

HLA 复合体等位基因多态性与原发性肝癌关联的研究进展[▲]

吴健林 综述 吴继周 审校

(广西医科大学第一附属医院,南宁市 530021)

【关键词】 人类白细胞抗原复合体;等位基因;原发性肝癌;综述

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-7768(2013)04-0408-05

人类白细胞抗原复合体(human leucocyte antigen, HLA)是编码人类白细胞抗原的一群紧密连锁的基因群,是迄今已知基因中多态性最高的基因复合体,其编码的抗原在机体免疫应答和免疫调节中起着关键性作用。许多研究发现,HLA 基因的多态性与疾病的遗传易感性有明显关系。自从 1967 年 Amiel 首次报道何杰金氏病与 HLA-A2 抗原关联以来,人们对 HLA 与疾病相关性的研究历史已经超过了 40 年,目前有人统计已经超过 500 个疾病与 HLA 复合体中的某种特定基因关联^[1]。与疾病关联的基因涉及 HLA-I 类和 II 类基因,一些运动系统疾病和内分泌代谢性疾病多与 HLA-I 类基因关联,而其他大部分种类的疾病与 HLA-II 类基因相关联。

原发性肝癌的发病原因至今仍未完全明确,许多肝癌流调结果所提示的原发性肝癌遗传倾向使人们思考:具有最复杂多态性的 HLA 复合体与肿瘤的遗传易感性是否有关?随着对 HLA 在免疫反应调控机制方面的深入研究,越来越多的证据表明 HLA 在原发性肝癌的发生、发展过程中起着重要的作用。Browning^[1]分析、综合多位学者的研究结果后认为:HLA 的多态性是影响肿瘤易感性和发展的重要因素之一,而且多与 HLA 介导的 T 淋巴细胞免疫有关,HLA 等位基因的异常表达和突变这两方面更可能是肿瘤发展的重要影响因素。本文主要对 HLA 复合体等位基因多态性与原发性肝癌关联的研究进展进行综述。

1 HLA-I 类基因与肝细胞癌的关联

近年来,越来越多的研究结果显示原发性肝细胞癌与 HLA 复合体之间存在关联,许多关联表现为 HLA-I 类抗原分子与肝细胞癌之间的关系。早在 1990 年王金兵等^[2]就通过对江苏启东地区的 36 例原发性肝细胞癌患者及其家族 87 人进行 HLA 基因的家族调查,结果发现 HLA-A9 在肝癌患者以及肝癌家属中的抗原频率与基因频率水平显著高于无癌对照人群,提示 HLA-A9 基因具有家庭聚集性且与肝癌发生具有显著相关性,推测 HLA-A9 可能是肝癌的易感基因;而 HLA-B5 基因却刚好相反,HLA-B5 在肝癌患者的抗原频率及基因频率均明显低于对照组,提示 HLA-B5 的存在可能能够减少肝癌发生的危险性。明利华等^[3]也是在启东对 103 例经病理确诊的肝癌患者和 102 例正常对照

进行研究发现,HLA-A02 型在肝癌患者中阳性率高达 55%,明显高于正常对照的 32%,提示在启东地区 HLA-A02 型与原发性肝细胞癌(HCC)存在密切关系。梁雄等^[4]对广西地区 26 个肝癌高发家族中的 120 个成员(包括肝癌患者 26 例和无癌家属 94 例)与无遗传史的 35 例肝癌患者、33 例肝炎后肝硬化患者及 32 例正常人对对照的 HLA-A02 基因频率进行比较分析,结果提示 HLA-A02 基因与广西地区的肝癌高发、家族肝癌遗传的易感性可能存在关联。薄挽澜^[5]的研究结果显示:HLA-B8 等位基因在哈尔滨汉族的肝癌患者中的分布频率较对照组显著增加,HLA-B8 基因与肝癌有强烈的关联($RR = 30.15, P < 0.01$),推测其可能为汉族人群肝细胞癌的易感基因。Maharaj 等^[6]对 55 例黑人肝癌患者的 HLA-A 和 HLA-B 和 47 例黑人肝癌患者的 HLA-DR 和 DQ 基因进行调查发现:HLA-A、HLA-DR 和 HLA-DQ 型在肝细胞癌患者和正常对照人群之间没有明显差异,HLA-B21 和 HLA-B49 基因在肝癌患者中分布明显高于对照组,提示 HLA-B21 和 HLA-B49 基因可能在肝癌的发病机制中起一定的作用。

