

· 临床医学 ·

## 江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因多态性分析

潘芹芹, 马 骁, 王晓艳, 樊 甦, 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:分析来自中华骨髓库江苏分库8地市汉族造血干细胞志愿者HLA-A位点等位基因频率,了解江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因分布特征。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27 143例汉族志愿者的HLA-A位点进行高分辨分型,按地市统计HLA-A位点等位基因频率并比较分析。结果:江苏8地市汉族人群共检测出85种HLA-A位点等位基因,其中常州55种,南京55种,镇江38种,扬州37种,淮安41种,宿迁44种,徐州42种,盐城41种。经统计分析,南京与镇江、扬州在A\*02:01:01G、11:01:24:02、30:01:33:03等位基因频率上均无显著性差异。南京、镇江非常接近,常见的HLA-A位点等位基因依次为A\*11:01:24:02、02:01:01G、33:03、30:01、02:07、02:06、31:01、01:01;常州、扬州非常接近,常见的HLA-A位点等位基因依次为A\*11:01:24:02、02:01:01G、33:03、02:07、30:01、02:06、31:01、01:01。盐城、宿迁比较接近,常见的HLA-A位点等位基因大体依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、30:01、33:03、02:07、02:06、01:01,仅在A\*02:01:01G、30:01的顺序上有所区别。徐州、淮安也比较接近,常见的HLA-A位点等位基因大体依次为A\*24:02、11:01、30:01、02:01:01G、33:03,仅在A\*30:01、02:01:01G的顺序上有所区别。结论:江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因频率分布与地域分布基本吻合,徐州、淮安与鲁南地区非常接近,南京、镇江、常州、扬州与上海、浙江有一定相似之处,为研究HLA-A位点等位基因与疾病的相关性以及人类遗传学提供了有意义的基础性资料。

**[关键词]** HLA-A;等位基因频率;江苏8地市

**[中图分类号]** R394.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)06-903-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20210619

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是人类所有染色体中基因密度最高、多态性最丰富的免疫遗传系统<sup>[1]</sup>,不同种族、民族、地域的HLA等位基因频率存在较大差异<sup>[2]</sup>。我国HLA多态性以长江为界,大致分为南北两大群体,长江横穿江苏,苏北人多是百越之后,还有一部分高句丽人的后裔,而苏南人多是华夏族的后裔<sup>[3]</sup>,按地市分析江苏地区HLA-A位点基因多态性可为江苏8地市人类遗传学研究提供有意义的基础资料。

HLA基因的高度多态性导致与抗原加工相关转运体的结合递呈也不尽相同,有些HLA分子递呈的抗原肽不宜被免疫细胞识别,从而增强了某种疾病的易感性<sup>[4]</sup>,因而HLA与疾病相关性研究也备受关注。大规模健康人群HLA-A位点基因多态性分析可为HLA-A位点与疾病相关性研究提供可靠的对照资料。本研究采用聚合酶链反应-直接测序分

型(polymerase chain reaction-sequence based typing, PCR-SBT)方法对中华骨髓库江苏分库8地市的志愿者进行HLA-A位点基因分型,分别计算各地市等位基因频率,探讨江苏8地市HLA-A位点等位基因频率分布特征。

### 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27 143例(汉族),其中常州6 714例、南京7 130例、镇江1 809例、扬州1 428例、淮安2 799例、宿迁3 796例、徐州1 630例、盐城1 837例。

#### 1.2 方法

应用硅胶膜离心柱法DNA提取试剂盒(血液基因组DNA提取试剂盒,北京天根生化科技有限公司)从外周血抽提DNA。然后应用PCR-SBT试剂盒(SeCore® A Locus Sequencing Kit, One Lambda公司,美国)对HLA-A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

**[基金项目]** 中华骨髓库研究课题(CMDP201909)

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

uTYPE(One Lambda公司,美国)软件分析测序结果,得出相应HLA-A位点等位基因分型。

### 1.3 统计学方法

根据直接计数法计算HLA-A位点等位基因频率,公式按 $GF=X/2n$ , $X$ 为某一等位基因在该群体中的个数, $n$ 为该群体的人数。以南京地区频率作为对照,就各地市常见的前5位等位基因,将江苏其余7地市与南京地区进行对比分析,行卡方检验,以 $P < 0.01$ 为有显著性差异,分析各地市常见的HLA-A位点等位基因及其分布规律。

