

◆ 医学前沿与研究 ◆

HLA 高分辨等位基因多态性及单倍体与广西汉族终末期肾病易感性的相关性分析^{*}

李海滨¹, 孙煦勇¹, 裴永峰^{1*}, 黄程新¹, 覃音红¹, 董建辉¹, 杨 锦², 王洪良², 文 宁¹, 吴基华¹, 廖吉祥¹, 李美思¹

(1. 广西医科大学第二附属医院移植医学中心, 广西器官捐献与移植研究重点实验室, 广西移植医学工程技术研究中心, 广西南宁 530007; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院器官移植科, 广西移植医学工程技术研究中心, 广西移植医学重点实验室, 广西南宁 530021)

摘要:为研究广西汉族终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)与人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)等位基因及单倍体的关联性,本研究采用聚合酶链反应-序列特异性寡核苷酸(Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotides, PCR-SSO)技术对广西汉族 578 例终末期肾病患者(ESRD 组)进行 HLA-A、B 和 DRB1 基因分型,HLA 等位基因频率用直接计数法来计算,采用 Arlequin 3.5.2.2 软件计算单倍型频率,并与 1 644 例广西汉族健康造血干细胞捐献者(对照组)比较。结果显示,ESRD 组 HLA-A * 11:01、A * 02:01、B * 13:01、DRB1 * 12:02、DRB1 * 04:05、DRB1 * 14:54 和 DRB1 * 11:01 的基因频率大于对照组($P < 0.05$),HLA-A * 11:02、A * 30:01、A * 32:01、B * 13:02、B * 07:02、DRB1 * 07:01 和 DRB1 * 13:02 的基因频率小于对照组($P < 0.05$)。ESRD 组和对照组中频率最高的三位点单倍型都是 A * 33:03-B * 58:01-DRB1 * 03:01。实验结果表明,广西汉族 ESRD 患者 HLA-A、B 和 DRB1 高频率的等位基因及单倍型与广西汉族健康人基本相同,其中 HLA-A * 11:01、A * 02:01、B * 13:01、DRB1 * 12:02、DRB1 * 04:05、DRB1 * 14:54 和 DRB1 * 11:01 可能与广西汉族 ESRD 高发风险相关;HLA-A * 11:02、A * 30:01、A * 32:01、B * 13:02、B * 07:02、DRB1 * 07:01 和 DRB1 * 13:02 可能与广西汉族 ESRD 低发病风险相关。

关键词:终末期肾病 广西汉族 人类白细胞抗原 基因频率 单倍型

中图分类号:R392.4 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2022)03-0436-13

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20220720.006

收稿日期:2022-02-25

^{*} 国家自然科学基金面上项目“ROS/JNK/AKT 自噬通路参与 ECMO 对循环不稳定脑死亡供体的肝脏保护研究”(8167059)资助。

【作者简介】

李海滨(1979-),男,高级工程师,主要从事移植免疫学研究。

【**通信作者】

裴永峰(1977-),男,副主任技师,主要从事移植医学及输血医学研究,E-mail:389441556@qq.com。

【引用本文】

李海滨,孙煦勇,裴永峰,等. HLA 高分辨等位基因多态性及单倍体与广西汉族终末期肾病易感性的相关性分析[J]. 广西科学,2022,29(3):436-448.

LI H B, SUN X Y, PEI Y F, et al. Correlation Analysis of HLA High-resolution Allele Polymorphisms and Haplotypes with Susceptibility to End Stage Renal Disease in Guangxi Han Population [J]. Guangxi Sciences, 2022, 29(3): 436-448.

人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA),又称移植抗原,是目前所知人体最复杂的多态系统,在机体免疫系统与疾病的应答时起关键作用,也是影响机体免疫耐受和排斥时非常重要的一个抗原^[1]。截至2021年11月,被世界卫生组织HLA系统因子命名委员会命名的等位基因数分别为7 114个(HLA-A)、8 464个(HLA-B)和3 045个(HLA-DRB1),HLA等位基因共有31 675个^[2]。不同地域、民族和疾病人群HLA的等位基因和单倍型频率等具有各自的特点^[3,4]。

研究发现,中国人群慢性肾病的患病率约为10.8%,部分患者最终发展成终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD),且ESRD的患者在逐年增加^[5]。目前,肾移植被认为是ESRD患者最好的治疗方法,可明显提高患者的生活质量和生存率^[6,7]。研究发现肾移植时供体和受体的HLA分型结果越吻合,受体肾的移植效果越好^[8],尤其是可直接激活受体的HLA-II类分子,是诱导移植排斥的重要靶抗原^[9]。HLA与肾疾病相关性的研究始于20世纪,发现许多HLA等位基因与ESRD的发生具有关联性,且在不同地域和人种中,其易感或保护基因具有差异^[10-12]。

广西总人口约5 000万,其中,汉族人口约3 100万(数据来源于广西第七次全国人口普查主要数据),远远大于壮族人口。本研究采用聚合酶链反应-序列特异性寡核苷酸(Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotides, PCR-SSO)技术,对本移植医学中心和中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院器官移植科的578例汉族ESRD患者进行HLA基因中、高分辨分型,并与中国造血干细胞捐献者资料库广西管理中心的汉族捐献者相应的基因频率及单倍型频率等进行比较,为深入了解HLA和ESRD患者的发病机理及相关性研究奠定基础,同时为器官移植配型筛选等提供数据支持和依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

ESRD组:从本移植医学中心实验室和中国人民解放军第九二三医院器官移植科实验室做HLA分型检测的等待移植患者5 160例(2014年-2021年9月)中,随机选取广西本地汉族终末期肾病患者578例,彼此间无血缘关系。其中男性325例,年龄13-

77岁,中位年龄41岁;女性253例,年龄12-68岁,中位年龄39岁。对照组:从中国造血干细胞捐献者资料库广西管理中心约5 000例的捐献者(2011-2015年)中,随机选取广西本地汉族1 644例,其中男性858名,女性786名,年龄18-50岁^[13]。HLA分型检测都获得了实验组研究者的知情同意书。

