

中国汉族人群 HLA I 类等位基因与宫颈癌发生的相关性研究

朱雷雷¹ 肖田田² 胡海燕³ 郑峰³ 李卫红³ 赵卫华⁴ *通讯作者

(1 汕头大学医学院 515041 2 湖南省中南大学湘雅医学院 410078 3 广东省深圳市妇幼保健院妇科 518027 4 广东省深圳市第二人民医院妇产科 518025)

摘要: 目的: 探讨中国汉族人群 HLA I 类等位基因 (HLA-A、-B、-C) 与宫颈癌发生的相关性。方法: 随机采集 265 例宫颈上皮内瘤样病变和宫颈癌患者及 200 名健康妇女的外周血样本, 应用 HLA PCR-rSSO 方法对各样本进行 HLA-A、-B、-C 基因分型, 对比分析各病例组 (CIN1 组、CIN2/3 组、宫颈癌组) 与对照组间 HLA I 类等位基因检出频率的差异。结果: 在低分辨率水平, HLA-A*02、HLA-B*46 在 CIN2/3 组中的基因频率显著高于健康对照组 (P=0.032 和 P=0.004), HLA-C*15 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组 (P=0.04); 在高分辨水平, HLA-B*46:01 在 CIN2/3 组中的基因频率显著高于健康对照组 (P=0.004), HLA-C*12:02 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组 (P=0.034)。结论: 汉族人群 HLA-A*02、HLA-B*46:01、HLA-C*12:02 和 HLA-C*15 为宫颈癌发生的易感性等位基因, 可能对促进宫颈癌发生发展具有免疫学方面的影响。

关键词: 宫颈癌; 人类白细胞抗原 (HLA); 等位基因; 汉族

Correlation between HLA Class I alleles and cervical cancer in Chinese Han population

Zhu Leilei¹ XIAO Tiantian² Hu Haiyan³ Zheng Zheng³ Li Weihong³ ZHAO Weihua⁴

1Medical College of Shantou University 515041, China; 2Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China; 3Gynecology, Shenzhen Maternal and Child Health Hospital, Guangdong Province 518031, China 4The Second People's Obstetrics Department, Shenzhen City, Guangdong Province 518025, China;

Corresponding author: Zhao Weihua, Email: zwhzyz123@163.com

Abstract: Objective: To investigate the correlation between HLA class I alleles (HLA-A, -B, -C) and cervical cancer in Chinese Han population. Methods: The peripheral blood samples of 265 patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer and 200 healthy women were randomly collected, and HLA-A, -B and -C genotypes were performed by HLA PCR-rSSO. The difference in the frequency of HLA class I alleles detection between CIN1 group, CIN2/3 group, cervical cancer group and control group was compared and analyzed. Results: At the low resolution level, the gene frequency of HLA-A*02 and HLA-B*46 in CIN2/3 group was significantly higher than that in healthy control group (P=0.032 and P=0.004), and the gene frequency of HLA-C*15 in cervical cancer group was significantly higher than that in healthy control group (P=0.04). At high resolution level, the gene frequency of HLA-B*46:01 in CIN2/3 group was significantly higher than that in healthy control group (P=0.004), and the gene frequency of HLA-C*12:02 in cervical cancer group was significantly higher than that in healthy control group (P=0.034). Conclusion HLA-A*02, HLA-B*46:01, HLA-C*12:02 and HLA-C*15 are susceptibility alleles in the Han population, which may have immunological effects on the development of cervical cancer.

Key words: Cervical cancer; Human leukocyte antigen (HLA); Allele; The Han nationality

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤, 是仅次于乳腺癌而引起女性癌症相关死亡的重要原因。人类乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 感染, 尤其高危型 HPV 16、18 型, 是宫颈癌的首要致病因素^[1]。从正常宫颈上皮转化成宫颈上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 进一步发展为宫颈癌 (Cervical cancer, CC), 均经历多阶段渐进性过程/和逆向性转变过程^[2]。个体的免疫和遗传背景在 HPV 病毒感染结局中起到重要作用, 其中多态性高度丰富的人类白细胞抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 是其极为重要的组成部分。众所周知, 细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T lymphocyte, CTL) 与自然杀伤细胞 (Natural killer cell, NK) 都具有直接杀伤功能, 在抗病毒和抗肿瘤免疫中发挥重要作用。CTL 细胞的活化需要 HLA 分子递呈病毒或肿瘤抗原肽, 不同 HLA 分子递呈不同的抗原肽; 即使递呈相同抗原肽, HLA 分子由于高度丰富的等位基因多态性, 其递呈能力也有