群体流行病学调查研究明确指出 HLA 复合体与原发性肝细胞癌之间存在着关联,提示 HLA 复合体某些等位基因阳性个体患肝细胞癌的风险增高,但是,他们之间的关联机制具体是什么,HLA 会不会通过在不同组织上的表达差异来发挥作用?对此,许多学者对肝癌组织与正常组织的 HLA 表达进行了研究。Fukusato 等^[7]对正常的胎儿肝脏组织、正常成人的肝脏组织、慢乙肝病患者的肝脏组织、肝硬化患者的肝脏组织、肝癌患者的肝脏组织和 5 株从肝脏肿瘤细胞诱导过来的传代细胞组织的 HLA-I 类抗原的表达情况进行了检测,结果发现,肝脏肿瘤组织、慢性乙肝及肝硬化患者的肝脏组织均表达 HLA-I 类抗原分子,并观察到 HLA-I 类抗原分子的表达与肝小叶的炎症强度关联,据此认为肝组织的损伤可以诱导 HLA-I 类抗原分子的表达。毕永春等^[8]对肝癌患者的肝细胞癌组织和癌旁正常的肝脏组织表达 HLA-I 类抗原分子的情况进行研究证实,接近半数肝癌组织存在不同程度的 HLA-I 类抗原表达,较癌旁正常肝组织表达水平明显上调。沈宇清等^[9]对江苏省启东地区 165 例肝细胞癌患者的肝癌组织及癌旁组织的 HLA-I 类抗原分子 HLA-I 类分子的重链、轻链及抗原提呈相关分子 calnexin, LMP2 等的表达情况进行研究,结果发现肝癌组织除 LMP2 分子外,HLA-I 类各分子均有明显的上调(上调率

[▲]基金项目:国家自然科学基金(30960170)

>40%) ,其中以 HLA-I 类分子 A 位点上调最明显(54%) ,肝癌组织中 HLA-I 类各分子之间表达趋势一致。Paterson 等^[10]检测了 HLA-A、B、C 和 HLA-DR 抗原在 70 例肝癌组织的表达情况,发现其中 94.3% 的肝癌组织表达 HLA-A、B、C 等抗原分子。Wang^[11]对 36 例肝细胞癌患者和 25 例肝硬化患者的肝组织用免疫印迹方法(Western blotting)检测 HLA-G 基因的表达情况,结果发现肝癌患者表达阳性,肝硬化患者没有表达;而且,HLA-G 表达阳性的肝癌患者较 HLA-G 阴性患者术后的存活期短。提示 HLA-G 基因是影响肝癌发展及预后的因素之一。

对体外培养的肝癌细胞表达 HLA-I 类分子的调查研究结果与临床观察到的结果十分相似。Sung 等^[12]用免疫荧光和免疫印迹的方法对 10 个体外培养的人类原发性肝癌细胞系进行了 HLA-I 类分子的检测,结果发现全部的肝癌培养细胞均表达 HLA-I 类分子,对相应的 11 份肝癌组织用免疫组化的方法对 LA-I 类分子进行测定,结果 7/11 的 HCC 组织表达 HLA-A、B、C 抗原分子。黄健等^[13,14]对四株体外培养的人肝癌细胞株 Alexander、Hep G2、SMMC-7721、QGY-7703 应用免疫细胞化学 L SAB 法及流式细胞术对 HLA-I 类抗原进行检测,发现四株人肝癌细胞都有较强的 HLA-I 类抗原表达。为了明确机体的肝癌组织的 HLA-I 类抗原表达是否和体外培养细胞株一致,作者进一步对 6 例病理确诊为原发性肝癌的病理标本用免疫细胞化学 LSAB 法进行研究,结果发现 6 例标本的肝癌细胞均有较强的 HLA-I 类抗原分子表达,据此认为根据 HLA-I 类抗原分子强表达的情况,研制肝癌 CTL 疫苗是可行的。

