

· 基础医学 ·

## 江苏七地市汉族人群常见 HLA 单倍型多态性分析

潘芹芹, 马 骁, 樊 甦, 王晓艳, 尤雅洁, 沈 捷\*

南京医科大学第一附属医院 HLA 实验检测中心, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 统计分析来自中华骨髓库江苏分库七地市汉族造血干细胞志愿者常见人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)单倍型频率, 了解江苏七地市汉族人群 HLA 单倍型分布特点。方法: 采用聚合酶链反应-直接测序分型(polymerase chain reaction-sequence based typing, PCR-SBT)技术, 对中华骨髓库江苏分库共计 11 889 例无血缘关系志愿者的 HLA-A/B/DR B1/C/DQB1 位点进行高分辨分型, 按地市应用 Arlequin 3.5 软件分别计算单倍型 HLA-A-B-C、DRB1-DQB1、A-B-DRB1、A-B-DRB1-C-DQB1 的频率, 统计分析各地市常见 HLA 单倍型, 并与国内已发表汉族人群数据进行比较, 基于等位基因频率, 采用 Hierarchical Clustering 算法应用 SPSS 软件进行聚类分析。结果: HLA-A-B-C 单倍型中, A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02、A\*33:03-B\*58:01-C\*03:02 为江苏七地市频率最高的前 2 位单倍型。聚类分析发现, 南京、扬州、常州、镇江聚为一类, 宿迁、淮安、徐州聚为一类。HLA-DRB1-DQB1 单倍型中, 宿迁、淮安、徐州最常见的单倍型为 DRB1\*07:01-DQB1\*02:02, DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 次之; 常州、扬州、镇江、南京最常见的单倍型为 DRB1\*09:01-DQB1\*03:03, DRB1\*07:01-DQB1\*02:02 次之。聚类分析发现, 江苏七地市聚为一类。A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01 为江苏七地市频率最高的 HLA-A-B-DRB1 单倍型; A\*33:03-B\*58:01-DRB1\*03:01 为南京、扬州、淮安、常州排名第二位的单倍型。聚类分析发现, 南京、扬州、常州、黑龙江、辽宁聚为一类, 淮安、宿迁、徐州聚为一类。江苏七地市频率最高的 HLA-A-B-DRB1-C-DQB1 单倍型均为 A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01-C\*06:02-DQB1\*02:02, 其中含有 A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01 单倍型(包括 3 个点及 5 个点)的频率在江苏七地市由北向南大体呈现逐渐降低的趋势。聚类分析发现常州、徐州、南京聚为一类, 后与镇江聚为一类; 淮安、宿迁聚为一类, 后与徐州聚为一类; 岳阳、浙江、广东聚为一类。结论: 总体来看, 苏北三地市(宿迁、淮安、徐州)聚为一类, 其余四地市聚为一类, 江苏七地市汉族人群 HLA 单倍型多态性与我国南北方相比更偏向我国北方人群。

**[关键词]** 人类白细胞抗原; 单倍型频率; 聚类分析; 江苏七地市

**[中图分类号]** R392.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)10-1387-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20221006

## Polymorphism analysis of common HLA haplotype in Han population from 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province

PAN Qinqin, MA Xiao, FAN Su, WANG Xiaoyan, YOU Yajie, SHEN Jie\*

Department of HLA Lab, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the distribution characteristics of common human leukocyte antigen (HLA) haplotypes in Han population in Chinese Marrow Donor Program (CMDP) Jiangsu Branch from 7 prefecture-level cities in Jiangsu Province. **Methods:** In this study, 11 889 volunteers from CMDP Jiangsu Branch were genotyped at HLA-A/B/DRB1/C/DQB1 loci using PCR-SBT method. HLA haplotypes frequencies of HLA-A-B-C, DRB1-DQB1, A-B-DRB1, A-B-DRB1-C-DQB1 were separately calculated using Arlequin 3.5 from 7 prefecture-level cities in Jiangsu Province, the common HLA haplotypes were statistically analyzed and compared with the published data of Han population in China. The clustering analysis between different populations was conducted by hierarchical clustering method with SPSS software. **Results:** In the HLA-A-B-C haplotypes, A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02 and A\*33:03-B\*58:01-C\*03:02 were the top two common haplotypes in 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province. The clustering analysis showed that Nanjing, Yangzhou, Changzhou and Zhenjiang were clustered, and Suqian, Huai'an and Xuzhou were clustered. The top two common haplotypes in HLA-DRB1-DQB1 haplotypes were DRB1\*07:01-DQB1\*02:02 DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 in Suqian, Huai'an and

