

HLA-DP、C 基因多态性与新疆维吾尔族 HBV 感染的相关性研究

刘 祥^{1,2} 刘 兰² 赵 琴² 仲英娜^{1,2}

摘要 目的 探讨人类白细胞抗原(HLA) 基因多态性与新疆维吾尔族人群乙型肝炎病毒(HBV) 感染后病毒自然清除的关联。方法 收集新疆维族 HBV 持续感染者 245 例(128 例慢性乙肝患者, 117 例乙肝无症状携带者) 和 150 例 HBV 感染自发清除者(对照组) , 对 HLA 基因 2 个位点和 UBE 基因 1 个位点进行测序分析, 比较 HBV 组与对照组 HLA 基因型频率和等位基因频率的差异。结果 ① HLA-DP rs9277535AA 型频率在 HBV 组中明显少于对照组($P = 0.023$), G 等位基因在两组间差异有统计学意义($P = 0.020$); HLA-C rs3130542GG 型和 A 等位基因在 HBV 组和对照组中差异有统计学意义($P < 0.001$); UBE2L3 rs4821116 基因型频率和等位基因频率在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$); ② rs9277535A 和 rs3130542G 构成了相对降低 HBV 感染风险的单倍型, rs9277535G 和 rs3130542A 构成了相对提高 HBV 感染风险的单倍型; ③ 维吾尔族人群 HLA 保护性等位基因频率高于汉族和藏族人群。结论 HLA-DP rs9277535、HLA-C rs3130542 多态性与新疆维吾尔族人群 HBV 感染后结局有关; HLA 保护性等位基因频率越高的人群, 其 HBV 感染后的自然清除率越高。

关键词 人类白细胞抗原; 乙型肝炎病毒; 维吾尔族; 基因多态性

中图分类号 R 512.62; R 394.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)07-1020-05

根据世界卫生组织统计, 目前全世界范围内有超过 20 亿人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) , 其中 4 亿为慢性乙型肝炎感染者, 每年约有 120 万人死于乙肝相关疾病^[1-2]。全基因组关联研究^[3]表明人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) 单核苷酸多态性与 HBV 感染结局相关, 在国内汉族人群的研究^[4]证实 HLA 基因多态性与 HBV 感染自发清除者密切相关。HBV 感染后的结局与

不同种族间的遗传差异和宿主因素有关^[5-6]。为弄清维吾尔族人群 HBV 感染后的不同结局是否与 HLA 基因多态性有关, 该研究选取新疆维吾尔族 HBV 持续感染者和 HBV 感染自然清除者共 395 例受试者, 对 HLA 以及 UBE 3 个位点进行测序分析, 探讨维吾尔族 HBV 感染后不同感染结局的遗传因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究共受试者均为新疆维吾尔族, 共 395 例(其中 128 例慢性乙肝患者及 117 例乙肝无症状携带者作为 HBV 组, 150 例 HBV 感染自发清除者作为对照组) , 受试者均来自 2012 年 7 月~2014 年 7 月在新疆维吾尔自治区人民医院肝病中心住院或门诊患者。其中 HBV 持续感染者要求血清乙肝表面抗原阳性(HBsAg+) 6 个月以上, 而乙肝表面抗体阴性(HBsAb-) , 影像学和实验室检测无肝硬化和肝脏肿瘤的症像, 纳入 HBV 组, 其中乙肝病毒核酸(HBV-DNA) 阳性且肝功能异常为慢性乙肝患者 128 例, 其余 117 例为 HBV 无症状携带者) 。HBV 感染自发清除者要求血清乙肝表面抗原阴性(HBsAg-) , 表面抗体(HBsAb) 和核心抗体(HBcAb) 阳性; 或乙肝表面抗体阳性(HBsAb+) 但无乙肝疫苗接种史, 均被纳入对照组。两组人群均排除甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒感染的患者或其他感染性疾病的患者, 及合并自身免疫性疾病、严重精神性疾病(如抑郁症) 、恶性肿瘤、甲状腺疾病患者、有吸毒或酗酒史的患者等。受试者均来自新疆维吾尔自治区, 无民族间遗传干扰(家族成员与其他民族人无通婚情况) 、连续两代及以上长期居住于新疆的维吾尔族人群, 均签署书面知情同意书, 该研究由新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准, 符合伦理审查标准, 符合赫尔辛基宣言。

