

# 小儿急性淋巴细胞白血病 HLA-A, B 等位基因多态性研究

戴云鹏 阎文英 陈力军 高飞 王红美 沈柏均

**【摘要】目的** 研究北方汉族人群儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)患者与 HLA-A, B 等位基因多态性的遗传关联。**方法** 采用聚合酶链反应-序列特异性寡核苷酸探针(PCR-SSO)方法,对 197 例北方汉族儿童 ALL 患者和 5 841 例健康脐带血样本 HLA-A, B 等位基因多态性进行研究。**结果** 在 HLA-A, B 等位基因中,儿童 ALL 患者的 A11, A24, B40, B15, B56, B67, B27 等基因的基因频率都显著高于正常人群,而 HLA-B48 基因的基因频率显著下降( $P < 0.05$ )。**结论** HLA-A11, A24, B15, B58, B67, B27 等基因对儿童 ALL 患者有遗传易感作用,尤其是 B40 与 ALL 具有强相关性;而 HLA-B48 基因对儿童 ALL 患者有遗传拮抗作用。

**【关键词】** 急性淋巴细胞白血病; HLA-A, B; 等位基因多态性

**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1009-9921(2006)05-0330-03

**The polymorphism of HLA-A, B alleles in children patients with acute lymphoblastic leukemia**  
DAI Yun-peng\*, YAN Wen-ying, CHEN Li-jun, GAO Fei, WANG Hong-mei, SHEN Bo-jun. \*Pediatric Department, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China

**【Abstract】Objective** To study the genetic susceptibility of HLA-A, B alleles in children patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** HLA-A, B alleles polymorphism in 197 cases with ALL and 5841 normal umbilical cord blood controls were determined by PCR with sequence specific oligonucleotide probe(PCR-SSO). **Results** The allele frequencies of A11, A24, B40, B15, B56, B67, B27 were increased, while the allele frequencies of HLA-B48 were decreased in patients with ALL. **Conclusion** HLA-A11, A24, B15, B58, B67, B27 alleles seem to contribute to the genetic susceptibility for children patients with ALL, especially B40 allele, while HLA-B48 to its genetic resistance.

**【Subject words】** Polymorphism; HLA-A, B; Lymphoblastic leukemia

急性白血病在儿童恶性肿瘤性疾病中占首位,尤以急性淋巴细胞性白血病(ALL)最高,约占小儿白血病的 65%。多数学者认为,白血病发生除了与外界环境因素有关外,患者自身免疫能力也具有同样重要的作用。不同患者对白血病易感性及免疫功能不尽相同<sup>[1]</sup>。具有高度多态性,并且与抗原呈递和识别有关的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子,在肿瘤的发病机制中起重要作用<sup>[2]</sup>。本研究采用聚合酶链反应和序列特异性寡核苷酸探针(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe, PCR-SSO)的方法,对中国山东地区汉族人群儿童 ALL 患者 HLA-A, B 两个等位基因进行基因分型,研究 HLA-A, B 等位基因多态性与儿童 ALL 的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

ALL 组患者 197 例,其中男性 137 例,女性 60 例。

基金项目:山东省卫生厅青年基金资助课题(200526)

作者单位:250021 济南,山东省立医院小儿血液肿瘤科(戴云鹏、陈力军、高飞、王红美);山东省脐带血干细胞库(阎文英、沈柏均)

通讯作者:戴云鹏, Email: daiyunpeng@yahoo.com.cn

由山东省各大医院提供,为山东地区无血缘关系的汉族儿童 ALL 患者,年龄从 2 个月至 18 岁,平均年龄为 9.84 岁,病例诊断符合 FAB 诊断标准。

健康对照组为来自病例同一群体的 5 841 例无血缘关系的脐带血样本,由山东脐血库提供。

### 1.2 基因组 DNA 提取

HLA-A, B 等位基因 PCR-SSO 分型参照文献[3]。

### 1.3 统计学分析

采用四格表  $\chi^2$  检验进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 儿童 ALL 患者及正常对照组 HLA-A 等位基因频率比较

在 197 例儿童 ALL 患者 HLA-A 等位基因中, A2, A11, A24, A30, A33 等位基因频率较高, A28, A68, A69, A29, A32 等位基因频率较低,其中 A2, A30, A33 等位基因的频率低于正常脐带血,但差异无统计学意义( $P > 0.01$ ),而 A11 和 A24 等位基因的频率明显高于正常脐带血,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), RR 值分别为 1.471, 1.556; EF 值分别为 0.063 5,

