

· 论 著 ·

HMGB1 基因多态性与 HBV 相关急性肝衰竭的关联性

王慧¹, 张静娇¹, 邓春青²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院感染病科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 分析高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因多态性与乙型肝炎病毒 (HBV) 相关急性肝衰竭 (ALF) 的关联性, 探讨其对 ALF 易感性早期预测的可能性。 **方法** 收集山西省多家医院 2013 年 9 月至 2018 年 8 月就诊的 HBV 相关 ALF 患者 30 例为病例组, 同期山西医科大学第一医院急性乙型肝炎患者 60 例及正常体检者 60 例均为对照组。采用一代测序法检测 HMGB1 基因 rs1045411、rs3742305、rs2249825、rs1412125、rs9508752、rs2892547 位点的基因型, 并采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 回归进行分析。 **结果** 病例组与对照组 6 个 SNPs 位点的基因型及等位基因频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。HBV 相关 ALF 组 rs1412125 位点 C 等位基因频率高于急性乙型肝炎组 ($\chi^2 = 4.043, P = 0.044$); 余位点基因型分布及等位基因频率在病例组与对照组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。排除年龄、性别混杂因素进行分析, 在共显性和显性模式下, rs1412125 位点 CC 或 CC + CT 基因型正常人对 HBV 相关 ALF 的易感性增加 ($OR = 4.829, 95\% CI: 1.018 \sim 22.903; OR = 3.289, 95\% CI: 1.108 \sim 9.761$); rs9508752 位点 AG 或 AG + GG 基因型急性乙型肝炎患者更易发生 HBV 相关 ALF ($OR = 3.934, 95\% CI: 1.061 \sim 14.583; OR = 4.129, 95\% CI: 1.219 \sim 13.985$)。 **结论** HMGB1 rs1412125 位点多态性与正常人 HBV 相关 ALF 的易感性相关, rs9508752 位点多态性与急性乙型肝炎患者发生 HBV 相关 ALF 的风险相关。而 rs1045411、rs3742305、rs2249825、rs2892547 位点多态性与 HBV 相关 ALF 可能无关联。

关键词: 急性肝衰竭, 乙型肝炎病毒相关; 高迁移率族蛋白 B1; 单核苷酸多态性

中图分类号: R 575.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1305-05

Association of HMGB1 gene polymorphisms with HBV-related acute liver failure

WANG Hui*, ZHANG Jing-jiao, DENG Chun-qing

* The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: DENG Chun-qing, E-mail: 06dengchunqing@163.com

Abstract: Objective To analyze the relationship between high mobility group box B1 (HMGB1) gene polymorphism and hepatitis B virus (HBV)-related acute liver failure (ALF) to explore its possibility of early prediction of ALF susceptibility. **Methods** Thirty patients with HBV-related ALF were selected as case group from several hospitals in Shanxi Province between September 2013 to August 2018, and at the same time, 60 patients with acute hepatitis B and 60 healthy examinees were served as control group from the First Hospital of Shanxi Medical University. The genotypes at rs1045411, rs3742305, rs2249825, rs1412125, rs9508752 and rs2892547 loci of HMGB1 gene were detected by the first generation sequencing (FGS) technology and analyzed by chi-square test and unconditional logistic regression. **Results** In case group and control group, the genotype and allele frequency of 6 SNPs were in line with the Hardy-Weinberg balance ($P > 0.05$). The C allele frequency of rs1412125 in HBV-related ALF group was statistically higher than that in acute hepatitis B group ($\chi^2 = 4.043, P = 0.044$), and there were no significant differences in the distribution and allele frequency of other SNPs genotypes between case group and control groups (all $P > 0.05$). After excluding age and gender confounding factors, the susceptibility to HBV-related ALF of persons with CC or CC/CT genotype at rs1412125 locus increased under co-dominant mode ($OR = 4.829, 95\% CI: 1.018 \sim 22.903$) and dominant mode ($OR = 3.289, 95\% CI: 1.108 \sim 9.761$); acute hepatitis B patients with rs9508752 AG or AG/GG genotype were more likely to develop HBV-related ALF ($OR = 3.934, 95\% CI: 1.061 \sim 14.583; OR = 4.129, 95\% CI: 1.219 \sim 13.985$). **Conclusions** The polymorphism of rs1412125 in HMGB1 is associated with the susceptibility to HBV-related ALF in normal individuals, and the polymorphism of rs9508752 is associated with the risk of HBV-related ALF in patients with acute hepatitis B. However, the polymorphisms of

rs1045411,rs3742305,rs2249825,rs2892547 may not be associated with HBV-related ALF.

