·专题研究：肿瘤·

HLA基因型与血液肿瘤发病风险及免疫检查点相关蛋白的关联研究

王　倩[1]，梁　爽[1]，卜清音[1]，孙龙虎[1]，朱俊茹[1]，朱苗苗[1]，戴俊程[1,2,3*]

[1]南京医科大学公共卫生学院流行病学系，江苏　南京　211166；[2]南京医科大学部省共建肿瘤个体化医学协同创新中心，江苏省恶性肿瘤生物标志物与防治重点实验室，江苏　南京　211166；[3]南京医科大学姑苏学院基因组科学与精准医学中心，江苏　苏州　215000

［摘　要］ **目的：**系统评估人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）基因型与血液系统恶性肿瘤（hematological malignancies，HM）发病风险的关联，并探索HM相关HLA与蛋白水平的相关性。**方法：**基于前瞻性队列英国生物样本库（UK Biobank，UKB）中438 464例参与者的数据，采用Cox比例风险回归模型评估HLA基因型与HM发病风险的关联，并通过多元线性回归模型评估HLA与血浆蛋白水平的相关性。所有模型均对年龄、性别、基因分型批次及前5个基因主成分（gene principal component，PC）进行了调整。**结果：**鉴定出10种与HM发病风险相关的HLA基因型。淋巴系统恶性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞白血病）的发生受HLA-Ⅰ类和Ⅱ类分子的共同影响，其中，*B*08:01*、*C*07:01*、*DQA1*05:01*、*DQB1*02:01*、*DRB1*03:01*和*DRB3*01:01* 6种等位基因均可增加上述3种淋巴系统恶性肿瘤的发病风险，而多发性骨髓瘤的发病风险仅与HLA-Ⅰ类分子，*B*07:02*（HR=1.30，95%CI：1.14~1.47，P_{adj}=0.009）和*C*07:02*（HR=1.30，95%CI：1.15~1.47，P_{adj}=0.009）有关。富集分析表明，HLA相关蛋白主要富集于细胞黏附分子互作，以及*PI3K-Akt*、*MAPK*和*NF-κB*等核心免疫信号途径。此外，HM易感HLA基因型与杀伤细胞免疫球蛋白样受体、白细胞免疫球蛋白样受体、程序性细胞死亡蛋白及TIGIT4类免疫检查点相关蛋白质的表达水平有关。**结论：**HLA基因型与HM的易感性密切相关，是评估HM高危人群的关键生物标志物，其潜在的生物学机制可能通过调控免疫检查点蛋白及相关信号通路来实现。

［关键词］ 人类白细胞抗原；血液肿瘤；队列研究；蛋白质组学；免疫检查点
［中图分类号］ R733　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）11-1610-09
doi：10.7655/NYDXBNSN260518

Association of HLA genotypes with the risk of hematological malignancies and immune checkpoint-related proteins

Wang Qian[1], Liang Shuang[1], Bu Qingyin[1], Sun Longhu[1], Zhu Junru[1], Zhu Miaomiao[1], Dai Juncheng[1,2,3*]

[1]Department of Epidemiology, Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; [2]Jiangsu Key Lab of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine and China International Cooperation Center for Environment and Human Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; [3]Genomic Science and Precision Medicine Institute, Gusu School, Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China

［**Abstract**］ **Objective:** To systematically evaluate the association between human leukocyte antigen（HLA）genotypes and the risk of hematological malignancies（HM）and explore the correlation between HM-related HLA and protein levels. **Methods:** Based on data from 438 464 participants in the prospective cohort UK Biobank（UKB），the Cox proportional hazards regression model was used to assess the associations between HLA genotypes and the risk of incident HM，and the multiple linear regression model was used to evaluate the correlation between HLA and plasma protein levels. All models were adjusted for age，sex，genotyping batch，and the top five gene principal components（PCs）. **Results:** Ten HLA genotypes were identified as significantly associated with the risk of HM. The

［基金项目］ 国家自然科学基金（82192903）；国家科技重大专项（2023ZD0510103）
*通信作者（Corresponding author），E-mail：djc@njmu.edu.cn（ORCID：0000-0002-3909-5671）

development of lymphoid malignancies (Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, and lymphocytic leukemia) was jointly influenced by both HLA-Ⅰ and HLA-Ⅱ loci. Specifically, *B*08:01*, *C*07:01*, *DQA1*05:01*, *DQB1*02:01*, *DRB1*03:01*, and *DRB3*01:01* consistently increased the incidence risk of lymphoid malignancies. In contrast, the risk of multiple myeloma was exclusively associated with HLA-Ⅰ locus *B*07:02* (HR=1.30, 95% CI: 1.14-1.47, P_{adj}=0.009) and *C*07:02* (HR=1.30, 95% CI: 1.15-1.47, P_{adj}=0.009). Enrichment analysis demonstrated that HLA-related proteins were significantly enriched in cell adhesion molecule interactions, as well as core immune signaling pathways including *PI3K-Akt*, *MAPK*, and *NF-κB*. Furthermore, HM-susceptible HLA genotypes significantly influenced the expression levels of four immune checkpoint-related protein families: killer cell immunoglobulin-like receptors, leukocyte immunoglobulin-like receptors, programmed cell death proteins, and TIGIT. **Conclusion:** The HLA genotype is closely related to the susceptibility to HM, and the key biomarkers for assessing high-risk populations for HM may potentially be mediated through the regulation of immune checkpoint proteins and related signaling pathways.