1.2 研究方法 HLA-DP rs9277535、HLA-C rs3130542 和 UBE2L3 rs4821116 基因单核苷酸多态性被证实与 HBV 感染结局有关, 故选取上述 3 个 SNP 位点进入本实验。本研究采用病例对照研究, 采集受试者外周静脉血(抗凝) , 使用基因组 DNA

2015-03-17 接收

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院院内科研项目(编号: 20120115_20140132)

作者单位: ¹安徽医科大学新疆临床学院, ²新疆自治区人民医院感染科 乌鲁木齐 830001

作者简介: 刘 祥 男, 硕士研究生;
仲英娜, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhongyn2005@126.com

提取试剂盒(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司)提取DNA。PCR扩增各个基因位点,35 μl PCR反应体系:2×Taq PCR mix 25 μl,10 μmol/L上下游引物各1 μl,模板1 μl,超纯水补足至50 μl。所用试剂购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司。PCR反应条件:95 °C预变性5 min;94 °C变性30 s,56 °C退火30 s,72 °C延伸60 s,共35个循环;然后72 °C延伸10 min,最后4 °C保存。1%的琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物,判定PCR产物扩增出目的条带的质量。PCR产物由北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司测序。实验室数据(乙肝三系、HBV-DNA、肝功能等)由新疆自治区人民医院临床检验中心检测。

1.3 统计学处理 采用SPSS 13.0和SHEsis软件进行分析。Hardy-Weinberg平衡定律检验对每位点进行平衡性评价;满足正态分布的两组间均数比较采用t检验,非正态分布资料应用Mann-Whitney U-t检验;组间等位基因和基因型频率在HBV组和对照组中的分布差别使用 χ^2 检验或Fisher's精确检验;基因型和等位基因与疾病的关联强度用比值比(odd ratio, OR)和95%可信区间(95% CI)表示。单倍型分析用于确定所选定的SNP是否具有连锁不平衡,筛选比单个SNP关联性更强的单倍型。

2 结果

2.1 HBV组与对照组两组患者临床资料 HBV组包括慢乙肝组和HBV无症状携带者组,对照组为HBV病毒清除组;两组患者的性别($\chi^2=0.436, P=0.756$)、年龄($t=1.378, P=0.512$)及体重指数(body mass index,BMI)($t=2.654, P=0.227$)等一般资料差异无统计学意义。HBV组和对照组中男性患者比例均高于女性;两组受试者年龄的中位数

分别为37岁和35岁。乙肝e抗原(HBeAg)阳性受试者在HBV组占60.4%,高于阴性受试者。所有检测的多态性位点其基因型和等位基因频率在人群中分布符合Hardy-Weinberg平衡定律($P>0.05$)。见表1。

2.2 各位点基因型和等位基因频率在两组受试者中的分布及相关分析 HLA-DP rs9277535中AA型与非AA型在两组中有明显的差异($OR=0.52, 95\% CI: 0.29 \sim 0.92, P=0.023$);携带G等位基因可能增加HBV感染后持续感染的风险($OR=0.46, 95\% CI: 0.21 \sim 0.93, P=0.020$)。HLA-C rs3130542在两组中的差异最为明显,A等位基因频率在HBV组中占30.4%,明显高于对照组(13.3%),A等位基因可能增加HBV持续感染的风险($OR=1.48, 95\% CI: 1.24 \sim 1.77, P<0.001$);基因型频率同样差距明显($OR=2.24, 95\% CI: 1.52 \sim 4.26, P<0.001$)。UBE2L3 rs4821116其基因型和等位基因频率在两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 慢乙肝组和HBV无症状携带者组基因型频率、等位基因频率的比较 将HBV组分为慢乙肝组和HBV无症状携带者组进行分析,受测的3个位点在两组间的基因型和等位基因频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 单倍型分析 对于HBV自然清除有统计学意义的2个HLA位点进行配对连锁不平衡分析,结果显示rs9277535和rs3130542存在连锁不平衡,进行单倍体分析显示这2个位点组成的rs9277535A/rs3130542G单倍型相对降低HBV持续感染风险($\chi^2=6.251, P=0.018$),而rs9277535G/rs3130542A组成的单倍型则增加了HBV持续感染的风险($\chi^2=6.677, P=0.012$)。见表4。

