

# HLA与乙型肝炎病毒感染的相关研究进展

赵睿<sup>1</sup>, 李丽<sup>2\*</sup>, 张改霞<sup>3</sup>

<sup>1</sup>延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院产科一病区, 陕西 延安

<sup>3</sup>陕西中医药大学第二附属医院(西咸新区中心医院)产科一病区, 陕西 咸阳

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月18日

## 摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染到目前为止仍然是一个全世界范围内有待解决的问题。HBV的母婴传播是其最常见的传播途径, 据估计经此途径感染HBV的人口数占慢性感染者的40%~50%, 因而要控制HBV感染最关键的步骤在于成功阻断其母婴传播。国内外研究报道表明HLA分子的表达在儿童、成人HBV感染以及慢性HBV感染所致的肝硬化、肝癌中都起着调节作用, 这也为我们探究阻断HBV母婴传播, 控制其感染慢性化提供了新的思路。

## 关键词

乙型肝炎病毒, 人类白细胞抗原, 免疫应答, 母婴阻断

# Research Progress of HLA and Hepatitis B Virus Infection

Rui Zhao<sup>1</sup>, Li Li<sup>2\*</sup>, Gaixia Zhang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Obstetrics Ward 1, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

<sup>3</sup>Obstetrics Ward 1, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine (Xi-Xian New Area Central Hospital), Xianyang Shaanxi

Received: Jan. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 9<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is still a problem to be solved all over the world. Mother-to-child

\*通讯作者。

transmission of HBV is the most common route of transmission. It is estimated that the number of people infected with HBV through this route accounts for 40%~50% of those chronically infected. Therefore, the most critical step to control HBV infection is to successfully block mother-to-child transmission. Research reports at home and abroad show that the expression of HLA molecules plays a regulatory role in HBV infection both in children and adults, as well as in liver cirrhosis and liver cancer caused by chronic HBV infection, which also provides a new idea for us to explore blocking mother-to-child transmission of HBV and controlling the chronicity of HBV infection.

## Keywords

Hepatitis B Virus, Human Leukocyte Antigen, Immune Response, Mother-to-Child Block

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前我国虽已经全面普及乙肝免疫球蛋白(Hepatitis B immune globulin, HBIG)联合三剂(出生时、1月龄及6月龄)乙肝疫苗(Hepatitis B vaccine, HepB)的主被动联合免疫方案,并且此方案也在降低乙肝母婴传播过程中展现出确切的可靠性[1][2],但据报道,仍有约0.75%~9.66%的婴儿因母婴阻断失败感染HBV,进而发展成慢性HBV感染,这不但为患者带来经济及社会压力,同时随着疾病的进展,还可能继续发展为肝炎肝硬化、肝癌等,造成各种不良后果等[3]。因此要想从根本上杜绝HBV的传播,首先应该解决乙肝母婴传播这一难题。

研究表明HBV感染主要是病毒载量、病毒准种特征、社会环境因素、宿主遗传因素及免疫应答等共同作用的结果[4][5]。当HBV感染人体后,宿主会立即启动体内的特异性免疫应答,产生一系列应答反应来清除侵入人体的病毒[6]。研究发现当机体首次感染HBV时,主要靠CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞介导的特异性强细胞免疫反应来清除急性自限性感染阶段的HBV,并且产生对人体起保护作用的乙肝表面抗体(HBsAb),用以抵御HBV的再度侵袭[7]。

人体的免疫应答和免疫调节主要与主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)有关。人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)就是由人体MHC所编码表达的产物,它是不同个体间进行器官或组织细胞移植时发生免疫排斥反应的主要成分,其结构十分复杂,表现为多基因性和多态性,这在不同种族、不同地域、婚配情况以及人口迁移情况中都能得到体现,这也是HLA成为个体差异最主要的分子的原因[8]。HLA主要功能是提呈抗原以供机体细胞毒性T细胞(主要CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T细胞)识别,启动体内特异性免疫应答,进而产生后续的免疫反应[9]。多个研究验证了与个体间感染性疾病易感性差异最为相关的基因,结果证明HLA基因的作用最大,其在包括HBV感染等各种感染性疾病中都起着非常重要的作用,作用效应主要在于影响机体对各种感染源的免疫应答反应[10]。在对HBV感染、乙肝肝硬化及肝癌等疾病的研究都说明HLA的区域变异及表达情况在这些疾病的发生发展过程中起着重要的意义[11],因此进一步研究明确其所起的作用可能为我们阻止HBV的传播提供新的思路。