## 2 结果

### 2.1 江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因频率

江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因频率见表1,共检测出85种等位基因,其中常州55种,南京55种,镇江38种,扬州37种,淮安41种,宿迁44种,徐州42种,盐城41种。

### 2.2 江苏8地市汉族人群常见HLA-A位点等位基因分析

常见HLA等位基因更能反映该地区HLA多态性,江苏8地市HLA-A位点等位基因频率排名前10(频率约高于2.7%)见表2。

以南京地区频率作为对照,就A\*02:01:01G、11:01、24:02、30:01、33:03等位基因,将江苏其余7地市与南京地区进行对比分析(表3)。可见南京与常州在A\*30:01基因频率上有显著性差异。南京与镇江、扬州在A\*02:01:01G、11:01、24:02、30:01、33:03基因频率上均无显著性差异。南京与淮安在A\*02:01:01G、11:01、30:01基因频率上有显著性差异。南京与宿迁在A\*11:01、24:02、30:01基因频率上有显著性差异。南京与徐州在A\*11:01、30:01基因频率上有显著性差异。南京与盐城在A\*11:01、30:01、33:03基因频率上有显著性差异。

## 3 讨论

江苏地理位置特殊,本研究涉及的江苏8地市HLA-A位点等位基因分布特征与地域分布大体吻合。南京、镇江、扬州非常接近,在A\*02:01:01G、11:01、24:02、30:01、33:03常见等位基因频率上均无显著性差异。其中南京、镇江最为接近,常见的HLA-A位点等位基因依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、33:03、30:01、02:07、02:06、31:01、01:01;常州、扬州也非常接近,常见的HLA-A位点等位基因依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、33:03、02:07、

30:01、02:06、31:01、01:01。南京、镇江、常州、扬州总体也很接近,常见的前4位等位基因依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、33:03。盐城、宿迁比较接近,常见的HLA-A位点等位基因大体依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、30:01、33:03、02:07、02:06、01:01,仅在A\*02:01:01G和A\*30:01的顺序上有所区别。徐州、淮安也比较接近,常见的HLA-A位点等位基因大体依次为A\*24:02、11:01、30:01、02:01:01G、33:03,仅在A\*30:01和A\*02:01:01G的顺序上有所区别。

江苏北连山东,南与上海、浙江接壤,HLA-A位点等位基因频率与相邻地区比较发现:我国鲁南地区汉族人群HLA-A位点常见的等位基因依次为A\*24:02、30:01、11:01、02:01:01G、33:03<sup>[5]</sup>,与徐州、淮安非常接近,这与地域分布基本吻合。上海汉族人群HLA-A位点常见的前4位等位基因依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G、33:03<sup>[6]</sup>,浙江HLA-A位点常见的前3位等位基因依次为A\*11:01、24:02、02:01:01G<sup>[7]</sup>,二者与南京、镇江、常州、扬州完全一致,这与地域分布也基本吻合。

A\*02是发现最早、频率较高、高度多态性的HLA-I类分子,不同人种、民族、相同人种不同地域其亚型频率有明显差异。江苏8地市频率最高的均为A\*02:01:01G,其次是A\*02:07,这点与我国北方A\*02的多态性完全一致<sup>[8]</sup>,而在我国南方,如广东、广西A\*02:07频率远高于A\*02:01<sup>[9]</sup>,这也说明江苏8地市HLA-A位点基因多态性总体还是偏向我国北方。A\*02:03在我国南北方汉族频率都不高,在江苏8地市频率也不高,而在广西壮族人群中,A\*02:03在A2亚型中频率最高,同时A\*02:07频率远高于A\*02:01<sup>[10]</sup>,这说明广西壮族人群的HLA分布既有少数民族的特点,也兼有我国南方人群的部分特点。江苏8地市A\*02:07、02:06的分布也有其规律,常州、南京、镇江、扬州、盐城、淮安的A\*02:07频率远高于A\*02:06,这点与上海、浙江一致<sup>[6-7]</sup>。宿迁A\*02:07、02:06频率相差无几,而在徐州,A\*02:06频率远高于A\*02:07,这点与我国鲁南、河南一致<sup>[5]</sup>,而徐州离鲁南、河南都非常近,这与地域特点基本吻合。

HLA-I类分子呈递来源于病原体的多肽,HLA-A位点等位基因与病原体疾病相关性也有不少研究,大多是区域性研究,如来自湖北地区的研究发现A\*02:06是I型艾滋病感染的危险因素之一<sup>[11]</sup>。A\*01:01为结核病的易感基因之一<sup>[12]</sup>,A\*02:03与乙肝