0.073 8。虽 A28, A69 等位基因频率高于正常脐带血, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ )。A1, A3, A26, A30, A32, A68 等位基因的频率明显低于正常脐带血, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ ) (表 1)。

表 1 儿童 ALL 患者及正常对照组 HLA-A 等位基因频率分布

HLA-A 等位基因	患者组		对照组		$\chi^2$ 值	RR	PF or EF
	例数	基因频率	例数	基因频率			
A1	17	4.31	592	5.20	0.45		
A2	115	29.19	3 014	30.41	2.30		
A3	14	3.55	546	4.79	1.08		
A11*	73	18.53	1 565	14.43	8.58	1.47	0.06
A24*	76	19.29	1 556	14.34	11.65	1.56	0.07
A26	9	2.28	358	3.11	0.79		
A28	2	0.51	19	0.16	0.15		
A29	4	1.02	142	1.22	0.02		
A30	30	7.61	1 084	9.75	1.26		
A31	15	3.81	461	4.03	0.02		
A32	4	1.02	232	2.01	1.87		
A33	33	8.38	961	8.59	0.01		
A68	1	0.25	103	0.89	1.10		
A69	1	0.25	16	0.14	0.45		
Blank			833	7.40			

注: \* 与对照组相比,  $P < 0.01$

### 2.2 儿童 ALL 患者及正常对照组 HLA-B 等位基因频率比较

在 197 例 ALL 患者 HLA-B 等位基因中, B51, B18, B40, B35, B46, B15, B27, B7, B44, B38, B13 等位基因频率较高; B37, B36, B14, B45, B41, B49, B59, B18, B81 基因频率分布较低。B40, B56, B67, B27 等位基因的频率明显高于正常脐带血, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。而 B48 等位基因频率较正常脐带血低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 尽管 B51, B35, B37, B7, B44, B58, B57, B18, B13, B52, B57 等位基因的频率亦低于正常脐带血, 但差异无统计学意义 (表 2)。

### 3 讨论

HLA 系统是机体免疫系统的重要组成成分, 在机体的免疫调节和免疫应答中发挥重要作用。HLA 等位基因多态性影响免疫应答和抗原呈递, HLA 与某些疾病的易感性密切相关, 是研究疾病易感性最不可忽视的遗传因素<sup>[4]</sup>。特别是 HLA I 类和 II 类分子, 在移植免疫学及疾病发病机制上起重要作用。已经发现许多疾病与 HLA 基因相关联。我们曾报道了 HLA-DRB1 等位基因与白血病的相关性<sup>[5]</sup>, 但仅局限于其中的某个位点<sup>[6,7]</sup>。而有关 HLA-A, B 等位基因的多态性与白血病, 尤其是 ALL 的相关性研究还少见报道。

我们对来自山东省各大医院儿科、血液科和肿瘤科的 197 例山东籍儿童 ALL 患者进行 HLA-A, B 等位基因分型。同时, 将他们的分型结果与山东脐血库 5 841 份库存的正常脐带血 HLA 分型结果进行对比研究。结果显示, 在 197 例 ALL 患者中, HLA-A, B 位

表 2 儿童 ALL 患者及正常对照组 HLA-B 等位基因频率分布

HLA-A 等位基因	患者组		对照组		$\chi^2$ 值	RR	PF or EF
	例数	基因频率	例数	基因频率			
B51	20	5.00	803	7.13	2.13		
B40*	72	18.00	48	0.41	1 199.62	53.23	0.18
B35	14	3.50	591	5.19	1.97		
B46	28	7.00	618	5.44	2.20		
B15*	30	7.50	97	0.83	159.17	9.69	0.07
B37	4	1.00	168	1.45	0.53		
B57	9	2.25	215	1.86	0.36		
B36	1	0.25					
B55	10	2.50	192	1.66	1.73		
B27*	15	3.75	246	2.13	4.76	1.81	0.02
B14	1	0.25	29	0.25	0.68		
B39	6	1.50	199	1.72	0.10		
B8	6	1.50	131	1.13	0.22		
B45	1	0.25	24	0.21	0.60		
B7	15	3.75	545	4.78	0.73		
B48*	6	1.50	370	3.22	3.86	0.47	0.04
B44	16	4.00	624	5.49	1.38		
B41	3	0.75	11	0.09	0.01		
B56*	6	1.50	30	0.26	16.17	5.92	0.01
B49	1	0.25	27	0.23	0.65		
B58	12	3.00	475	4.13	1.13		
B59	2	0.50	12	0.10	0.08		
B67*	10	2.50	125	1.08	5.93	2.37	0.01
B57	4	1.00	215	1.87	1.53		
B38	15	3.75	288	2.50	2.62		
B18	1	0.25	67	0.58	0.26		
B13	39	9.75	1 469	13.48	2.81		
B55	5	1.25	192	1.66	0.37		
B52	7	1.75	427	3.73	4.05		
B81	1	0.25	19	0.16	0.51		
B57	4	1.00	215	1.86	1.53		
B50	2	0.50	96	0.83	0.18		
B54	14	3.50	325	2.82	0.73		
Blank			334	2.90			