表1 两组患者一般临床资料

项目	HBV组 (n=245)	慢乙肝组 (n=128)	HBV无症状携带者组 (n=117)	对照组 (n=150)	P值 (HBV组与对照组)
男性[n(%)]	182(74.3)	98(76.6)	84(71.8)	119(79.3)	0.765
年龄(岁,四分位距)	37(25~50)	37(25~48)	38(27~50)	35(24~46)	0.512
BMI(kg/m ² ,四分位距)	28.6(21.4~34.5)	27.5(21.4~31)	29.7(22.3~34.5)	27.8(22.6~32.8)	0.227
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	-	88.3±78.1	-	-	-
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	-	97±56.4	-	-	-
HBV-DNA(\lg_{10} IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	-	6.2±2.1	-	-	-
HBsAg+(n)	245	128	117	0	-
HBsAb+(n)	0	0	0	150	-
HBeAg+[n(%)]	148(60.4)	82(64.1)	66(56.4)	-	-
HBcAb+(n)	245	128	117	150	-

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶

表2 各位点基因型和等位基因频率在两组中的分布[n(%)]

SNPs	基因型	HBV 组	对照组	OR 值(95% CI)	χ^2 值	P 值
rs9277535	AA	135(58.8)	100(66.7)	1		
	AG + GG	110(41.2)	50(33.3)	0.52 (0.29 ~ 0.92)	5.163	0.023
	A	347(70.8)	235(78.3)	1		
	G	143(29.2)	65(21.7)	0.46 (0.21 ~ 0.93)	5.421	0.020
rs3130542	GG	142(58.0)	121(80.7)	1		
	AG + AA	103(42.0)	29(19.3)	2.24 (1.52 ~ 4.26)	21.561	<0.001
	G	341(69.6)	260(86.7)	1		
	A	149(30.4)	40(13.3)	1.48 (1.24 ~ 1.77)	52.741	<0.001
rs4821116	GG	160(65)	102(68)	1		
	AG + AA	85(35)	48(32)	1.118 (0.67 ~ 1.87)	0.302	0.528
	G	395(80.6)	244(81.3)	1		
	A	95(19.4)	56(18.7)	1.16 (0.89 ~ 1.38)	0.635	0.802

表3 各位点在慢乙肝和HBV无症状携带者
两组中的分布[n(%)]

SNPs	基因型	慢乙肝组	HBV无症状 携带者组	χ^2 值	P 值
rs9277535	AA	67(52.3)	68(58.1)		
	AG + GG	61(47.7)	49(41.9)	0.824	0.364
	A	177(69.1)	170(72.6)		
	G	79(30.9)	64(27.6)	0.728	0.393
rs3130542	GG	77(60.2)	65(55.6)		
	AG + AA	51(39.8)	52(44.4)	0.532	0.466
	G	188(73.3)	156(66.7)		
	A	68(26.7)	78(33.3)	2.679	0.102
rs4821116	GG	89(69.5)	71(60.7)		
	AG + AA	39(30.5)	46(39.3)	2.112	0.146
	G	212(82.8)	183(78.2)		
	A	44(17.2)	51(21.8)	1.660	0.198

表4 rs9277535 和 rs3130542 两位点的单倍体型关联分析

rs9277535	rs3130542	频率	χ^2 值	P 值
A	G	0.638	6.251	0.018
G	A	0.147	6.677	0.012
G	G	0.109	0.021	0.946
A	A	0.105	3.065	0.086