[**Key words**] human leukocyte antigen; hematological malignancies; cohort study; proteomics; immune checkpoint

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(11): 1610-1618]

人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）基因簇位于染色体6p21.3区域，受人类主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex，MHC）系统调控，是人类基因组中多态性最高、基因密度最大且功能最为复杂的区域之一[1-2]。据结构与功能差异，经典HLA可分为Ⅰ类（HLA-Ⅰ，HLA-A，-B，-C）与Ⅱ类（HLA-Ⅱ，HLA-DR，-DQ，-DP），分别负责内源性与外源性抗原的呈递。该区域不仅表现出极高的基因密度，更以显著的遗传多态性和强连锁不平衡为特征[3]。这种前所未有的遗传多样性并非随机演变的产物，而是长期处于强烈的环境选择压力之下，特别是病原体驱动选择的结果[4]。作为人体适应性免疫的核心，经典HLA分子通过其高度变异的肽结合槽执行抗原提呈[5]。在漫长的进化史中，为了应对不断变异的细菌、病毒及寄生虫，人类基因组通过平衡选择机制维持了极其丰富的HLA等位基因库。这种进化的可塑性决定了不同个体在面对病原体入侵或恶性转化时免疫反应的异质性[6]。

自20世纪70年代发现*HLA-B*02:07*与强直性脊柱炎的相关性以来，HLA与疾病易感性中的作用逐渐成为免疫遗传学研究的热点[7]。在恶性肿瘤领域，免疫逃逸被公认为癌症进展的核心标志[8]。HLA分子通过精准呈递肿瘤新抗原，执行严密的免疫监视功能[5,9]。已有研究证实，特定的HLA等位基因与淋巴瘤、鼻咽癌及肺癌等多种恶性肿瘤的风险密切相关[2,10]。然而，现有研究多聚焦于上皮起源的实体瘤，对于免疫系统自身恶性克隆增殖所致的血液系统恶性肿瘤（hematological malignancies，HM），其HLA遗传易感性规律仍待系统性挖掘。不同于实体肿瘤，HM起源于造血干细胞及免疫细胞系，肿瘤细胞自身即为免疫网络的组成部分。这使得它们与宿主免疫监视系统的交互更为直接与复杂[11]。在HM的发生发展中，HLA分子的多态性不仅关乎肿瘤新抗原的传递效率，更可能直接决定了恶性免疫细胞微环境的重塑方向与免疫逃逸的倾向[12-13]。因此，探明是否存在跨HM亚型的通用易感或保护性HLA基因型，对于理解HM发生的免疫遗传学基础具有不可替代的价值。

免疫过程的最终执行依赖于蛋白质。作为生命的效应分子，蛋白质在细胞信号转导、免疫激活及抗体产生中发挥核心作用[14]。然而，目前关于HLA基因型如何通过调控蛋白质表达和功能进而影响机体免疫状态的研究仍较为有限。随着高通量蛋白组学技术（如基于邻近延伸分析PEA技术的Olink平台）的发展，大规模人群的血浆蛋白定量成为可能。英国生物样本库（UK Biobank，UKB）提供的药学蛋白质组学项目（UKB-PPP）数据[15]，为在群体水平上探索遗传变异与血浆蛋白表达之间的关联提供了前所未有的机遇。其中免疫检查点蛋白[如程序性死亡受体1（programmed death receptor 1，PD-1）、细胞素性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymplhocyte associated antigen 4，CTLA-4等）]作为免疫反应的关键分子，其血浆水平往往能反映宿主的免疫耗竭状态或抗肿瘤免疫潜能[16-17]。近年来，尽管免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）在某些淋巴瘤亚型中取得了突破性疗效，但在多数白血病和多发性骨髓瘤中的单药响应率仍较低[13,18]。目前，关于HLA易感基因型是否通过调控循环免疫检查点蛋白水平来介导HM的免疫逃逸和肿瘤发生，依然缺乏充足证据[12,19]。

因此，本研究旨在基于大规模前瞻性队列，系

统性明确HLA基因型与HM易感性的关联。同时，通过整合UKB-PPP蛋白质组学数据，深度解析HLA基因型与血浆蛋白水平的相关性。本研究不仅旨在揭示HLA影响HM易感性的潜在机制，更期望从多组学维度为未来探索个体免疫微环境差异及精准免疫干预策略提供重要的理论线索。

1　对象和方法

1.1　对象

UKB是一项大规模前瞻性研究，在2006—2010年从英格兰、威尔士和苏格兰的22个评估中心招募了约50万名37~73岁的参与者。在基线评估阶段，参与者同意提供个人健康信息、尿液以及血液样本，随后研究针对参与者的多种健康结局进行了长期随访[20]。本研究排除了基因型数据缺失（n=14 238）以及自报性别与遗传性别不符（n=372）的个体。鉴于癌症的终生患病率通常因种族而异，本研究限制在自报为英国人、爱尔兰人或其他白种人。另外研究还剔除了基线诊断有恶性肿瘤（n=20 689）的个体，最终保留了438 464例参与者。本研究在UKB的申请编号为64689，已获得西北多中心研究伦理委员会的批准（批准号：21/NW/0157）。

1.2　方法

1.2.1　结局定义

UKB的癌症诊断数据是从医院、国家癌症登记系统和死亡登记处获取的。HM的分类依据国际疾病分类第10次修订本（international classification of diseases，ICD-10），包括霍奇金淋巴瘤（C81）、非霍奇金淋巴瘤（C82-C86）、多发性骨髓瘤（C90）和淋巴细胞白血病（C91）。英格兰和威尔士地区最后一次记录到癌症病例的日期为2020年2月29日，苏格兰地区为2021年1月31日。对于没有发生癌症或死亡的参与者，上述日期即被认为是随访截止日期。个体的随访时间是自基线评估之日起至癌症诊断、死亡或随访截止日期。

