

HLA-DM 基因多态性与脊髓灰质炎疫苗诱导抗体应答的相关性

齐汝楠, 史磊, 刘舒媛, 李菁, 史荔

(中国医学科学院 & 北京协和医学院医学生物学研究所, 云南昆明 650118)

[摘要] 目的 探讨 HLA-DM 基因多态性与脊髓灰质炎疫苗诱导抗体应答的相关性。方法 选取 355 名 2~3 月龄广西壮族自治区的健康婴幼儿为研究对象, 采用 Sanger 测序法对 DMA 的外显子 3 和 DMB 的外显子 2/3 总共 10 个 SNPs 进行基因分型, 在等位基因、基因型和单倍型水平上分析 DMA 和 DMB 基因与脊髓灰质炎疫苗诱导抗体应答的相关性。结果 脊髓灰质炎疫苗诱导的 I 型抗体应答中, DMA*01:02、DMB*01:01、DMB*01:01/DMB*01:01 和 DMA*01:02-DMB*01:01 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组 ($P < 0.05$); 脊灰 II 型抗体应答中, DMA*01:02、DMA*01:02/DMA*01:02、DMB*01:01/DMB*01:01 和 DMA*01:02-DMB*01:01 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组 ($P < 0.05$)。结论 DMA*01:02 和 DMB*01:01 等位基因可能与脊髓灰质炎疫苗诱导的 I 型和 II 型抗体应答有关。

[关键词] HLA-DM; 基因多态性; 脊髓灰质炎疫苗; 抗体应答

[中图分类号] R394.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)01-0008-07

Correlation Analysis of HLA-DM Gene Polymorphisms with Polio Vaccine-induced Antibody Response

QI Runan, SHI Lei, LIU Shuyuan, LI Jing, SHI Li

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between HLA-DM gene polymorphism and antibody response induced by poliomyelitis vaccine. **Methods** 355 healthy infants aged 2 to 3 months in Guangxi Zhuang Autonomous Region were selected as the study objects, and 10 SNPs of DMA exon 3 and DMB exon 2/3 were genotyped by Sanger sequencing. The correlation between DMA and DMB genes and poliomyelitis vaccine-induced antibody response was analyzed at allele, genotype and haplotype levels. **Results** In the type I antibody response induced by polio vaccine, the frequencies of DMA*01:02, DMB*01:01, DMB*01:01/DMB*01:01 and DMA*01:02-DMB*01:01 were higher in the non-seroconversion group than in the seroconversion group ($P < 0.05$). In the polio type II antibody response, the frequencies of DMA*01:02, DMA*01:02/DMA*01:02, DMB*01:01/DMB*01:01 and DMA*01:02-DMB*01:01 were higher in the non-seroconversion group than in the seroconversion group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alleles DMA*01:02 and DMB*01:01 may be associated with type I and type II antibody responses induced by poliomyelitis vaccine.

[Key words] HLA-DM; Gene polymorphism; Polio vaccine; Antibody response

脊髓灰质炎是严重危害儿童健康的急性传染病, 接种脊髓灰质炎减毒活疫苗 (oral poliomyelitis vaccine, OPV) 和脊髓灰质炎灭活疫苗 (inactivated

poliomyelitis vaccine, IPV) 可以有效控制脊灰的传播, 但现有脊灰疫苗的保护效果很难达到 100%^[1]。受种者遗传背景是影响疫苗免疫效果的重要因素,

[收稿日期] 2023-09-26

[基金项目] 脊髓灰质炎系列疫苗研发及 sIPV/bOPV 联合序贯免疫研究基金资助项目 (2015ZX09101031)

