

· 临床研究 ·

## 易感基因 HLA-B\*35 及其亚型在中国大陆的分布

樊 甦<sup>1</sup>, 马 骁<sup>1</sup>, 潘芹芹<sup>1</sup>, 王晓艳<sup>1</sup>, 张志欣<sup>2</sup>, 蔡剑平<sup>3</sup>, 毛 伟<sup>4</sup>, 王振雷<sup>5</sup>, 陈 强<sup>6</sup>, 李剑平<sup>7</sup>, 张德梅<sup>8</sup>, 刘 琪<sup>9</sup>, 吴宝红<sup>9</sup>, 沈 捷<sup>1,10\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院 HLA 与移植免疫实验中心, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>北京市红十字血液中心, 北京 100088; <sup>3</sup>中华骨髓库质量控制实验室, 北京 100703; <sup>4</sup>重庆市血液中心, 重庆 400015; <sup>5</sup>河北省血液中心, 河北 石家庄 050061; <sup>6</sup>中国医学科学院输血研究所, 四川 成都 610052; <sup>7</sup>辽宁省血液中心, 辽宁 沈阳 110096; <sup>8</sup>太原市红十字中心血站, 山西 太原 030024; <sup>9</sup>中国造血干细胞捐献者资料库管理中心技术服务部, 北京 100010; <sup>10</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:明确易感基因 HLA-B\*35 及其亚型在中国大陆人群总体及区域分布情况, 以期为相关疾病, 尤其是亚急性甲状腺炎的诊断和鉴别诊断提供参考。方法:中国大陆 941 902 例健康成人经 HLA 基因高分辨分型并按 31 个省市、自治区、直辖市进行分层, 以探讨中国大陆健康成人及其 HLA-B\*35 基因和其亚型总体和地区分布特征。结果:中国大陆健康成人人群 HLA-B\*35 基因阳性率呈现北方人群高于其他地区人群;按地区分类, 西北地区的 HLA-B\*35 基因阳性率最高, 华南地区阳性率较低;按省市自治区分别计算, 阳性率由高到低排列分别为内蒙古自治区(11.99%)、新疆维吾尔自治区(11.76%)、宁夏回族自治区(11.75%)、青海省(11.61%)、甘肃省(11.14%), 阳性率最低为广西壮族自治区(3.79%);HLA-B\*3501 和 B\*3503 按地区分类时为西北最高, 华南最低;按省市自治区分别统计, 显示 B\*3501 内蒙古自治区最高而广西壮族自治区最低, B\*3503 则表现为青海省最高, 浙江省最低。结论:HLA-B\*35 在中国大陆地区呈现北高南低, 不同地区 B\*35 及其亚型分布, 结果有助于相关疾病诊断及鉴别诊断。

**[关键词]** 亚急性甲状腺炎;HLA-B\*35;HLA-B\*3501;HLA-B\*3503;中华骨髓库

**[中图分类号]** R581

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)02-210-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200212

## Distribution of HLA-B\*35 high resolution type in subacute thyroiditis in mainland China

FAN Su<sup>1</sup>, MA Xiao<sup>1</sup>, PAN Qinqin<sup>1</sup>, WANG Xiaoyan<sup>1</sup>, ZHANG Zhixin<sup>2</sup>, CAI Jianping<sup>3</sup>, MAO Wei<sup>4</sup>, WANG Zhenlei<sup>5</sup>, CHEN Qiang<sup>6</sup>, LI Jianping<sup>7</sup>, ZHANG Demei<sup>8</sup>, LIU Qi<sup>9</sup>, WU Baohong<sup>9</sup>, SHEN Jie<sup>1,10\*</sup>

<sup>1</sup>The Center of HLA and Transplant Immunology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Beijing Red Cross Blood Center, Beijing 100088; <sup>3</sup>Quality Control Laboratory, China Bone Marrow Program, Beijing 100730; <sup>4</sup>Chongqing Blood Center, Chongqing 400015; <sup>5</sup>Hebei Blood Center, Shijiazhuang 050061; <sup>6</sup>Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chengdu 610052; <sup>7</sup>Liaoning Blood Center, Shenyang 110096; <sup>8</sup>Taiyuan Red Cross Blood Center, Taiyuan 030024; <sup>9</sup>Department of HLA Technology, China Bone Marrow Program, Beijing 100010; <sup>10</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to provide the reference for the diagnosis and differential diagnosis of related diseases, especially subacute thyroiditis by determining the general and regional distribution of the susceptible gene HLA-B\*35 and its subtypes in Chinese mainland. **Method:** HLA high resolution typing was performed in 941 902 healthy adults in China. By classifying into 31 provinces, autonomous regions and municipalities, the overall and regional distribution characteristics of healthy adults and their HLA-B\*35 genes and their subtypes in mainland China were determined. **Results:** The frequency of HLA-B\*35 gene in healthy