**[基金项目]** 中华骨髓库课题(CMDP201909)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: shenjie@njmu.edu.cn

Xuzhou, and DRB1\*09:01-DQB1\*03:03, DRB1\*07:01-DQB1\*02:02 were the top two common haplotypes in Changzhou, Yangzhou, Zhenjiang and Nanjing. The clustering analysis showed that 7 prefecture-level cities in Jiangsu Province were clustered into one group. Among the HLA-A-B-DRB1 haplotypes, A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01 was the most frequent haplotype in 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province, and A\*33:03-B\*58:01-DRB1\*03:01 was the second frequent A-B-DRB1 haplotype in Nanjing, Yangzhou, Huai'an and Changzhou. The clustering analysis showed that Nanjing, Yangzhou, Changzhou, Heilongjiang and Liaoning were clustered, and Huai'an, Suqian and Xuzhou were clustered. The most frequent HLA-A-B-DRB1-C-DQB1 haplotype was A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01-C\*06:02-DQB1\*02:02 in 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province, and the frequency of the haplotypes that containing A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01 gradually decreased from north to south in Jiangsu Province. The clustering analysis showed that Changzhou, Xuzhou and Nanjing were clustered together, and then clustered with Zhenjiang. Huai'an and Suqian were clustered together, and then clustered with Xuzhou. Yueyang, Zhejiang and Guangdong were clustered together. **Conclusion:** On the whole, the three prefecture-level cities in Northern Jiangsu (Suqian, Huai'an and Xuzhou) are clustered together, and the other 4 cities are clustered together. The HLA haplotype polymorphism in Han population from 7 prefecture level cities of Jiangsu Province is more biased to the Northern China than the Southern China.

[Key words] HLA; haplotype frequency; clustering analysis; 7 prefecture-level cities of Jiangsu

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(10): 1387-1393]

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因复合体位于人类第 6 号染色体短臂上, 其基因座排列顺序依次为 HLA -A、C、B、DRB1、DQB1 和 DPB1, 同一条染色体不同座位上的 HLA 等位基因组成 HLA 单倍型, 并以单倍型的方式遗传<sup>[1]</sup>。由于 HLA 等位基因存在高度连锁不平衡性, 单倍型检索能为造血干细胞及器官移植配型提供重要信息, 并为研究人类遗传学、民族种族演变提供科学依据<sup>[2]</sup>。此外, 疾病的 HLA 易感基因可能是多个等位基因组成的基因群, 单倍型可以为 HLA 与疾病的相关性研究提供更为准确的遗传学数据。

HLA 是人类最复杂的遗传多态性系统, 具有显著的人种、民族和地域差异。我国 HLA 多态性以北纬 30° 为界, 大致分为南北两大群体, 江苏七地市分别位于北纬 30° 附近, 苏北人多是百越之后, 还混有高句丽人的血统, 而苏南人多是华夏族的后裔, 是血统比较纯正的汉人<sup>[3-4]</sup>, 因此江苏各地市 HLA 多态性有一定差异。了解江苏七地市汉族人群 HLA 单倍型分布特点, 能为指导中华骨髓库江苏分库无血缘关系供者的检索, 研究 HLA 单倍型与疾病相关性以及江苏七地市人类遗传学提供有意义的基础性资料。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取采样地与籍贯一致的中华骨髓库江苏分库志愿者 11 889 例 (汉族), 其中常州 2 227 例、南京 1 752 例、镇江 1 770 例、扬州 2 081 例、淮安 1 453 例、

宿迁 946 例、徐州 1 315 例, 江苏其余六地市志愿者的 HLA 分型由苏州血液中心实验室承担。志愿者年龄在 18~45 周岁、身体健康、符合献血条件, 由江苏省血液中心南京市血液中心及下属的采供血机构采集, 志愿者随机、无血缘关系。

### 1.2 方法

应用血液基因组 DNA 提取试剂盒 (硅胶膜离心柱法, 北京天根生物技术有限公司) 从外周血抽提 DNA。然后应用聚合酶链反应-直接测序分型 (polymerase chain reaction - sequence based typing, PCR-SBT) 试剂盒 (SeCore® HLA-A/B/DRB1/C/DQB1 Locus Sequencing Kit, One-lambda 公司, 美国) 对 HLA-A/B/DRB1/C/DQB1 位点进行高分辨基因分型。分型操作严格按照试剂公司提供的规程进行。应用 uTYPE (One-lambda 公司, 美国) 软件分析测序结果, 得出相应 HLA-A/B/DRB1/C/DQB1 位点等位基因分型。