[作者简介] 齐汝楠 (1997~), 女, 甘肃庆阳人, 在读硕士研究生, 主要从事免疫遗传学研究工作。

[通信作者] 史荔, E-mail: shili.imb@gmail.com

研究表明脊灰疫苗诱导抗体应答的遗传度为60%^[2]。接种脊灰疫苗后, 外源性抗原在内体溶酶体中被水解, HLA-DM 分子催化 II 类分子相关的恒定链多肽 (class II-associated invariant chain peptide, CLIP) 从 MHC II-CLIP 复合体中解离, 抗原肽与 MHC II 类分子结合后表达在专职性抗原呈递细胞 (antigen presenting cells, APC) 表面, 被 CD4⁺T 细胞的 TCR 识别^[3-5]。DM 分子是抗原被有效呈递的关键因素, 可稳定空载 MHC II 类分子构象阻止其发生变性失活, 促进高亲和力抗原肽的装载并保证 MHC II-抗原肽复合体在 APC 表面可较长时间的稳定表达^[6-8]。DM 分子由 DMA 和 DMB 基因编码组成, 研究表明 DM 与多种自身免疫性疾病和感染性疾病的发病风险有关^[9-11], 不同 DMA 和 DMB 等位基因组合编码的 DM 分子在功能活性上存在差异, 继而影响抗原肽在 APC 表面的呈现和对 CD4⁺T 细胞的激活^[12]。本研究将探讨 HLA-DM 基因多态性对脊灰疫苗诱导抗体应答的可能作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 355 名 2~3 月龄广西壮族自治区的健康婴

幼儿为研究对象, 所有个体均无脊髓灰质炎疫苗接种史及其他可能影响试验评估的情况, 由监护人签署知情同意书并通过广西伦理审查委员会的批准 (批准文号 GXIRB2017-0009-6)。受试者在 2 月龄和 3 月龄时分别接种 1 剂 IPV, 4 月龄接种 1 剂 bOPV, 免疫前和第 3 针免疫后第 28 天采集受试者静脉血, 提取外周血基因组 DNA, 检测血清中 I、II、III 型脊灰病毒中和抗体滴度。免疫前脊灰病毒中和抗体效价 < 1:8 且免疫后中和抗体效价 ≥ 1:8 或免疫前中和抗体效价 ≥ 1:8 且免疫后中和抗体效价 ≥ 4 倍增长的个体为抗体阳转组, 不符合抗体阳转组标准的个体为抗体非阳转组。

1.2 HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA 和 HLA-DOB 基因分型

根据世界卫生组织 HLA 命名委员会的命名原则, 采用 Sanger 测序法对 HLA-DMA 外显子 3 和 HLA-DMB 外显子 2/3 中的 10 个 SNPs 进行基因分型, 见表 1~2。扩增引物信息见表 3。扩增体系为 12.5 μL Takara PrimerSTAR Max DNA Polymerase(2×), 0.5 μL 正向引物(10 pmol/μL), 0.5 μL 反向引物(10 pmol/μL), 1.5 μL DNA 样本(20 ng/μL), 加入 ddH₂O 至总体积为 25 μL, 反应条件为 98 °C 预变性 2 min, 98 °C 变性 10 s、58 °C 退火 5 s, 共 30 个循环, 最后 72 °C 延伸 5 s。

表 1 HLA-DMA 基因分型 SNPs 位点信息

Tab. 1 HLA-DMA genotyping SNPs locus information

外显子区域	外显子3			
氨基酸编码位点	condon140	condon155	condon184	
SNPs	rs1063478	rs6926628	rs17214044	rs41555121
DMA*01:01	GTC	GGA	CGC	CGC
DMA*01:02	ATC	GGA	CGC	CGC
DMA*01:03	GTC	GCA	CAC	CAC
DMA*01:04	ATC	GGA	TGC	TGC

表 2 HLA-DMB 基因分型 SNPs 位点信息

Tab. 2 HLA-DMB genotyping SNPs locus information

外显子区域	外显子2				外显子3	
氨基酸编码位点	condon10	condon27	condon31	condon53	condon144	condon179
SNPs	rs17583782	rs41560814	rs17617333	rs17617321	rs2071555	rs1042337
DMB*01:01	ACC	TCC	GAT	AGC	GCG	ATT
DMB*01:02	ACC	TCC	GAT	AGC	GAG	ATT
DMB*01:03	ACC	TCC	GAT	AGC	GCG	ACT
DMB*01:04	ACC	TCC	GAT	AGC	GTG	ACT
DMB*01:05	ACC	TCC	GAT	AGC	GTG	ATT
DMB*01:06	ACC	TTC	GAT	AGC	GAG	ACT
DMB*01:07	GCC	TCC	GTT	AAC	GCG	ATT