1.2.2　HLA基因分型

样本的基因分型采用了两款相似且共享95%标记的SNP基因分型芯片。其中约45万份样本采用Affymetrix UK Biobank Axiom芯片，约5万份样本采用Affymetrix UK BiLEVE Axiom芯片。基于合并的UK 10K和千人基因组计划第三阶段参考面板，研究使用SHAPEIT3和IMPUTE3软件进行了基因型插补。UKB中仅保留了次要等位基因频率>0.001且Info评分>0.3的标记。关于基因型质量、质量控制以及基因型插补的详细信息，已在既往研究中进行了阐述[21]。

经典HLA-Ⅰ类和HLA-Ⅱ类基因座的HLA等位基因（四位分辨率）采用跨种族的HLA参考数据库通过HLA*IMP：02算法进行插补[21]。本研究共纳入了211个HLA-Ⅰ类等位基因，其中HLA-A基因座53个，HLA-B基因座126个，HLA-C基因座32个以及135个HLA-Ⅱ类等位基因，其中HLA-DRB1基因座59个，HLA-DQB1基因座18个，HLA-DQA1基因座14个，HLA-DPB1基因座36个，HLA-DPA1基因座8个。研究采用0.5的后验概率阈值来过滤插补质量较差的HLA等位基因，每个HLA基因座的基因分型成功率超过97.7%。

1.2.3　蛋白质组学数据

UKB中参与Olink蛋白质组学数据分析的样本均从队列中随机抽取，以最大限度地降低选择偏移。研究采用Olink邻位延伸分析（proximity extension assay，PEA）技术对2 923种蛋白质的相对丰度进行定量检测，并通过$\log_2$转换将测量结果转化为标准化蛋白表达值。关于样本选择、蛋白质组学测定、数据处理及质量控制的详细信息，已在既往研究中进行了阐述[15]。

免疫检查点相关蛋白的选择是基于既往研究报道的介导免疫耐受和调节肿瘤免疫反应中发挥核心作用的分子，涵盖细胞毒性T淋巴细胞蛋白[22]、程序性死亡蛋白（programmed cell death protein，PD）[22]、杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer cell immunoglobulin-like receptor，KIR）[23]、白细胞免疫球蛋白样受体（leukocyte immunoglobulin-like receptor，LILR）[24]以及淋巴细胞活化基因3（lymphocyte activation gene 3，LAG3）和T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白（T cell immunore-ceptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）[22]。

1.2.4　其他变量定义

在UKB中，基线时收集参与者的年龄（岁）、性别（男性/女性）、体重指数（body mass index，BMI）、汤姆森剥夺指数（Townsend）、教育程度（有/无大学学位）、吸烟状态（从未吸烟/曾经吸烟/当前吸烟）、饮酒状态（从未饮酒/曾经饮酒/当前饮酒）和癌症家族史（有/无）等信息。若父亲、母亲或直系兄弟姐妹有癌症病史，则视为具有癌症家族史。所有分类变量的缺失数据被定义为“未知”，连续性变量的缺失数据根据性别特异性的中位数估算。

1.3　统计学方法

所有统计学分析均借助R软件（版本4.3.3）完

成。符合正态分布的连续性变量采用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）描述，组间比较采用t检验，不符合正态分布的连续性变量采用中位数（四分位数）[$M(P_{25}, P_{75})$]描述，组间比较采用Mann-Whitney U检验；分类变量采用频数和频率描述，组间比较采用χ^2或Fisher精确检验。采用Cox比例风险回归模型来评估HLA基因型与癌症风险之间的关联，采用多元线性回归模型评估HLA基因型与血浆蛋白表达水平之间的相关性。以上2个模型均对研究对象基线时的年龄、性别、基因分型批次及前5个基因主成分（principal component，PC）进行调整，P值通过错误发现率（false discovery rate，FDR）进行矫正。为探究关联蛋白的生物学功能及其参与的信号通路，研究采用“clusterProfiler”[25]包进行富集分析，以人类UniProt蛋白数据库作为参考注释。采用超几何分布检验评估目标基因在各基因本体（gene ontology，GO）条目和京都基因与基因组百科全书（kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路中的富集程度，并通过Benjamini-Hochberg方法对多重检验结果进行校正。以校正后P值（P_{adj}）<0.05作为显著富集标准。选取显著富集程度最高的前15个GO条目和前10条KEGG通路进行展示，并利用“ggplot2”包绘制条形图，对富集结果进行可视化。

2 结 果

本研究共纳入438 464例UKB参与者，基线时研究对象的中位年龄为58.37岁，其中女性236 423例，占总人数的53.92%。在11年的中位随访期间，新发135例霍奇金淋巴瘤、824例多发性骨髓瘤、732例淋巴细胞白血病和2 069例非霍奇金淋巴瘤。新发HM组与未发HM组在年龄、性别、教育水平、Townsend、BMI、吸烟状态和癌症家族史分布上的差异均有统计学意义（P均<0.05，表1）。

研究共发现10种与HM发病风险相关的HLA基因型，其中有5种为HLA-Ⅰ类分子。不同类型的HM在HLA等位基因的关联模式上呈现出显著的异

表1 研究对象的基线特征

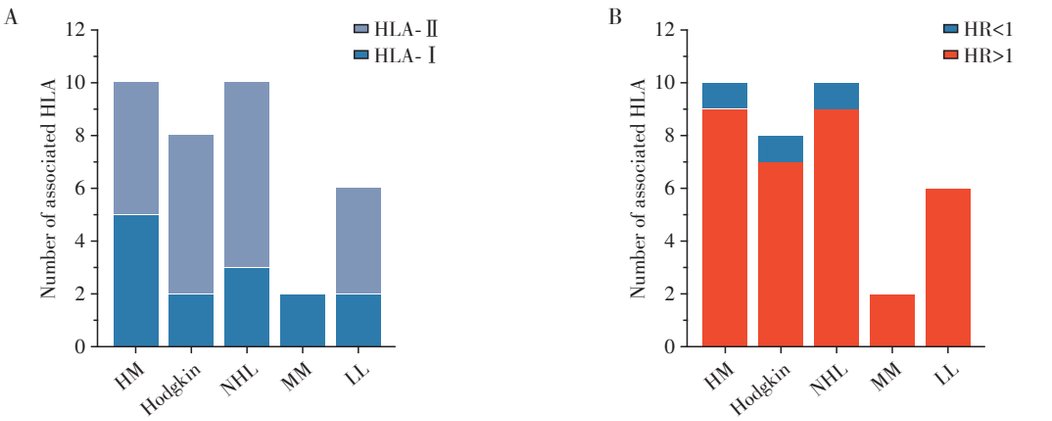
Table 1 Baseline characteristics of the study participants