Garcia-lora^[15]认为 HLA-I 类分子表达下调是普遍的肿瘤生物学现象,这种现象的背后反映了肿瘤细胞的一种免疫逃避机制:HLA-I 类分子可以结合肿瘤抗原多肽,然后向 T 细胞提呈,从而引发针对肿瘤细胞的免疫反应,当 HLA-I 类分子表达下调,HLA-I 类分子向 T 细胞递呈免疫原性多肽这一作用会减弱,从而产生肿瘤的免疫逃避。但是,为什么许多学者在研究中却发现肝癌组织中 HLA-I 类抗原分子高表达,正好与这种普遍的肿瘤生物学现象相反,其机制尚不明确。

然而,并不是所有的研究结果都提示肝癌组织都高表达 HLA-I 类抗原,也有学者发现肝癌组织低表达、甚至零表达 HLA-I 类抗原的情况。Yoshida 等^[16]对 73 例丙肝相关肝癌患者研究发现:HLA-I 类抗原在 43 例肝癌患者中有不同程度的阳性表达,但其表达的程度与肿瘤的大小呈负相关,提示 HLA-I 类抗原的低表达可能与丙肝相关肝癌的发生、发展相关,而热休克蛋白 HSP70 的表达强度与肝癌的分化程度相关。Fujiwara 等^[17]对 28 例肝癌组织进行免疫组化研究发现 HLA-I 类抗原在肝癌组织中的表达水平较低。Paterson 等^[10]的研究还发现,甚至有些肝细胞癌组织中存在 HLA-I 类抗原阴性的情况。翟守恒等^[18]报道了 40 例肝细胞癌组织中 HLA-A、B、C 阳性表达的 12 例,表达阳性率

仅为 30% ,而在 30 例肝硬化组织中却有 20 例阳性表达,阳性率高达 63.3% ,据此作者推测会不会在由肝硬化向肝细胞癌转化过程中,HLA-A、B、C 抗原在肝细胞膜表达降低,对肿瘤抗原递呈的能力也随之下降,使 T 淋巴细胞不能识别或者不能充分识别肿瘤抗原,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)对癌细胞的效应作用下降,导致了肝癌细胞产生免疫耐受,利于肝癌的发生、发展。

对于 HLA-I 类基因与原发性肝癌关联的机制,目前比较趋同的观点是由遗传决定的免疫功能紊乱对肝癌的发生、发展起一定的作用。Yoshizawa 等^[19]通过观察 CTL 对体外培养的肝癌细胞进行免疫攻击时发现,CTL 克隆表达 CD3 和 CD8 分子,通过 TCR 受体识别肝癌肿瘤抗原,能够溶解被它识别的肝癌细胞。但是,对肝癌细胞的识别受到 HLA-I 类基因限制,抗癌活性受抗 CD3、抗 CD8 及抗 HLA-I 类分子单克隆抗体的抑制。由于 CTL 对肝癌识别受 HLA-I 类分子的限制,所以 HLA-I 类分子的改变就会明显影响受其限制的 CTL 活性,进而影响 CTL 杀灭肝癌细胞的能力,或者说使 CTL 降低了对肿瘤细胞的免疫反应敏感性,从而使肿瘤细胞逃避了机体免疫系统对其的免疫攻击,导致肝癌的发生和发展。Rees^[20]认为:肿瘤逃逸的主要机制在于 HLA 抗原脱失、表达下调和改变,即使肿瘤细胞正常表达肿瘤抗原,也会导致肿瘤细胞能够抵御 CTL 细胞的溶细胞攻击。他估计人类肿瘤细胞 HLA 抗原的脱失高达 50% ,从而使肿瘤细胞产生了免疫逃逸,获得生存和发展的机会。Hicklin 等^[21,22]通过研究也认为,HLA-I 类抗原表达的改变是肝癌等肿瘤产生免疫逃逸、获得生存发展的主要机制。我国学者吴尘轩等^[23]用 RT-PCR 法检测 40 例肝癌和癌旁组织中 β 2-m 的 mRNA 水平,结果发现肝癌组织中 β 2-m 基因 mRNA 水平显著低于非癌组织,肝硬变背景下肝癌组织内 β 2-m 的 mRNA 水平低于无肝硬化背景的肝癌组织。从而认为肝癌组织中 β 2-m 基因 mRNA 水平下调,致肝癌细胞表面 HLA-I 类分子低表达,这一变化与肿瘤细胞的免疫逃逸相关,肝癌患者的肝硬变背景在这一机制中可能起到了某种程度的促进作用。Chen^[24]认为肝癌细胞的免疫逃逸的发生,除了和肿瘤细胞本身的 HLA-I 类分子的表达改变有关外,部分肝癌患者也有可能由于 HLA-I 类限制的细胞毒 T 淋巴细胞的抗原决定簇部位发生变异,不能识别 HLA-I 类分子递呈的肿瘤抗原而使肿瘤细胞获得免疫逃逸。