2.5 国内不同民族 HLA 等位基因频率比较 将维吾尔族 HLA 保护性基因频率与汉族以及藏族人群比较, 维吾尔族人群 rs9277535 保护性等位基因 A 频率高于藏族人群^[8] ($\chi^2 = 1.516$, $P = 0.029$) 和汉族人群^[4] ($\chi^2 = 2.233$, $P = 0.046$); rs3130542 维吾尔族人群保护性等位基因频率与汉族人群基本相当 ($\chi^2 = 0.127$, $P = 0.361$)。由此可见, 维吾尔族人群 HLA-DP rs9277535 保护性等位基因频率要高于汉族和藏族人群。见表5。

3 讨论

HLA-DP rs9277535G 等位基因最早被认为增加

表5 HLA 保护性等位基因在国内不同种族中的分布(%)

民族	HLA-DP rs9277535(A)		HLA-C rs3130542(G)	
	HBV 组	对照组	HBV 组	对照组
汉族	50.0	62.3	81.0	87.0
维吾尔族	70.8	78.3	69.6	86.7
藏族	44.4	52.5	-	-

了汉族人群 HBV 持续感染的风险, 而 A 等位基因有助于病毒的清除^[7]。研究显示上述 HLA 位点与新疆维吾尔族人群 HBV 感染后自发清除有关, 这是首次显示 rs3130542 位点多态性与新疆维吾尔族 HBV 感染自发清除有关, 其基因型频率和等位基因频率在 HBV 组和对照组间的差异较其他位点更为明显 ($P < 0.001$) 可能更适合于预测维吾尔族人群的 HBV 感染的预后。对上述位点进行连锁不平衡分析显示, rs9277535 与 rs3130542 存在显著的连锁不平衡关系, 构成了相对保护性单倍型 rs9277535A/rs3130542G 和相对危险性单倍型 rs9277535G/rs3130542A。日本学者最早发现 HLA-DQrs7453920 与 HBV 感染清除有关^[3]; 研究^[8]显示 rs3077、rs7453920 和 rs9277535 与中国藏族、维吾尔族等 HBV 感染自然清除有关。

HLA 基因多态性影响 HBV 感染预后的机制目前尚未明确, 研究^[9]显示正常肝组织中 HLA-DP 分子可表达信使 RNA(mRNA), 而 mRNA 在抗感染免疫过程中有重要作用, 携带 HLA-DP 风险等位基因 (rs9277535G) 会导致 HLA-DP 的 mRNA 水平表达下降, 从降低机体自发清除病毒的能力; 而 HLA-C 基因编码一类 I 型 HLA 分子, 肝细胞内 HLA-C 分子的表达增加会刺激细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTLs) 的攻击作用^[10]。这一机制也是 HBV 感染后病毒清除的一个关键部分^[11], HBV 感染自发清除者具有较为强烈的 CTLs 反应从而达到清除病毒

的作用^[12] 携带 rs3130542 A 等位基因的患者肝脏内 HLA-C 分子的表达较少 ,CTLs 反应相对较弱无法达到清除病毒的作用 ,导致 HBV 持续感染的风险增加^[13]。HLA 多态性在 HBV 感染自发清除中的作用机制仍是目前研究重点。

慢性乙肝的发病率在不同地区和人群中是不同的。中国西北地区的维吾尔族人群 HBsAg 阳性率大约为 4% ~ 5% ,居住在中国西南、中南以及东部的汉族人群阳性率高达 7% ,甚至超过 8%^[14]; 西南地区藏族人群大约为 5.8%^[15]。核心抗体的阳性率(表示 HBV 的暴露率) 在维吾尔族和汉族人群分别是 43.1% 、 44.2% 藏族人群的仅为 24.6% 。表明相比于藏族和汉族人群 ,维吾尔族人群 HBV 感染后发展为慢性感染者的概率低 ,其自发清除率高。推测 ,这一差异与不同人群遗传背景有关 ,维吾尔族人群相比汉族和藏族人群其 HBV 感染后自发清除方面有更为优势的遗传背景 ,本研究显示新疆维吾尔族人群 HLA 保护性基因频率要高于汉族和藏族人群 ,即其拥有高频率的保护性基因导致其 HBV 感染后的自发清除率也升高 ,这可能就是维吾尔族人群在 HBV 感染后的遗传背景优势所在。这些现象揭示了 HLA 基因多态性与 HBV 感染自然清除存在密切关联。