所不同, 最终导致活化 CTL 细胞的能力存在显著差异^[3]。HLA I 类分子同时也是调节 NK 细胞功能成熟的关键分子, 与表达于 NK 细胞表面的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (Killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR) 配位, 共同调节 NK 细胞的活性^[4]。宫颈癌发生发展过程中, 癌变细胞由于人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) I 类分子表达下调导致携带有相应抑制性受体的 NK 细胞活化, 可被活化的 NK 细胞杀伤^[4]。在宫颈癌肿瘤细胞形成的初期, 机体的免疫系统就开始发挥功能, 清除或抑制肿瘤细胞的生长, 同时, 恶性肿瘤细胞也通过 HLA I 类分子表达下调甚至丢失等途径来逃避机体的免疫监视^[5、6]。

本文从 HLA 低分辨率和高分辨水平开展中国汉族人群 HLA I 类基因 (HLA-A、-B、-C) 与宫颈癌发生的相关性研究, 进一步探讨影响宫颈癌发生的免疫遗传因素, 无疑对于阐明宫颈癌发病机制与制定合适的治疗策

略具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 对象

病例组: 265 例来自于深圳市妇幼保健院的宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) (n=211) 及宫颈癌患者 (n=51), 均经过病理诊断结果证明, 年龄 25-65 岁。宫颈上皮内瘤样病变根据病变程度分为 CIN 1 级 (n=76)、2 级和 3 级 (n=135)。对照组: 200 名无血缘关系的随机正常女性, 年龄 22-63 岁。病例组和对照组均为汉族, 年龄差异无统计学意义。

本研究经过深圳市妇幼保健院伦理委员会批准, 根据知情同意原则, 采集病例组和对照组妇女外周血各 5 mL, EDTA-K₂ 抗凝, 于 -20℃ 保存。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取 采用 MagCore DNA 提取试剂盒 (台湾芮宝公司), 在 MagCore HF16 DNA 纯化自动工作站 (台湾芮宝公司) 提取基因组 DNA, 调整 DNA 浓度为 50 ~ 100 ng/μL。

1.2.2 HLA-A、-B、-C 基因分型 采用 LABType™ XR HLA I 类基因分型试剂盒 (美国 ONE LAMBDA 公

司), 严格按照使用说明书, 通过反向序列特异性寡核苷酸探针杂交方法 (PCR-reverse sequence specific oligonucleotide, PCR-rSSO) 对各样本进行 HLA-A、-B、-C 基因分型。

1.2.3 统计分析 采用直接计数法统计低分辨水平和高分辨水平 HLA I 类 (HLA-A、-B、-C) 等位基因的检出次数, 采用 SPSS17.0 软件中的卡方检验, 比较各病例组 (CIN1 组、CIN2/3 组、宫颈癌组) 与对照组间 HLA I 类等位基因的检出频率的差异, 并计算相对危险度的比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI), P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 低分辨水平 HLA I 类基因与 CIN/宫颈癌的相关性分析 在低分辨水平, HLA-A*02、HLA-B*46 在 CIN2/3 组中的基因频率均显著高于健康对照组 (35.6% vs. 27.8%, P=0.032; 21.5% vs. 13.0%, P=0.004), HLA-C*15 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组 (7.0% vs. 2.3%, P=0.04), 其它 HLA I 类等位基因的基因频率组间比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。

表 1 对照组及病例组低分辨水平 HLA I 类基因的基因频率 (%)