Key words: Acute liver failure, hepatitis B virus-related; High mobility group box 1; Single nucleotide polymorphisms

Fund program: Scientific Research Project of Shanxi Health and Family Planning Commission (2015028)

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是无基础肝病,2 周以内出现以 II 度以上肝性脑病(按 IV 度分类法划分)为特征的临床综合征。该病起病急,病情严重,进展迅速,并发症多,病死率极高,达 60% ~ 80% 以上^[1]。在我国 ALF 的最主要病因是乙型肝炎病毒(HBV)感染,一旦 HBV 感染导致 ALF,预后非常差,因此 ALF 的早期预测十分重要。近年来病因学研究发现宿主遗传因素在肝衰竭发病过程中起重要作用。但目前对慢性 HBV 感染、HBV 感染相关肝硬化及肝癌等疾病的宿主遗传因素研究较多,对乙型肝炎重型肝炎遗传易感性的研究却较少。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种重要的晚期炎症介质,在多种炎症免疫性疾病的发病过程中发挥重要作用。国内外研究表明 HMGB1 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与脓毒症、肿瘤、类风湿关节炎、异基因造血干细胞移植、慢性乙型肝炎等疾病存在关联^[2-6]。HMGB1 与病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌、重型肝炎等疾病的相关研究较多,且 HMGB1 与 ALF 关系的研究也逐年渐增。Oshima 等^[7]证实 ALF 患者血浆 HMGB1 水平升高,且血浆中 HMGB1 水平和门冬氨酸氨基转移酶(AST)显著相关。Majumdar 等^[8]发现戊型病毒性肝炎所致 ALF 患者血清 HMGB1 水平较健康对照组高,且 HMGB1 水平与国际标准化比值呈正相关,并可作为戊型病毒性肝炎 ALF 的生物标志物。但 HMGB1 基因多态性与 HBV 相关 ALF 的关联性研究却很少报道。本研究探讨 HMGB1 基因多态性与 HBV 相关 ALF 的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集山西省多家医院 2013 年 9 月至 2018 年 8 月就诊的 HBV 相关 ALF 患者 30 例,收集同期山西医科大学第一医院急性乙型肝炎患者 60 例及正常体检者 60 例为研究对象。HBV 相关 ALF

为病例组,急性乙型肝炎与正常体检者均为对照组。纳入标准:成年人,男女性别不限,无任何亲缘关系,正常体检者需排除肝炎病毒感染及其他影响肝功能的疾病;急性乙型肝炎者需排除其他肝炎病毒感染,并有循证医学证据证明之前肝脏正常;HBV 相关 ALF 需排除其他肝炎病毒感染、药物和毒物等致 ALF 的原因,并符合 2012 年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组修订的 ALF 的诊断标准,且 HBV 标志物阳性,其他肝炎病毒标志物阴性。本研究已通过当地伦理委员会审查,并已获得每位参与者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 位点选取 查询 SNP 相关数据库,阅读文献查看 HMGB1 基因已研究的与疾病关联的 SNPs 位点,最终选取 rs1045411、rs3742305、rs2249825、rs1412125、rs9508752、rs2892547 共 6 个 SNPs 位点进行位点研究。

1.2.2 DNA 提取 抽取受检者外周血 2 ml, EDTA 管抗凝,采用大连宝生物公司全血基因组 DNA 提取试剂盒 (Blood Genome DNA Extraction Kit, Code No. 9450) 提取 DNA,用双蒸水稀释溶解至 30 μ l,于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。DNA 检测:取 2 μ l DNA 溶液 1% 琼脂糖凝胶电泳显示为单一、清晰、无拖尾的条带。

1.2.3 SNPs 位点基因型检测 DNA 样品送生工生物工程(上海)股份有限公司进行 PCR 扩增及用一代测序法进行 SNPs 位点基因型的检测。(1) PCR 扩增:利用 Primer Premier 5.0 软件设计引物并合成,引物序列见表 1。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 58 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 ~ 60 s, 循环次数 35 次,修复延伸 72 $^{\circ}$ C 10 min 终止反应。取 5 μ l PCR 产物,1.5% 琼脂糖电泳,电泳参数:150 V、100 mA 20 min。(2) 一代测序:用 PCR 产物纯化回收试剂盒(生工 B518141)回收 PCR 产物,进行 PCR