2 HLA - II 类基因与肝细胞癌的关联

对于 HLA - II 类基因从基因多态性角度考虑,虽然在等位基因的数量上较 HLA - I 类基因少,但是,近年来越多的研究表明,HLA - II 类基因在肝癌的产生及发展过程中亦起着重要的作用。Ricci 等^[25]对意大利的肝细胞癌患者及献血员在 HLA-A、B、C、DR 和 DQ 基因的表达频率与 HBV 和 HCV 感染在肝癌患者中的关系进行了研究,结果显

示 Cw7, B8 和 DR3 几个基因频率在肝癌患者中明显升高;HLA-A1, Cw7, B8 和 DR3 抗原单体型与患者机体的 CD4⁺ 低下有关。HLA-B8, DR3 阳性者易于导致机体的免疫功能紊乱, 引发免疫性疾病。可见, HLA-I, II 类分子的表达情况与 HBV、HCV 感染结局及 HCC 的发生有着密切关系。Ricci 根据其观察结果结合 HLA 具有免疫调节的生物学特性推测, 是否由于 HLA 基因表达异常而使机体免疫功能异常, 在基因水平上对 HBV 和 HCV 患者的细胞分裂调节出现异常而致使肝癌的发生。El-Chennawi 等^[26] 采用 SSP-PCR 方法检测了埃及的肝癌患者和正常对照人群的 HLA-II 类基因的分布情况, 结果发现 HLA-DRB1 * 04 和 DQB1 * 02 等位基因在 HCC 患者中的基因频率明显高于正常对照组, 而 DQB1 * 06 则刚好相反, 明显低于正常对照, 从而推测 HLA-DRB1 * 04 和 DQB1 * 02 可能为埃及人肝癌的易感基因(OR 分别为 4.373, 3.8), 而 DQB1 * 06 则可能为保护基因(OR = 0.259)。王义成等^[27] 为了研究中国 HBV 感染人群 HLA-DR 与肝癌之间的关系, 用 PCR-SS 方法检测了慢性乙肝患者、乙肝肝硬化患者和乙肝后肝癌患者的 HLA-DR 基因的分布, 结果发现 HLA-DR1 在乙肝后肝癌患者中的基因频率明显高于慢性乙肝及乙肝肝硬化患者, HLA-DR13 的分布频率在乙肝后肝癌组明显高于慢乙肝组, 而与乙肝肝硬化组无明显差异。认为 HLA-DR1 和 HLA-DR13 均可能是肝癌的易感基因, HLA-DR1 及 HLA-DR13 等位基因阳性 HBV 感染者更易发展为肝癌。Pradat 等^[28] 通过对欧洲地区八个研究中心的 1641 例 HCV 感染患者进行 5~7 年的随访发现, 携带有 HLADQ02、HLADRB1 * 1201-3 等位基因的 HCV 患者更容易进展成为肝癌, 认为 HLADQ02、HLADRB1 * 1201-3 等位基因阳性是 HCV 患者疾病进展为肝癌的独立的危险因素。López-Vázquez A^[29] 通过对西班牙籍感染 HCV 的患者进行研究发现, 在 HCV 携带者中 HLA-DR11 基因频率明显高于 HCV 肝硬化患者和丙肝相关肝癌患者, 而 HLA-B18 等位基因阳性率在 HCV 相关肝癌患者中明显升高, 在 HCV 携带者中则检测不到, MICA-A4 在 HCC 患者中较 HCV 携带者比例明显增高, HLA-DR3/MICA-A4/B18 单体型与 HCV 相关的肝癌相关。推测 HLA-DR11 可能是阻止丙肝感染进展的相关基因, DR3/MICA-A4/B18 单体型可能与丙肝进展为原发性肝癌相关。陈兰羽等^[30] 用基因芯片研究方法对上海地区的汉族慢性乙肝患者、乙肝肝硬化患者、感染乙肝的肝癌患者及正常对照进行 HLA-DRB1 等位基因的分布研究发现, HLA-DRB1 * 17 位点的基因频率在与正常组、慢性乙型肝炎组及乙型肝炎肝硬化组相比较, 乙型肝炎及肝癌组明显升高, 差异有统计学意义, 从而得出 HLA-DRB1 * 17 等位基因与上海汉族人群乙型肝炎感染者并发肝癌的发生相关, 慢性乙肝和乙肝肝硬化患者 HLA-DRB1 * 17 等位基因阳性容易转变为肝癌的结论。