HLA 等位基因	对照组 (n=200)	病例组		
		CIN1 (n=76)	CIN2/3 (n=135)	宫颈癌 (n=51)
A*01	2.0	4.6	1.5	3.9
A*02	27.8	25.7	35.6	27.5
A*03	1.8	1.3	0.7	-
A*04	0.3	-	-	-
A*11	33.3	31.6	30.7	32.4
A*23	0.5	-	-	-
A*24	16.3	17.8	15.9	17.7
A*26	1.3	1.3	1.5	-
A*29	0.5	-	1.5	-
A*30	3.0	5.9	4.1	2.9
A*31	3.0	3.3	1.5	2.0
A*32	1.8	1.3	-	2.0
A*33	7.8	7.2	6.3	8.8
A*34	-	-	-	1.0
A*68	0.8	-	0.7	1.0
A*74	0.3	-	-	1.0
B*07	1.0	-	2.2	2.9
B*08	0.8	-	-	-
B*13	9.0	12.5	10.7	6.9
B*14	0.3	-	-	-
B*15	11.8	12.5	10.7	10.8
B*18	0.5	-	-	-
B*27	2.0	3.3	0.4	1.0
B*35	3.5	4.0	4.4	3.9
B*37	1.3	2.6	1.1	-
B*38	2.0	4.0	2.2	3.9
B*39	1.5	2.6	1.9	-

B*40	19.0	19.7	19.6	23.5
B*41	0.3	-	-	-
B*44	2.0	2.6	3.0	1.0
B*46	13.0	11.2	21.5	13.7
B*48	1.3	2.0	1.5	1.0
B*49	0.3	0.7	-	-
B*50	-	0.7	0.4	-
B*51	5.0	7.2	4.8	9.8
B*52	2.3	-	1.5	5.9
B*54	5.3	2.0	2.2	2.0
B*55	4.8	3.3	4.1	3.9
B*56	1.8	3.3	0.7	1.0
B*57	1.3	0.7	0.7	1.0
B*58	8.8	4.6	6.3	7.8
B*59	0.3	-	-	-
B*67	1.0	-	-	-
B*73	-	0.7	-	-
B*81	0.5	-	-	-
C*01	22.0	18.7	27.2	16.0
C*02	0.3	1.3	-	-
C*03	25.8	28.7	22.8	24.0
C*04	5.8	3.3	3.7	7.0
C*05	0.8	0.7	-	-
C*06	4.8	8.7	6.3	4.0
C*07	20.8	18.0	18.7	19.0
C*08	8.5	6.0	7.8	9.0
C*12	4.8	4.0	3.0	8.0
C*14	4.3	4.7	5.6	6.0
C*15	2.3	5.3	4.9	7.0
C*16	-	0.7	-	-
C*17	0.3	-	-	-

a: $X^2 = 4.6$, $P = 0.032$, $OR = 1.436$, $95\%CI: 1.031 - 2.001$;
b: $X^2 = 8.45$, $P = 0.04$, $OR = 1.831$, $95\%CI: 1.213 - 2.763$;
c: $X^2 = 4.209$, $P = 0.04$, $OR = 3.201$, $95\%CI: 1.163 - 8.814$

2.1 高分辨水平 HLA I 类基因与 CIN/宫颈癌的相关性分析

在高分辨水平, HLA-B*46:01 在 CIN2/3 组中的

表 2 对照组及病例组高分辨水平 HLA I 类基因的基因频率 (%)

HLA 等位基因	对照组 (n=200)	病例组		
		CIN1 (n=76)	CIN2/3 (n=135)	宫颈癌 (n=51)
A*01:01	2.0	4.6	1.5	3.9
A*02:01	9.5	12.5	7.4	7.8
A*02:03	3.5	2.6	4.8	3.9
A*02:05	0.3	-	-	-
A*02:06	1.5	3.3	5.6	4.9
A*02:07	12.8	7.2	17.8	10.8
A*02:17	0.3	-	-	-
A*03:01	1.5	0.7	0.4	-
A*03:02	0.3	0.7	0.4	-
A*11:01	30.3	29.6	29.3	31.4

基因频率显著高于健康对照组 (21.5% vs. 13.0%, $P = 0.004$), HLA-C*12:02 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组 (8.0% vs. 2.8%, $P = 0.034$)。属 HLA-A*02, HLA-C*15 的亚组及其它 HLA I 类等位基因的基因频率组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