表 3 引物序列及片段大小

Tab. 3 Primers sequence and fragment size

扩增片段	正向引物	反向引物	目的片段长度(bp)
DMA外显子3	5'-TCTCCCAAAGCCTGACCC-3'	5'-AGAAAGAAGCCTCCTCCC-3'	479
DMB外显子2	5'-ACATTGACCTGTTCTCCCTT-3'	5'-CTGCACTTCCTGGTAGCC-3'	358
DMB外显子3	5'-CGATCCACATCTCATTTTCTCTGC-3'	5'-CTATGCAGGGCCACCATCTG-3-3'	353

1.3 统计学处理

在 Pypop 0.7.0 软件中对分型结果进行哈迪-温伯格平衡(hardy-weinberg equilibrium, HWE)检验。采用 SHEsis 软件分析基因位点间的连锁不平衡, 构建 HLA-DMA-DMB 单倍型。应用 SPSS 23.0 中的卡方检验(χ^2)比较不同性别、民族、DM 各等位基因与基因型在抗体阳转组和非阳转组之间的分布, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本基本情况

纳入研究对象的 355 名婴幼儿由 196 名男性和 159 名女性组成, 其中 114 名是汉族, 241 名是壮族。各型抗体阳转组和非阳转组间的性别和民族分布, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 研究对象基本情况

Tab. 4 Basic information on research subjects

血清型	性别/民族	抗体阳转组		抗体非阳转组		χ^2	P
		频数	频率	频数	频率		
I	男	192	0.549	4	0.800	1.260	0.385
	女	158	0.451	1	0.200		
II	男	159	0.560	37	0.521	0.345	0.557
	女	125	0.440	34	0.479		
III	男	194	0.551	2	0.667	0.161	1.000
	女	158	0.449	1	0.333		
I	汉族	113	0.323	1	0.200	0.341	0.675
	壮族	237	0.677	4	0.800		
II	汉族	90	0.317	24	0.338	0.116	0.733
	壮族	194	0.683	47	0.662		
III	汉族	113	0.321	1	0.333	0.002	1.000
	壮族	239	0.679	2	0.667		

2.2 等位基因分析

DMA 和 DMB 基因频率分布均符合 HWE($P > 0.05$)。脊灰 I 型中 DMA*01:02 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.022$), DMB*01:01 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.021$)。脊灰 II 型中 DMA*01:02 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.014$), 见表 5。

2.3 基因型分析

脊灰 I 型中 DMB*01:01/DMB*01:01 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.020$)。脊灰 II 型中 DMA*01:02/DMA*01:02 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.001$), DMB*01:01/DMB*01:01 在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P =$

0.003), 见表 6。

2.4 单倍型分析

脊灰 I 型中 DMA*01:02-DMB*01:01 单倍型在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.017$)。脊灰 II 型中 DMA*01:02-DMB*01:01 单倍型在抗体非阳转组中的频率高于阳转组($P = 0.008$), 见表 7。

3 讨论

DMA 和 DMB 基因的多态性可能会改变 DM 异二聚体结构, 导致 DM 分子催化肽交换功能变化, 从而影响抗原肽的呈递^[12]。本研究发

表 5 DMA 和 DMB 各等位基因在抗体阳转组和非阳转组中的频率分布
 Tab. 5 Comparison of frequencies of alleles of DMA and DMB between two groups