杨连君等^[31] 应用 ABC 法检测了 HLA-DR 在肝细胞癌患者肝癌组织中的表达情况, 并观察了其表达水平与肝细胞癌病理分级之间的关系。结果发现 39.1% 的肝细胞癌患者癌细胞表达 HLA-DR, 而癌旁非癌组织细胞没有表达 HLA-DR, 而且在肝细胞癌中表达的阳性率随肝癌分化程度的下降而降低, 提示 HLA-DR 基因可能与肝细胞癌的发生、发展密切相关。蒋业贵等^[32] 对比分析了 44 例分化程度不同的肝癌患者和正常对照者的 HLA-DR 抗原表达情况, 结果发现, 正常对照者的肝细胞没有表达 HLA-DR 抗原, 肝细胞癌肝细胞呈异常表达, 共有 19 例的肝癌细胞表达了 HLA-DR 抗原, 分化程度较好的表达阳性率较分化程度差的高。提示 HLA-DR 抗原的过度表达与肝癌的发生、发展密切相关, HLA-DR 的表达情况对肝癌的预后有一定参考价值。Donaldson 等^[33] 对 123 例 HBsAg 阳性的香港人(其中肝细胞癌患者 84 例)和 124 例正常对照者进行 HLA-II 类基因的等位基因进行检测分析, 结果发现 DRB1 * 1501、DQA1 * 0102 和 DPB1 * 0501 三个等位基因在肝细胞癌患者中的基因频率显著高于对照组, 推测此三个等位基因可能是肝癌的易感基因; 而 DQA1 * 03、DQB1 * 0302 和 DPB1 * 0201 的基因频率在肝癌患者显著低于对照组的正常人, 提示这三个等位基因可能是肝癌的拮抗基因。钱斌等^[34] 用免疫组分 SP 的方法对正常的肝组织、肝良性病变的肝组织以及肝细胞癌组织进行 HLA-DR 表达检测, 结果发现 HLA-DR 在正常肝组织、肝良性病变肝组织及原发性肝癌组织中的表达率分别为 0%, 16.0%, 34.3%, 但 HLA-DR 的表达与肝癌的组织学分级无显著性差异, 认为 HLA-DR 在肝癌细胞的异常表达可能与肿瘤的免疫逃逸相关。罗双艳、黄爱春等^[35,36] 利用 PCR-SSP 方法对广西地区肝癌患者和健康对照者的 HLA-DRB1 的相关等位基因进行了检测, 结果发现: HLA-DRB1 * 07 及 * 13 两个等位基因在肝癌患者中的基因频率明显低于健康对照; 而 HLA-DRB1 * 14 等位基因在肝癌患者中的基因频率明显高于对照组, 提示 HLA-DRB1 * 07 及 13 两个等位基因可能是广西地区原发性肝癌的拮抗基因, HLA-DRB1 * 14 基因可能是易感基因。

HLA-DR 限制 Th2 类细胞反应后会打破自身免疫平衡, 导致机体免疫功能紊乱, 而这种机体的自身免疫变化会产生肿瘤逃逸, 有可能使某些患者原有的病变进展为肝癌, 这可能是 HLA-II 类基因与肝癌关联的机制之一, 但具体如何, 目前尚不明确。

