导致其与 HCC 细胞产生的肿瘤抗原相结合减少,从而影响了肿瘤特异性 CD4⁺T 细胞的识别与活化,使机体对 HCC 细胞的免疫作用减弱甚至缺失,从而使 HCC 细胞逃避机体的免疫监视,促使 HCC 的发生。

本研究的结果显示:HLA-DRB1*12/15 增加了 HCC 的发病风险;HLA-DRB1*07 与整个人群 HCC 的发病无明显关系,在亚组分析与亚洲人群 HCC 发病亦无明显关系。Lin 等^[26]研究结果显示:HLA-DRB1*07/12 增加 HCC 的发病风险[($OR=1.65$, $95\%CI=1.08\sim2.51$, $P=0.02$)/($OR=1.59$, $95\%CI=1.09\sim2.32$, $P=0.02$)];HLA-DRB1*15 与整个人群 HCC 的发病风险无明显关系,但在亚组分析中显示增加了亚洲人群 HCC 的发病风险($OR=3.22$, $95\%CI=1.63\sim6.37$, $P=0.0008$)。本研究与 Lin 等^[26]研究结果差异巨大,其原因是在 HLA-DRB1*07 与 HCC 的发病风险关系分析中异质性偏高,最终导致研究结果不同。其异质性偏高的原因考虑为:①潘焕峰等的研究^[16]、罗双艳等的研究^[17]、袁俊华和孙成刚的研究^[11]与其他纳入研究的基因分型检测方法不同,导致异质性偏高。②潘焕峰等的研究^[16]、罗双艳等的研究^[17]、袁俊华和孙成刚的研究^[11]其地域分布均在中国,而 Jin 等^[20]研究地域在韩国,由于地域差异导致基因多态性差异,从而使异质性偏高。③在纳入综合分析的文献存在偏倚(图 5)导致异质性偏高,综合上述原因最终导致分析结果出现差异。本次研究也存在局限性,主要表现在:①HLA 等位基因多态性由于不同种族、不同地域人群而存在差异,但荟萃分析受纳入研究的影响,存在各种偏倚(图 5~7),影响研究结果。②由

于荟萃分析纳入的研究少,样本量少,故需更大样本研究论证结果。③研究对象混杂因素影响,例如性别、年龄及抗病毒治疗对乙肝的转归影响巨大^[27]。④HLA 同一等位基因存在不同的亚型,分型方法的不同也可影响结果的一致性。⑤本研究纳入分析的文献中有多种基因分型检测方法,检测方法不同可能影响结果。因此需要范围更广、样本更大的病例对照研究对 HLA 等位基因多态性与 HCC 的发病风险关系进行进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Della Corte C, Aqhemio A, Colombo M. Individualized hepatocellular carcinoma risk: the challenges for designing successful chemoprevention strategies[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(9): 1359–1371.
- [2] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 S1): S35–S50.
- [3] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study[J]. *Gut*, 2005, 54(4): 533–539.
- [4] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2557–2576.
- [5] Clifford RJ, Zhang J, Meerzaman DM, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2034–2043.
- [6] Gao Y, Jiang Q, Zhou X, et al. HBV infection and familial aggregation of liver cancer: an analysis of case-control family study[J]. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(8): 845–850.
- [7] Barbara Rehmann. Immune responses in hepatitis B virus infection[J]. *Semin in Liver Dis*, 2003, 23(1): 21–38.
- [8] Beffler AS, Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(6): 1609–1619.
- [9] Donaldson PT, Ho S, Williams R, et al. HLA class II alleles in Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver*, 2001, 21(2): 143–148.
- [10] De Re V, Caggiari L, Talamini R, et al. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and B-cell lymphoma patients show a different profile of major histocompatibility complex class II alleles[J]. *Hum Immunol*, 2004, 65(11): 1397–1404.
- [11] 袁俊华, 孙成刚. 山东地区慢乙肝的预后与 HLA-DRB1 等位基因相关性研究 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2004, 20(4): 236–237.
- [12] Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Mina-Blanco A, et al. Extended human leukocyte antigen haplotype EH18.1 influences progression to hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(6): 957–963.
- [13] 袁俊华, 崔 萌, 孙成刚, 等. HLA-DRB1*1201/*1501 与 HBV 感染不同状态的相关性[J]. *山东大学学报*, 2005, 43(5): 428–431.
- [14] Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y, et al. Association of HLA-DRB1*13 and TNF- α gene polymorphisms with clearance of chronic hepatitis B infection and risk of hepatocellular carcinoma in Thai population[J]. *J Viral Hepat*, 2007, 14(12): 841–848.
- [15] El-Chennawi FA, Auf FA, Metwally SS, et al. HLA-class II alleles in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Immunol Invest*, 2008, 37(7): 661–674.
- [16] 潘焕峰, 李东复, 孙天虹, 等. 原发性肝细胞癌与 HLA-DRB1 基因多态性及 DR 抗原表达的关系[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2009, 15(5): 357–361.
- [17] 罗双艳, 李国坚, 吴建林, 等. HLA-DRB1*07 及 13 等位基因与原发性肝癌的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(13): 2000–2003.
- [18] 黄爱春, 吴继周, 吴建林, 等. HLA-DRB1*14 和 *15 等位基因与肝癌的相关性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26(4): 420–422.
- [19] 韦柯利, 陈务卿, 吴继周, 等. HLA-DRB1*09/12/15 与广西 HBV 相关性肝病的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(27): 2570–2575.
- [20] Jin YJ, Shim JH, Chung YH, et al. Relationship of HLA-DRB1 alleles with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B Patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(5): 420–426.
- [21] Chalub SR, da Silva RM, da Silva AP, et al. Evaluation of a histocompatibility antigen related to hepatitis B virus in patients with hepatocellular carcinoma in the western Brazilian Amazon[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(2): 1336–1346.
- [22] Aguado B, Bahram S, Beck S, et al. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium[J]. *Nature*, 1999, 401(6756): 921–923.
- [23] Thursz M. MHC and the viral hepatitis[J]. *QJM*, 2001, 94(6): 287–291.
- [24] Little AM, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes and molecules[J]. *Rev Immunogenet*, 1999, 1(1): 105–123.
- [25] 李明松, 袁爱力, 张万岱. 肝癌患者外周血树突状细胞免疫功能低下[J]. *世界华人消化杂志*, 1998, 6(3): 240–241.
- [26] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010(10): 145.
- [27] Singh R, Kaul R, Kaul A, et al. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(12): 1770–1787.

(责任编辑: 关蕴良)