基因	血清型	等位基因	抗体阳转组		抗体非阳转组		χ^2	P
			频数	频率	频数	频率		
DMA	I	DMA*01:01	493	0.704	4	0.400	4.347	0.074
		DMA*01:02	177	0.253	6	0.600	6.210	0.022*
		DMA*01:03	30	0.043	0	0.000	0.447	1.000
	II	DMA*01:01	406	0.715	91	0.641	2.958	0.085
		DMA*01:02	135	0.238	48	0.338	5.980	0.014*
		DMA*01:03	27	0.048	3	0.021	1.958	0.241
	III	DMA*01:01	493	0.700	4	0.667	0.032	1.000
		DMA*01:02	181	0.257	2	0.333	0.181	1.000
		DMA*01:03	30	0.043	0	0.000	0.267	1.000
DMB	I	DMB*01:01	347	0.496	9	0.900	6.446	0.021*
		DMB*01:02	129	0.184	1	0.100	0.468	0.699
		DMB*01:03	193	0.276	0	0.000	3.786	0.070
		DMB*01:05	4	0.006	0	0.000	0.057	1.000
		DMB*01:07	27	0.039	0	0.000	0.401	1.000
	II	DMB*01:01	275	0.484	81	0.570	3.382	0.066
		DMB*01:02	105	0.185	25	0.176	0.059	0.808
		DMB*01:03	160	0.282	33	0.232	1.395	0.238
		DMB*01:05	4	0.007	0	0.000	1.006	0.589
		DMB*01:07	24	0.042	3	0.021	1.386	0.328
	III	DMB*01:01	352	0.500	4	0.667	0.661	0.686
		DMB*01:02	129	0.183	1	0.167	0.011	1.000
		DMB*01:03	192	0.273	1	0.167	0.338	0.687
		DMB*01:05	4	0.006	0	0.000	0.034	1.000
		DMB*01:07	27	0.038	0	0.000	0.239	1.000

* $P < 0.05$ 。

DMA*01:02 和 DMB*01:01 在脊灰 II 型抗体非阳转组中的等位基因频率高于阳转组。其他研究中, DMA*01:02 和 DMB*01:01 在 I 型糖尿病患者中的频率低于对照组^[13], DMA*01:02 与银屑病发病风险相关^[10], 类风湿性关节炎患者中 DMA*01:02 的频率高于健康对照组^[11], DMA*01:03、DMA*01:04 和 DMB*01:02 在系统性红斑狼疮患病风险相关^[14], DMA*01:01 和 DMB*01:01 在尖锐湿疣患者中的频率较高, 而健康对照者中 DMA*01:02 的频率较高^[15]。相比于优势等位基因 DMA*01:01, DMA*01:02 的 rs1063478 位点碱基发生 G→A 变异, 导致 DMA 第 140 位氨基酸由谷氨酰胺突变为异亮氨酸, DMA*01:03 的 rs6926628 位点碱基发生 A→C 变异, 导致 DMA 第 155 位氨基酸由甘氨酸突变为丙氨酸, 在 rs41555121 位点 G→A 变异影响下, DMA*01:03 等位基因的第 184 位氨基酸由精氨酸突变为组氨酸, 此位点直接影响

DM 分子与 DR 分子结合^[16]。HLA-DMA 多态性影响 DM 分子的结构稳定性和肽交换催化活性, Miguel Álvaro-Benito 等^[17]发现, 与单倍型 DMA*01:01-DMB*01:01 相比, DMA*01:03-DMB*01:01 的热稳定性下降且肽交换催化速率降低。之后该研究团队比较了 DMA*01:01-DMB*01:01 和 DMA*01:03-DMB*01:07, 发现 HLA-DM 单倍型具有特定的细胞功能, 并差异性地影响 T 细胞的激活, 与前者相比, DMA*01:03-DMB*01:07 单倍型存在时的 T 细胞活性大幅增强, 同时观察到在 HLA-DR 和 HLA-DM 表达水平相同的条件下, DM 同种异型影响着形成免疫肽组的特异性组成^[12]。在本研究中, 未发现到 DM 基因多态性与抗体水平存在相关性, 推测可能是单独的 DM 基因突变对 T 细胞活化和浆细胞分泌抗体的影响较为局限。其他疫苗诱导抗体反应的研究发现, DMA*01:02-DMB*01:01 和 DMA*01:03-DMB*01:07 单倍型与