Characteristics	Total（n=438 464）	Incident HM（n=4 437）	No HM（n=434 027）	P
Age[years，$M(P_{25}, P_{75})$]	58.37（50.73，63.67）	62.60（57.53，66.25）	58.31（50.67，63.64）	<0.001
Sex[n（%）]				<0.001
Male	202 041（46.08）	2 500（56.34）	199 541（45.97）	
Female	236 423（53.92）	1 937（43.66）	234 486（54.03）	
Education[n（%）]				0.041
Degree	140 741（32.10）	1 346（30.34）	139 395（32.12）	
No degree	293 486（66.94）	3 047（68.67）	290 439（66.92）	
Unknown	4 237（0.97）	44（0.99）	4 193（0.97）	
Townsend[$M(P_{25}, P_{75})$]	−2.26（−3.70，0.25）	−2.39（−3.79，0.22）	−2.26（−3.70，0.25）	0.010
BMI[kg/m^2，$M(P_{25}, P_{75})$]	26.71（24.12，29.85）	27.07（24.54，30.24）	26.71（24.12，29.84）	<0.001
Smoking status[n（%）]				<0.001
Current	46 033（10.50）	449（10.12）	45 584（10.50）	
Previous	154 579（35.25）	1 752（39.49）	152 827（35.21）	
Never	236 339（53.90）	2 218（49.99）	234 121（53.94）	
Unknown	1 513（0.35）	18（0.41）	1 495（0.34）	
Drinking status[n（%）]				0.214
Current	408 966（93.28）	4 112（92.68）	404 854（93.29）	
Previous	15 098（3.44）	157（3.54）	14 941（3.44）	
Never	13 971（3.19）	165（3.72）	13 806（3.18）	
Unknown	383（0.09）	3（0.07）	380（0.09）	
Family cancer history[n（%）]				0.001
Yes	155 994（35.58）	1 663（37.48）	154 331（35.56）	
No	256 439（58.49）	2 476（55.80）	253 963（58.51）	
Unknown	26 031（5.94）	298（6.72）	25 733（5.93）	

HM：hematological malignancies；BMI：body mass index；Townsend：townsend deprivation index. The Mann-Whitney U test was used to calculate whether the distribution of continuous variables was statistically different between the two groups. The χ^2 test was used to calculate whether the distribution of categorical variables was statistically different between the two groups.

质性。淋巴系统恶性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞白血病）的发生由HLA-Ⅰ类和Ⅱ类分子共同驱动，且以Ⅱ类分子为主导；而多发性骨髓瘤的发病风险仅与HLA-Ⅰ类分子相关（图1A）。进一步分析等位基因的效应方向发现，绝大多数与HM风险相关的HLA基因型为危险基因（HR>1），仅在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤中存在极少数的保护性等位基因（HR<1，图1B）。

在血液肿瘤中，存在跨癌种的易感风险HLA谱系，*B*08:01*、*C*07:01*、*DQA1*05:01*、*DQB1*02:01*、*DRB1*03:01* 和 *DRB3*01:01* 与淋巴系统恶性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞白血病）的发病风险增加均有关。不同亚型中，*DRB3*99:01*（HR=0.65，95% CI：0.51~0.83，P_{adj}=0.018）和 *DRB4*99:01*（HR=1.57，95%CI：1.19~2.07，P_{adj}=0.038）与霍奇金淋巴瘤的发病风险有关；*A*01:01*（HR=1.16，95% CI：1.07~1.24，Padj=0.006）、*DQB1*05:01*（HR=1.21，95% CI：1.11~1.32，P_{adj}=0.001）和 *DRB1*01:01*（HR=1.21，95%CI：1.10~1.33，P_{adj}=0.007）与非霍奇金淋巴瘤风险有关。值得注意的是，多发性骨髓瘤发病主要与HLA-Ⅰ类基因座相关，其中 *B*07:02*（HR=1.30，95%CI：1.14~1.47，P_{adj}=0.009）和 *C*07:02*（HR=1.30，95% CI：1.15~1.47，P_{adj}=0.009）均与多发性骨髓瘤的发生风险增加有关（图2），提示$CD8^+$ T细胞介导的免疫监测可能在浆细胞致癌过程中发挥作用。



A：The number of HLA genotypes was clarified as HLA-Ⅰ and HLA-Ⅱ locus. B：The number of HLA genotypes was clarified by HR（HR>1 indicates a positive association between HLA and cancer，while HR<1 indicates a negative association）. HLA：human leukocyte antigen；HR：hazard ratio；Hodgkin：Hodgkin lymphoma；NHL：non-Hodgkin lymphoma；MM：multiple myeloma；LL：lymphocytic leukemia.