A*11:02	2.8	2.0	1.5	1.0
A*11:03	0.3	-	-	-
A*23:01	0.5	-	-	-
A*24:02	16.0	17.8	14.8	17.7
A*24:08	-	-	0.4	-
A*24:10	0.3	-	-	-
A*24:20	-	-	0.7	-
A*26:01	1.3	1.3	1.5	-
A*29:01	0.5	-	1.5	-
A*30:01	3.0	5.9	3.7	2.9
A*30:04	-	-	0.4	-
A*31:01	3.0	3.3	1.5	2.0
A*32:01	1.8	1.3	-	2.0
A*33:01	0.3	-	-	-
A*33:03	7.5	7.2	6.3	8.8
A*34:01	-	-	-	1.0
A*68:01	0.8	-	0.7	1.0
A*74:01	0.3	-	-	1.0
B*07:02	0.8	-	0.7	2.0
B*07:05	0.3	-	1.5	1.0
B*08:01	0.8	-	-	-
B*13:01	6.5	7.9	6.7	3.9
B*13:02	2.5	4.6	4.1	2.9
B*14:02	0.3	-	-	-
B*15:01	4.3	5.3	2.2	3.9
B*15:02	4.0	4.0	4.4	4.9
B*15:05	0.3	-	-	-
B*15:07	-	-	0.4	-
B*15:11	1.5	2.0	1.9	-
B*15:12	0.3	-	0.4	-
B*15:17	-	0.7	-	-
B*15:18	0.5	0.7	0.4	-
B*15:21	-	-	-	1.0
B*15:25	0.8	-	0.4	1.0
B*15:27	0.3	-	0.4	-
B*15:133	-	-	0.4	-
B*18:01	0.5	-	-	-
B*27:04	1.5	2.0	0.4	1.0
B*27:05	0.3	1.3	-	-
B*27:06	0.3	-	-	-
B*35:01	2.8	2.6	3.0	2.9
B*35:02	0.3	-	-	1.0
B*35:03	0.5	1.3	0.7	-
B*35:08	-	-	0.7	-
B*37:01	1.3	2.6	1.1	-
B*38:01	0.3	-	-	-
B*38:02	1.8	4.0	2.2	3.9
B*39:01	1.5	2.6	1.9	-
B*40:01	15.8	17.1	16.3	21.6
B*40:02	1.3	2.0	0.7	1.0

B*40:03	-	-	0.4	-
B*40:06	2.0	0.7	2.2	1.0
B*41:01	0.3	-	-	-
B*44:02	1.0	1.3	-	-
B*44:03	0.8	1.3	3.0	1.0
B*44:07	0.3	-	-	-
B*46:01	13.0	10.5	21.5 ^a	13.7
B*46:61	-	0.7	-	-
B*48:01	0.8	2.0	1.1	-
B*50:01	-	0.7	0.4	-
B*51:01	3.8	3.3	3.7	6.9
B*51:02	1.3	4.0	1.1	2.9
B*49:01	0.3	0.7	-	-
B*48:03	0.5	-	0.4	1.0
B*52:01	2.3	-	1.5	5.9
B*54:01	5.3	2.0	2.2	2.0
B*55:01	0.3	0.7	0.4	-
B*55:02	4.5	2.6	3.7	3.9
B*56:01	1.5	3.3	0.7	1.0
B*56:04	0.3	-	-	-
B*57:01	1.3	0.7	0.7	1.0
B*58:01	8.8	4.6	6.3	7.8
B*59:01	0.3	-	-	-
B*67:01	1.0	-	-	-
B*73:01	-	0.7	-	-
B*81:01	0.5	-	-	-
C*01:02	21.8	18.7	26.1	16.0
C*01:03	0.3	-	0.8	-
C*01:06	-	-	0.4	-
C*02:02	0.3	1.3	-	-
C*03:01	0.3	-	-	-
C*03:02	8.3	4.7	5.6	8.0
C*03:03	4.5	8.0	6.3	4.0
C*03:04	12.5	16.0	10.8	12.0
C*03:38	0.3	-	-	-
C*04:01	4.5	2.7	2.6	5.0
C*04:03	1.3	0.7	1.1	2.0
C*05:01	0.8	0.7	-	-
C*06:02	4.8	8.7	6.3	4.0
C*07:01	1.3	2.0	1.1	1.0
C*07:02	18.5	15.3	16.0	18.0
C*07:04	0.8	0.7	0.4	-
C*07:06	-	-	1.1	-
C*07:19	0.3	-	-	-
C*08:01	7.8	6.0	7.1	9.0
C*08:02	0.3	-	-	-
C*08:03	0.5	-	0.4	-
C*08:22	-	-	0.4	-
C*12:02	2.8	2.7	1.9	8.0 ^b
C*12:03	2.0	1.3	1.1	-