参考文献

- Liaw Y F , Chu C M. Hepatitis B virus infection [J]. Lancet 2009 , 373(9663) : 582 - 92.
- Beasley R P , Hwang L Y , Lin C C , et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan [J]. Lancet , 1981 , 2(8256) : 1129 - 33.
- Kamatani Y , Wattanapokayakit S , Ochi H , et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. [J] Nat Genet , 2009 , 41 (5) : 591 - 5.
- Hu Z , Liu Y , Zhai X , et al. New loci associated with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese [J]. Nature Genetics , 2013 , 45(12) : 1499 - 503.
- Ocama P , Opio C K , Lee W M. Hepatitis B virus infection: current status [J]. Am J Med , 2005 , 118(12) : 1413.
- Li J Z , Absher D M , Tang H , et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation [J]. Science , 2008 , 319(5866) : 1100 - 4.
- Guo X , Zhang Y , Li J , et al. Strong influence of human leukocyte antigen (HLA) -DP gene variants on development of persistent chronic hepatitis B virus carriers in the Han Chinese population [J]. Hepatology , 2011 , 53(2) : 422 - 8.
- Liao Y , Cai B , Li Y , et al. Association of HLA-DP/DQ , STAT4 and IL-28B variants with HBV viral clearance in Tibetans and Uygurs in China [J]. Liver Int , 2015 , 35(3) : 886 - 96.
- O 'brien T R , Kohaar I , Pfeiffer R M , et al. Risk alleles for chronic hepatitis B are associated with decreased mRNA expression of HLA-DPA1 and HLA-DPB1 in normal human liver [J]. Genes Immun , 2011 , 12(6) : 428 - 33.
- Ballardini G , Bianchi F B , Mirakian R , et al. HLA-A ,B ,C , HLA-D/DR and HLA-D/DQ expression on unfixed liver biopsy sections from patients with chronic liver disease [J]. Clin Exp Immunol , 1987 , 70(1) : 35 - 46.
- Zhang Y , Li S , Shan M , et al. Hepatitis B virus core antigen epitopes presented by HLA-A2 single-chain trimers induce functional epitope-specific CD8 + T-cell responses in HLA-A2.1/Kb transgenic mice [J]. Immunology , 2007 , 121(1) : 105 - 12.
- Chen W , Shi M , Shi F , et al. HBcAg-pulsed dendritic cell vaccine induces Th1 polarization and production of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. Hepatol Res , 2009 , 39(4) : 355 - 65.
- Montgomery S B , Sammeth M , Gutierrez-Arcelus M , et al. Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population [J]. Nature , 2010 , 464(7289) : 773 - 7.
- Yin J , Zhang H , He Y , et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 2010 , 19(3) : 777 - 86.
- Ji Z , Wang T , Shao Z , et al. A population-based study examining hepatitis B virus infection and immunization rates in Northwest China [J]. PLoS One , 2014 , 9(5) : e97474.

Association of human leukocyte antigen variants with hepatitis B virus infection in Uygurs population in China

Liu Xiang^{1,2} Liu Lan² , Zhao Qin² , et al

(¹The Affiliated Xinjiang Hospital of Anhui Medical University , ²People 's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region , Urumchi 830001)

Abstract **Objective** To invest the associations of human leukocyte antigen polymorphism with the HBV viral clearance in Uygur population of Xinjiang. **Methods** 245 Uygur HBV carriers(128 chronic HBV carriers and 117