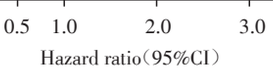
图1　与血液肿瘤发病风险相关的HLA基因型数量

Figure 1　Number of HLA genotypes associated with the incidence risk of hematological malignancies

为进一步探究HLA基因型影响HM易感性的潜在生物学机制，本研究将HLA变异与UKB-PPP平台中2 923种血浆蛋白进行了全谱关联分析。多因素线性回归结果显示，HLA区域表现出极强的调控效应，共与2 147种蛋白质具有统计学相关性（P_{adj}<0.05）。GO富集分析显示，受HLA调控的蛋白主要富集于免疫细胞的趋化与迁移，以及细胞因子调节等生物学过程。KEGG通路分析表明，HLA关联蛋白高度富集于细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞黏附分子互作，以及 *PI3K-Akt*、*MAPK* 和 *NF-κB* 等核心免疫信号转导通路（图3）。因此，本研究重点分析了HM相关HLA基因型与免疫检查点蛋白之间的关联，结果发现HLA主要与KIR、LILR以及PD相关（图4）。

保护性HLA基因型与免疫检查点蛋白水平呈现一致的负相关特征。例如，霍奇金淋巴瘤的保护性基因 *DRB3*99:01* 下调了包括TIGIT、PDCD1和LILRB1在内的6种抑制性蛋白水平；非霍奇金淋巴瘤保护基因 *DQA1*03:01* 也展现出对LILRA2和KIR家族受体的抑制作用。与保护基因型相反，风险HLA基因型与免疫检查点蛋白水平呈现出一致的正相关特征。例如 *B*08:01*、*C*07:01*、*DQA1*05:01*、*DQB1*02:01*、*DRB1*03:01* 和 *DRB3*01:01* 6种淋巴系统恶性肿瘤共有的风险基因，均上调了包括TIGIT、PDCD1和KIR2DL3在内的5种蛋白的表达水平；非霍奇金淋巴瘤特异的风险基因，均上调了LILR家族的4种蛋白表达水平；多发性骨髓瘤特异的风险基因 *B*07:02* 和 *C*07:02* 展现出对LILRB4

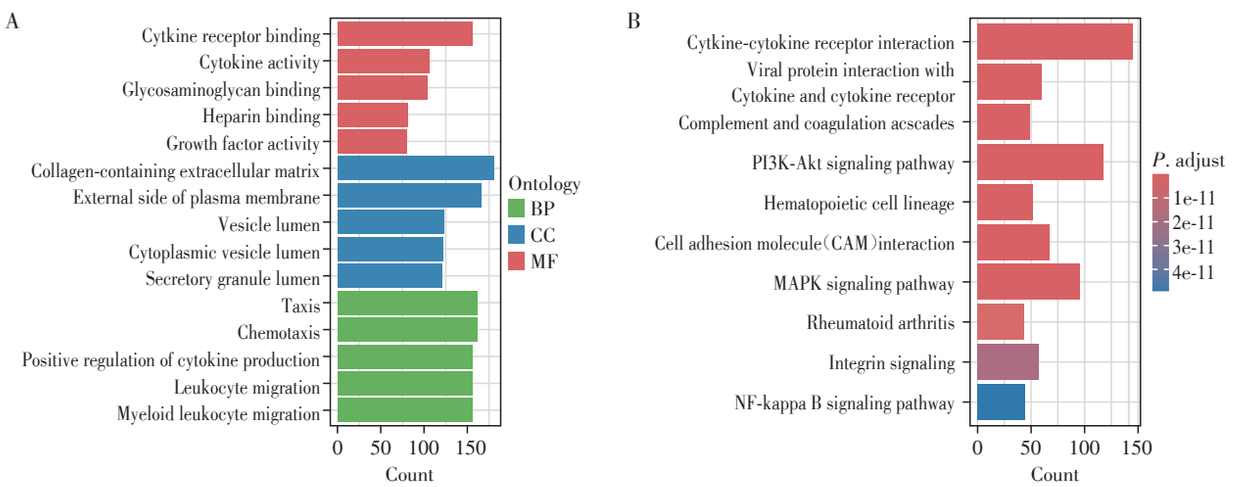
HLA	Cancer	HR（95%CI）	P	P_{adj}
*B*08:01*	Hodgkin lymphoma	2.01（1.53-2.65）	<0.001	<0.001
*B*08:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.26（1.17-1.37）	<0.001	<0.001
*B*08:01*	Lymphocytic leukemia	1.26（1.10-1.45）	<0.001	0.042
*C*07:01*	Hodgkin lymphoma	1.98（1.52-2.57）	<0.001	<0.001
*C*07:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.19（1.11-1.29）	<0.001	<0.001
*C*07:01*	Lymphocytic leukemia	1.23（1.09-1.40）	0.001	0.045
*DQA1*05:01*	Hodgkin lymphoma	1.63（1.26-2.11）	<0.001	0.010
*DQA1*05:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.16（1.08-1.24）	<0.001	0.003
*DQA1*05:01*	Lymphocytic leukemia	1.26（1.12-1.41）	<0.001	0.008
*DQB1*02:01*	Hodgkin lymphoma	1.89（1.44-2.50）	<0.001	<0.001
*DQB1*02:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.28（1.18-1.38）	<0.001	<0.001
*DQB1*02:01*	Lymphocytic leukemia	1.31（1.15-1.50）	<0.001	0.007
*DRB1*03:01*	Hodgkin lymphoma	1.99（1.51-2.61）	<0.001	<0.001
*DRB1*03:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.28（1.18-1.38）	<0.001	<0.001
*DRB1*03:01*	Lymphocytic leukemia	1.33（1.16-1.51）	<0.001	0.007
*DRB3*01:01*	Hodgkin lymphoma	1.79（1.36-2.34）	<0.001	0.002
*DRB3*01:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.17（1.08-1.27）	<0.001	0.003
*DRB3*01:01*	Lymphocytic leukemia	1.30（1.15-1.45）	<0.001	0.007
*DRB3*99:01*	Hodgkin lymphoma	0.65（0.51-0.83）	<0.001	0.018
*DRB3*99:01*	Hodgkin lymphoma	1.57（1.19-2.07）	0.001	0.038
*A*01:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.16（1.07-1.24）	<0.001	0.006
*DQA1*03:01*	Non-Hodgkin lymphoma	0.88（0.81-0.95）	0.001	0.041
*DQB1*05:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.21（1.11-1.32）	<0.001	0.001
*DRB1*01:01*	Non-Hodgkin lymphoma	1.21（1.10-1.33）	<0.001	0.007
*B*07:02*	Multiple myeloma	1.30（1.14-1.47）	<0.001	0.009
*C*07:02*	Multiple myeloma	1.30（1.15-1.47）	<0.001	0.009