### 1.3 统计学方法

#### 1.3.1 Hardy-Weinberg 平衡检验

应用 Arlequin 3.5 软件对江苏七地市 A、B、DRB1、C、DQB1 位点进行 Hardy-Weinberg 检验。

#### 1.3.2 江苏七地市单倍型频率计算及聚类分析

采用最大期望算法 (expectation-maximization, EM) 应用 Arlequin 3.5 软件分别计算江苏七地市 HLA-A-B-C、DRB1-DQB1、A-B-DRB1、A-B-DRB1-C-DQB1 单倍型频率<sup>[5]</sup>。应用 SPSS 软件对江苏七地市人群与国内已发表汉族人群数据进行系统聚类 and 比较分析。国内已发表汉族人群资料的选取原则:

国内汉族人群,高分辨水平的HLA单倍型数据。除了A-B-DRB1高分辨单倍型资料略多(选取北方地区时,选取了样本量相对大的研究),其余单倍型研究报道不多,比较对象尽可能包括近年来所有国内汉族人群HLA高分辨单倍型的有关研究。

### 1.3.3 最小群体数量的估计

对给定的单倍型频率,其要求的最小样本量计算如下:设单倍型A的频率为HF,在人群中带有该单体型个体的频率则为 $2HF \times (1-HF) + HF^2$ ,不带该单体型个体的频率为 $(1-HF)^2$ 。在样本量为n的人群中,单体型A至少出现1次的概率P等于1减去

没有发现该单体型的概率,即 $P=1-[(1-HF)^2]^n$ 。如果P设置为95%区间,则有 $0.05=(1-HF)^{2n}$ ,那么 $n=-1.301/\lg(1-2HF+HF^2)$ 。据此公式,可以计算出至少要调查多少样本量,才有95%的把握认为最低频率单体型是可靠的<sup>[6]</sup>。

## 2 结 果

### 2.1 江苏七地市各位点Hardy-Weinberg平衡检验

江苏七地市各位点Hardy-Weinberg平衡结果见表1,由于高分辨水平下罕见基因型增多等原因,有些位点偏离Hardy-Weinberg平衡。

表1 江苏七地市各位点Hardy-Weinberg平衡检验

Table 1 Hardy-Weinberg equilibrium test at each locus in 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province

基因位点		常州 (n=2 227)	南京 (n=1 752)	镇江 (n=1 770)	扬州 (n=2 081)	淮安 (n=1 453)	宿迁 (n=946)	徐州 (n=1 315)
A	观察值	0.916 93	0.931 51	0.914 69	0.896 20	0.907 09	0.916 49	0.909 51
	期望值	0.901 36	0.898 59	0.949 15	0.896 24	0.900 80	0.901 41	0.900 52
	P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.113	< 0.001	< 0.001	0.002
B	观察值	0.939 38	0.938 93	0.949 15	0.950 50	0.929 80	0.947 15	0.948 29
	期望值	0.93938	0.948 41	0.952 04	0.949 54	0.942 90	0.944 38	0.952 08
	P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
DRB1	观察值	0.913 79	0.899 54	0.911 86	0.898 61	0.903 65	0.930 23	0.909 51
	期望值	0.918 43	0.915 61	0.918 72	0.912 18	0.907 94	0.906 10	0.913 41
	P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.033	< 0.001	< 0.001	< 0.001
C	观察值	0.888 64	0.896 69	0.911 86	0.919 27	0.890 57	0.901 69	0.914 83
	期望值	0.905 64	0.903 90	0.904 54	0.906 63	0.900 03	0.900 62	0.908 97
	P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.013	< 0.001
DQB1	观察值	0.888 64	0.872 72	0.875 71	0.882 27	0.880 94	0.916 49	0.895 82
	期望值	0.892 92	0.893 95	0.894 44	0.888 63	0.891 02	0.887 42	0.891 87
	P值	0.002	0.124	< 0.001	0.040	< 0.001	< 0.001	< 0.001

### 2.2 江苏七地市常见HLA-A-B-C单倍型分析

江苏七地市及国内已发表汉族常见的HLA-A-B-C单倍型频率见表2(频率>0.01)。A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02、A\*33:03-B\*58:01-C\*03:02、A\*02:07-B\*46:01-C\*01:02为江苏六地市(除徐州)排名前三位的单倍型,而徐州排名前三位的单倍型分别为:A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02、A\*33:03-B\*58:01-C\*03:02、A\*33:03-B\*44:03-C\*14:03。与广东相比,常见单倍型A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02与A\*33:03-B\*44:03-C\*14:03显著高于广东(P<0.05),而A\*02:07-B\*46:01-C\*01:02显著低于广东(P<0.05)<sup>[7]</sup>。