1.2 主要仪器及试剂

DNA提取试剂盒(QIAamp DNA blood mini kit,荷兰QIAGEN,批号:51104和51106);HLA-A、B、DRB1、SSO基因分型检测试剂盒(LIFECODES HLA-SSO TYPING KITS,美国Gen-Probe Transplant Diagnostics,批号LOT-A:628410,LOT-Ae:628459,LOT-B:628510,LOT-Be:628559,LOT-DRB1:628751,LOT-DRB1 e:628759);9600型PCR扩增仪(美国Proflex);核酸蛋白测定仪(Multiskan sky,美国Thermo);多功能流式点阵仪(Luminex-200,美国Luminex),干式恒温器(H1型,珠海黑马医学仪器有限公司)。

1.3 方法

ESRD组采集2 mL或5 mL乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝静脉血,严格按试剂盒说明书提取DNA,DNA浓度调整为30-100 ng/ μ L, A_{260}/A_{280} 为1.65-1.90。采用LIFECODES HLA-SSO TYPING KITS对ESRD的静脉血标本进行HLA-A、B、DRB1共3个位点的基因分型,所有的ESRD患者和相应的供体在移植前,都进行微量淋巴细胞毒性实验。如果对ESRD患者的分型结果有疑问,则再次用其静脉血提取DNA,然后用LIFECODES HLA-SSO试剂复核。

1.4 统计分析

ESRD组HLA等位基因的频率采用直接计算法,应用Arlequin 3.5.2.2软件对ESRD组的3个位点作Ewens-Watterson检验和Hardy-Weinberg(HWE)检验,ESRD组的单倍型频率利用该软件的最大期望(EM)算法^[14]获得。ESRD组与对照组等位基因及单倍型频率的比较,采用SPSS 19.0软件的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,并计算优势比(Odds Ratio, OR)和95%可信区间(Confidence Interval, CI)。

2 结果与分析

2.1 Ewens-Watterson 检验

ESRD组和对照组人群Ewens-Watterson检验

的结果表明, 两组人群的 3 个位点都符合中性选择 ($P > 0.05$)。

2.2 HWE 检验

HWE 检验结果表明, ESRD 组中 3 个位点都符合 HWE 遗传平衡 ($P > 0.05$), 而对照组中的 3 个位点偏离了 HWE 遗传平衡 ($P < 0.05$)。

2.3 HLA-A 等位基因频率比较

ESRD 组检出 29 个 HLA-A 等位基因, 频率在

前 5 位的基因分别是 $A * 11:01$ (34.86%)、 $A * 24:02$ (14.45%)、 $A * 02:03$ (10.73%)、 $A * 02:07$ (9.95%) 和 $A * 33:03$ (9.17%)。对照组基因频率最高的也是这 5 个基因, 只是频率与 ESRD 组不同。与对照组相比, ESRD 组 $A * 11:01$ 基因和 $A * 02:01$ 基因频率高于对照组 ($P < 0.001$), $A * 11:02$ 基因、 $A * 30:01$ 基因和 $A * 32:01$ 基因频率低于对照组 ($P < 0.05$), 具体见表 1。

表 1 ESRD 组和对照组 HLA-A 等位基因频率的比较

Table 1 Comparison of HLA-A allele frequency between ESRD group and control group

等位基因 Allele	终末期肾病组 ESRD group (2n = 1 156)		对照组 Control group (2n = 3 288)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95% 可信区间 95% confidence interval (CI)
	例数 No.	等位基因频率 (%) AF (%)	例数 No.	等位基因频率 (%) AF (%)				
11:01	403	34.86	949	28.86	14.542	0.000 #	1.208	1.098 - 1.329
24:02	167	14.45	450	13.69	0.413	0.520		
02:03	124	10.73	394	11.98	1.311	0.252		
02:07	115	9.95	376	11.44	1.925	0.165		
33:03	106	9.17	339	10.31	1.235	0.266		
02:01	84	7.27	144	4.38	14.645	0.000 #	1.659	1.279 - 2.153
02:06	34	2.94	100	3.04	0.029	0.864		
11:02	30	2.60	161	4.90	11.014	0.001 #	0.530	0.361 - 0.778
26:01	19	1.64	72	2.19	1.272	0.259		
31:01	14	1.21	44	1.34	0.107	0.743		
29:01	12	1.04	23	0.70	1.255	0.263		
03:01	11	0.95	38	1.16	0.327	0.567		
30:01	7	0.61	83	2.52	15.870	0.000 #	0.240	0.111 - 0.517
01:01	6	0.52	31	0.94	1.860	0.173		
68:01	4	0.35	6	0.18	1.019	0.313		
24:03	3	0.26	7	0.21	0.000	1.000		
74:01	3	0.26	11	0.33	0.000	0.931		
02:05	2	0.17	1	0.03	2.172	0.141		
01:03	1	0.09	1	0.03	0.523	0.469		
02:10	1	0.09	2	0.06	0.079	0.778		
03:02	1	0.09	3	0.09	0.000	1.000		
24:10	1	0.09	2	0.06	0.079	0.778		
32:01	1	0.09	19	0.58	4.069	0.032 #	0.150	0.020 - 1.117
11:03	2	0.17	-	-	-	-		
02:02	1	0.09	-	-	-	-		
24:04	1	0.09	-	-	-	-		
24:08	1	0.09	-	-	-	-		
33:01	1	0.09	-	-	-	-		
74:02	1	0.09	-	-	-	-		

Note: Bold represents statistically significant data; # represents that allele frequency is significant difference between two groups ($P < 0.05$); "-" represents no value; blank represents that there is no statistical significance, so odds ratio and 95% confidence interval are not required

2.4 HLA-B 等位基因频率比较

ESRD 组检出 57 个 HLA-B 等位基因, 频率在前 5 位的基因分别是 $B * 46:01$ (13.32%)、 $B * 40:01$ (12.80%)、 $B * 15:02$ (11.42%)、 $B * 13:01$ (10.64%) 和 $B * 58:01$ (8.65%)。对照组基因频率

最高的也是这 5 个基因, 但频率不同。与对照组相比, ESRD 组 $B * 13:01$ 基因频率高于对照组 ($P < 0.05$), $B * 13:02$ 基因和 $B * 07:02$ 基因频率低于对照组 ($P < 0.05$), 具体见表 2。

表 2 ESRD 组和对照组 HLA-B 等位基因频率的比较

Table 2 Comparison of HLA-B allele frequency between ESRD group and control group