The association was presented as HR and 95%CI, computed by Cox proportional hazards model adjusting for age, sex, genotyping array, and the top five PCs. The adjusted P-value（P_{adj}）was calculated using the FDR, and the associations with P_{adj}<0.05 were considered statistically significant. HLA: human leukocyte antigen; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; FDR: false discovery rate; PCs: genetic principal components.

图2 HLA基因型与血液系统恶性肿瘤的关联分析

Figure 2 Association analysis between the HLA genotypes and hematological malignancies



A: GO enrichment analysis bar chart. B: KEGG pathway enrichment bar chart. GO: Gene Ontology; KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; BP: biological process; CC: cellular component; MF: molecular function.

图3 HLA相关蛋白的功能富集分析结果

Figure 3 Functional enrichment analysis of HLA-associated proteins

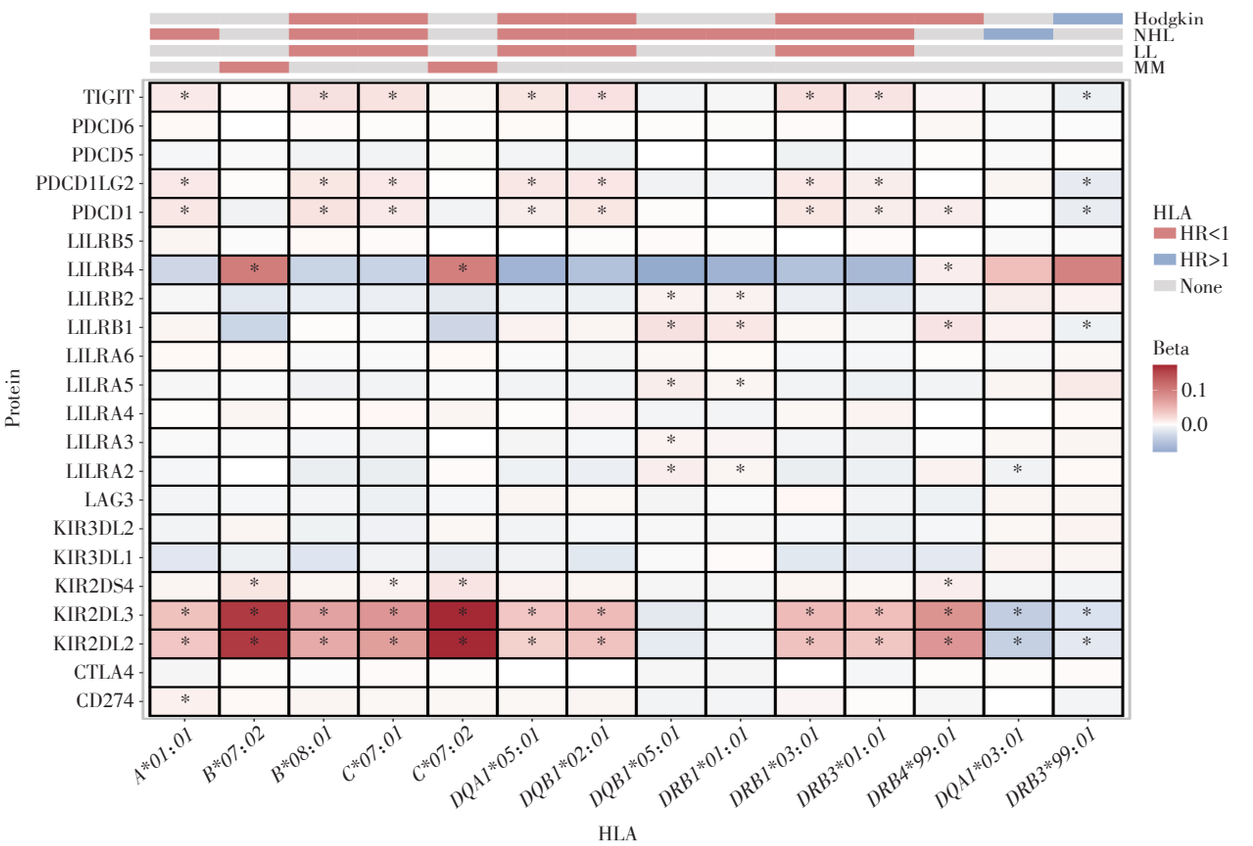
及KIR家族等受体的上调效应（图4）。这些结果表明，高风险HLA基因型可能通过促进循环免疫检查点蛋白的高表达，形成免疫抑制微环境，从而有利于肿瘤细胞的免疫逃逸。

3 讨 论

本研究基于大规模前瞻性队列，系统地描绘了HLA基因型与HM易感性的全景图谱。研究发现，HM表现出密集的HLA遗传关联，且这种关联在淋巴系统肿瘤中具有显著的跨癌种共性。通过整合大规模蛋白质组学数据，本研究首次证实了癌症风险相关HLA基因型对血浆免疫检查点蛋白（如PD-1、TIGIT、KIR和LILR）水平具有潜在的调控作用。这一发现不仅为“遗传易感性—免疫微环境—肿瘤发生”这一轴线提供了直接证据，也为探索利用HLA指纹指导个体化免疫干预策略奠定了理论基础。