进一步聚类分析表明(图1),南京、扬州、常州、镇江聚为一类,宿迁、淮安、徐州聚为一类。广东与

江苏七地市差异较大。

### 2.3 江苏七地市HLA-DRB1-DQB1单倍型分析

江苏七地市常见的HLA-DRB1-DQB1单倍型见表3(频率>0.01)。其中宿迁、淮安、徐州最常见的单倍型为DRB1\*07:01-DQB1\*02:02,DRB1\*09:01-DQB1\*03:03次之。常州、扬州、镇江、南京最常见的单倍型为DRB1\*09:01-DQB1\*03:03,DRB1\*07:01-DQB1\*02:02次之。单倍型DRB1\*15:01-DQB1\*06:02在徐州明显高于其他地市。在广东、岳阳、安徽DRB1\*09:01-DQB1\*03:03单倍型频率也最高,与江苏基本一致<sup>[7-9]</sup>。对于DRB1\*07:01-DQB1\*02:02单倍型而言,岳阳、广东、安徽三地市均显著低于江苏七地市(P<0.05)。聚类分析表明(图2),江苏七地市聚为一类,广东、岳阳聚为一类。

表2 江苏七地市及广东汉族人群常见HLA-A-B-C单倍型频率

Table 2 Common HLA-A-B-C haplotype in Han population from 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province and Guangdong

序号	A-B-C单倍型	常州	南京	镇江	扬州	淮安	宿迁	徐州	广东
1	30:01-13:02-06:02	0.070 63	0.075 91	0.059 00	0.073 66	0.111 95	0.106 07	0.098 11	< 0.01
2	33:03-58:01-03:02	0.064 24	0.060 25	0.053 06	0.057 78	0.057 21	0.048 78	0.031 08	0.055 28
3	02:07-46:01-01:02	0.027 73	0.025 61	0.036 32	0.032 84	0.031 19	0.024 21	0.013 51	0.086 70
4	33:03-44:03-14:03	0.016 85	0.020 93	0.015 36	0.018 65	0.021 23	0.016 75	0.026 12	< 0.01
5	11:01-46:01-01:02	0.014 65	0.019 39	0.015 64	0.015 06	0.009 87	0.015 55	0.010 44	0.039 84
6	11:01-40:01-07:02:01G	0.011 04	0.015 87	0.016 05	0.016 03	0.016 75	0.009 19	0.014 99	0.045 50
7	02:01-46:01-01:02	0.017 99	0.015 28	0.009 71	0.014 60	0.011 21	0.010 87	0.008 43	< 0.01
8	24:02-54:01-01:02	0.011 58	0.012 11	0.011 58	0.012 01	0.007 77	0.010 87	0.006 75	< 0.01
9	32:01-52:01-12:02	0.006 90	0.010 42	0.007 35	0.008 39	0.011 44	0.005 29	0.008 36	< 0.01
10	24:02-46:01-01:02	0.004 19	0.010 11	0.011 04	0.008 90	0.006 13	0.005 32	0.008 83	< 0.01
11	11:01-51:01-14:02	0.009 08	0.009 89	0.007 33	0.008 91	0.012 42	0.005 58	0.014 63	0.017 36
12	11:01-13:01-03:04	0.011 56	0.009 67	0.013 19	0.013 39	0.009 42	0.011 21	0.009 86	0.039 52
13	11:01-15:02-08:01:01G	0.015 03	0.006 91	0.016 68	0.011 50	0.009 79	0.013 64	0.009 99	0.033 57
14	02:01-13:02-06:02	0.007 04	0.006 95	0.005 52	0.006 70	0.010 14	0.011 39	0.007 58	< 0.01
15	33:03-44:03-07:01:01G	0.005 21	0.008 42	0.006 32	0.006 70	0.008 48	0.010 24	0.011 08	< 0.01
16	02:01-15:11-03:03	0.007 66	0.002 12	0.008 36	0.006 25	0.003 46	0.005 71	0.011 01	< 0.01
17	11:01-15:01-04:01	0.008 33	0.005 63	0.011 03	0.005 57	0.006 38	0.005 37	0.005 02	< 0.01
18	11:01-54:01-01:02	0.007 23	0.003 78	0.010 54	0.006 04	0.004 68	0.007 89	0.005 47	< 0.01

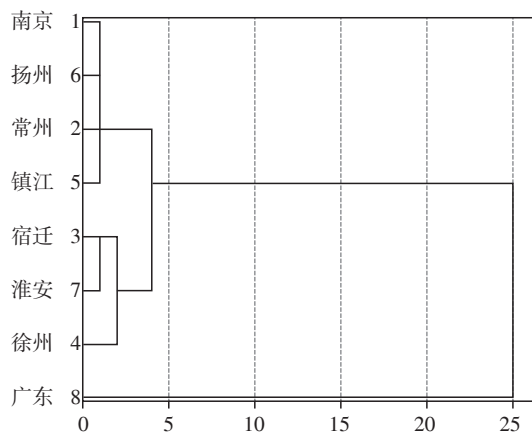


图1 根据HLA-A-B-C单倍型频率绘制的聚类分析谱系图  
Figure 1 The clustering analysis pedigree based on HLA-A-B-C haplotype frequency