注: \* 与对照组相比,  $P < 0.01$

点上的某些等位基因的频率分布与正常脐血大体一致, 这样的患者比较容易找到与自己 HLA 相同或相似的供者: 如在 HLA-A 等位基因中, A2, A11, A24, A30, A33 等位基因频率较高, A28, A68, A69, A29, A32 等位基因频率较低; 在 HLA-B 等位基因中, B51, B35, B46, B7, B44 等位基因频率较高, B14, B45, B41, B49, B59, B18, B81 等位基因频率较低; 与正常脐带血分布趋势一致。但在 ALL 患者中, 某些等位基因的频率分布与正常脐血又不一致, 如 A2, A30, A33 等位基因的频率低于正常脐带血, A28, A69 等位基因频率高于正常脐带血, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ ), 而 A11 和 A24 等位基因的频率明显高于正常脐带血。B40, B15, B56, B67, B27 等位基因的频率明显高于正常脐带血, 具有统计学意义。可以认为 A11, A24, B40, B15, B56, B67, B27 等等位基因对 ALL 具有易感性, 是 ALL 发生中的危险标志之一, 其中 B40 具有强相关性。而 B48 等位基因频率较正常脐带血低, 该等位基因对白血病发生具有保护作用。综上所述, A11, A24, B40, B15, B56, B67, B27 等等位基因是 ALL 的易患基因; 而 B48 等位基因是 ALL 的保护基因。在 ALL 患者 HLA-A, B 两个位点中, 对 ALL 易患的基因

较多,而保护性基因较少。

不同位点上的 HLA 等位基因与 ALL 的相关程度并不完全一致。HLA II 类抗原虽在异基因造血干细胞移植上是引起移植物抗宿主病 (GVHD) 的主要抗原,但在 ALL 与 HLA 相关性方面,II 类抗原要远小于 I 类抗原<sup>[9]</sup>。同是 I 类等位基因,B 位点上某些基因与 ALL 的相对危险度要高得多,如 B40, B15, B56 (RR 值大于 4),说明 ALL 与 HLA 具有一定的相关性,也说明 ALL 发病的复杂性。单就 HLA 而言,也是 HLA 系统中多个基因共同参与的结果。

许多疾病的发生与 HLA 基因多态性有关,而且 HLA 分子的表达水平也与肿瘤免疫密切相关<sup>[9]</sup>。通过研究不同类型白血病患者 HLA 分子的表达水平,可以了解患者免疫能力,对判断预后具有重要意义。对 ALL 具有易患性和保护性的 HLA 等位基因在患者体内的表达如何,还少见文献报道。目前,我们正在进行 ALL 患者 HLA 分子表达方面的研究,以进一步揭示 HLA 与 ALL 发病机制的关系。

HLA 复合体是一组紧密连锁的基因群,在同一染

色体上很少发生交换,呈单体型遗传方式。开展对 ALL 患者 HLA 其他位点的多态性研究,寻找 ALL 的单体型,对 ALL 的发病机制、早期诊断、预后及造血干细胞移植都具有重要意义。

参考文献

- 1 艾辉胜,罗荣城,乐晓峰.现代白血病学[M].北京:人民军医出版社,1997:133.
- 2 Klitz W. Viruses, cancer and the MHC[J]. Nature, 1992, 356(2): 17-18.
- 3 戴云鹏,阎文英,沈柏均,等.急性淋巴细胞白血病患者 HLA-DRB1 基因多态性研究[J].中国免疫学杂志,2003,5(19):352-354.
- 4 Nepom G T, Erlich H A. MHC class II molecules and autoimmunity [J]. Ann Rev of Immun, 1991, 9 (21): 493-525.
- 6 Dorak M T, Lawson T, Machulla H K, et al. Unraveling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 1999, 94(2): 694-700.
- 7 Pawelec G, Wagner W. Is HLA-DR4 or the HLA-DRB1\*0402 allele associated with decreased risk for CML[J]. Leukemia, 2001, 14(3): 393-398.
- 8 Garrido F, Cabrera T, Concha A, et al. Natural history of HLA expression during tumour development[J]. Immunol Today, 1993, 14(5): 491- 499.