等位基因 Allele	终末期肾病组 ESRD group (2n = 1 156)		对照组 Control group (2n = 3 288)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95%可信区间 95% confidence interval (CI)
	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)				
46:01	154	13.32	469	14.26	0.630	0.427		
40:01	148	12.80	401	12.20	0.291	0.590		
15:02	132	11.42	358	10.89	0.245	0.620		
13:01	123	10.64	280	8.52	4.681	0.031 #	1.249	1.022 - 1.528
58:01	100	8.65	332	10.10	2.040	0.153		
38:02	85	7.35	233	7.09	0.090	0.762		
55:02	59	5.10	143	4.35	1.123	0.289		
51:01	54	4.67	129	3.92	1.212	0.271		
54:01	28	2.42	57	1.73	2.161	0.142		
39:01	21	1.82	36	1.09	3.518	0.061		
15:01	19	1.64	55	1.67	0.004	0.947		
40:02	17	1.47	48	1.46	0.001	0.979		
15:25	16	1.38	53	1.61	0.290	0.590		
48:01	15	1.30	30	0.91	1.266	0.261		
07:05	14	1.21	32	0.97	0.472	0.492		
56:01	14	1.21	38	1.16	0.023	0.880		
27:04	13	1.12	50	1.52	0.960	0.327		
35:01	13	1.12	36	1.09	0.007	0.934		
52:01	12	1.04	34	1.03	0.000	0.991		
13:02	9	0.78	83	2.52	12.858	0.000 #	0.308	0.156 - 0.612
51:02	9	0.78	33	1.00	0.463	0.496		
08:01	8	0.69	19	0.58	0.185	0.667		
48:03	8	0.69	25	0.76	0.054	0.816		
35:03	7	0.61	13	0.40	0.843	0.358		
40:06	7	0.61	21	0.64	0.015	0.902		
35:05	6	0.52	18	0.55	0.013	0.910		
44:03	6	0.52	29	0.88	1.442	0.230		
15:12	5	0.43	19	0.58	0.336	0.562		
51:06	5	0.43	3	0.09	3.807	0.051		
15:11	3	0.26	13	0.40	0.143	0.705		
38:01	3	0.26	16	0.49	0.571	0.450		

续表

Continued table

等位基因 Allele	终末期肾病组 ESRD group (2n = 1 156)		对照组 Control group (2n = 3 288)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95%可信区间 95% confidence interval (CI)
	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)				
56:04	3	0.26	19	0.58	1.760	0.185		
07:02	2	0.17	26	0.79	5.213	0.022 #	0.219	0.052 - 0.920
18:01	2	0.17	4	0.12	0.000	1.000		
27:07	2	0.17	1	0.03	2.172	0.168		
37:01	2	0.17	12	0.36	0.485	0.486		
39:05	2	0.17	6	0.18	0.000	1.000		
40:03	2	0.17	5	0.15	0.000	1.000		
50:01	2	0.17	3	0.09	0.041	0.839		
55:04	2	0.17	2	0.06	0.275	0.600		
57:01	2	0.17	18	0.55	2.677	0.162		
67:01	2	0.17	7	0.21	0.000	1.000		
15:18	1	0.09	9	0.27	0.632	0.427		
15:21	1	0.09	3	0.09	0.000	1.000		
15:27	1	0.09	6	0.18	0.077	0.782		
18:02	1	0.09	2	0.06	0.000	1.000		
35:02	1	0.09	4	0.12	0.000	1.000		
39:09	1	0.09	4	0.12	0.000	1.000		
44:02	1	0.09	11	0.33	1.142	0.285		
56:10	1	0.09	1	0.03	0.523	0.453		
55:01	6	0.52	-	-	-	-		
01:02	1	0.09	-	-	-	-		
14:01	1	0.09	-	-	-	-		
15:58	1	0.09	-	-	-	-		
51:22	1	0.09	-	-	-	-		
54:02	1	0.09	-	-	-	-		
56:02	1	0.09	-	-	-	-		

Note: Bold represents statistically significant data; # represents that allele frequency is significant difference between two groups ($P < 0.05$); "-" represents no value; blank represents that there is no statistical significance, so odds ratio and 95% confidence interval are not required

2.5 HLA-DRB1 等位基因频率比较

ESRD 组检出 34 个 HLA-DRB1 等位基因, 频率在前 5 位的基因分别是 $DRB1 * 15:01$ (12.02%)、 $DRB1 * 12:02$ (11.25%)、 $DRB1 * 16:02$ (9.52%)、 $DRB1 * 09:01$ (8.82%) 和 $DRB1 * 04:05$ (8.39%)。对照组基因频率最高的 5 个基因有 3 个与 ESRD 组

相同。与对照组相比, ESRD 组 $DRB1 * 12:02$ 、 $DRB1 * 04:05$ 、 $DRB1 * 14:54$ 和 $DRB1 * 11:01$ 基因频率高于对照组 ($P < 0.05$), $DRB1 * 07:01$ 和 $DRB1 * 13:02$ 基因频率低于对照组 ($P < 0.05$), 具体见表 3。

表 3 ESRD 组和对照组 HLA-DRB1 等位基因频率的比较

Table 3 Comparison of HLA-DRB1 allele frequency between ESRD group and control group