3 HLA 复合体与肝细胞癌无关联的观点

HLA 复合体和原发性肝癌关联日益受到研究者们的重视, 但在不同地区, 不同民族及不同人群的研究结果差异较大, 虽然许多学者在研究中发现了 HLA 复合体和肝癌关联的证据, 但也有人对此持相反的观点, 存在争论。1979 年 Kew 等^[37] 在南非地区对照研究了肝癌组织和正常组织中

的 HLA 表达情况,未发现 HLA 在两种组织中的表达有显著差别。Li 等^[38]选取中国南方 HCC 患者 57 例,正常人 104 例、HBsAg 阳性携带者 76 例,使用 RFLP 法检测 HLA-DR、DQ 基因,结果发现 HLA-DR、DQ 基因位点在各组之间没有明显差异,而且 HCC 患者中无论是 AFP 水平增高者还是正常者,其 HLA-DR、DQ 基因位点的检测结果与对照者均无差别,从而认为 HLA-DR、DQ 基因与中国南方的肝细胞癌之间无相关性。Lin 等^[39]对中国台湾肝癌患者 170 例的 HLA 进行分析也发现 HLA-A、B、C 和 DR 与肝癌的发生无明显相关。Little^[40]认为 HLA 复合体与自身免疫性疾病的关联已经达成共识,但是,HLA 复合体会不会通过影响肿瘤的免疫监视这一角度影响肿瘤的发生与发展呢?虽然从理论上说这种假说可以成立,但目前还没有足够的证据证明 HLA 与肿瘤之间的关联。

4 问题与展望

虽然众多学者对 HLA 与肝癌的遗传易感性进行了大量的研究,但大多停留在群体调查上,目前对实质性的关联机制了解甚少,某种基因型频率的升高通过何种机制来影响疾病的发生、发展和预后目前尚无定论。有学者提出基因剂量效应,即某两种等位基因中的某一种等位基因出现尚不至于引起机体对疾病的易感,但当两种等位基因同时出现则可能通过积效应造成对疾病的易感,但这种机制尚缺乏充分的依据,有待进一步探讨^[41]。