表 6 DMA 和 DMB 各基因型在抗体阳转组和非阳转组中的频率分布
 Tab. 6 Comparison of frequencies of genotypes of DMA and DMB between two groups

基因	血清型	基因型	抗体阳转组		抗体非阳转组		χ^2	<i>P</i>
			频数	频率	频数	频率		
DMA	I	DMA*01:01/DMA*01:01	174	0.497	0	0.000	4.875	0.061
		DMA*01:01/DMA*01:02	123	0.351	4	0.800	4.317	0.057
		DMA*01:01/DMA*01:03	22	0.063	0	0.000	0.335	1.000
		DMA*01:02/DMA*01:02	23	0.066	1	0.200	1.410	0.297
		DMA*01:02/DMA*01:03	8	0.023	0	0.000	0.117	1.000
	II	DMA*01:01/DMA*01:01	142	0.500	32	0.451	0.552	0.457
		DMA*01:01/DMA*01:02	102	0.359	25	0.352	0.012	0.912
		DMA*01:01/DMA*01:03	20	0.070	2	0.028	1.744	0.272
		DMA*01:02/DMA*01:02	13	0.046	11	0.155	10.736	0.001*
		DMA*01:02/DMA*01:03	7	0.025	1	0.014	0.288	0.703
	III	DMA*01:01/DMA*01:01	173	0.491	1	0.333	0.298	1.000
		DMA*01:01/DMA*01:02	125	0.355	2	0.667	1.257	0.555
		DMA*01:01/DMA*01:03	22	0.063	0	0.000	0.200	1.000
		DMA*01:02/DMA*01:02	24	0.068	0	0.000	0.219	1.000
		DMA*01:02/DMA*01:03	8	0.023	0	0.000	0.070	1.000
DMB	I	DMB*01:01/DMB*01:01	92	0.263	4	0.800	7.209	0.020*
		DMB*01:01/DMB*01:02	57	0.163	1	0.200	0.050	1.000
		DMB*01:01/DMB*01:03	93	0.266	0	0.000	1.800	0.332
		DMB*01:01/DMB*01:07	11	0.031	0	0.000	0.162	1.000
		DMB*01:02/DMB*01:02	14	0.040	0	0.000	0.208	1.000
		DMB*01:02/DMB*01:03	35	0.100	0	0.000	0.555	1.000
		DMB*01:02/DMB*01:07	7	0.020	0	0.000	0.102	1.000
		DMB*01:03/DMB*01:03	28	0.080	0	0.000	0.434	1.000
		DMB*01:03/DMB*01:07	9	0.026	0	0.000	0.132	1.000
	II	DMB*01:01/DMB*01:01	67	0.236	29	0.408	8.570	0.003*
		DMB*01:01/DMB*01:02	51	0.180	7	0.099	2.725	0.099
		DMB*01:01/DMB*01:03	78	0.275	15	0.211	1.180	0.277
		DMB*01:01/DMB*01:07	10	0.035	1	0.014	0.844	0.476
		DMB*01:02/DMB*01:02	10	0.035	4	0.056	0.669	0.492
		DMB*01:02/DMB*01:03	27	0.095	8	0.113	0.198	0.656
		DMB*01:02/DMB*01:07	5	0.018	2	0.028	0.328	0.631
		DMB*01:03/DMB*01:03	23	0.081	5	0.070	0.087	0.768
		DMB*01:03/DMB*01:07	9	0.032	0	0.000	2.309	0.214
	III	DMB*01:01/DMB*01:01	94	0.267	2	0.667	2.408	0.179
		DMB*01:01/DMB*01:02	58	0.165	0	0.000	0.591	1.000
		DMB*01:01/DMB*01:03	93	0.264	0	0.000	1.074	0.570
DMB*01:01/DMB*01:07		11	0.031	0	0.000	0.097	1.000	
DMB*01:02/DMB*01:02		14	0.040	0	0.000	0.124	1.000	
DMB*01:02/DMB*01:03		34	0.097	1	0.333	1.876	0.268	
		DMB*01:02/DMB*01:07	7	0.020	0	0.000	0.061	1.000
		DMB*01:03/DMB*01:03	28	0.080	0	0.000	0.259	1.000
		DMB*01:03/DMB*01:07	9	0.026	0	0.000	0.079	1.000