表 1 HMGB1 基因 SNPs 位点检测 PCR 扩增中使用的引物信息

SNPs	前向引物序列	反向引物序列
rs1045411	5' TTTTAGGGTTTATTCTTGACCACAG 3'	5' TAAGGAAATACCTGTGAATGG 3'
rs3742305	5' TTCTCCTCTCTGCTGCTGAGTATC 3'	5' CTTAGTATGCTGTGGTTTTTTGAG 3'
rs2249825	5' CTATCTAGTGC AAAGCCACGAAT 3'	5' TAATAGCGTCCACTACGAGAAT 3'
rs1412125	5' AATCCAACAACCAATTCTCTCCA 3'	5' GTGCCATATTCACCTAATCGTCA 3'
rs9508752	5' CTCACTGCAACCTACCTCCT 3'	5' TGGTAAACCGTCTCTATCAAAAA 3'
rs2892547	5' TCCCAAAGTGCTAAGATTACAG 3'	5' CACTTAAACCAAGGACGCAGAG 3'

产物测序 PCR 反应, 反应体系: 纯化的 PCR 产物 1 μ l, 2.5 \times BigDye 4 μ l, 5 \times BigDye Seq Buffer 2 μ l, 单向测序引物 1 μ l, 灭菌去离子水 12 μ l, 反应条件: 96 $^{\circ}$ C 预变性 1 min, 96 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 50 $^{\circ}$ C 退火 5 s, 60 $^{\circ}$ C 延伸 4 min, 循环 25 次, 4 $^{\circ}$ C 停止保温。测序产物纯化, 经美国 ABI3730XL 测序仪电泳, 用 Sequence Analysis 软件进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。对病例组与对照组基因型分布及等位基因频率采用在线软件 (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>) 检测是否符合 H-W 平衡, $P > 0.05$ 表明群体具有代表性。各基因型分布及等位基因频率的比较采用拟合优度 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。非条件 Logistic 回归校正年龄及性别因素在三种遗传模式下进行关联分析, 包括共显性模式、显性模式及隐性模式, 计算比值比 (OR) 及其 95% 的可信区间 (CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 病例组与对照组 6 个 SNPs 位点的基因型及等位基因频率经在线软件检测, 均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$), 提示研究群体具有良好的代表性。

2.2 各组基因型分布与等位基因频率比较 HBV 相关 ALF 组 rs1412125 位点 C 等位基因频率高于急性乙型肝炎组 (31.7% vs 18.3%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.043, P = 0.044$), 余位点基因型分布及

等位基因频率在病例组与对照组间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 非条件 Logistic 回归分析 校正年龄、性别混杂因素后进行非条件 Logistic 回归分析。

2.3.1 以 HBV 相关 ALF 组为病例组、正常组为对照组 分析结果示: 在共显性模式下, 与 TT 基因型比较, rs1412125 位点 CC 基因型正常人对 HBV 相关 ALF 的易感性增加 ($P = 0.047, OR = 4.829, 95\% CI: 1.018 \sim 22.903$); 在显性模式下, 与 TT 基因型比较, rs1412125 位点 CC + CT 基因型正常人发生 HBV 相关 ALF 的风险增加 ($P = 0.032, OR = 3.289, 95\% CI: 1.108 \sim 9.761$)。见表 3。

2.3.2 以 HBV 相关 ALF 组为病例组、急性乙型肝炎组为对照组 分析结果示: 在共显性模式下, 与 AA 基因型比较, rs9508752 位点 AG 基因型急性乙型肝炎患者更易发生 HBV 相关 ALF ($P = 0.041, OR = 3.934, 95\% CI: 1.061 \sim 14.583$); 在显性模式下, 与 AA 基因型比较, rs9508752 位点 AG + GG 基因型急性乙型肝炎患者发生 HBV 相关 ALF 的风险增加 ($P = 0.023, OR = 4.129, 95\% CI: 1.219 \sim 13.985$)。见表 4。rs1045411、rs3742305、rs2249825、rs2892547 位点多态性与 HBV 相关 ALF 可能不存在关联。

3 讨论

肝衰竭病因多种多样, 包括病毒性肝炎、药物性、肝毒性物质、妊娠急性脂肪肝、自身免疫性肝病、遗传代谢性疾病等, 其中病毒性肝炎因素近年在欧洲大幅

表 2 HMGB1 基因 SNP 位点多态性 (例)