关于HLA与HM之间的大部分发现，均与既往研究结果保持一致[10,26-28]。既往研究表明，*DRB1*01:03*与非霍奇金淋巴瘤风险降低相关，但在本研究中，经过FDR校正后，非霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞白血病均未表现出与*DRB1*01:03*的统计学关联。研究设计的异质性可能是导致结果差异的原因。与此同时，Wang等[27]研究发现*A*26:01*与非霍奇金淋巴瘤（HR=1.88，P=0.020）和淋巴细胞白血病（HR=2.69，P=0.020）的发病风险增加有关。然而，本研究结果表明，在多重矫正之前，该基因型与非霍奇金淋巴瘤风险降低有关（HR=0.72，95% CI：0.56~0.93，P=0.012），但经FDR矫正后，两者之间的关联不再具有统计学意义（P_{adj}=0.201）。值得注意的是，本研究新发现*DQA1*03:01*与非霍奇金淋巴瘤发病风险的关联具有统计学意义（HR=0.88，95% CI：0.81~0.95，P_{adj}=0.041）。

Chowell等[28]研究发现，具有HLA高进化分歧度（evolutionary divergence，HED）的皮肤黑色素瘤和非小细胞肺癌患者，其对ICI治疗反应优于具有低HED的患者。本研究将HLA基因型与免疫检查点



The correlation between HM-associated HLA and 22 immune checkpoint-related proteins. The multivariate linear regression models were adjusted for age, sex, genotyping array, and top five PCs. The red indicates a positive correlation between HLA and protein (beta>0), whereas blue indicates a negative correlation (beta<0), and * indicates statistical significance after FDR (P_{adj}<0.05). The HLA genotypes associated with Hodgkin, NHL, LL and MUMY incidence were shown at the top of the heat map. Red indicates an elevated risk of cancer (HR>1), blue indicates a reduced risk of cancer (HR<1), and grey indicates no significant association with this HLA. HLA: human leukocyte antigen; HR: hazard ratio; PCs: genetic principal components; Hodgkin: Hodgkin lymphoma; NHL: non-Hodgkin lymphoma; LL: lymphocytic leukemia; MM: multiple myeloma.

图4　血液肿瘤相关HLA基因型与免疫检查点相关蛋白的相关性

Figure 4　The correlation of HM-associated HLA genotypes with immune checkpoint-related proteins

蛋白联系起来，从多组学层面提示了免疫靶向治疗的疗效可能部分依赖于HLA介导的免疫基础状态。结果显示，与HM相关的HLA同杀伤细胞免疫球蛋白样受体、白细胞免疫球蛋白样受体和程序性细胞死亡蛋白家族相关，这提示了未来在临床研究中探索检测HLA基因型以预测ICI治疗反应的潜在价值。然而必须强调的是，由于从UKB中获取的关于抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA-4等ICI免疫疗法的真实世界用药数据以及患者预后数据极为有限，本研究无法直接证实HLA基因型在临床ICI治疗中的预测效能，HLA基因型对ICI治疗影响的研究仍有待进一步开展。

同时，本研究存在以下局限性。本研究的参与者主要来自欧洲，且整体的健康状况优于一般人群[29-30]，因此样本缺乏充足的代表性。病毒感染状态和癌症亚型的差异可能会影响HLA基因型与癌症之间的关联。然而，由于本研究缺乏与HM相关的病原体感染信息，这限制了根据感染状态进行分层，以更深入地探讨HLA等位基因对HM发生的影响。

综上所述，本研究表明淋巴系与髓系恶性肿瘤具有高度异质性的HLA遗传易感模式，淋巴系肿瘤的发生同时受到HLA-Ⅰ与Ⅱ类分子的双重调控，而多发性骨髓瘤易感性则主要由HLA-Ⅰ类分子驱动。本鉴定出*B*08：01*、*C*07：01*、*DQA1*05：01*、*DQB1*02：01*、*DRB1*03：01*和*DRB3*01：01*在内的特定等位基因簇，构成了跨越3种淋巴系统恶性肿瘤的共同风险图谱。值得注意的是，本研究证实了HLA与KIR、LILR、PD以及TIGIT 4个核心免疫检查点相关蛋白家族存在关联。该结果提示，HLA可能通过驱动免疫检查点功能，在HM的免疫逃逸机制中发挥始动作用。总之，本研究进一步巩固了HLA在HM易感性评估中的核心地位，并揭示宿主的HLA基因型图谱在调控个体免疫微环境中的重要作用，为理解HM免疫病理机制提供了多组学依据，未来亟需在具备免疫靶向治疗记录的独立临床队列中，进一步验证HLA基因型作为患者疗效及预后标志物的临床价值。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests：

The authors disclose no conflicts.

作者贡献声明：

王倩完成了数据分析，并和梁爽共同撰写、修改了文章；卜清音、孙龙虎、朱俊茹、朱苗苗负责数据整理、结果可视化和解释。戴俊程负责研究设计和项目管理。

Author's Contributions：

Wang Qian completed the data analysis and co-wrote and revised the article with Liang Shuang. Bu Qingyin, Sun Longhu, Zhu Junru, and Zhu Miaomiao performed data presentation, visualization, and data interpretation. Dai Juncheng contributed to the study design and project administration.