C*14:02	4.0	4.0	4.1	6.0
C*14:03	0.3	0.7	1.5	-
C*15:02	2.0	4.7	3.0	6.0
C*15:05	0.3	0.7	1.5	1.0
C*15:12	-	-	0.4	-
C*16:04	-	0.7	-	-
C*17:01	0.3	-	-	-

a: $X^2 = 8.45, P=0.004, OR=1.831, 95\%CI: 1.213$
 2.763; b: $X^2 = 4.475, P=0.034, OR=3.01, 95\%CI: 1.178$
 7.691

3 讨论

子宫颈癌是我国女性中较为常见的恶性肿瘤，尽管目前一致认为高危型 HPV 感染是影响宫颈癌发生的关键因素，不可忽视疾病发展进程中同时还受到遗传、环境、自身免疫等多方面因素的影响，其中宿主的遗传背景在宫颈癌的发展中起着至关重要的作用。本文从低分辨水平和高分辨水平开展了中国汉族人群 HLA I 类基因 (HLA-A、-B、-C) 与宫颈癌发生的相关性研究，结果发现：在低分辨水平，HLA-A*02、HLA-B*46 在 CIN2/3 组中的基因频率显著高于健康对照组，HLA-C*15 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组；在高分辨水平，HLA-B*46:01 在 CIN2/3 组中的基因频率显著高于健康对照组，HLA-C*12:02 在宫颈癌组中的基因频率显著高于健康对照组。提示 HLA-A*02、HLA-B*46:01、HLA-C*12:02 和 HLA-C*15 为宫颈癌发生的易感性等位基因，可能对促进宫颈癌发生发展具有免疫学方面的影响。

有研究报导高危人乳头瘤病毒 (HPV) 的持续感染导致宫颈癌的过程中，E7 蛋白与 PRB 蛋白结合，导致 PRB 蛋白抑制，HPV 诱导上皮细胞增值，HLA-A(*02) 结合肿瘤抗原为高危人乳头瘤病毒 (HPV16) 的 E7 肽，且亲和力高^[18]。HPV18 E7 的新结合位点为四种不同 HLA I 类 (HLA-A*02:01、24:02、11:01 和 33:03)^[19]。关于 HPV 与 HLA-C*15 与 HPV 感染大多数研究在男性。HPV 感染相关的男性生殖器硬化性苔藓 (MGLSc) 中 HPV16 是发现的最普遍类型，提示 HLA-C*15 为易感基因，携带者患病风险为正常人的 3.18 倍^[20]。Tang^[21] 等研究发现阴茎上皮内瘤变 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染达 90.2%，其中 HPV16 占 48.6%，而 HLA-C*15 也提示为易感基因，携带者为正常人患病的 3.48 倍。

已有研究报道，在汉族人群中携带 HLA-B*46:01 等位基因的女性宫颈癌发病风险较健康人群增加 2.163 倍，并且携带该等位基因的单倍体 (A*02:07-B*46:01、B*46:01-C*01:02、B*46:01-DRB1*09:01、B*46:01-DQB1*03:03 等) 频率亦显著高于对照组^[2]。Martin 等^[1]指出，作为 KIR2DL2/3 的配体，HLA-C1 可增加宫颈癌的发病风险，尤其在高危型 HPV16/18 感染女性中更为显著。作为 HLA-C1 配体，HLA-C*12:02 可与 KIR2DL2/3 配位，抑制 NK 细胞的杀伤活性；HLA-B*46:01 在结构上是 HLA-B*15:01 与 HLA-C*01:02 之间的基因转换产物^[10]