作者简介:戴云鹏,男,博士,主治医师。

(收稿日期:2005-12-20;修回日期:2006-09-07)

(本文编辑:李旭清 校对:李旭清)

中华医学会系列杂志一览表

1 中华医学杂志	30 中华微生物学和免疫学杂志	57 中华航海医学与高气压医学杂志	84 国际麻醉学与复苏杂志
2 中华外科杂志	31 中华微生物学和免疫学杂志英文版	58 中华小儿外科杂志	85 国际泌尿系统杂志
3 中华医学杂志英文版	32 中华流行病学杂志	59 中华器官移植杂志	86 国际免疫学杂志
4 中华内科杂志	33 中华整形外科杂志	60 中华实验外科杂志	87 国际内分泌代谢杂志
5 中华妇产科杂志	34 中华胸心血管外科杂志	61 中华物理医学与康复杂志	88 国际脑血管疾病杂志
6 中华儿科杂志	35 中华航空航天医学杂志	62 中华肾脏病杂志	89 国际皮肤病学杂志
7 中华放射学杂志	36 中华实验和临床病毒学杂志	63 中华显微外科杂志	90 国际生物医学工程杂志
8 中华结核和呼吸杂志	37 中华医学科研管理杂志	64 中华胃肠外科杂志	91 国际输血及血液学杂志
9 中华心血管病杂志	38 美国医学会眼科杂志中文版	65 中华创伤杂志	92 国际外科学杂志
10 中华眼科杂志	39 中华医学美容学美容杂志	66 中华创伤杂志英文版	93 国际眼科纵览
11 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	40 中华普通外科杂志	67 中华烧伤杂志	94 国际遗传学杂志
12 中华检验医学杂志	41 中华心律失常学杂志	68 中华肝脏病杂志	95 国际生物制品学杂志
13 中华口腔医学杂志	42 中华围产医学杂志	69 中华医学遗传学杂志	96 国际肿瘤学杂志
14 中华病理学杂志	43 中华肝胆外科杂志	70 中华眼底病杂志	97 国际移植与血液净化杂志
15 中华神经科杂志	44 中华医史杂志	71 中华风湿病学杂志	98 国际中医中药杂志
16 中华预防医学杂志	45 中华血液学杂志	72 中华急诊医学杂志	99 中国小儿急救医学
17 中华全科医师杂志	46 中华骨科杂志	73 中华创伤骨科杂志	100 中国医师进修杂志
18 中华精神科杂志	47 中华劳动卫生职业病杂志	74 中华医学教育杂志	101 中国地方病学杂志
19 美国医学会杂志中文版	48 中华超声影像学杂志	75 国际病毒学杂志	102 中国基层医药
20 英国医学杂志中文版	49 中华麻醉学杂志	76 国际耳鼻喉头颈外科学杂志	103 中国实用眼科杂志
21 中华医学信息导报	50 中华皮肤科杂志	77 国际儿科学杂志	104 中国危重病急救医学
22 健康世界	51 中华消化内镜杂志	78 国际放射医学核医学杂志	105 中国行为医学科学
23 中华肿瘤杂志	52 中华核医学杂志	79 国际呼吸杂志	106 中国医师杂志
24 中华放射肿瘤学杂志	53 中华内分泌代谢杂志	80 国际护理学杂志	107 中国综合临床
25 中华泌尿外科杂志	54 中华消化杂志	81 国际医学寄生虫病杂志	108 中国实用护理杂志
26 中华医院管理杂志	55 中华传染病杂志	82 国际检验医学杂志	109 肿瘤研究与临床
27 中华神经外科杂志	56 中华手外科杂志	83 国际流行病学传染病学杂志	110 白血病·淋巴瘤
28 中华放射医学与防护杂志			111 中国医药
29 中华老年医学杂志			112 中原医刊
			113 中华神经医学杂志