**[基金项目]** 江苏省卫生厅面上项目(Z201401)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:shenjie222@126.com

adult population in mainland China was higher in the northern population than that in the other regions. According to the classification of regions, the frequency of HLA-B \*35 gene was the highest in Northwest China and was lower in South China. According to the calculation of provinces, municipalities and autonomous regions, the results showed that the gene frequency ranged from high to low in Inner Mongolia Autonomous Region (11.99%), Xinjiang Uygur Autonomous Region (11.76%), Ningxia Hui Autonomous Region (11.75%), Qinghai Province (11.61%) and Gansu Province (11.14%). The lowest frequency was in Guangxi Zhuang Autonomous Region (3.79%). The frequency of HLA-B\* 3501 and HLA-B\*3503 were the highest in Northwest China and the lowest in South China when classified by region. According to statistics of provinces and autonomous regions, the frequency of B\*3501 is the highest in Inner Mongolia autonomous region and the lowest in Guangxi Zhuang autonomous region. Correspondingly, the frequency of B\*3503 is the highest in Qinghai province and the lowest in Zhejiang province. **Conclusion:** The results showed that the distribution of HLA-B \* 35 in mainland China was high in the north and low in the south. Our study was conducted to explore the distribution of HLA-B\*35 and its subtypes in different regions which is helpful for the diagnosis and differential diagnosis of related diseases.

[Key words] subacute thyroiditis; HLA-B\*35; HLA-B\*3501; HLA-B\*3503; China Marrow Donor Program

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(02):210-216]

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体位于人类第6号染色体短臂上大约4 000 kb范围内,由一群密切连锁的基因组成。经典的HLA基因往往显示高度的多态性,直接参与人体免疫应答的调控,HLA基因根据结构和功能的不同分为I、II和III类基因,HLA-I类基因包括HLA-A、B、C位点,位于HLA基因复合物远着丝点一端。HLA-B\*35目前我国尚没有人群中基因总体频率以及不同区域分布概况,因此无法了解该基因在人群的总体频率和地区分布特征,无法确定易感基因的影响强度。因而在临床不能有效指导相关疾病的诊断和治疗。早期研究发现亚急性甲状腺炎(简称亚甲炎)患者可表现出HLA-B\*35的易感性<sup>[1]</sup>,同时,HLA-B\*35阳性与亚甲炎和艾滋病的发展存在一定的关联<sup>[2-3]</sup>,据此,本研究对中国大陆31个省市自治区计941 902例人群中HLA-B\*35及其亚型进行高分辨分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

研究对象为中国造血干细胞资料库941 902例健康成年志愿者,入库时间为2003—2016年,有HLA高分辨率分型数据。依照中华骨髓库志愿者捐献标准,所有志愿者入库时要求身体健康,年龄16~45岁;按照“中国造血干细胞捐献者血样采集标准”采集血样、提取DNA,进行HLA基因分型,并获取其高分辨结果。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 数据采集

所有数据均来源于中华骨髓库造血干细胞资

料库,数据采集由中华骨髓库造血干细胞资料库分设在各地的分型实验室完成,数据分析完成后上传总库,HLA-B位点高分数据结果以\*后4位为准。

#### 1.2.2 地区分组

按照研究对象籍贯(指某人祖父及以上父系祖先的长久居住地或出生地,与户籍所在地可能存在不同)对研究对象进行分组,籍贯采集根据中华骨髓库志愿者录入信息。按籍贯分组后,按中国地理位置分为7个大区,即华东(山东省、江苏省、安徽省、浙江省、福建省、上海市)、华南(广东省、广西壮族自治区、海南省)、华中(湖北省、湖南省、河南省、江西省)、华北(北京市、天津市、河北省、山西省、内蒙古自治区)、西北(宁夏回族自治区、新疆维吾尔自治区、青海省、陕西省、甘肃省)、西南(四川省、云南省、贵州省、西藏自治区、重庆市)和东北(辽宁省、吉林省、黑龙江省)。