等位基因 Allele	终末期肾病组 ESRD group (2n = 1 156)		对照组 Control group (2n = 3 288)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95%可信区间 95% confidence interval (CI)
	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)	例数 No.	等位基因频率(%) AF (%)				
15:01	139	12.02	438	13.32	1.273	0.259		
12:02	130	11.25	276	8.39	8.378	0.004 #	1.340	1.100 - 1.632
16:02	110	9.52	359	10.92	1.783	0.182		
09:01	102	8.82	326	9.91	1.170	0.279		
04:05	97	8.39	147	4.47	25.330	0.000 #	1.877	1.465 - 2.404
03:01	92	7.96	302	9.18	1.592	0.207		
14:54	82	7.09	180	5.47	4.041	0.044 #	1.296	1.007 - 1.668
11:01	74	6.40	159	4.84	4.220	0.040 #	1.324	1.013 - 1.730
15:02	59	5.10	205	6.23	1.958	0.162		
08:03	41	3.55	118	3.59	0.004	0.947		
13:12	33	2.85	121	3.68	1.742	0.187		
14:05	33	2.85	68	2.07	2.382	0.123		
14:01	32	2.77	70	2.13	1.558	0.212		
12:01	17	1.47	46	1.40	0.031	0.859		
07:01	16	1.38	128	3.89	17.171	0.000 #	0.356	0.212 - 0.595
04:03	15	1.30	40	1.22	0.046	0.830		
04:06	14	1.21	42	1.28	0.030	0.862		
10:01	14	1.21	47	1.43	0.301	0.583		
14:04	13	1.12	45	1.37	0.395	0.529		
13:02	10	0.87	59	1.79	4.833	0.028 #	0.482	0.247 - 0.939
13:01	6	0.52	15	0.46	0.072	0.789		
04:04	4	0.35	13	0.40	0.055	0.815		
11:06	4	0.35	9	0.27	0.006	0.940		
14:10	3	0.26	-	-	-	-		
01:01	2	0.17	16	0.49	1.380	0.240		
04:01	2	0.17	10	0.30	0.168	0.682		
04:10	2	0.17	2	0.06	0.275	0.600		
11:04	2	0.17	4	0.12	0.000	1.000		
14:07	2	0.17	1	0.03	0.898	0.343		
14:18	2	0.17	7	0.21	0.000	1.000		
04:02	1	0.09	4	0.12	0.000	1.000		
08:02	1	0.09	9	0.27	0.632	0.427		
05:01	1	0.09	-	-	-	-		
11:03	1	0.09	-	-	-	-		

Note: Bold represents statistically significant data; # represents that allele frequency is significant difference between two groups ($P < 0.05$); " - " represents no value; blank represents that there is no statistical significance, so odds ratio and 95% confidence interval are not required

2.6 三位点单倍型频率的比较

Arlequin 软件分析显示, ESRD 组总共有 489 个三位点单倍型, 只有 23.45% 的单倍型频率大于 1%, 最常见的单倍型是 $A * 33:03-B * 58:01-DRB1 * 03:01$, 这也是对照组最常见的单倍型。两组频率前

20 位的三位点单倍型频率相比, $A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 12:02$, $A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 15:01$ 和 $A * 11:01-B * 40:01-DRB1 * 04:05$ 有统计学意义 ($P < 0.05$), 具体见表 4。

表 4 ESRD 组前 20 位的三位点单倍型频率与对照组的比较

Table 4 Comparison of three-locus haplotype frequencies at the top 20 sites in the ESRD group with those in the control group

单倍型 Haplotype	频率 (%) Frequency (%)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95% 可信区间 95% confidence interval (CI)
	终末期肾病组 ESRD group	对照组 Control group				
$A * 33:03-B * 58:01-DRB1 * 03:01$	5.09	6.12	1.582	0.208		
$A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 12:02$	4.01	2.28	9.313	0.002 #	1.775	1.222 - 2.579
$A * 02:03-B * 38:02-DRB1 * 16:02$	2.71	1.89	2.645	0.104		
$A * 11:01-B * 13:01-DRB1 * 15:01$	2.18	1.66	1.161	0.281		
$A * 02:07-B * 46:01-DRB1 * 09:01$	2.01	2.84	2.521	0.112		
$A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 15:01$	1.70	3.12	6.251	0.012 #	0.544	0.336 - 0.883
$A * 11:01-B * 40:01-DRB1 * 04:05$	1.53	0.31	21.446	0.000 #	5.185	2.386 - 11.265
$A * 11:01-B * 13:01-DRB1 * 16:02$	1.46	1.18	0.556	0.456		
$A * 11:01-B * 40:01-DRB1 * 11:01$	1.39	-	45.673	0.000		
$A * 02:07-B * 46:01-DRB1 * 14:54$	1.37	1.98	1.680	0.195		
$A * 24:02-B * 13:01-DRB1 * 15:01$	0.96	0.70	0.716	0.398		
$A * 29:01-B * 07:05-DRB1 * 10:01$	0.87	0.61	0.841	0.359		
$A * 11:01-B * 38:02-DRB1 * 15:02$	0.85	0.63	0.633	0.426		
$A * 11:01-B * 40:01-DRB1 * 09:01$	0.81	-	-	-		
$A * 11:01-B * 13:01-DRB1 * 11:01$	0.78	-	-	-		
$A * 11:01-B * 55:02-DRB1 * 12:02$	0.74	-	-	-		
$A * 11:01-B * 46:01-DRB1 * 09:01$	0.70	1.08	1.238	0.266		
$A * 02:03-B * 13:01-DRB1 * 15:01$	0.66	0.31	2.301	0.129		
$A * 02:01-B * 46:01-DRB1 * 09:01$	0.66	-	-	-		
$A * 24:02-B * 54:01-DRB1 * 04:05$	0.62	-	-	-		

Note: Bold represents statistically significant data; # represents that allele frequency is significant difference between two groups ($P < 0.05$); "-" represents no value; blank represents that there is no statistical significance, so odds ratio and 95% confidence interval are not required

2.7 两位点单倍型频率的比较

Arlequin 软件分析显示, ESRD 组分别得到了 216, 274 和 188 个两位点单倍型, 其频率低于 1% 的分别占总频率的 40.42%, 52.81% 和 39.59%。各频率前 20 位的两位点单倍型见表 5, 频率最高的分别是 $A * 11:01 - B * 15:02$ (7.72%)、 $B * 58:01-DRB1 * 03:01$ (6.39%) 和 $A * 11:01 -$

$DRB1 * 12:02$ (5.46%)。ESRD 组和对照组的两位点单倍型频率比较, $A * 11:01-B * 55:02$ 、 $B * 15:02-DRB1 * 12:02$ 、 $B * 40:01-DRB1 * 11:01$ 、 $B * 46:01-DRB1 * 14:01$ 、 $A * 11:01-DRB1 * 04:05$ 和 $A * 11:01-DRB1 * 11:01$ 有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5 ESRD 组前 20 位的两位点单倍型频率与对照组的比较

Table 5 Comparison of two-locus haplotype frequencies at the top 20 sites in the ESRD group with those in the control group