## 2. HLA与儿童乙肝病毒感染

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)决定基因序列的多态性,有研究证明

*HLA-DP/DQ* 基因上特殊的 SNPs 在儿童 HBV 感染的病例组和对照组基因型频率的分布中存在差异, 某些基因型的高表达可能增加了儿童感染 HBV 的风险。另外, 不同基因型的表达可能造成乙肝表面抗原阳性母亲所生的婴儿对 HBV 的突破性感染风险存在个体差异[12]。同时也有研究表明 *HLA-DP* 上 rs9277535 和 rs9366816 这两个位点可能与儿童乙肝免疫阻断失败后感染存在一定的关系[13]。因此, 研究 HLA 与儿童乙肝病毒感染的关系, 可能对乙肝母婴传播阻断提供理论依据。

### 3. HLA 与成人乙肝病毒感染

大多数成年人感染乙肝病毒后的结果在很大程度上取决于 HBV 对体内特异性免疫细胞的调动及各种效应细胞在人体内的作用广度、活力、转运效能等。Iannacone M 等的研究表明免疫功能较强的成年人在感染 HBV 后能立即启动体内特异性免疫反应, 通过其抗病毒功能(如杀死感染的肝细胞以及局部抗病毒细胞因子的产生)从而产生急性乙肝病毒感染期间病毒清除的最终效应[14]。HBV 感染人体后, 非特异性免疫应答启动的同时, 通过抗原提呈作用诱发的特异性免疫反应能够增加细胞毒性 T 细胞在肝脏组织中的积累, 从而清除 HBV, 并产生 HBsAb。但是在慢性 HBV 感染的过程中, 细胞毒性 T 细胞反应低下(消耗过多、补充不足或应答效能减弱), 无法将 HBV 从肝脏组织中完全清除, HBV 持续低水平作用于肝组织, 并随着时间的推移进一步发展为肝硬化和肝癌[15]。

在不同人群中的研究显示, HLA 的区域变异对 HBV 感染的结局及转归具有重要意义。Hu 等[16]在汉族人群中进行了三阶段的全基因组关联性研究, 通过对数千名受试者的研究发现了两个与慢性 HBV 感染相关的新位点, 其中即包括与 *HLA-C* 相关的 SNP rs3130542, 它的特殊基因型可能与 HBV 感染及持续感染相关。Zhu 等[17]的研究最终确定了四个导致慢性 HBV 感染的基因位点, 包括 *HLA-DPβ1* 上的 SNPs rs9277535 和 rs3077 (影响最为显著)、*HLA-C* 上的 Leu-15、*HLA-DPβ1\*13* 以及 *HLA-J*, 它们的特殊基因位点的表达都被证明与慢性乙肝病毒感染易感性独立相关。同时也证明这四个独立的基因位点的作用能够解释 6% 的慢性 HBV 感染表型变异, 识别出了在以往的基因组关联研究中遗漏的额外易感基因。这些关键位点的变异可能使得 HBV 抗原提呈作用出现个体差异, 继而导致人群中差异性免疫应答反应, 最终引起个体之间对 HBV 的感染易感性不同, 某些个体出现感染慢性化。

### 4. HLA 的表达与乙肝病毒感染

在 TR O'Brien [18]的研究中表明重要的抗原提呈分子 *HLA-DPA1* 和 *HLA-DPβ1* 的低表达与慢性 HBV 感染风险增加之间存在密切相关。可能是由于 *HLA-DPA1* 和 *HLA-DPβ1* 上特定基因位点的变异通过与调节因子的结合或对 microRNA 的调节来影响人类肝脏组织中 HBV mRNA 的表达[19]。多个研究报道曾表明 *HLA-DP* 的表达差异性在 HBV 感染中起着一定的作用。接受免疫抑制治疗(癌症等)的患者体内 HBV 会被再次激活已得到有力的证据支持[20], Matsuda H [21]的研究显示 HBV 可以在进行抑制人体免疫系统的化疗后再次被激活, 然而 HBV 再激活组的 *HLA-DPβ1* mRNA 的表达低于为再激活组, 这也进一步验证了 *HLA-DPβ1* 的表达对 HBV 感染起着调节作用。

### 5. 展望

HLA 在人类免疫系统中起着重要作用, 近年来多个研究表明其与乙肝病毒感染之间存在一定的联系, 在儿童、成人 HBV 感染中都起着调节作用, HBV 的感染风险也受 HLA 表达水平的调节。目前 HBV 母婴传播仍是我国慢性乙型肝炎的主要原因, 因而预防 HBV 母婴传播是控制慢性乙型肝炎的关键。现有的研究结果也为我们研究 HBV 母婴传播提供了新思路, 可以从 HLA 在 HBV 母婴传播中的表达情况着手, 探究其是否在这个过程中发挥作用, 为下一步验证 HBV 母婴传播阻断失败相关易感基因提供可靠依据, 进而更好地筛选出 HBV 易感人群并采取适当的预防控制手段, 力求减少 HBV 感染慢性化。