#### 1.3 统计学方法

将样本数据存入MySQL数据库,采用Structured Query Language及相关函数进行统计学处理,HLA-B\*35基因阳性率=阳性标本数/标本总数×100%;HLA-B\*3501或B\*3503基因频率=等位基因数/(2×标本总数)×100%,分析方法为一般频数分布。

## 2 结果

### 2.1 各地区人群HLA-B\*35基因阳性率及亚型频率

在研究人群中HLA-B\*35基因阳性者共计78 880例,占本研究总人群的8.37%,其中西北地区HLA-B\*35基因阳性率最高,占该地区人群的11.08%,以下依次为华北、东北、华东、华中、西南,华南地区HLA-B\*35基因阳性率最低为5.03%(表1)。

进一步对 HLA-B\*3501 及 B\*3503 基因频率按大区进行分析发现, B\*3501 华北地区最高, 为 3.28%, 其余依次为西北、东北、华东、华中、西南, 以华南地区最低为 1.20%(表 2)。就 B\*3503 频率而言, 西北地区最高, 为 1.94%, 其余依次为华北、东北、华东、西南、华东, 以华南地区最低为 0.50%(表 3)。

2.2 各省市自治区人群 HLA-B\*35 基因分布特征  
对中国大陆各省市自治区 HLA-B\*35 基因阳性

率及 HLA-B\*3501、B\*3503 基因频率进行分析, 发现, 内蒙古自治区、新疆维吾尔自治区、宁夏回族自治区、青海省和甘肃省 5 个地区其 HLA-B\*35 基因阳性率较高, 其中内蒙古自治区最高, 为 11.99%, 广西壮族自治区最低, 为 3.79%(表 4)。

进一步分析发现, B\*3501 内蒙古自治区频率最高, 为 3.69%, 广西壮族自治区最低, 为 0.76%(表 5)。而 B\*3503 青海省最高, 为 2.07%, 浙江最低, 为 0.30%(表 6)。

表 1 中国大陆不同大区 HLA-B\*35 基因阳性率

Table 1 Positive rates of HLA-B\*35 gene in different areas of mainland China

地区	阳性数			人数			阳性率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
西北	4 645	3 977	8 622	42 008	35 810	77 818	11.06	11.11	11.08
华北	8 774	6 968	15 742	78 807	63 416	142 223	11.13	10.99	11.07
东北	4 234	3 569	7 803	46 236	40 495	86 731	9.16	8.81	9.00
华东	11 907	9 235	21 142	149 543	120 256	269 799	7.96	7.68	7.84
华中	8 261	5 694	13 955	109 841	77 737	187 578	7.52	7.32	7.44
西南	4 176	4 585	8 761	57 569	63 438	121 007	7.25	7.23	7.24
华南	1 581	1 274	2 855	31 238	25 508	56 746	5.06	4.99	5.03
总计	43 578	35 302	78 880	515 242	426 660	941 902	8.46	8.27	8.37

表 2 中国大陆不同大区 HLA-B\*3501 基因频率

Table 2 HLA-B\*3501 gene frequencies in different regions of mainland China

地区	基因数			总等位基因数			基因频率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
华北	5 124	4 198	9 322	157 614	126 832	284 446	3.25	3.31	3.28
西北	2 370	2 038	4 408	84 016	71 620	155 636	2.82	2.85	2.83
东北	2 633	2 203	4 836	92 472	80 990	173 462	2.85	2.72	2.79
华东	7 941	6 225	14 166	299 086	240 512	539 598	2.66	2.59	2.63
华中	5 382	3 710	9 092	219 682	155 474	375 156	2.45	2.39	2.42
西南	2 440	2 592	5 032	115 138	126 876	242 014	2.12	2.04	2.08
华南	758	605	1 363	62 476	51 016	113 492	1.21	1.19	1.20
总计	26 648	21 571	48 219	1 030 484	853 320	1 883 804	2.59	2.53	2.56