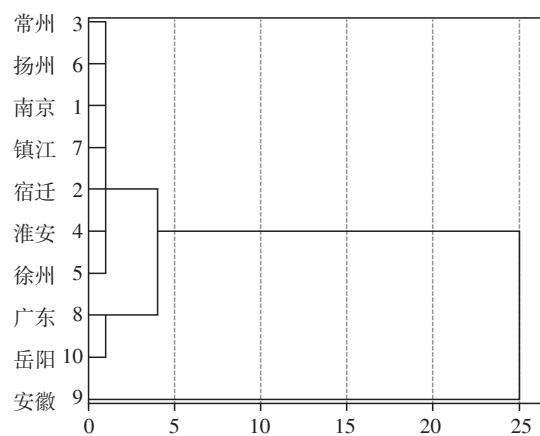


图2 根据HLA-DRB1-DQB1单倍型频率绘制的聚类分析谱系图  
Figure 2 The clustering analysis pedigree based on HLA-DRB1-DQB1 haplotype frequency

2.4 江苏七地市 HLA-A-B-DRB1 单倍型分析

江苏七地市常见的HLA-A-B-DRB1单倍型分别见表4(频率 > 0.01)。A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01为江苏七地市频率最高的HLA-A-B-DR单倍型,与上海、辽宁、黑龙江无显著性差异<sup>[10-12]</sup>( $P > 0.05$ ),与广东、广西、重庆差异显著<sup>[7, 13-14]</sup>( $P < 0.05$ )。进一步聚类分析表明(图3),南京、扬州、常州、黑龙江、辽宁聚为一类,淮安、宿迁、徐州聚为一

类,而后二者再聚类。广东、重庆聚为一类,而后与广西聚类。

2.5 江苏七地市 HLA-A-B-DRB1-C-DQB1 单倍型分析

江苏七地市常见的HLA-A-B-DRB1-C-DQB1单倍型分别见表5(频率 > 0.01),频率最高单倍型均为A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01-C\*06:02-DQB1\*02:02,其频率显著高于广东、岳阳、浙江三地<sup>[7-8, 15]</sup>

表3 江苏七地市及国内其他三地汉族人群常见HLA-DRB1-DQB1单倍型频率

Table 3 Common HLA-DRB1-DQB1 haplotypes in Han population from 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province and other three places in China

序号	DRB1-DQB1 单倍型	常州	南京	镇江	扬州	淮安	宿迁	徐州	广东	岳阳	安徽
1	09:01-03:03	0.167 25	0.163 53	0.163 27	0.172 68	0.146 25	0.156 97	0.130 04	0.194 43	0.185 30	0.130 95
2	07:01-02:02	0.107 10	0.125 29	0.098 02	0.117 25	0.167 58	0.167 55	0.148 67	0.034 72	0.035 50	0.023 67
3	08:03-06:01	0.071 38	0.081 27	0.078 25	0.070 64	0.066 07	0.078 22	0.043 32	0.069 44	0.081 50	0.062 73
4	12:02-03:01	0.078 69	0.075 06	0.077 12	0.091 06	0.076 48	0.086 15	0.066 54	0.076 39	0.099 40	0.062 57
5	15:01-06:02	0.063 31	0.069 60	0.078 18	0.078 30	0.064 34	0.078 74	0.113 68	0.024 31	0.048 50	0.085 01
6	11:01-03:01	0.046 88	0.049 64	0.044 51	0.041 22	0.045 42	0.036 47	0.046 39	0.062 48	0.058 50	0.048 12
7	03:01-02:01	0.063 09	0.047 09	0.049 44	0.049 98	0.049 55	0.043 87	0.048 67	0.086 81	0.043 70	0.044 02
8	04:05-04:01	0.047 60	0.040 81	0.023 45	0.046 85	0.046 46	0.042 28	0.039 54	0.024 10	0.041 70	0.407 10
9	13:02-06:09	0.032 56	0.029 97	0.023 73	0.030 75	0.032 69	0.023 78	0.018 63	<0.01	0.018 40	<0.01
10	04:06-03:02	0.035 02	0.028 82	0.036 72	0.030 99	0.026 84	0.028 01	0.022 05	<0.01	0.026 20	<0.01
11	13:02-06:04	0.020 21	0.028 25	0.024 58	0.023 55	0.031 32	0.025 37	0.028 52	<0.01	<0.01	<0.01
12	15:02-06:01	0.013 25	0.023 09	0.010 66	0.015 36	0.019 07	0.016 90	0.026 61	<0.01	<0.01	<0.01
13	01:01-05:01	0.020 21	0.020 55	0.020 90	0.013 94	0.018 58	0.018 50	0.022 43	0.013 89	0.010 20	<0.01
14	14:05-05:03	0.019 53	0.019 41	0.023 45	0.018 02	0.017 21	0.019 56	0.017 45	<0.01	0.022 80	<0.01
15	07:01-03:03	0.018 19	0.019 12	0.019 21	0.020 73	0.025 47	0.014 27	0.020 15	<0.01	<0.01	<0.01
16	10:01-05:01	0.014 59	0.017 41	0.016 67	0.013 94	0.017 21	0.011 63	0.010 65	0.027 78	<0.01	<0.01
17	13:01-06:03	0.019 31	0.017 41	0.015 82	0.016 34	0.015 14	0.023 78	0.022 43	<0.01	<0.01	<0.01
18	16:02-05:02	0.018 86	0.017 12	0.014 41	0.011 53	0.016 52	0.011 10	0.020 91	0.059 03	0.041 90	<0.01
19	15:01-06:01	0.020 67	0.015 79	0.020 98	0.015 40	0.012 93	0.013 23	0.010 64	0.034 36	0.053 10	<0.01
20	04:01-03:01	0.007 53	0.006 01	0.006 83	0.005 77	0.005 16	0.012 16	0.007 99	<0.01	<0.01	<0.01
21	04:03-03:02	0.010 10	0.009 99	0.011 01	0.012 25	0.012 04	0.011 63	0.012 93	0.034 72	0.018 40	<0.01
22	04:04-03:02	0.012 57	0.007 71	0.009 89	0.011 05	0.009 98	0.007 40	0.006 08	0.010 42	<0.01	<0.01
23	12:01:01G-03:01	0.004 07	0.001 71	0.009 32	0.011 53	0.009 89	0.006 34	0.016 73	0.013 89	0.025 20	0.033 12