单倍型 Haplotype	频率(%) Frequency (%)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95%可信区间 95% confidence interval (CI)
	终末期肾病组 ESRD group	对照组 Control group				
A * 11:01-B * 15:02	7.72	7.15	0.283	0.595		
A * 33:03-B * 58:01	6.82	8.12	1.079	0.299		
A * 11:01-B * 40:01	6.33	4.36	3.747	0.053		
A * 02:07-B * 46:01	6.29	8.22	2.368	0.124		
A * 11:01-B * 13:01	5.36	4.40	0.936	0.333		
A * 02:03-B * 38:02	4.49	4.26	0.060	0.807		
A * 11,01-B * 55,02	3.36	1.29	9.772	0.002 #	2.573	1.394 - 4.752
A * 24:02-B * 40:01	2.57	3.07	0.300	0.584		
A * 24:02-B * 13:01	2.08	1.70	0.337	0.562		
A * 02:01-B * 46:01	1.96	-	-	-		
A * 11:01-B * 38:02	1.60	1.52	0.004	0.951		
A * 11:01-B * 51:01	1.43	1.24	0.096	0.756		
A * 02:03-B * 40:01	1.35	1.55	0.111	0.739		
A * 24:02-B * 46:01	1.29	1.02	0.125	0.723		
A * 11:01-B * 46:01	1.28	2.51	3.330	0.068		
A * 24:02-B * 51:01	1.25	-	-	-		
A * 24:02-B * 54:01	1.14	-	-	-		
A * 02:03-B * 55:02	1.11	1.25	0.118	0.731		
A * 02:01-B * 40:01	1.09	-	-	-		
A * 02:03-B * 46:01	1.04	1.01	0.000	0.993		
B * 58:01-DRB1 * 03:01	6.39	7.63	0.914	0.339		
B * 15,02-DRB1 * 12,02	5.90	3.55	5.976	0.015 #	1.667	1.104 - 2.519
B * 46:01-DRB1 * 09:01	4.37	5.49	1.151	0.283		
B * 13:01-DRB1 * 15:01	4.18	2.96	1.848	0.174		
B * 38:02-DRB1 * 16:02	2.90	2.41	0.442	0.506		
B * 15:02-DRB1 * 15:01	2.78	3.88	1.559	0.212		
B * 46:01-DRB1 * 14:54	2.33	-	-	-		
B * 40,01-DRB1 * 11,01	2.22	1.09	4.142	0.042 #	2.054	1.013 - 4.166
B * 13:01-DRB1 * 16:02	2.15	2.26	0.060	0.806		
B * 40:01-DRB1 * 04:05	1.85	-	-	-		
B * 54:01-DRB1 * 04:05	1.54	-	-	-		
B * 38:02-DRB1 * 15:02	1.43	1.53	0.055	0.815		
B * 40:01-DRB1 * 16:02	1.24	1.37	0.113	0.736		
B * 46:01-DRB1 * 04:05	1.23	-	-	-		
B * 40:01-DRB1 * 14:05	1.21	-	-	-		
B * 40:01-DRB1 * 09:01	1.20	1.21	0.000	0.992		
B * 46,01-DRB1 * 14,01	1.15	3.17	6.304	0.012 #	0.383	0.175 - 0.838

续表

Continued table

单倍型 Haplotype	频率(%) Frequency (%)		χ^2	P	优势比 Odds ratio (OR)	95%可信区间 95% confidence interval (CI)
	终末期肾病组 ESRD group	对照组 Control group				
<i>B * 15:02-DRB1 * 14:54</i>	1.10	-	-	-		
<i>B * 40:01-DRB1 * 15:01</i>	1.04	2.02	2.330	0.127		
<i>B * 13:01-DRB1 * 11:01</i>	0.98	-	-	-		
<i>A * 11:01-DRB1 * 12:02</i>	5.46	4.13	1.950	0.163		
<i>A * 33:03-DRB1 * 03:01</i>	5.21	6.09	0.618	0.432		
<i>A * 11:01-DRB1 * 15:01</i>	5.13	6.37	1.073	0.300		
<i>A * 11:01-DRB1 * 04:05</i>	3.57	1.30	12.799	0.000 #	2.844	1.565 - 5.169
<i>A * 02:03-DRB1 * 16:02</i>	3.26	3.62	0.164	0.686		
<i>A * 11:01-DRB1 * 11:01</i>	2.99	1.36	6.373	0.012 #	2.198	1.176 - 4.109
<i>A * 11:01-DRB1 * 16:02</i>	2.85	3.02	0.111	0.739		
<i>A * 11:01-DRB1 * 09:01</i>	2.35	2.16	0.105	0.746		
<i>A * 11:01-DRB1 * 14:54</i>	2.30	-	-	-		
<i>A * 24:02-DRB1 * 15:01</i>	2.22	2.39	0.028	0.866		
<i>A * 11:01-DRB1 * 08:03</i>	2.17	1.20	3.117	0.078		
<i>A * 02:07-DRB1 * 09:01</i>	2.12	2.74	0.748	0.387		
<i>A * 02:03-DRB1 * 15:01</i>	1.87	1.36	0.933	0.334		
<i>A * 11:01-DRB1 * 14:05</i>	1.70	-				
<i>A * 24:02-DRB1 * 12:02</i>	1.67	-				
<i>A * 02:07-DRB1 * 14:54</i>	1.63	-				
<i>A * 24:02-DRB1 * 16:02</i>	1.56	1.49	0.004	0.951		
<i>A * 11:01-DRB1 * 15:02</i>	1.51	1.47	0.028	0.868		
<i>A * 02:01-DRB1 * 04:05</i>	1.51	-				
<i>A * 02:01-DRB1 * 09:01</i>	1.43	-				

Note: Bold represents statistically significant data; # represents that allele frequency is significant difference between the two groups ($P < 0.05$); "-" represents no value; blank represents there is no statistical significance, so odds ratio and 95% confidence interval are not required

3 讨论

HLA 等位基因的多态性可以体现在地区和人种的差异上^[3,4],而且 HLA 部分等位基因和疾病具有遗传相关性^[1,6]。目前疾病与 HLA 相关性的研究,是通过对比某种疾病的患者和健康人群一些 HLA 特定等位基因及单倍型等的频率,经过统计分析,判别该基因与疾病的易感性或保护性。前期研究发现,影响 ESRD 患者的重要分子之一可能是 HLA,因为 HLA 部分等位基因与肾脏疾病的移植免疫密切相关^[8,9]。广西汉族的人口目前仍然位居广西首位,因此,探究广西汉族 ESRD 患者 HLA 等位基因的分布频率和特点,并和广西健康汉族人群作对比分析,对