表1 江苏8地市汉族人群HLA-A位点等位基因频率

序号	等位基因	常州 (n=6 714)	南京 (n=7 130)	镇江 (n=1 809)	扬州 (n=1 428)	淮安 (n=2 799)	宿迁 (n=3 796)	徐州 (n=1 630)	盐城 (n=1 837)
1	01:01	0.028 299	0.031 276	0.029 022	0.029 762	0.040 816	0.037 803	0.038 957	0.034 023
2	01:03	0	0.000 140	0.000 276	0	0	0	0.000 307	0.000 272
3	01:127	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
4	02:01:01G	0.130 325	0.131 978	0.132 67	0.119 398	0.112 045	0.123 024	0.132 209	0.119 216
5	02:02	0.000 074	0.000 070	0	0	0.000 200	0	0	0.000 272
6	02:03	0.027 703	0.026 788	0.029 022	0.023 109	0.022 809	0.021 865	0.019 632	0.026 674
7	02:05	0.002 160	0.001 823	0.001 658	0.001 401	0.004 002	0.002 503	0.002 454	0.002 177
8	02:06	0.055 258	0.052 384	0.048 093	0.057 773	0.055 222	0.060 458	0.061 350	0.058 247
9	02:07	0.082 440	0.074 544	0.075 456	0.086 134	0.069 428	0.061 117	0.046 319	0.073 217
10	02:08	0	0	0.000 276	0	0	0	0	0
11	02:10	0.004 319	0.003 857	0.002 211	0.004 202	0.004 202	0.006 059	0.007 975	0.007 893
12	02:108	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
13	02:11	0	0.000 210	0	0	0.000 200	0.000 132	0.000 307	0
14	02:12	0	0	0	0	0.000 200	0	0.000 307	0
15	02:17	0.000 148	0	0	0	0	0	0	0
16	02:259	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
17	02:293Q	0	0	0	0	0	0.000 132	0	0
18	02:343	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
19	02:404	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
20	02:419	0	0	0	0	0	0.000 132	0	0
21	02:42	0	0	0	0	0	0	0	0.000 272
22	02:469	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
23	02:48	0.000 149	0	0	0.000 350	0.000 200	0	0	0
24	02:53N	0.000 521	0.000 421	0.000 553	0.001 751	0.000 800	0.000 263	0.000 307	0.001 089
25	02:93	0	0.000 070	0	0	0	0	0.000 307	0
26	02:99	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
27	03:01	0.019 586	0.021 739	0.023 770	0.022 059	0.023 209	0.028 978	0.029 755	0.017 964
28	03:02	0.001 266	0.001 613	0.001 658	0.001 050	0.002 601	0.003 030	0.001 534	0.001 089
29	11:01	0.172 029	0.178 471	0.179 381	0.177 871	0.150 460	0.146 602	0.144 785	0.157 322
30	11:02	0.020 182	0.016 410	0.015 478	0.015 406	0.016 006	0.011 591	0.011 043	0.019 325
31	11:56	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
32	11:69N	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
33	23:01	0.004 692	0.002 945	0.003 593	0.002 801	0.003 401	0.002 766	0.002 761	0.002 994
34	24:02	0.159 964	0.160 309	0.168 325	0.154 062	0.161 265	0.145 680	0.149 080	0.151 878
35	24:03	0.000 894	0.000 561	0.001 106	0.001 401	0	0.000 659	0.000 307	0.000 272
36	24:04	0.000 074	0.000 631	0.000 829	0.000 350	0.000 600	0.000 395	0.000 920	0.000 272
37	24:05	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
38	24:06	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
39	24:07	0.002 458	0.002 034	0.003 593	0.002 801	0.004 402	0.001 712	0.000 307	0.002 177
40	24:08	0.000 894	0.001 052	0.001 106	0.000 700	0.001 000	0.000 922	0.001 534	0.000 817
41	24:10	0.000 596	0.000 561	0.000 553	0	0.000 200	0.000 132	0.000 307	0
42	24:150	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
43	24:20	0.002 681	0.002 735	0.002 488	0.003 501	0.003 201	0.002 898	0.001 840	0.002 450
44	24:263	0	0	0	0.000 350	0	0	0	0
45	24:28	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
46	24:30	0	0	0	0	0.000 200	0	0	0.000 272