表 3 中国大陆不同大区 HLA-B\*3503 基因频率

Table 3 HLA-B\*3503 gene frequencies in different regions of mainland China

地区	基因数			总等位基因数			基因频率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
西北	1 675	1 339	3 014	84 016	71 620	155 636	1.99	1.87	1.94
华北	2 675	2 055	4 730	157 614	126 832	284 446	1.70	1.62	1.66
东北	1 211	1 060	2 271	92 472	80 990	173 462	1.31	1.31	1.31
华东	2 940	2 185	5 125	299 086	240 512	539 598	0.98	0.91	0.95
西南	1 091	1 115	2 206	115 138	126 876	242 014	0.95	0.88	0.91
华中	1 990	1 376	3 366	219 682	155 474	375 156	0.91	0.89	0.90
华南	307	264	571	62 476	51 016	113 492	0.49	0.52	0.50
总计	11 889	9 394	21 283	1 030 484	853 320	1 883 804	1.15	1.10	1.13

表4 中国大陆各省市自治区HLA-B\*35基因阳性率  
Table 4 Positive rates of HLA-B\*35 in different provinces and autonomous regions of mainland China

地区	阳性数			人数			阳性率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
内蒙古	1 513	1 521	3 034	12 413	12 889	25 302	12.19	11.80	11.99
新疆	532	596	1 128	4 534	5 056	9 590	11.73	11.79	11.76
宁夏	824	597	1 421	6 833	5 256	12 089	12.06	11.36	11.75
青海	451	541	992	4 024	4 520	8 544	11.21	11.97	11.61
甘肃	1 414	1 190	2 604	12 478	10 890	23 368	11.33	10.93	11.14
山西	2 209	1 281	3 490	20 051	11 560	31 611	11.02	11.08	11.04
河北	4 005	2 940	6 945	36 609	26 906	63 515	10.94	10.93	10.93
河南	3 793	2 587	6 380	34 795	24 305	59 100	10.90	10.64	10.80
北京	299	355	654	2 836	3 386	6 222	10.54	10.48	10.51
天津	748	871	1 619	6 898	8 675	15 573	10.84	10.04	10.40
陕西	1 424	1 053	2 477	14 139	10 088	24 227	10.07	10.44	10.22
黑龙江	1 697	1 374	3 071	17 421	14 826	32 247	9.74	9.27	9.52
西藏	19	18	37	201	191	392	9.45	9.42	9.44
山东	5 262	3 271	8 533	55 499	35 282	90 781	9.48	9.27	9.40
吉林	1 006	735	1 741	10 754	8 214	18 968	9.35	8.95	9.18
辽宁	1 531	1 460	2 991	18 061	17 455	35 516	8.48	8.36	8.42
安徽	1 993	1 414	3 407	24 206	17 712	41 918	8.23	7.98	8.13
云南	1 411	1 804	3 215	17 538	22 373	39 911	8.05	8.06	8.06
上海	666	835	1 501	8 269	10 383	18 652	8.05	8.04	8.05
江苏	2 234	2 048	4 282	29 768	27 726	57 494	7.50	7.39	7.45
四川	1 542	1 376	2 918	21 317	19 727	41 044	7.23	6.98	7.11
湖北	1 986	1 377	3 363	28 037	20 919	48 956	7.08	6.58	6.87
贵州	939	1 029	1 968	14 149	14 851	29 000	6.64	6.93	6.79
浙江	1 044	993	2 037	16 852	15 978	32 830	6.20	6.21	6.20
广东	737	653	1 390	12 225	10 368	22 593	6.03	6.30	6.15
重庆	265	358	623	4 364	6 296	10 660	6.07	5.69	5.84
江西	1 149	799	1 948	20 290	13 876	34 166	5.66	5.76	5.70
海南	299	210	509	5 176	3 785	8 961	5.78	5.55	5.68
湖南	1 333	931	2 264	26 719	18 637	45 356	4.99	5.00	4.99
福建	708	674	1 382	14 949	13 175	28 124	4.74	5.12	4.91
广西	545	411	956	13 837	11 355	25 192	3.94	3.62	3.79
总计	43 578	35 302	78 880	515 242	426 660	941 902	8.46	8.27	8.37

### 3 讨 论

HLA 是一个由一系列紧密连锁的基因座位所组成的具有高度多态性的复合体,它的排列方式及频率分布与自身免疫性疾病及特异性和非特异性炎症的发生发展相关。本文使用了作为 HLA 分型金标准的 PCR-SBT 方法进行分型分析,可以显示 HLA 基因 2、3 外显子全部核苷酸序列,不仅提高了分型的准确性,有利于发现和鉴定特定人群新的 HLA 等位基因,还能够分析基因的突变及其生物学