总之,HLA 复合体本身的结构及功能发挥在哪些方面尚未完全清楚,HLA 作为遗传因素对肝癌发生的作用的一方面,情况尤其复杂,有待于更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Browning M, Petronzelli F, Biekneil D, et al. Mechanisms of loss of HLA class I expression on colorectal tumor cells [J]. *Tissue-Antigens*, 1996, 47(5): 364-371.
- [2] 王金兵, 龚惠民, 陈建国, 等. HLA 与肝细胞癌相关性调查 [J]. *江苏医药*, 1990, 16(2): 63-64.
- [3] 明利华, 朱源荣, Curtis CH, 等. HLA-A02 基因型与中国高发区肝细胞癌的密切关联 [J]. *中国免疫学杂志*, 1999, 15(7): 305-310.
- [4] 梁 雄. 广西地区肝癌高发家族 HLA-A2 与 HCC 的相关性研究 [D]. 广西医科大学图书馆: 广西医科大学, 2001.
- [5] 薄挽澜, 范宏叶, 韩静琴. HCC 与人类白细胞抗原的相关性研究 [J]. *哈尔滨医药*, 1998, 18(2): 7-8.
- [6] Maharaj B, Khedun SM, Hammond MG. HLA-antigens in black patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Easr Afr Med J*, 1997, 74(11): 705-707.
- [7] Fukusato T, Gerber MA, Thung SN, et al. Expression of HLA class I antigens on hepatocytes in liver disease [J]. *Am J Pathol*, 1986, 123(2): 264-270.
- [8] 毕永春, 张建琼, 谢 维. 肝癌中 HLA 抗原表达及临床意义 [J]. *肿瘤*, 2004, 24(1): 251-154.
- [9] 沈宇清, 缪凤琴, 夏 梅, 等. 肝癌组织中 HLA I 类抗原及相关分子的表达 [J]. *临床检验杂志*, 2009, 27(6): 431-433.
- [10] Paterson AC, Sciort R, Kew MC, et al. HLA expression in human hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1988, 57(4): 369-373.
- [11] Wang Y, Ye Z, Meng XQ, et al. Expression of HLA-G in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(2): 158-163.
- [12] Sung CH, Hu CP, Hsu HC, et al. Expression of class I and class II major histocompatibility antigens on human hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 1998, 83(2): 421-429.
- [13] 黄 健, 蔡美英, 魏大鹏, 等. 人肝癌细胞的 HLA I 类抗原表达 [J]. *华西医科大学学报*, 2000, 31(4): 442.
- [14] 黄 健, 蔡美英, 黎 光, 等. 原发性肝细胞癌的 HLA-I 类抗原的表达 [J]. *华西医科大学学报*, 2001, 32(4): 495-496.
- [15] Garcia-lora A, Algarra I, Garrido F. MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 195(3): 346-355.
- [16] Yoshida S, Hazama S, Tokuno K, et al. Concomitant overexpression of heat-shock protein 70 and HLA class-I in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2): 539-544.
- [17] Fujiwara K, Higashi T, Nouse K. Decreased expression of B7 costimulatory molecules and major histocompatibility complex class-I in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(10): 1121-1127.
- [18] 翟守恒, 刘俊彬, 朱平王, 等. CD54 和 HLA-ABC 在肝癌、肝硬化组织中的表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 1999, 15(2): 112-114.
- [19] Yoshizawa K, Ota M, Kiyosawa K. Cytotoxic T lymphocyte clone specific for autologous human hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(1): 29-33.
- [20] Rees RC, Mian S. Selective MHC expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses [see comments] [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1999, 48(7): 374-381.
- [21] Hicklin DJ, Marincola FM, Ferrone S. HLA Class I antigen downregulation in human cancers: T-cell immunotherapy revives an old story [J]. *Mol Med Today*, 1999, 5(4): 178-186.
- [22] Algarra I, Gaforio JJ, Cabrera T. The biological consequences of altered MHC class I expression in tumours [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 1999, 13(2): 90-96.
- [23] 吴尘轩, 杜 智, 高英堂, 等. β 2-微球蛋白 mRNA 低表达在肝细胞癌免疫逃逸中的作用 [J]. 2007, 18(6): 921-923.
- [24] Chen WN, Oon CJ. Mutation hot spot in HLA class I restricted T cell epitope on hepatitis B surface antigen in chronic carriers and hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 262(3): 757-761.
- [25] Ricci G, Colombo C, Ghiazza B, et al. HLA-A, B, C, DR and DQ expression and hepatocellular carcinoma study of 205 Italian subject [J]. *Cancer letters*, 1995, 98(1): 121.
- [26] EI-Chennawi FA, Auf FA, Metwally SS, et al. HLA-class II alleles in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Immunol Invest*, 2008, 37(7): 661-674.

可使用,主要包括冠心病、心力衰竭、心律失常、高血压、心肌病等,临床上应从小剂量开始,遵循药物剂量个体化原则,逐渐缓慢增加剂量,尽量达到目标剂量或患者的最大耐受剂量,以清晨静息心率 55 ~ 60 次/min (不低于 55 次/min)、血压不低于 110/70 mmHg 为宜。

参 考 文 献

[1] 孙宁玲,林曙光,赵连友. 高血压诊治新进展[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2009:258-264.

[2] 蒋立新. 中国急性心肌梗死和梗死后 2 级预防治疗状况调查[J]. 临床心血管病杂志,2002,18(9):417-420.

[3] Packer M. Therapeutic option in management of chronic heart failure[J]. Circulation,1989,79(2):198-204.

[4] CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) [J]. Lancet,1999,353:9-13.

[5] 刘俊松,千瑞淦,施文必. β -受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭作用机制规律的探讨[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2007,28(5):28-29.

[6] 李宇琛. 慢性心力衰竭药物治疗研究进展[J]. 天津药学,2010,3(22):68-70.

[7] 黄峻. 遵循专家共识推动 β 肾上腺素能受体阻滞剂的规范应用[J]. 中华心血管病杂志,2009,37(3):193-194.