α-硫辛酸对 H9c2 心肌细胞低氧及低氧/复氧损伤的保护作用及其机制探讨

操全霞, 丁旵东

摘要 目的 探讨 α -硫辛酸(α -LA)对H9c2心肌细胞低氧及低氧/复氧损伤的保护作用及其作用机制。方法 研究包括H9c2心肌细胞低氧实验和低氧/复氧实验两部分, 分成常氧组、低氧组或低氧/复氧组、LA组、乙醛脱氢酶抑制剂异黄酮苷(Daidzin)组(Daidzin组)、二甲亚砜(DMSO)溶剂对照组(DMSO组)。采用噻唑蓝(MTT)比色法检测心肌细胞存活率; 微量酶标法测定乳酸脱氢酶(LDH)活性; ELISA法检测心肌细胞乙醛脱氢酶2(ALDH2)活性; 硫代苯巴比妥酸法检测丙二醛(MDA)水平。结果 与常氧组比较, 低氧组及低氧/复氧组细胞存活率均下降($P < 0.01$), LDH活性及MDA含量均升高($P < 0.01$); 与低氧组或低氧/复氧组比较, LA组细胞存活率上升($P < 0.01$)、ALDH2活性增加($P < 0.05$)、LDH活性及MDA含量降低($P < 0.01$); LA组、Daidzin组、DMSO组3组比较, LA组与DMSO组间存活率、ALDH2、LDH、MDA比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); Daidzin组与LA组、DMSO组比较, 细胞存活率及ALDH2活性降低($P < 0.05$), LDH活性及MDA含量升高($P < 0.05$), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 α -LA可通过上调ALDH2活性并减少过氧化终产物形成, 最终减轻心肌细胞低氧

及低氧/复氧过程中的氧化损伤。

关键词 α -硫辛酸; 异黄酮苷; 乙醛脱氢酶; 心肌细胞; 低氧; 低氧/复氧

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)07-1024-05

随着生活水平的提高, 冠心病日渐成为威胁人类生命健康的主要疾病。冠状动脉粥样硬化引起血管管腔狭窄或阻塞是冠心病发生发展的主要机制, 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)开通严重病变的冠状动脉, 进行血运重建极大地缓解了冠心病心肌缺血症状及预后。但不适用于PCI或CABG手术的冠状动脉分支病变所致的心肌缺血, 以及“罪犯”血管开通后导致的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)^[1], 仍然是困扰临床工作者的现实问题, 如何进一步减少心肌缺血或IRI是目前临床研究关注的热点。研究^[2-5]表明, 自由基损伤在缺血及IRI的发病机制中起着关键性作用。Trevisan et al^[6]研究心血管病危险因素时发现, 心血管危险因子数量与氧化应激状态及抗氧化能力降低呈显著相关性。研究^[7-8]显示, 乙醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)能降低大鼠心肌低氧损伤引起的细胞凋

2015-03-17 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题计划(编号: 2010C058)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院综合内科, 合肥 230601

作者简介: 操全霞, 女, 硕士研究生;

丁旵东, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: dcdsunshine@sina.com

inactive carriers) and 150 Uygur controls (naturally cleared the HBV virus) were recruited. Three single nucleotide polymorphisms (SNP) were genotyped. **Results** ① The frequency of HLA-DP rs9277535AA type in HBV carriers group was significantly lower than controls ($P = 0.023$)。The frequency of A allele distribution in controls was significantly higher than in carriers ($P = 0.020$)。The frequency of HLA-C rs3130542GG type and A allele were different between HBV carriers and controls ($P < 0.001$)。The frequency of UBE2L3 rs4821116AA type and G allele were not significantly different between HBV carriers and controls ($P > 0.05$)。② We found that rs9277535 and rs3130542 were in linkage disequilibrium and the rs9277535A/rs3130542G type was a possible protective factor of HBV, while rs9277535G/rs3130542A type in the subjects was a relative risk. **Conclusion** HLA-DP rs9277535, HLA-C rs3130542 gene polymorphisms are associated with the outcomes of hepatitis B virus infection in Uygur population of Xinjiang in China. The more frequency of HLA protective alleles, the higher rate of HBV natural clearance.

Key words HLA; hepatitis B virus; uygur; gene polymorphisms