功能,方便研究 HLA 与疾病的相关性等。

国内有研究表明,HLA-B\*35 在宁夏回族人群中高频,与不同地区汉族人群均有显著差异<sup>[4]</sup>,其他地区未有 HLA-B\*35 高频的报道。在这次研究中发现北方人群 HLA-B\*35 频率高于南方地区,某些疾病的发病也与 HLA-B\*35 存在一定的关联。国内国外研究均发现 HLA-B\*35 加速艾滋病患者的疾病进程<sup>[5]</sup>,国外研究也表明 HLA-B\*35 是风湿性心脏病<sup>[6]</sup>、硬皮病患者肺动脉高压的危险因素<sup>[7]</sup>。国内有关 HLA-B\*35 的研究发现,其为过敏性紫癜的易感基

表5 中国大陆各省市自治区HLA-B\*3501基因频率

Table 5 HLA-B\*3501 gene frequency in different Chinese provinces and autonomous regions

地区	基因数			总等位基因数			基因频率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
内蒙古	919	946	1 865	24 826	25 778	50 604	3.70	3.67	3.69
天津	490	584	1 074	13 796	17 350	31 146	3.55	3.37	3.45
北京	197	221	418	5 672	6 772	12 444	3.47	3.26	3.36
河北	2 323	1 715	4 038	73 218	53 812	127 030	3.17	3.19	3.18
河南	2 206	1 515	3 721	69 590	48 610	118 200	3.17	3.12	3.15
宁夏	437	323	760	13 666	10 512	24 178	3.20	3.07	3.14
青海	239	295	534	8 048	9 040	17 088	2.97	3.26	3.13
上海	512	632	1 144	16 538	20 766	37 304	3.10	3.04	3.07
山西	1 195	732	1 927	40 102	23 120	63 222	2.98	3.17	3.05
黑龙江	1 070	865	1 935	34 842	29 652	64 494	3.07	2.92	3.00
西藏	13	10	23	402	382	784	3.23	2.62	2.93
新疆	272	289	561	9 068	10 112	19 180	3.00	2.86	2.92
吉林	620	469	1 089	21 508	16 428	37 936	2.88	2.85	2.87
山东	3 158	1 933	5 091	110 998	70 564	181 562	2.85	2.74	2.80
甘肃	705	587	1 292	24 956	21 780	46 736	2.82	2.70	2.76
安徽	1 357	937	2 294	48 412	35 424	83 836	2.80	2.65	2.74
江苏	1 604	1 473	3 077	59 536	55 452	114 988	2.69	2.66	2.68
陕西	717	544	1 261	28 278	20 176	48 454	2.54	2.70	2.60
辽宁	943	869	1 812	36 122	34 910	71 032	2.61	2.49	2.55
浙江	799	779	1 578	33 704	31 956	65 660	2.37	2.44	2.40
湖北	1 375	953	2 328	56 074	41 838	97 912	2.45	2.28	2.38
云南	773	947	1 720	35 076	44 746	79 822	2.20	2.12	2.15
四川	942	814	1 756	42 634	39 454	82 088	2.21	2.06	2.14
江西	841	573	1 414	40 580	27 752	68 332	2.07	2.06	2.07
贵州	566	599	1 165	28 298	29 702	58 000	2.00	2.02	2.01
湖南	960	669	1 629	53 438	37 274	90 712	1.80	1.79	1.80
福建	511	471	982	29 898	26 350	56 248	1.71	1.79	1.75
重庆	146	222	368	8 728	12 592	21 320	1.67	1.76	1.73
广东	387	330	717	24 450	20 736	45 186	1.58	1.59	1.59
海南	157	108	265	10 352	7 570	17 922	1.52	1.43	1.48
广西	214	167	381	27 674	22 710	50 384	0.77	0.74	0.76
总计	26 648	21 571	48 219	1 030 484	853 320	1 883 804	2.59	2.53	2.56

因<sup>[8]</sup>,与骨肉瘤的发病也有一定关系<sup>[9]</sup>,而B\*3501为绝经后骨质疏松患者的重要危险因素<sup>[10]</sup>,当然HLA-B\*35也是某些疾病的保护基因,如精神分裂症<sup>[11]</sup>。