续表1

序号	等位基因	常州 (n=6 714)	南京 (n=7 130)	镇江 (n=1 809)	扬州 (n=1 428)	淮安 (n=2 799)	宿迁 (n=3 796)	徐州 (n=1 630)	盐城 (n=1 837)
47	24:46	0	0	0	0	0.000 200	0	0	0
48	24:59	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
49	24:68	0	0.000 140	0	0	0	0	0	0.000 544
50	24:85	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
51	24:93	0	0	0	0	0	0	0.000 307	0
52	25:01	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
53	26:01	0.027 480	0.028 612	0.027 087	0.029 762	0.023 609	0.024 631	0.027 914	0.025 857
54	26:02	0	0.000 140	0	0	0	0	0.000 307	0
55	26:03	0.000 297	0.000 210	0	0.000 350	0	0	0.000 307	0
56	26:08	0	0	0	0	0	0.000 132	0	0
57	26:14	0.000 074	0.000 070	0.000 276	0	0	0	0	0
58	26:20	0.000 149	0	0.000 276	0	0.000 200	0.000 132	0	0.000 544
59	29:01	0.007 149	0.006 872	0.008 292	0.007 003	0.009 204	0.010 142	0.014 724	0.005 444
60	29:02	0.002 234	0.001 262	0.002 211	0.001 751	0.001 200	0.001 449	0.000 613	0.001 633
61	29:10	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
62	30:01	0.077 822	0.086 536	0.080 708	0.084 734	0.132 653	0.131 718	0.123 006	0.118 672
63	30:02	0.000 149	0.000 351	0.000 276	0	0	0.000 263	0	0.000 272
64	30:04	0.000 447	0.000 498	0.000 553	0	0.000 200	0.000 395	0.000 920	0
65	30:18	0.000 149	0.000 210	0	0	0	0.000 395	0.000 307	0
66	30:20	0.000 149	0	0	0	0	0	0	0
67	30:39	0	0	0	0	0	0.000 132	0	0
68	31:01	0.037 012	0.035 344	0.036 761	0.037 465	0.033 013	0.035 300	0.039 264	0.033 206
69	31:13	0	0	0	0.000 350	0	0	0	0
70	31:17	0.000 149	0	0	0	0	0.000 132	0	0
71	31:32	0	0.000 070	0	0	0	0	0	0
72	32:01	0.013 628	0.014 236	0.015 478	0.015 756	0.017 807	0.016 728	0.020 859	0.012 248
73	33:01	0.000 596	0.000 771	0	0.000 350	0.001 000	0.000 922	0.001 534	0.000 272
74	33:03	0.104 185	0.101 613	0.092 040	0.103 291	0.093 237	0.107 350	0.106 442	0.109 690
75	33:30	0	0	0	0	0	0	0.000 307	0
76	33:81	0.000 074	0	0	0	0	0	0	0
77	34:01	0.000 670	0.000 281	0.000 829	0.000 700	0.000 200	0	0.000 307	0.000 544
78	36:02	0	0	0	0	0	0	0	0.000 272
79	66:01	0.000 074	0.000 281	0.001 106	0.001 050	0.000 200	0.001 185	0.001 227	0.000 272
80	68:01	0.004 990	0.006 171	0.007 463	0.006 653	0.006 603	0.007 508	0.006 135	0.005 444
81	68:02	0.000 372	0.000 140	0	0.000 700	0.000 600	0.000 263	0	0
82	68:24	0.000 074	0	0	0	0	0.000 132	0	0
83	69:01	0.004 617	0.002 665	0.005 252	0.003 501	0.003 001	0.002 107	0.000 920	0.004 083
84	74:01:01G	0.000 149	0.000 210	0.000 276	0.000 350	0.000 400	0.000 132	0	0.000 544
85	74:05	0	0	0	0	0	0	0	0.000 272

病毒引发的肝细胞癌有关<sup>[13]</sup>,二者是来自广州地区的研究。由于HLA基因多态性在不同人种、民族、地域存在差异,提示我们在进行疾病相关性分析时,对照组的选取应与疾病组的人种、民族、地域一致。而此次分析发现江苏8地市HLA-A基因多态

性也存在差异,提示对照组地域的选取应尽量与疾病组一致。江苏8地市大规模健康人群HLA-A位点基因多态性分析可为HLA-A位点等位基因与疾病相关性研究提供可靠的对照资料,并为江苏8地市人类遗传学研究提供有意义的资料。