[8] 曹雅口,胡大一,王宏宇,等. 我国基层医院慢性 HF 药物治疗现状调查[J]. 中华内科杂志,2006,45(11):907-909.

[9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢

性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.

[10] 钱穆仪. 抗心律失常药研究新进展[J]. 当代医学,2010,16(4):23.

[11] 侯大平,孟巍,王慧娟. β -受体阻滞剂在心血管疾病治疗中的应用及进展[J]. 中国初级卫生保健,2004,18(5):45.

[12] 吴宁,朱俊,任自文. 抗心律失常药物治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(6):323-326.

[13] 倪承松. 大连市西岗区慢性心力衰竭患者 β -受体阻滞剂应用情况调查研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2009,17(4):263-264.

[14] 方永辉. 扩张型心肌病的治疗进展[J]. 中国医学文摘·内科学,2006,27(4):338-340.

[15] 龙福秋. β -受体阻滞剂在心血管疾病中的临床应用 β -受体阻滞剂在心血管疾病中的临床应用[J]. 吉林医学,2008,2(7):1125.

[16] Matsumura ST, Tsushima K, Ohtaki E, et al. Effects of carvedilol on plasma levels of IL26 and TNF2 α in nine patients with dilated cardiomyopathy[J]. J Cardiol,2002,39(5):253-257.

[17] Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents[J]. New Engl J Med,2002,346(18):135-136.

[18] 惠汝太. 肥厚型心肌病的诊断与治疗进展[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(1):82-85.

[19] 李新立,徐东杰. 2011 美国肥厚型心肌病指南解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(8):70-72.

(收稿日期:2013-03-20 修回日期:2013-05-04)

(上接第 411 页)

[27] 王义成,李建忠,李长缨,等. HLA2DR 基因与肝细胞癌相关性研究[J]. 中国实用医药,2008,3(30):27-28.

[26] Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications[J]. J Viral Hepat,2007,14(8):556-563.

[29] López-Vázquez A, Rodrigo L, Miña-Blanco A. Extended human leukocyte antigen haplotype EH18.1 influences progression to hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection[J]. J Infect Dis,2004,189(6):957-963.

[30] 陈兰羽,陈建杰,章晓鹰. 上海地区汉族人群肝细胞癌与 HLADRB1 * 17 等位基因遗传易感性相关的研究[J]. 浙江医学,2007,29(4):305-306.

[31] 杨连君,隋延仿,陈志南,等. HLA-DR 抗原在肝细胞癌组织中的表达及其意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志,1997,13(3):28-30.

[32] 蒋业贵,王宇明,李奇芬. HLA-DR 抗原在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 免疫学杂志,2001,17(6):478.

[33] Donaldson PT, Ho S, Williams R, et al. HLA class II alleles in Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. Liver,2001,21(2):143-148.

[34] 钱斌,戴晓汶,黄晓峰,等. E-CD、EGFR 及 HLA-DR 在肝细胞

癌中的表达及意义[J]. 东南国防医药,2007,9(2):137-139.

[35] 黄爱春,吴继周,吴健林,等. H LA-DRB1 * 14 和 * 15 等位基因与肝癌的相关性[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(4):420-422.

[36] 罗双艳,李国坚,吴健林,等. HLA-DRB1 * 7 及 * 13 等位基因与原发肝癌的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(13):2000-2003.

[37] Kew MC, Gear AJ, Baumgarten I, et al. Histocompatibility antigen in Patients with hepatocellular carcinoma and their relationship to chronic hepatitis B virus infection in these patients[J]. Gastroenterology, 1979,77(3):537-539.

[38] Li PK, Leng NW, Poon AS, et al. Molecular genetics of major histocompatibility complex class II genes in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci,1995,40(7):1542-1546.

[39] Lin DY, Liaw YE, Huang CC. The distribution of HLA-A, B, C, DR antigens in Chinese patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan [J]. Tissue Antigens,1987,29(2):110-114.

[40] Little AM, Stern PL. Does HLA type predispose some individuals to Cancer[J]. Mol Med Today,1999,5(8):337-342.

[41] Woodl DL, Wen R, Blackman MA. Why do superantigens care about peptides[J]. Immunol today,1997,18(1):8-22.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-06-06)