组别	rs1045411		rs3742305		rs2249825		rs1412125		rs9508752		rs2892547	
	GG/AG/AA	G/A	GG/CG/CC	G/C	CC/CG/GG	C/G	TT/CT/CC	T/C	AA/AG/GG	A/G	AA/AC/CC	A/C
ALF	22/ 6/2	50/10	20/ 8/2	48/12	20/ 8/2	48/12	16/ 9/5	41/19	16/10/4	42/18	21/ 7/2	49/11
AHB	43/13/4	99/21	36/18/6	90/30	41/15/4	97/23	41/16/3	98/22	40/17/3	97/23	44/13/3	101/19
N	46/11/3	103/17	40/15/5	95/25	39/17/4	95/25	40/16/4	96/24	38/17/5	93/27	45/12/3	102/18
P_a	1.000	0.889	0.791	0.455	1.000	0.894	0.146	0.044	0.256	0.102	1.000	0.671
P_b	1.000	0.658	1.000	0.896	1.000	0.896	0.266	0.084	0.607	0.273	0.788	0.566

注: ALF 为急性肝衰竭组, AHB 为急性乙型肝炎组, N 为正常组; P_a 表示 ALF 与 AHB 比较; P_b 表示 ALF 与 N 比较。

表 3 正常组与 HBV 相关 ALF 组 HMGB1 基因 SNPs 位点的关联分析

SNPs	共显性模式				显性模式				隐性模式	
	WM/WW		MM/WW		MM + WM/WW		MM/WM + WW			
	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
rs1045411	0.748	1.211(0.377 ~ 3.890)	0.714	1.436(0.207 ~ 9.948)	0.666	1.260(0.441 ~ 3.601)	0.741	1.382(0.202 ~ 9.430)		
rs3742305	0.968	0.979(0.338 ~ 2.853)	0.912	0.906(0.155 ~ 5.286)	0.936	0.961(0.364 ~ 2.536)	0.916	0.911(0.160 ~ 5.197)		
rs2249825	0.917	1.057(0.370 ~ 3.021)	0.538	0.546(0.079 ~ 3.752)	0.871	0.923(0.350 ~ 2.433)	0.525	0.538(0.080 ~ 3.637)		
rs1412125	0.097	2.757(0.831 ~ 9.146)	0.047	4.829(1.018 ~ 22.903)	0.032	3.289(1.108 ~ 9.761)	0.111	3.248(0.762 ~ 13.836)		
rs9508752	0.228	1.946(0.659 ~ 5.740)	0.263	2.405(0.518 ~ 11.162)	0.150	2.061(0.769 ~ 5.521)	0.392	1.897(0.438 ~ 8.208)		
rs2892547	0.982	0.987(0.323 ~ 3.023)	0.476	2.053(0.284 ~ 14.851)	0.797	1.143(0.412 ~ 3.167)	0.471	2.059(0.289 ~ 14.683)		

注: W 为野生等位基因, M 为突变等位基因, MM/WM/WW 为共显性模式, MM + WM/WW 为显性模式, MM/WM + WW 为隐性模式; P、OR、95% CI 均为校正年龄、性别因素后。

表 4 急性乙型肝炎组与 HBV 相关 ALF 组 HMGB1 基因 SNPs 位点的关联分析

SNPs	共显性模式				显性模式		隐性模式	
	WM/WW		MM/WW		MM + WM/WW		MM/WM + WW	
	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
rs1045411	0.384	0.571(0.162 ~ 2.017)	0.587	0.561(0.069 ~ 4.530)	0.339	0.569(0.179 ~ 1.809)	0.691	0.661(0.086 ~ 5.101)
rs3742305	0.409	0.600(0.178 ~ 2.019)	0.123	0.203(0.027 ~ 1.542)	0.188	0.466(0.150 ~ 1.451)	0.160	0.243(0.034 ~ 1.746)
rs2249825	0.562	1.422(0.434 ~ 4.662)	0.629	1.536(0.043 ~ 6.727)	0.737	1.211(0.396 ~ 3.702)	0.576	0.491(0.041 ~ 5.939)
rs1412125	0.443	1.575(0.493 ~ 5.028)	0.112	4.247(0.713 ~ 25.291)	0.193	2.013(0.703 ~ 5.765)	0.144	3.643(0.644 ~ 20.611)
rs9508752	0.041	3.934(1.061 ~ 14.583)	0.132	4.886(0.621 ~ 38.470)	0.023	4.129(1.219 ~ 13.985)	0.254	3.045(0.450 ~ 20.591)
rs2892547	0.821	0.865(0.245 ~ 3.056)	0.510	2.117(0.228 ~ 19.692)	0.956	1.033(0.328 ~ 3.258)	0.488	2.186(0.240 ~ 19.940)