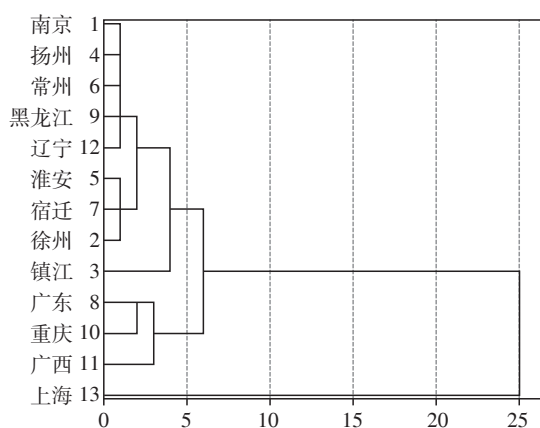


图3 根据HLA-A-B-DRB1单倍型频率绘制的聚类分析谱系图

Figure 3 The clustering analysis pedigree based on HLA-A-B-DRB1 haplotype frequency

( $P < 0.05$ )。A\*33:03-B\*58:01-DRB1\*03:01-C\*03:02-DQB1\*02:01为南京、淮安、宿迁、常州、镇江、扬

州排名第二的单倍型,A\*33:03-B\*44:03-DRB1\*13:02-C\*14:03-DQB1\*06:04为徐州排名第二的单倍型。聚类分析发现常州、扬州、南京聚为一类,后与镇江聚为一类。淮安、宿迁聚为一类,后与徐州聚为一类。岳阳、浙江、广东聚为一类<sup>[7-8,15]</sup>。

### 2.6 最小群体数量的估计

在调查的江苏七地市人群中,最小样本数分别为常州376、南京874、镇江295、扬州271、淮安433、宿迁306、徐州348,而选取的随机样本均高于上述样本量,认为研究是可靠的。

## 3 讨论

通过对江苏七地市HLA单倍型频率的分析,我们发现就HLA-A-B-C单倍型而言,最常见的单倍型均为A\*30:01-B\*13:02-C\*06:02,此单倍型频率与广东差异显著。聚类分析表明南京、扬州、常州、镇江聚为一类,宿迁、淮安、徐州聚为一类。广东与江苏七地市差异较大。就HLA-DRB1-DQB1单倍型而

表4 江苏七地市及国内其他六地汉族人群常见HLA-A-B-DRB1单倍型频率

Table 4 Common HLA-A-B-DRB1 haplotype in Han population from 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province and other six places in China