ESRD 患者的诊断、预后及治疗可能会有较深的基础研究和临床应用价值。

本研究首先对广西汉族 ESRD 患者进行了 HLA-A、B 和 DRB1 位点的 Ewens-Watterson 检验和 HWE 检验。Ewens-Watterson 检验发现,广西汉族 ESRD 患者 HLA-A、B 和 DRB1 位点的数据均符合中性选择,反映出 ESRD 患者 HLA 的多态性主要是由基因突变和漂移造成的;HWE 检验发现,广西汉族 ESRD 患者的 3 个位点都符合 HWE 遗传平衡,反映出 ESRD 患者在自然选择、自由婚配和没有新的突变时,HLA 等位基因的频率基本没有变化^[15],符合遗传学的基本规律。

HLA 等位基因和 ESRD 患者的关联性研究很

多,但目前大部分研究是以 HLA 低分辨方法进行。南京医科大第一附属医院研究发现,HLA-A * 11:01、A * 31:01、B * 15:01、B * 55:02、B * 39:05、DRB1 * 03:01、DRB1 * 04:03、DRB1 * 04:04、DRB1 * 04:05、DRB1 * 11:01 和 DRB1 * 12:02 是江苏汉族 ESRD 患者的易感基因,而 DRB1 * 15:01 可能是该类患者的保护基因^[10];HLA-A * 24 和 B * 35 是印度尼西亚人 ESRD 患者的保护基因^[16];B * 50 是巴基斯坦人 ESRD 患者的易感基因,HLA-B * 40、DRB1 * 13 和 DRB1 * 12 是该类患者的保护基因^[17];HLA-DRB1 * 15 是重庆地区慢性肾功能衰竭患者的易感基因^[18];HLA-DRB1 * 04、DRB1 * 12 和 DRB1 * 14 是河北汉族 ESRD 患者的易感基因,而 DRB1 * 09 是该类患者的保护基因^[19];HLA-B * 56 和 DRB1 * 4 可能是广西壮族慢性肾衰竭患者的易感基因,HLA-A * 26、B * 62 和 DRB1 * 08 可能是该类患者的保护基因^[20];广州南方医院移植中心发现,HLA-A * 24、B * 54、B * 55、B * 60 和 DRB1 * 04 是广东地区 ESRD 患者的易感基因^[21];HLA-B * 15 和 B * 18 是沙特阿拉伯 ESRD 患者的易感基因,HLA-A * 26、B * 39 和 B * 50 是该类患者的保护基因^[22]。上述结果并不完全一致,是否与人群及样本量大小相关,需要进一步验证。

广西汉族 ESRD 患者共发现 HLA-A 等位基因 29 个,B 等位基因 57 个和 DRB1 等位基因 34 个。其中 A * 11:01(34.86%)、A * 24:02(14.45%)、A * 02:03(10.73%)、B * 46:01(13.32%)、B * 40:01(12.80%)、B * 15:02(11.42%)、B * 13:01(10.64%)、DRB1 * 15:01(12.02%) 和 DRB1 * 12:02(11.25%) 等 9 个基因的频率都大于 10%,且这些高频率的等位基因对于广西汉族正常人都属于高频率,因此具有这些等位基因的患者更容易找到合适的移植供体。但也发现,HLA-A * 11:01、DRB1 * 04:05 和 DRB1 * 11:01 是广西汉族 ESRD 患者的 3 个易感基因,这与江苏汉族 ESRD 患者的易感基因相同^[10],同时,DRB1 * 04 也是广东人 ESRD 患者的易感基因^[21],DRB1 * 11 也是台湾 ESRD 患者的易感基因^[23];DRB1 * 12:02 是广西汉族 ESRD 患者的易感基因之一,而 DRB1 * 12 也是大连汉族 ESRD 患者的易感基因^[11]。文献报道,HLA-A 和 HLA-C 位点与移植后受者存活率,以及急慢性排斥反应的发生具有相关性^[24],在广西汉族 ESRD 患者中检出了 2 个 HLA-A 易感基因(A * 11:01 和 A * 02:01)和 3 个

保护基因(A * 11:02、A * 30:01 和 A * 32:01),这 5 个基因是否与受者存活率及排斥反应相关,需要更多临床移植后的数据进行验证。

许多疾病与 HLA 的连锁不平衡也有相关性^[10,25],目前常用单倍型来反映 HLA 的连锁不平衡。本研究发现,广西汉族 ESRD 患者频率最高的三位点单倍型是 A * 33:03-B * 58:01-DRB1 * 03:01(5.09%),这也是广西汉族健康人群及广西壮族健康人群频率最高的单倍型^[4,13],因此具有该单倍型的患者,在广西相对比较容易找到合适的移植供体。与对照组相比,广西汉族 ESRD 患者人群有 3 条三位点单倍型(A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 12:02、A * 11:01-B * 15:02-DRB1 * 15:01 和 A * 11:01-B * 40:01-DRB1 * 04:05)和 6 条两位点单倍型(A * 11:01-B * 55:02、B * 15:02-DRB1 * 12:02、B * 40:01-DRB1 * 11:01、B * 46:01-DRB1 * 14:01、A * 11:01-DRB1 * 04:05 和 A * 11:01-DRB1 * 11:01)有统计学意义,这些单倍型可以认为是广西汉族 ESRD 患者的易感单倍型,但也就意味着带有该单倍型的 ESRD 患者在广西相对较难找到匹配的供体。相对于 HLA 位点的错配,受者的长期存活率受单倍型的错配影响更大,说明 HLA 等位基因也许不是单独发挥作用,推测是等位基因在单倍型里相互作用后才整体发挥作用^[26,27],需要后续进一步研究。