由于此次研究主要期望分析出与亚甲炎相关的B\*35亚型的分布,发现B\*3501、B\*3503为B\*35两个较高频率亚型,是与亚甲炎发病相关的基因亚型。亚甲炎是比较常见的内分泌系统的疾病,且近年有逐渐增多的趋势<sup>[12]</sup>,中年女性是其主要发病群体<sup>[13]</sup>,亚甲炎的发病通常都呈非典型性,临床症状具有多样性和多变性,所以很容易出现误诊与漏诊<sup>[12,14]</sup>。目前,亚甲炎的诊断方法多使用碘131

(<sup>131</sup>I)摄取试验或穿刺病理诊断法,这两者存在有创、耗时长等特征。而有报道指出HLA-B\*35基因型与亚甲炎的发生相关<sup>[15]</sup>,且在某些群体具有很高相关性,了解我国亚甲炎患者B\*35及亚型频率和其发病的关系,有利于明确是否可作为亚甲炎发病的诊断依据。进而可将其作为替代现有有创诊断的指标。HLA-B\*35基因型成为诊断亚甲炎的参考指标的前提是,了解该易感基因全国及各地区的总体频率,进而研究患者基因型频率与转归和复发的关系。患有亚甲炎的患者在发病前大都会出现上呼吸道感染、肌肉疼痛、咽痛、发热、颈部淋巴结可能

表6 中国大陆各省市自治区HLA-B\*3503基因频率  
Table 6 HLA-B\*3503 gene frequency in different Chinese provinces and autonomous regions

地区	基因数			总等位基因数			基因频率(%)		
	男	女	总	男	女	总	男	女	总
青海	174	180	354	8 048	9 040	17 088	2.16	1.99	2.07
新疆	189	203	392	9 068	10 112	19 180	2.08	2.01	2.04
陕西	563	391	954	28 278	20 176	48 454	1.99	1.94	1.97
甘肃	488	399	887	24 956	21 780	46 736	1.96	1.83	1.90
西藏	8	6	14	402	382	784	1.99	1.57	1.79
山西	736	388	1 124	40 102	23 120	63 222	1.84	1.68	1.78
宁夏	261	166	427	13 666	10 512	24 178	1.91	1.58	1.77
河南	1 220	821	2 041	69 590	48 610	118 200	1.75	1.69	1.73
河北	1 250	923	2 173	73 218	53 812	127 030	1.71	1.72	1.71
内蒙古	420	424	844	24 826	25 778	50 604	1.69	1.64	1.67
山东	1 704	1 106	2 810	110 998	70 564	181 562	1.54	1.57	1.55
北京	79	104	183	5 672	6 772	12 444	1.39	1.54	1.47
黑龙江	473	403	876	34 842	29 652	64 494	1.36	1.36	1.36
吉林	293	215	508	21 508	16 428	37 936	1.36	1.31	1.34
天津	190	216	406	13 796	17 350	31 146	1.38	1.24	1.30
辽宁	445	442	887	36 122	34 910	71 032	1.23	1.27	1.25
四川	445	400	845	42 634	39 454	82 088	1.04	1.01	1.03
安徽	484	363	847	48 412	35 424	83 836	1.00	1.02	1.01
云南	341	418	759	35 076	44 746	79 822	0.97	0.93	0.95
江苏	503	437	940	59 536	55 452	114 988	0.84	0.79	0.82
广东	180	164	344	24 450	20 736	45 186	0.74	0.79	0.76
贵州	228	209	437	28 298	29 702	58 000	0.81	0.70	0.75
湖北	416	308	724	56 074	41 838	97 912	0.74	0.74	0.74
重庆	69	82	151	8 728	12 592	21 320	0.79	0.65	0.71
湖南	212	137	349	53 438	37 274	90 712	0.40	0.37	0.38
海南	37	31	68	10 352	7 570	17 922	0.36	0.41	0.38
江西	142	110	252	40 580	27 752	68 332	0.35	0.40	0.37
上海	54	83	137	16 538	20 766	37 304	0.33	0.40	0.37
福建	88	105	193	29 898	26 350	56 248	0.29	0.40	0.34
广西	90	69	159	27 674	22 710	50 384	0.33	0.30	0.32
浙江	107	91	198	33 704	31 956	65 660	0.32	0.28	0.30
总计	11 889	9 394	21 283	1 030 484	853 320	1 883 804	1.15	1.10	1.13

肿大等症状,由于该症状常出现于亚甲炎发病前半个月左右,常被忽略而误诊为急性咽炎/上呼吸道感染/甲状软骨膜炎<sup>[16]</sup>。而亚甲炎的其他诊断指标无论是声像检查还是实验室功能检查,都没有表现出明显的特异性,同时,患病的个体与个体之间差异性也较大。故本文认为,如果对患者进行B\*35基因水平上的深入分析,对于亚甲炎发病的预防、病情的确诊及复发的控制可能有一定作用。