注:W 为野生等位基因,M 为突变等位基因,MM/MM/WW 为共显性模式,MM + WM/WW 为显性模式,MM/WM + WW 为隐性模式;P、OR、95% CI 均为校正年龄、性别因素后。

下降,但是在世界范围内(尤其是亚洲及非洲),依旧是造成肝衰竭的常见病因,特别是乙型肝炎^[9]。随着对宿主因素研究的不断深入,宿主基因在肝衰竭发病过程中的作用越来越受到重视。近年关于重型肝炎候选基因的关联研究中发现肿瘤坏死因子(TNF)包括 TNF- α 及 TNF- β 、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10、CXCL-10)、维生素 D 受体(VDR)、人白细胞抗原(HLA)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等基因与乙型肝炎重症化相关^[10]。而且晏泽辉^[11]2009 年报道证实了 IL-10 基因 A-592C 和 T-819C 两个 SNPs 位点与 HBV 相关 ALF 显著关联,雌激素受体 α (ESR1) 基因 IVS1 T-401C 和 T29C 两个 SNPs 位点与 HBV 相关 ALF 的易感性显著相关,ESR1 基因单倍型 29C-401C 可增加 HBV 相关 ALF 的易感性。其于 2012 年的研究表明,ESR1 基因单倍型 [c.30 C;c.453 - 397 C] 可能是中国人群对 HBV 相关 ALF 遗传易感性的危险因素^[12]。

HMGB1 是一种高度保守的非组蛋白核蛋白,广泛分布于真核细胞的胞核和胞浆中,在胞核内 HMGB1 与 DNA 分子的小沟非特异性地结合,参与稳定核小体的结构、调节 DNA 复制、转录、修复等^[13]。HMGB1 还可通过激活的单核巨噬细胞的主动分泌以及坏死、损伤细胞的被动释放转移至细胞外,胞外的 HMGB1 与晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和 Toll 样受体(TLR)等结合通过多种信号转导机制调控 HMGB1 的表达,并进一步促进多种细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等的产生和释放,增强体内的免疫炎症反应^[13]。HMGB1 可通过上调 ICAM-1、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达来诱导血管内皮细胞的损伤;HMGB1 删除还可通过激活 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等介导免疫应答^[13]。当严重的细胞应激或病原体存在(或病原相关分子模式)、并非一定是细胞损伤时,HMGB1 便可通过主动分泌与被动释放的方式对机体发出预警信号^[14]。研究表明,在肝缺血/再灌注时,HMGB1 在缺氧肝细胞产生的活性氧

的诱导下释放,从而介导肝细胞的损伤^[15]。在 D-氨基半乳糖和脂多糖制备的 ALF 大鼠模型的研究中发现血清中 HMGB1 出现时间较其他炎症因子晚,但其高峰持续时间更长,大鼠 ALF 过程中 HMGB1 由坏死的肝细胞被动释放^[16]。魏义胜等^[17]研究发现乙型肝炎重型肝炎患者血清 HMGB1 水平高于慢性乙型肝炎患者及健康人,且与 ALT、AST、TBil 水平呈正相关,与 PTA、Alb 水平呈负相关,提示血清 HMGB1 水平与重型肝炎的严重程度相关。Deng 等^[6]在研究 HMGB1 1176G/C 多态性与 HBV 感染后不同临床表型的关联性时发现,GG 基因型人群在 HBV 感染后发生慢性乙型肝炎、肝硬化、重型肝炎的风险增加。也有研究指出 HMGB1 1176G/C 多态性与 HBV 感染后原发性肝癌(HCC)的发生有关联,携带 GG 基因型的人群对 HBV 感染后 HCC 的患病风险度增加,G 等位基因与 HBV 感染后肝癌的发生相关^[18]。Wang 等^[19]对 HMGB1 和 RAGE 基因 7 个多态性位点进行病例对照研究时发现 HMGB1 rs1045411 基因多态性能够增加肝细胞癌的患病风险。本研究首次进行了有关 HMGB1 基因多态性与 HBV 相关 ALF 的关联性研究,并选取了 6 个 SNPs 位点,结果并未发现 1176G/C(rs3742305)、rs1045411 多态性与 HBV 相关 ALF 存在关联,而 rs1412125、rs9508752 基因多态性与 HBV 相关 ALF 有关。由于 ALF 起病急、发展迅速,早期阶段很难被识别,故本研究分析 HMGB1 基因多态性与 HBV 相关 ALF 的关联性,目的是为了探索一种立足于基因的预测方法,对 ALF 易感性进行早期预测,以为临床医生提供预警信息。