本研究的广西汉族 ESRD 患者只有部分易感基因与文献报道一致,其他易感或保护基因则与文献报道差别较大。分析原因在于,首先,HLA 系统的遗传多态性及连锁不平衡,导致其等位基因在地域和民族上区别较大^[3,4];其次,不同研究标本的抽样误差和统计方法对结果也有影响^[11,28];再次,目前进行的 ESRD 与 HLA 相关性的研究,绝大部分采用 HLA 低分辨方法,这容易导致 HLA 抗原和等位基因的漏检;或者是不同 ESRD 患者的原发基础疾病不同或环境的诱发因素导致^[11]。HLA 与 ESRD 患者的相关性机理,用以前常见的连锁不平衡学说、受体学说或免疫逃逸等学说^[29]来解释,都只能从不同的侧面说明两者部分的关系,并未完全阐明其相关机制。目前有学者认为,肾脏疾病可能由淋巴器官或肾脏中 HLA 的作用引起,肾细胞或肾单核吞噬细胞表达的不同 HLA 同种异体,可能在机制上与肾脏疾病有关^[30],需要后续进一步研究。

本移植中心的 HLA 实验室从 2019 年 4 月至 2021 年 12 月已经完成 HLA 分型检测的标本约

2 000 份,其中 90% 以上是 ESRD 患者标本。在有大量的临床标本来源的前提下,需要对 ESRD 患者的病因进行详细分类,并进行下一步研究。随着 HLA 二代测序方法在各个移植实验室的应用逐渐开展^[31],以及全基因组关联分析(Genome-wide Association Study, GWAS)方法在疾病易感相关性研究方面的应用^[32,33],是否可以将这 2 种方法应用于广西汉族 ESRD 患者与 HLA 多态性的关联性分析,需要更多大样本数据的收集、病因分类等进一步综合研究。

4 结论

本研究首次对 HLA 高分辨等位基因多态性及单倍体与广西汉族终末期肾病易感性的相关性进行了探讨,发现广西汉族 ESRD 患者 HLA-A、B 和 DRB1 高频率的等位基因和单倍型与广西汉族健康人基本相同,其中 HLA-A * 11:01、A * 02:01、B * 13:01、DRB1 * 12:02、DRB1 * 04:05、DRB1 * 14:54 和 DRB1 * 11:01 可能与广西汉族 ESRD 高发病风险相关;HLA-A * 11:02、A * 30:01、A * 32:01、B * 13:02、B * 07:02、DRB1 * 07:01 和 DRB1 * 13:02 可能与广西汉族 ESRD 低发病风险相关。研究结果为广西汉族 ESRD 患者寻找临床移植供体时提供了 HLA 等位基因的数据参考,同时为后续 HLA 与 ESRD 患者发病的机理研究提供了参考,也为临床 ESRD 患者的早期基因诊断和防治研究提供了有益的探索。

参考文献

- [1] UÇAR F, SÖNMEZ M, ERMANTAŞ N, et al. The associations of HLA-A, -B, DRB1 alleles and haplotypes in Turkish lymphoma patients [J]. *Gene*, 2016, 586(2): 263-267.
- [2] ROBINSON J, BARKER D J, GEORGIU X, et al. IPD-IMGT/HLA database [J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(D1): D948-D955.
- [3] CHEN N Y, WANG W, WANG F, et al. The distributions of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele and haplotype at high-resolution level in Zhejiang Han population of China [J]. *International Journal of Immunogenetics*, 2019, 46(1): 7-16.
- [4] 李恒聪, 裴永峰, 黄惠妮, 等. 广西汉族白血病患者与 HLA 高分辨等位基因多态性关联性的初步分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2020, 39(3): 320-329.
- [5] 《中国围透析期慢性肾脏病管理规范》专家组. 中国围透析期慢性肾脏病管理规范[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(8): 690-704.
- [6] DE MENTHON M, LAVALLEY M P, MALDINI C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies [J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 61(10): 1287-1296.
- [7] PORT F K, WOLFE R A, MAUGER E A, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients [J]. *JAMA*, 1993, 270(11): 1339-1343.
- [8] FEJŽIĆ E, KARAMEHIĆ J, EMINOVIĆ I, et al. HLA genotyping in patients with end-stage renal disease waiting for cadaveric renal transplantation in federation of Bosnia and Herzegovina [J]. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2017, 5(1): 1-5.
- [9] KOSMOLIAPTIS V, GJORGJIMAJKOSKA O, SHARPLES L D, et al. Impact of donor mismatches at individual HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ loci on the development of HLA-specific antibodies in patients listed for repeat renal transplantation [J]. *Kidney International*, 2014, 86(5): 1039-1048.
- [10] PAN Q Q, MA X, CHEN H, et al. A single center study of protective and susceptible HLA alleles and haplotypes with end-stage renal disease in China [J]. *Human Immunology*, 2019, 80(11): 943-947.
- [11] SHAO L N, YANG Y, ZHANG S T, et al. Association between the polymorphism of HLA and ESRD in Dalian Han population located in north of China [J]. *Immunological Investigations*, 2017, 47(2): 212-219.
- [12] HIEU H T, HA N T, SONG L H, et al. Association of human leukocyte antigen haplotypes with end-stage renal disease in Vietnamese patients prior to first transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2019, 51(8): 2549-2554.
- [13] 裴永峰, 黄惠妮, 李恒聪, 等. 广西汉族人群 HLA-A、-B、-DRB1 高分辨等位基因和单倍型多态性的初步分析[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(8): 645-654.
- [14] EXCOFFIER L, LISCHER H E L. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under linux and windows [J]. *Molecular Ecology Resources*, 2010, 10(3): 564-567.
- [15] HAO W, STOREY J D. Extending tests of Hardy-Weinberg equilibrium to structured populations [J]. *Genetics*, 2019, 213(3): 759-770.
- [16] SUSIANTI H, DJATMIKO D P, WIDANA I K A, et