对于亚甲炎发病与HLA-B\*35之间关系的研究一直在探索中,最近有研究表明,HLA分型与亚甲

炎的复发相关,即HLA-B\*1801与B\*35同时存在时,会提高亚甲炎的复发率,并且发现HLA-B\*1801、HLA-DRB1\*01、HLA-C\*0401与HLA-B\*35为几乎所有亚甲炎患者的遗传基础<sup>[2]</sup>。但这些非亚洲人种的研究结论,无法替代亚洲人种本身的研究。HLA-B\*35与亚甲炎的相关性不断被证实,在国内却很少有相关的研究分析。在亚洲,日本早期报道过HLA-B\*35与亚甲炎相关<sup>[15]</sup>,最近,印度也有相同的研究结论<sup>[3]</sup>。本研究覆盖整个中国大陆,研究样本量94万余人,年龄范围包括了亚甲炎发病的主要

年龄,因此结论相对可靠。研究结果清楚表明,北方地区 HLA-B\*35 阳性率高于南方地区,内蒙古自治区 HLA-B\*3501 频率最高,HLA-B\*3503 则是在青海省最高。本研究认为,在此基础上进一步开展 HLA-B\*35 及其亚型与亚甲炎发生与发展之间的确切关系值得深入研究。

[参考文献]

[1] NYULASSY S, HNILICA P, BUC M, et al. Association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 45: 270-274

[2] MAGDALENA S, BOGUSŁAW T, BARTŁOMIEJ S, et al. The risk of recurrence of subacute thyroiditis is HLA-dependent [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1089

[3] KHAN S H, MAHAJAN A, LAWAY B A, et al. Technetium-<sup>99m</sup> thyroid scintigraphy and human leukocyte antigen-B35 in sub-acute thyroiditis [J]. *Indian J Nucl Med*, 2018, 33(4): 306-311

[4] 沈春梅,朱波峰,刘孟黎,等. 宁夏回族 HLA-A,B,DRB1 基因座遗传多态性和单倍型分析 [J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(17): 1540-1543

[5] 谢彦昕,朱一,吴建茹,等. 中国人群 HLA-B 基因多态性与 HIV 关联性的 Meta 分析 [J]. *循证医学*, 2014, 14(2): 87-93

[6] EYIOL A, YAYLA Ç, ÜNLÜ S, et al. Relationship of serum HLA-B alleles and TNF- $\alpha$  with rheumatic heart disease [J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(4): 724-729

[7] LENNA S, ASSASSI S, FARINA G A, et al. The HLA-B\*35 allele modulates ER stress, inflammation and prolifera-

tion in PBMCs from limited cutaneous systemic sclerosis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015; 17: 363

[8] 梁效功,杜继宇. 过敏性紫癜肾累及患者 HLA-B35 检测的临床意义研究 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(36): 5183-5184

[9] 张伟滨,沈才伟,蔡体栋,等. HLA 表现型与骨肉瘤相关性研究 [J]. *中华骨科杂志*, 1997, 17(7): 419-421

[10] LI S M, ZHOU D X, LIU M Y. Associations between polymorphisms of HLA-B gene and postmenopausal osteoporosis in Chinese Han population [J]. *Int J Immunogenet*, 2014, 41(2): 324-329

[11] BLACKWOOD D H R, MUIR W J, STEPHENSON A, et al. Reduced expression of HLA-B\*35 in Schizophrenia [J]. *Psychiat Genet*, 1996, 6(2): 51-59

[12] 丁滨,郭启煜. 2004—2013 年亚急性甲状腺炎误诊文献数据分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(8): 17-19

[13] 谢文卓. 亚甲炎给予甲状腺内注射地塞米松治疗的效果 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(10): 1525-1526

[14] 刘海芳,朱玉萍,穆洁. 实时剪切波弹性成像技术在亚甲炎中的诊断价值及与血沉的关系 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(4): 292-294

[15] OHSAKO N, TAMAI H, SUDO T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3653-3656

[16] 范伟红,王宏涛,王建波. 26 例亚急性甲状腺炎在耳鼻喉科误诊原因分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1): 43

[收稿日期] 2019-06-30