综上所述,rs1412125 位点 CC 或 CC + CT 基因型的正常人对 HBV 相关 ALF 的易感性增加,C 等位基因可能增加正常人患 HBV 相关 ALF 的风险;rs9508752 位点 AG 或 AG + GG 基因型的急性乙型肝炎患者更易发生 HBV 相关 ALF。但 HBV 相关 ALF 本身病因及发病机制复杂,本研究所选样本量较小和基因 SNP 位点间连锁不平衡的存在等因素,均可能

对研究结果造成一定影响,此外未进行进一步的功能研究来验证 HMGB1 遗传变异在 HBV 相关 ALF 中的作用。因此需要扩大样本量给予功能验证,并进行连锁不平衡分析构建单倍型进行深入研究。

参考文献

- [1] 王宇明,汤影子. 重型乙型肝炎发病机制研究进展[J]. 传染病信息,2008,21(2):68-70,94.
- [2] Zeng L,Zhang AQ,Gu W, et al. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms of the high mobility group box 1 protein gene in patients with major trauma in southwest China[J]. *Surgery*,2012,151(3):427-436.
- [3] Supic G,Kozomara R,Zeljic K, et al. HMGB1 genetic polymorphisms in oral squamous cell carcinoma and oral lichen planus patients[J]. *Oral Dis*,2015,21(4):536-543.
- [4] Wang LH,Wu MH,Chen PC, et al. Prognostic significance of high-mobility group box protein 1 genetic polymorphisms in rheumatoid arthritis disease outcome[J]. *Int J Med Sci*,2017,14(13):1382-1388.
- [5] Kornblit B,Masmas T,Petersen SL, et al. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2010,16(2):239-252.
- [6] Deng CQ,Deng GH,Wang YM, et al. HMGB1 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(31):5144-5149.
- [7] Oshima G,Shinoda M,Tanabe M, et al. Increased plasma levels of high mobility group box 1 in patients with acute liver failure[J]. *Eur Surg Res*,2012,48(3):154-162.
- [8] Majumdar M,Ratho R,Chawla Y, et al. High levels of circulating HMGB1 as a biomarker of acute liver failure in patients with viral hepatitis E[J]. *Liver Int*,2013,33(9):1341-1348.
- [9] Wendon J,Cordoba J,Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure [J]. *J Hepatol*,2017,66(5):1047-1081.
- [10] Deng GH,Zhou GQ,Zhai Y, et al. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*,2004,40(2):318-326.
- [11] 晏泽辉. 肝病关联基因 IL-10/ESR1 rSNP 的鉴定及其在 HBV 相关肝病中的功能研究[D]. 重庆:第三军医大学,2009.
- [12] Yan Z,an W,Dan Y, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of HBV-related acute liver failure in the Chinese population[J]. *BMC Med Genet*,2012,13(1):49.
- [13] Yang H,Wang HC,Chavan SS, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule[J]. *Mol Med*,2015,21 Suppl 1:S6-S12.
- [14] Bianchi ME,Crippa MP,Manfredi AA, et al. Venereau. High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair[J]. *Immunological Reviews*,2017,280(1):74-82.
- [15] Tsung A,Klune JR,Zhang XH, et al. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling[J]. *J Exp Med*,2007,204(12):2913-2923.
- [16] 张宇,王刚,祝文彩,等. 急性肝衰竭大鼠高迁移率蛋白 B1 的变化和意义[J]. *世界华人消化杂志*,2015,23(9):1402-1410.
- [17] 魏义胜,高鹏,常冰. 乙型重型肝炎患者血清 HMGB1 表达水平及其与肝生化指标相关性的研究[J]. *肝脏*,2018,23(3):227-229.
- [18] 王丹,邓春青,赵龙凤. HMGB1 基因多态性与 HBV 相关性肝癌的关联性研究[J]. *中国医学创新*,2014,11(12):13-16.
- [19] Wang D,Qi X,Liu F, et al. A multicenter matched case-control analysis on seven polymorphisms from HMGB1 and RAGE genes in predicting hepatocellular carcinoma risk[J]. *Oncotarget*,2017,8(30):50109-50116.

收稿日期:2019-01-03 修回日期:2019-02-24 编辑:石嘉莹