- al. Evaluation of human leukocyte antigen class I and class II in end-stage renal disease occurrence in Indonesian transplantation patients [J]. *International Journal of Nephrology*, 2021, 2021: 4219822. DOI: 10.1155/2021/4219822.
- [17] NOUREEN N, SHAH F A, LISEC J, et al. Revisiting the association between human leukocyte antigen and end-stage renal disease [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238878. DOI: 10.1371/journal.pone.0238878.
- [18] 陈礼娇, 臧婉, 唱凯, 等. 重庆地区慢性肾功能衰竭终末期患者 HLA-DRB1 基因多态性分析 [J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(18): 2895-2897, 2901.
- [19] 苏蔓, 胡光磊, 李茵, 等. HLA-DRB1 基因和河北汉族终末期肾衰竭的相关性研究 [J]. *临床输血与检验*, 2019, 21(3): 268-270.
- [20] 罗欢, 谢泷宽, 黄冰, 等. 广西壮族慢性肾衰患者的 HLA 基因多态性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(8): 1074-1076.
- [21] CAO Q, XIE D, LIU J M, et al. HLA polymorphism and susceptibility to end-stage renal disease in Cantonese patients awaiting kidney transplantation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90869. DOI: 10.1371/journal.pone.0090869.
- [22] HAMDI N M, AL-HABABI F H, EID A E. HLA class I and class II associations with ESRD in Saudi Arabian population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111403. DOI: 10.1371/journal.pone.0111403.
- [23] DAI C S, CHU C C, CHEN S F, et al. Association between human leucocyte antigen subtypes and risk of end stage renal disease in Taiwanese: A retrospective study [J]. *BMC Nephrology*, 2015, 16: 177. DOI: 10.1186/s12882-015-0165-7.
- [24] FLOMENBERG N, BAXTER-LOWE L A, CONFER D, et al. Impact of HLA class I and class II high resolution matching on outcome of unrelated donor marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome [J]. *Blood*, 2004, 104(7): 1923-1930.
- [25] 齐珺, 王天菊, 陈丽萍, 等. HLA 高分辨等位基因及单倍型多态性与北方汉族髓系白血病的关联性研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1): 32-41.
- [26] TAKEMOTO S, PORT F K, CLAAS F H J, et al. HLA matching for kidney transplantation [J]. *Human Immunology*, 2004, 65(12): 1489-1505.
- [27] MILES C D, SCHAUBEL D E, LIU D, et al. The role of donor-recipient relationship in long-term outcomes of living donor renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2008, 85(10): 1483-1488.
- [28] EL-GEZAWY E M, BASET H A, NASIF K A, et al. Human leukocyte antigens as a risk factor for the primary diseases leading to end stage renal disease in Egyptian patients [J]. *The Egyptian Journal of Immunology*, 2011, 18(2): 13-21.
- [29] GARCIA-LORA A, ALGARRA I, GARRIDO F. MHC class I antigens immune surveillance, and tumor immune escape [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2003, 195(3): 346-355.
- [30] ROBSON K J, OOI J D, HOLDSWORTH S R, et al. HLA and kidney disease: From associations to mechanisms [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2018, 14(10): 636-655.
- [31] CEREB N, KIM H R, RYU J, et al. Advances in DNA sequencing technologies for high resolution HLA typing [J]. *Human Immunology*, 2015, 76(12): 923-927.
- [32] WIEMELS J L, WALSH K M, DE SMITH A J, et al. GWAS in childhood acute lymphoblastic leukemia reveals novel genetic associations at chromosomes 17q12 and 8q24.21 [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 286. DOI: 10.1038/s41467-017-02596-9.
- [33] PARK J, JANG H, KIM M, et al. Predicting allergic diseases in children using genome-wide association study (GWAS) data and family history [J]. *The World Allergy Organization Journal*, 2021, 14(5): 100539. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100539.

Correlation Analysis of HLA High-resolution Allele Polymorphisms and Haplotypes with Susceptibility to End Stage Renal Disease in Guangxi Han Population

LI Haibin¹, SUN Xuyong¹, PEI Yongfeng¹, HUANG Chengxin¹, QIN Yinhong¹,
DONG Jianhui¹, YANG Jin², WANG Hongliang², WEN Ning¹, WU Jihua¹, LIAO Jixiang¹,
LI Meisi¹

(1. Transplant Medical Center of the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Organ Donation and Transplantation, Guangxi Transplantation Medicine Research Center of Engineering Technology, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Department of Organ Transplantation, the 923 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Guangxi Transplantation Medicine Research Center of Engineering Technology, Guangxi Key Laboratory for Transplantation Medicine, Nanning, Guangxi, 530021, China)

Abstract: In order to study the association between End Stage Renal Disease (ESRD) and Human Leukocyte Antigen (HLA) alleles and haplotypes in Han nationality of Guangxi, in this study, Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotides (PCR-SSO) technique was used to genotype HLA-A, B and DRB1 genes in 578 patients with end-stage renal disease (ESRD group) of Han nationality in Guangxi, and the frequency of HLA alleles was calculated by direct counting method. The haplotype frequency was calculated by Arlequin (3.5.2.2) software and compared with 1644 healthy hematopoietic stem cell donors of Han nationality in Guangxi (control group). The results showed that the gene frequencies of *HLA-A * 11:01*, *A * 02:01*, *B * 13:01*, *DRB1 * 12:02*, *DRB1 * 04:05*, *DRB1 * 14:54* and *DRB1 * 11:01* in ESRD group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The gene frequencies of *HLA-A * 11:02*, *A * 30:01*, *A * 32:01*, *B * 13:02*, *B * 07:02*, *DRB1 * 07:01* and *DRB1 * 13:02*, *A * 33:03 - B * 58:01 - DRB1 * 03:01* were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The triplet haplotypes with the highest frequency in both ESRD group and control group were *A * 33:03 - B * 58:01 - DRB1 * 03:01*. The experimental results showed that the alleles and haplotypes of HLA-A, B and DRB1 in ESRD patients of Han nationality in Guangxi were basically the same as those in healthy people of Han nationality in Guangxi, and *HLA-A * 11:01*, *A * 02:01*, *B * 13:01*, *DRB1 * 12:02*, *DRB1 * 04:05*, *DRB1 * 14:54* and *DRB1 * 11:01* might be associated with the high risk of ESRD in Guangxi Han nationality. *HLA-A * 11:02*, *A * 30:01*, *A * 32:01*, *B * 13:02*, *B * 07:02*, *DRB1 * 07:01* and *DRB1 * 13:02* might be associated with the low risk of ESRD in Guangxi Han population.

Key words: End stage renal disease; Guangxi Han population; HLA; allele frequency; haplotype

责任编辑: 梁 晓



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: gxkx@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>