[参考文献]

[1] Houwaart T, Scholz S, Pollock N R, et al. Complete sequences of six major histocompatibility complex haplotypes, including all the major MHC class Ⅱ structures[J]. HLA, 2023, 102(1): 28-43

[2] Mrazek F. Population genetics and external proficiency testing for HLA disease associations[J]. Front Genet, 2023, 14: 1268705

[3] Gebel H M, Norin A J, Bray R A. From antigens to eplets: the evolution of HLA[J]. Hum Immunol, 2022, 83(3): 197-198

[4] Pollock N R, Harrison G F, Norman P J. Immunogenomics of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) and HLA class Ⅰ: coevolution and consequences for human health[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(7): 1763-1775

[5] Dhatchinamoorthy K, Colbert J D, Rock K L. Cancer immune evasion through loss of MHC class Ⅰ antigen presentation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 636568

[6] Palmer W H, Norman P J. The impact of HLA polymorphism on herpesvirus infection and disease[J]. Immunogenetics, 2023, 75(3): 231-247

[7] Braun J, Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis[J]. RMD Open, 2023, 9(3): e003102

[8] Desai R, Coxon A T, Dunn G P. Therapeutic applications of the cancer immunoediting hypothesis[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 78: 63-77

[9] Shklovskaya E, Rizos H. MHC class I deficiency in solid tumors and therapeutic strategies to overcome it[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6741

[10] Wang Q L, Wang T M, Deng C M, et al. Association of HLA diversity with the risk of 25 cancers in the UK Biobank[J]. EBioMedicine, 2023, 92: 104588

[11] Ng W L, Ansell S M, Mondello P. Insights into the tumor microenvironment of B cell lymphoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 362

[12] Yang K L, Halima A, Chan T A. Antigen presentation in cancer-mechanisms and clinical implications for immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(9): 604-623

[13] Kline J, Godfrey J, Ansell S M. The immune landscape and response to immune checkpoint blockade therapy in lymphoma[J]. Blood, 2020, 135(8): 523-533

[14] Sari G, Rock K L. Tumor immune evasion through loss of

MHC class-Ⅰ antigen presentation[J]. Curr Opin Immunol, 2023, 83: 102329
[15] Sun B B, Chiou J, Traylor M, et al. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank[J]. Nature, 2023, 622(7982): 329-338
[16] Hayashi H, Chamoto K, Hatae R, et al. Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade[J]. J Clin Invest, 2024, 134(7): e168318
[17] Li H X, van der Merwe P A, Sivakumar S. Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade[J]. Br J Cancer, 2022, 126(12): 1663-1675
[18] Pophali P, Varela J C, Rosenblatt J. Immune checkpoint blockade in hematological malignancies: current state and future potential[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1323914
[19] Rao A, Agrawal A, Borthakur G, et al. Gamma delta T cells in acute myeloid leukemia: biology and emerging therapeutic strategies[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(2): e007981
[20] Conroy M C, Lacey B, Bešević J, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research[J]. Br J Cancer, 2023, 128(4): 519-527
[21] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018, 562(7726): 203-209
[22] Ziogas D C, Theocharopoulos C, Lialios P P, et al. Beyond CTLA-4 and PD-1 inhibition: novel immune checkpoint molecules for melanoma treatment[J]. Cancers, 2023, 15(10): 2718
[23] Dizaji Asl K, Velaei K, Rafat A, et al. The role of KIR positive NK cells in diseases and its importance in clinical intervention[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107361
[24] Redondo-García S, Barritt C, Papagregoriou C, et al. Human leukocyte immunoglobulin-like receptors in health and disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282874
[25] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, et al. clusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. Innovation, 2021, 2(3): 100141
[26] Wang S S, Carrington M, Berndt S I, et al. HLA class Ⅰ and Ⅱ diversity contributes to the etiologic heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma subtypes[J]. Cancer Res, 2018, 78(14): 4086-4096
[27] Wang S S, Abdou A M, Morton L M, et al. Human leukocyte antigen class Ⅰ and Ⅱ alleles in non-Hodgkin lymphoma etiology[J]. Blood, 2010, 115(23): 4820-4823
[28] Chowell D, Krishna C, Pierini F, et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1715-1720
[29] Fry A, Littlejohns T J, Sudlow C, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with those of the general population[J]. Am J Epidemiol, 2017, 186(9): 1026-1034
[30] Collins R. What makes UK biobank special?[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1173s

（收稿：2026-04-23；修回：2026-06-05；录用：2026-07-16）
（本文编辑：戴王娟）

（上接第1609页）

screening study[J]. PLoS Med, 2022, 19(10): e1004115
[20] Lee J E, Chung Y, Rhee S, et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer[J]. BMB Rep, 2022, 55(9): 429-438
[21] 张　颖，陈　帅，张丽娜. PAX1基因甲基化在宫颈病变诊疗中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2025，45(4)：471-477
Zhang Y, Chen S, Zhang L N. The value of PAX1 gene methylation in the diagnosis and treatment of cervical lesions [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2025, 45(4): 471-477
[22] 王韫格，刘云龙，王玲菲，等. 宿主DNA甲基化标志物在宫颈癌筛查中的应用：ZNF671的关键贡献与联合模型评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2025，45(9)：1242-1250
Wang Y G, Liu Y L, Wang L F, et al. Application of host DNA methylation biomarkers in cervical cancer screening: key contribution of ZNF671 and evaluation of a combined diagnostic model [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2025, 45(9): 1242-1250
[23] Feldstein O, Gali-zamir H, Schejter E, et al. High-risk HPV testing *vs* liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: a historical cohort study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, 102(2): 226-233
[24] Zhang X, Ji J X, Zhang Q, et al. A large annotated cervical cytology images dataset for AI models to aid cervical cancer screening[J]. Sci Data, 2025, 12(1): 23
[25] Falcaro M, CastañOn A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study [J]. Lancet, 2021, 398(10316): 2084-2092
[26] Harlfinger J, Sommer I, Gartlehner G. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention (second edition) [J]. Gesundheitswesen, 2023, 85(7): 630-634

（收稿：2025-12-20；修回：2026-04-25；录用：2026-05-10）
（本文编辑：陈汐敏）