## 参考文献

- [1] 孙方彪. 乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗对母婴乙肝病毒传播的防治[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(20): 12-14.
- [2] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(3): 6.
- [3] Vittal, A. and Ghany, M. (2019) WHO Guidelines for Prevention, Care and Treatment of Individuals Infected with HBV: A US Perspective. *Clinics in Liver Disease*, **23**, 417-432. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.04.008>
- [4] 吴维东, 李勤, 漆莉, 赵寒, 李柏松, 杨琳, 王菊, 等. 2016-2020年重庆市乙型病毒性肝炎时空流行特征分析[J]. 疾病监测, 2021(37): 1-6.
- [5] 王崇. 乙型肝炎病毒母婴传播的阻断及免疫阻断失败母子病毒准种的检测[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [6] Lumley, S.F., Mcnaughton, A.L., Paul, K., Lythgoe, K.A. and Matthews, P.C. (2018) Hepatitis B Virus Adaptation to the CD8+ T Cell Response: Consequences for Host and Pathogen. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1561. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01561>
- [7] Isogawa, M. and Tanaka, Y. (2015) Immunobiology of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology Research*, **45**, 179-189. <https://doi.org/10.1111/hepr.12439>
- [8] 姚耀, 刘建波, 柴梅. HLA 复合体与 HBV 感染及转归的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 5.
- [9] Robinson, J., Halliwell, J., Hayhurst, J., Flicek, P., Parham, P. and Marsh, S. (2015) The IPD and IMGT/HLA Database: Allele Variant Databases. *Nucleic Acids Research*, **43**, D423-D431. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1161>
- [10] Zheng, Z. (2014) Human Genes Involved in Hepatitis B Virus Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 7696-7706. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7696>
- [11] 张海燕, 袁福兵, 周学士, 吴桂香, 戴亚新, 徐满琴. HLA-DRB1 基因多态性与 HBV 感染的关联性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(18): 2730-2733.
- [12] 黄歆. HLA 基因遗传变异与儿童乙肝感染的流行病学研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [13] 姚琳, 余芹, 尹玉竹. HBV 母婴阻断失败儿童的 HLA 基因多态性研究——附 12 例报告[J]. 新医学, 2018, 49(5): 341-345.
- [14] Iannacone, M. and Guidotti, L. (2021) Immunobiology and Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 19-32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
- [15] Guidotti, L.G. and Chisari, F.V. (2006) Immunobiology and Pathogenesis of Viral Hepatitis. *Annual Review of Pathology*, **1**, 23-61. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100230>
- [16] Hu, Z., Liu, Y., Zhai, X., Dai, J. and Shen, H. (2013) New Loci Associated with Chronic Hepatitis B Virus Infection in Han Chinese. *Nature Genetics*, **45**, 1499-1503. <https://doi.org/10.1038/ng.2809>
- [17] Zhu, M., Dai, J., Wang, C., Wang, Y., Qin, N., Ma, H., Song, C., Zhai, X., Yang, Y. and Liu, J. (2016) Fine Mapping the MHC Region Identified Four Independent Variants Modifying Susceptibility to Chronic Hepatitis B in Han Chinese. *Human Molecular Genetics*, **25**, 1225-1232. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw003>
- [18] O'Brien, K. and Pfeiffer, M. (2011) Risk Alleles for Chronic Hepatitis B Are Associated with Decreased mRNA Expression of HLA-DPA1 and HLA-DPB1 in Normal Human Liver. *Genes & Immunity*, **12**, 428-433. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.11>
- [19] Zhang, D., Cheng, L., Badner, J.A., Chen, C., Chen, Q., Luo, W., Craig, D.W., Redman, M., Gershon, E.S. and Liu, C. (2010) Genetic Control of Individual Differences in Gene-Specific Methylation in Human Brain. *The American Journal of Human Genetics*, **86**, 411-419. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.005>
- [20] Pisaturo, M., Di Caprio, G., Calò, F., Portunato, F., Martini, S. and Coppola, N. (2018) Management of HBV Reactivation in Non-Oncological Patients. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **16**, 611-624. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1505501>
- [21] Matsuda, H., Hiramatsu, K., Akazawa, Y., Nosaka, T., Saito, Y., Ozaki, Y., Hayama, R., Takahashi, K., Naito, T. and Ofuji, K. (2018) Genetic Polymorphism and Decreased Expression of HLA Class II DP Genes Are Associated with HBV Reactivation in Patients Treated with Immunomodulatory Agents. *Journal of Medical Virology*, **90**, 712. <https://doi.org/10.1002/jmv.25011>