A-B-DRB1 单倍型	常州	南京	镇江	扬州	淮安	宿迁	徐州	广东	广西	重庆	上海	辽宁	黑龙江
30:01-13:02-07:01	0.060 55	0.066 48	0.048 79	0.064 78	0.100 84	0.096 44	0.082 57	<0.01	0.017 50	0.024 63	0.073 50	0.048 89	0.067 30
33:03-58:01-03:01	0.032 68	0.027 59	0.025 55	0.025 19	0.028 97	0.025 14	0.018 01	0.051 80	0.058 80	0.029 34	0.068 60	0.020 18	0.015 90
33:03-44:03-13:02	0.014 22	0.020 20	0.012 88	0.016 61	0.017 74	0.016 35	0.024 25	<0.01	<0.004	<0.01	0.060 00	<0.01	0.013 49
33:03-58:01-13:02	0.023 16	0.017 67	0.017 21	0.020 49	0.019 89	0.012 10	0.008 46	<0.01	0.008 20	0.014 58	0.095 50	0.013 28	0.012 70
02:07-46:01-09:01	0.018 92	0.014 18	0.025 84	0.022 90	0.016 69	0.019 40	0.006 14	0.072 90	0.026 80	0.053 37	0.112 70	0.020 29	0.020 28
11:01-46:01-09:01	0.007 99	0.011 99	0.011 65	0.011 56	0.009 09	0.013 09	0.008 59	<0.01	0.010 60	0.012 86	0.060 00	<0.01	<0.007
02:01-46:01-09:01	0.013 71	0.008 23	0.007 84	0.009 34	0.007 08	0.005 58	0.004 30	<0.01	<0.004	<0.01	0.003 30	<0.01	<0.007
33:03-44:03-07:01	0.004 88	0.008 10	0.006 96	0.005 52	0.006 62	0.008 98	0.011 20	<0.01	<0.004	<0.01	<0.003	<0.01	0.007 48
11:01-15:02-12:02	0.008 85	0.006 60	0.011 11	0.008 63	0.006 77	0.008 81	0.007 01	0.013 90	0.024 40	0.021 86	0.005 20	<0.01	<0.007
02:01-13:02-07:01	0.007 08	0.005 46	0.005 29	0.006 08	0.005 36	0.011 86	0.009 07	<0.01	<0.004	<0.01	0.066 10	<0.01	<0.007

表5 江苏七地市及国内其他三地汉族人群常见HLA-A-B-DRB1-C-DQB1单倍型频率

Table 5 Common HLA-A-B-DRB1-C-DQB1 haplotype in Han population from 7 prefecture-level cities of Jiangsu Province and other three places in China

A-B-DRB1-C-DQB1单倍型	常州	南京	镇江	扬州	淮安	宿迁	徐州	广东	岳阳	浙江
30:01-13:02-07:01-06:02-02:02	0.059 77	0.065 84	0.047 70	0.063 82	0.099 29	0.093 65	0.080 28	<0.01	0.018 50	0.032 00
33:03-58:01-03:01-03:02-02:01	0.032 30	0.028 10	0.025 66	0.025 30	0.029 12	0.025 62	0.017 80	0.048 61	0.028 10	0.041 50
33:03-44:03-13:02-14:03-06:04	0.013 41	0.018 39	0.013 15	0.013 35	0.016 06	0.014 26	0.021 28	<0.01	<0.01	0.006 10
33:03-58:01-13:02-03:02-06:09	0.022 70	0.017 34	0.015 73	0.020 02	0.020 21	0.012 26	0.008 73	<0.01	0.015 20	0.017 70
02:07-46:01-09:01-01:02-03:03	0.017 30	0.015 14	0.021 60	0.018 96	0.014 90	0.016 48	0.004 58	0.065 97	0.052 50	0.042 00
11:01-46:01-09:01-01:02-03:03	0.010 33	0.012 28	0.009 86	0.008 25	0.007 10	0.012 04	0.009 21	0.024 31	0.015 30	0.009 10
02:01-13:02-07:01-06:02-02:02	0.007 01	0.005 24	0.005 07	0.006 12	0.005 01	0.011 60	0.009 03	<0.01	<0.01	<0.001
11:01-15:02-12:02-08:01:01G-03:01	0.009 07	0.006 56	0.010 60	0.008 55	0.007 56	0.008 32	0.006 25	0.020 83	0.023 40	0.018 20
33:03-44:03-07:01-07:01:01G-02:02	0.003 98	0.007 85	0.005 43	0.005 63	0.006 06	0.007 92	0.010 22	<0.01	<0.01	0.002 80

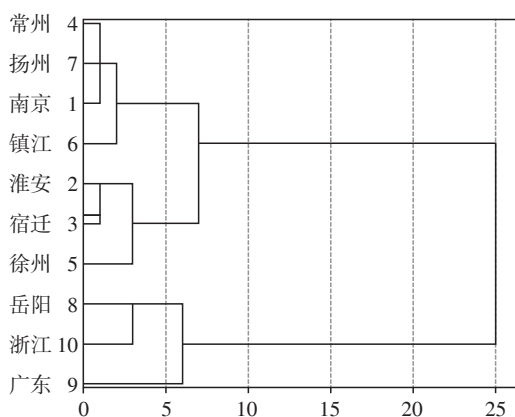


图4 根据HLA-A-B-DRB1-C-DQB1单倍型频率绘制的聚类分析谱系图

Figure 4 The clustering analysis pedigree based on HLA-A-B-DRB1-C-DQB1 haplotype frequency