^[11]，使得该 HLA 分子引入了 C1 表位，可被 KIR2DL2/3 识别，并且其亲和力比亲本 HLA-C*01:02 更强^[12]。已有多项研究指出，HLA-B*46:01 与重症肌无力 (MG)、Graves 病等自身免疫性疾病易感性相关，这可能与其结构特异性有关联^[13、14]。在涉及 HLA-C*12:02 的既往研究中，已有报道该等位基因与其他疾病易感性存在一定相关性，譬如，携带 HLA-C*12 的个体更易患克罗恩病^[15]，携带 HLA-C*12 的银屑病患者发展为银屑病关节炎的可能性更高^[16]。除本研究以外，关于 HLA-C*12:02 与宫颈癌发 HLA I 类分子可通过多种途径参与机体的免疫应答，其中调控 CTL 细胞和 NK 细胞免疫活性最为重要^[7]。HLA I 类分子可通过提呈肿瘤特异性抗原肽，使其被 TCR 识别，活化 CTL 细胞对肿瘤细胞的免疫应答。HLA I 类分子在 CIN 及宫颈癌组织中表达量均有一定的下调甚至缺失，并且随着 CIN 分级提高，HLA I 类分子下调程度加剧，提示宫颈癌变细胞可通过下调 HLA I 类表达量，逃逸 T 细胞肿瘤免疫^[8]。另一方面，HLA I 类分子可通过识别并结合 KIR，传导激活或抑制性信号，调节 NK 细胞活性，影响机体的肿瘤免疫应答。HLA I 类分子与 KIR 分子的配-受体多样性使得不同个体间呈现出对于 HPV 及宫颈癌相关病变的不同免疫反应^[8]。人乳头瘤病毒 (HPV)DNA 整合到宿主基因组中，E6 和 E7 癌蛋白表达增强诱发宫颈癌。最近提出另一肿瘤发生途径：染色体外 HPV 持续存在及病毒 E2、E4 和 E5 基因表达增加^[17]。与 HPV 免疫逃逸相关的主要病毒蛋白是 E5、E6 和 E7^[6-8]。HPV E7 蛋白能抑制 HLA I 类分子和/或抗原处理相关转运体 (TAP) 的表达^[6]；HPV E5 蛋白能破坏 HLA I 类分子-内源性抗原肽复合物的合成和稳定性，并阻止它们不能向细胞表面转运而滞留在高尔基体^[7]。有趣的是，HPV E5 蛋白可选择性下调宫颈癌细胞 HLA-A 和 HLA-B 分子表达，而不下调 HLA-C 分子表达^[8、9]。因此，我们推测，在宫颈癌发生发展过程中，癌变细胞一方面通过 HLA I 类分子表达下调甚至丢失，逃逸 CTL 细胞的特异性免疫杀伤；另一方面，通过 HLA-C*12:02 或/和 HLA-B*46:01 识别并结合 NK 细胞表面的 KIR2DL2/3，抑制 NK 细胞的杀伤活性。

综上所述，本研究就 CIN/宫颈癌人群与健康人群的 HLA I 类等位基因频率分布，在低分辨、高分辨两个水平进行对比分析，结果提示 HLA-A*02、HLA-B*46:01、HLA-C*12:02 和 HLA-C*15 为汉族人群宫颈癌的易感基因。此发现可为深入研究宫颈癌及其癌前病变的发病机制，对汉族人群进行宫颈癌发病高危因素筛查，以及预测宫颈癌病程进展或预后情况提供一定的参考依据。后

续可通过功能验证实验进一步探究 HLA-A*02、HLA-B*46:01、HLA-C*12:02 和 HLA-C*15 等 HLA 等位基因与宫颈癌及 CIN 的关联生存在易感关联的结论目前尚未见其他研究提及。

参考文献:

[1]Martin MP, Borecki IB, Zhang Z, Nguyen L, Ma D, Gao X, Qi Y, Carrington M, Rader JS. HLA-Cw group 1 ligands for KIR increase susceptibility to invasive cervical cancer. *Immunogenetics*. 2010 Dec;62(11-12):761-5.

[2]玛依努尔·阿里甫. HLA 限制性 HPV16 E6、E7 抗原特异性 T 细胞免疫反应与宫颈鳞癌临床特征及预后分析[D]. 新疆:新疆医科大学,2018.

[3]de Freitas AC, Gurgel AP, Chagas BS, Coimbra EC, do Amaral CM. Susceptibility to cervical cancer: an overview. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):304-11.

[4]Das Ghosh D, Mukhopadhyay I, Bhattacharya A, et al. Impact of genetic variations and transcriptional alterations of HLA class I genes on cervical cancer pathogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2498-2508. DOI: 10.1002/ijc.30681.

[5]Ashrafi GH, Haghshenas MR, Marchetti B, et al. E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(2): 276-283. DOI: 10.1002/ijc.20558.

[6]Martin MP, Borecki IB, Zhang Z, Nguyen L, Ma D, Gao X, Qi Y, Carrington M, Rader JS. HLA-Cw group 1 ligands for KIR increase susceptibility to invasive cervical cancer. *Immunogenetics*. 2010 Dec;62(11-12):761-5.