表2 江苏8地市汉族人群常见HLA-A位点等位基因

排序	南京	镇江	扬州	常州	盐城	宿迁	淮安	徐州
1	11:01	11:01	11:01	11:01	11:01	11:01	24:02	24:02
2	24:02	24:02	24:02	24:02	24:02	24:02	11:01	11:01
3	02:01:01G	02:01:01G	02:01:01G	02:01:01G	02:01:01G	30:01	30:01	02:01:01G
4	33:03	33:03	33:03	33:03	30:01	02:01:01G	02:01:01G	30:01
5	30:01	30:01	02:07	02:07	33:03	33:03	33:03	33:03
6	02:07	02:07	30:01	30:01	02:07	02:07	02:07	02:06
7	02:06	02:06	02:06	02:06	02:06	02:06	02:06	02:07
8	31:01	31:01	31:01	31:01	01:01	01:01	01:01	31:01
9	01:01	01:01	01:01	01:01	31:01	31:01	31:01	01:01
10	26:01	02:03	26:01	02:03	02:03	03:01	26:01	03:01

表3 江苏7地市汉族人群与南京汉族人群常见HLA-A位点等位基因比较

等位基因	南京 (n=7 130)	常州 (n=6 714)	镇江 (n=1 809)	扬州 (n=1 428)	淮安 (n=2 799)	宿迁 (n=3 796)	徐州 (n=1 630)	盐城 (n=1 837)
02:01:01G	0.131 978	0.130 325	0.132 670	0.119 398	0.112 045*	0.123 024	0.132 209	0.119 216
11:01	0.178 471	0.172 029	0.179 381	0.177 871	0.150 460*	0.146 602*	0.144 785*	0.157 322*
24:02	0.160 309	0.159 964	0.168 325	0.154 062	0.161 265	0.145 680*	0.149 080	0.151 878
30:01	0.086 536	0.077 822*	0.080 708	0.084 734	0.132 653*	0.131 718*	0.123 006*	0.118 672*
33:03	0.101 613	0.104 185	0.092 040	0.103 291	0.093 237	0.107 350	0.106 442	0.109 690*

与南京相比,\* $P < 0.01$ 。

[参考文献]

- [1] VOORTER C, MATERN B, TRAN T H, et al. Full-length extension of HLA allele sequences by HLA allele-specific hemizygous Sanger sequencing (SSBT) [J]. Hum Immunol, 2018, 79(11): 763-772
- [2] RAVAZZI-GAUCH C, BAJAY M M, CALDAS H C, et al. HLA-A, -B, and -DRB1 allele and haplotype diversity in a cohort of Brazilian renal transplant candidates [J]. Hum Immunol, 2016, 77(6): 464-469
- [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] GENG J, ZAITOUNA A J, RAGHAVAN M. Selected HLA -B allotypes are resistant to inhibition or deficiency of the transporter associated with antigen processing (TAP) [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(7): e1007171
- [5] 张 毅, 聂向民, 庄云龙, 等. 中国鲁南地区汉族人群HLA-A, B, DRB1高分辨等位基因多态性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(6): 1482-1488
- [6] 杨剑豪, 刘 嫵, 郑皆炜, 等. 4 082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
- [7] 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
- [8] 左江涛, 张德梅, 冯国强, 等. 山西骨髓分库4 000例造血干细胞捐献志愿者HLA-A、B、DRB1基因多态性和单倍型研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(13): 1928-1930
- [9] 全湛柔, 邓志辉, 周 丹, 等. 中国南方汉族造血干细胞捐献者HLA-A、-B、-C、-DRB1及-DQB1高分辨等位基因多态性分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(6): 497-505
- [10] 裴永峰, 余 梅, 黄惠妮, 等. 广西壮族人群HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1高分辨等位基因多态性和单倍型的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1397-1405
- [11] LI W X, XIA J A, ZHOU X, et al. Association of HLA alleles (A, B, DRB1) and HIV-1 infection in the Han population of Hubei, China [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2017, 37(1): 131-139
- [12] 廖春信, 杨嘉慧, 王金丽, 等. HLA-A、HLA-DRB1等位基因多态性与中国南方活动性肺结核患者遗传易感性的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(1): 95-100
- [13] 欧阳石, 陈小平, 程 涛, 等. 血HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1等位基因多态性与肝细胞癌发生关联研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(6): 940-946

[收稿日期] 2020-12-01