言,江苏七地市最常见的前2位单倍型均为DRB1\*

07:01-DQB1\*02:02和DRB1\*09:01-DQB1\*03:03,江苏七地市聚为一类。A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01均为江苏七地市最常见的A-B-DRB1单倍型,这与上海、黑龙江、辽宁一致,与广东、广西、重庆差异显著。聚类分析表明南京、扬州、常州、黑龙江、辽宁聚为一类,淮安、宿迁、徐州聚为一类,而后二者再聚为一类,即为我国北方人群。而广东、重庆聚为一类,后与广西聚为一类,即为我国南方人群。就HLA-A-B-DRB1-C-DQB1单倍型而言,江苏七地市频率最高的单倍型均为A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01-C\*06:02-DQB1\*02:02。含有A\*30:01-B\*13:02-DRB1\*07:01的单倍型(包括3个点及5个点)的频率在江苏七地市由北向南大体呈现逐渐降低的趋势。聚类分析发现常州、扬州、南京聚为一类,后与镇江聚为一类,淮安、宿迁聚为一类,后与徐州聚为一类,而后两者聚类为江苏人群。岳阳、浙江、广东

聚为一类。

本研究采用最大预期算法分析了江苏七地市汉族人群 HLA-A-B-C、A-B-DRB1、DRB1-DQB1、A-B-DRB1-C-DQB1 单倍型的分布特点,并通过系统聚类分析了江苏七地市与国内汉族 HLA 高分辨单倍型的聚类特点,为在中国造血干细胞捐献者资料库寻找 HLA 匹配的无关供者,研究江苏七地市人类遗传学提供了有意义的基础性资料。

#### [参考文献]

[1] HORTON R, WILMING L, RAND V, et al. Gene map of the extended human MHC [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(12):889-899

[2] HAROON M, WINCHESTER R, GILES J T, et al. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(1):155-162

[3] 赵永斌,于长春,周 慧. 汉族起源与发展的遗传学探索[J]. 吉林师范大学学报(自然科学版),2012,33(4):45-49

[4] 陈礼贤. 近二十年中国汉民族起源、形成研究综述(三) [J]. 百色学院学报,2002,15(2):8-16

[5] EXCOFFIER L, LISCHER H E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows[J]. Mol Ecol Resour, 2010,10(3):564-567

[6] 孙继丽,杜可明,傅 敏,等. HLA-A, B, DRB1 单体型频率计算及其在骨髓库中的应用[J]. 中国输血杂志, 2005,18(4):280-285

[7] 来为刚,金士正,邹红岩,等. 广东汉族 HLA-A、C、B、

DRB1 和 DQB1 基因的高分辨多态性及连锁不平衡分析[J]. 中国输血杂志,2009,22(12):983-990

[8] 苏湘晖. 2 504 例汉族人群 HLA-A、B、C、DRB1 和 DQB1 高分辨等位基因多态性研究[J]. 实用预防医学,2016, 23(12):1455-1461

[9] 王 超,胡晓玉,赵 阳,等. 安徽省汉族人群 HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1 等位基因分布及单体型多态性研究[J]. 中国输血杂志,2021,34(3):240-244

[10] 杨剑豪,刘 嫵,郑皆炜,等. 4082 名上海骨髓库汉族无关供者 HLA-A、B、DRB1 高分辨等位基因及单体型多态性研究[J]. 中国输血杂志,2012,25(12):1262-1267

[11] SHAO L N, ZHANG S T, YU W J, et al. High-resolution HLA-A, -B and -DRB1 allele and haplotype frequencies in 7 823 Han marrow donors of Liaoning province, China [J]. HLA, 2017, 89(5):293-300

[12] 李 鑫,丁 鏊,王 鑫,等. 黑龙江地区人群 HLA-A、B、DRB1 高分辨等位基因及单体型多态性研究[J]. 中国免疫学杂志,2016,13(1):83-89

[13] 黄惠妮,裴永峰,李恒聪,等. 广西造血干细胞骨髓库 HLA-A、B、DRB1 高分辨等位基因多态性研究[J]. 中国输血杂志,2017,30(1):51-55

[14] 张 涛,欧阳熊妍,朱素敏,等. 39 628 份造血干细胞捐献者 HLA 分型数据分析[J]. 临床血液学杂志,2021(4):251-255

[15] CHEN N, 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]. Int J Immunogenet, 2019, 46(1):7-16

[收稿日期] 2021-08-05

(本文编辑:蒋 莉)

欢迎投稿 欢迎订阅