[7]Gameiro SF, Zhang A, Ghasemi F, Barrett JW, Nichols AC, Mymryk JS. Analysis of Class I Major Histocompatibility Complex Gene Transcription in Human Tumors Caused by Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017, 9(9). pii: E252.

[8]Ashrafi GH, Haghshenas MR, Marchetti B, O'Brien PM, Campo MS. E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I. *Int J Cancer*. 2005, 113(2):276-283.

[9]Bontkes HJ, Walboomers JM, Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Stern PL. Specific HLA class I down-regulation is an early event in cervical dysplasia associated with clinical progression. *Lancet*. 1998, 351(9097): 187-188.

[10]Abi-Rached L, Moesta AK, Rajalingam R, Guethlein LA, Parham P. Human-specific evolution and adaptation led to major qualitative differences in the variable receptors of human and chimpanzee natural killer cells. *PLoS Genet*. 2010 Nov 4;6(11):e1001192.

[11]Zemmour J, Gumperz JE, Hildebrand WH, Ward FE, Marsh SG, Williams RC, Parham P. The molecular basis for reactivity of anti-Cw1 and anti-Cw3 alloantisera with HLA-B46 haplotypes. *Tissue Antigens*. 1992 May;39(5):249-

57.

[12]Hilton HG, McMurtrey CP, Han AS, Djaoud Z, Guethlein LA, Blokhuis JH, Pugh JL, Goyos A, Horowitz A, Buchli R, Jackson KW, Bardet W, Bushnell DA, Robinson PJ, Mendoza JL, Birnbaum ME, Nielsen M, Garcia KC, Hildebrand WH, Parham P. The Intergenic Recombinant HLA-B46:01 Has a Distinctive Peptidome that Includes KIR2DL3 Ligands. *Cell Rep*. 2017 May 16;19(7):1394-1405.

[13]冯慧宇,罗敏,刘卫彬,等. 人类白细胞抗原基因表达与中国广东重症肌无力相关性分析[J]. *中华医学杂志*,2011,91(17):1153-1156.

[14]Li Y, Yao Y, Yang M, Shi L, Li X, Yang Y, Zhang Y, Xiao C. Association between HLA-B*46 allele and Graves disease in Asian populations: a meta-analysis. *Int J Med Sci*. 2013;10(2):164-70.

[15]张惠霞,李继昌,徐刚,等.HLA-Cw 基因多态性与炎症性肠病的关系[J].*中华内科杂志*,2011,50(10):856-858.

[16]Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, Su KY, Tsai CY, Chou CT. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):891-5. Epub 2008 Mar 15.

[17]Michal Smahel^{1*} and Jaroslav Nunvar¹. Bioinformatic-s analysis of immune characteristics in tumors with alternative carcinogenesis pathways induced by human papillomaviruses. *Smahel and Nunvar Virology Journal (2023) 20:287*. DOI: 10.1186/s12985-023-02241-6.

[18]Derin B. Keskin, Bruce B. Reinhold, Sun Young Lee, et al. Direct identification of an HPV-16 tumor antigen from cervical cancer biopsy specimens. *Frontiers in Immunology*. 2011;2 (0):0-0. doi:10.3389/fimmu.2011.00075.

[19]Sung Hoon Kim, Hye Won Chung, Kyoung-Ryul Lee, et al. Identification of Novel Epitopes From Human Papillomavirus Type 18 E7 That Can Sensitize PBMCs of Multiple HLA class I Against Human Cervical Cancer. *null*. 2014;12 (1):229-0. doi:null.

[20]Tang Ngee Shim, Catherine A. Harwood, Steven G.E. Marsh, et al. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosus (MGLSc). *International Journal of STD & AIDS*. 2020;31 (14):1334-1339. doi:10.1177/0956462420949395.

[21]Tang Ngee Shim, Catherine A. Harwood, Steven G.E. Marsh, et al. The prevalence of human leukocyte antigen and human papillomavirus DNA in penile intraepithelial neoplasia in England 2011 - 2012. *International Journal of STD & AIDS*. 2021;32 (5):388-395. doi:10.1177/0956462420970727.

通信作者: 赵卫华, Email:zwhyz123@163.com