**P* < 0.05。

表 7 DMA-DMB 单倍型在抗体阳转组和非阳转组中的频率分布
Tab. 7 Comparison of frequencies of genotypes of DMA and DMB between two groups

血清型	单倍型	抗体阳转组		抗体非阳转组		χ^2	P
		频数	频率	频数	频率		
I	DMA*01:01-DMB*01:01	172	0.245	3	0.300	0.156	0.714
	DMA*01:01-DMB*01:02	125	0.178	1	0.100	0.416	1.000
	DMA*01:01-DMB*01:03	193	0.275	0	0.000	3.786	0.069
	DMA*01:02-DMB*01:01	169	0.241	6	0.600	6.825	0.017*
	DMA*01:03-DMB*01:07	24	0.034	0	0.000	0.354	0.999
II	DMA*01:01-DMB*01:01	141	0.248	34	0.239	0.047	0.827
	DMA*01:01-DMB*01:02	102	0.179	24	0.169	0.086	0.768
	DMA*01:01-DMB*01:03	160	0.281	33	0.232	1.394	0.237
	DMA*01:02-DMB*01:01	128	0.225	47	0.330	6.825	0.008*
	DMA*01:03-DMB*01:07	21	0.036	3	0.021	0.873	0.444
III	DMA*01:01-DMB*01:01	173	0.245	2	0.333	0.245	0.639
	DMA*01:01-DMB*01:02	125	0.177	1	0.166	0.004	0.999
	DMA*01:01-DMB*01:03	192	0.272	1	0.166	0.338	0.999
	DMA*01:02-DMB*01:01	173	0.245	2	0.333	0.245	0.639
	DMA*01:03-DMB*01:07	24	0.034	0	0.000	0.211	0.999

* $P < 0.05$ 。

乙脑疫苗抗体非阳转组有关^[18]。

综上所述, 本研究表明 HLA-DM 基因的多态性与脊髓灰质炎疫苗诱导抗体应答存在相关性, 尤其是 DMA*01:02 和 DMB*01:01 在脊髓 I 型和 II 型抗体应答阳转组和非阳转组中的差异分布可作进一步的探究。接下来可纳入更多的研究群体进行讨论, 进一步分析 HLA II 类抗原呈递基因多态性与疫苗诱导抗体反应之间的关联, 探讨在其他疫苗和群体中 DM 基因多态性影响抗体的变化方向, 为新兴疫苗的研发设计提供参考。

[参考文献]

- [1] 傅宇婷, 黄腾, 英志芳, 等. 脊髓灰质炎免疫策略调整进程中不同免疫程序接种效果的比较[J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32(7): 786-793.
- [2] Newport M J. The genetic regulation of infant immune responses to vaccination[J]. *Front Immunol*, 2015, 6(2): 18.
- [3] Santambrogio L. Molecular determinants regulating the plasticity of the MHC class II immunopeptidome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(16): 878271.
- [4] Bischof F, Wienhold W, Wirblich C, et al. Specific treatment of autoimmunity with recombinant invariant chains in which CLIP is replaced by self-epitopes[J]. *PNAS*, 2001, 98(21): 12168-12173.
- [5] Alfonso C, Karlsson L. Nonclassical MHC class II molecules[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18(1): 113-142.
- [6] Ferrante A, Gorski J. Cutting edge: HLA-DM-mediated peptide exchange functions normally on MHC class II-peptide complexes that have been weakened by elimination of a conserved hydrogen bond[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1153-1158.
- [7] Clement C C, Becerra A, Yin L, et al. The dendritic cell major histocompatibility complex II (MHC II) peptidome derives from a variety of processing pathways and includes peptides with a broad spectrum of HLA-DM sensitivity[J]. *JBC*, 2016, 291(11): 5576-5595.
- [8] Green J M, Pierce S K. Class II antigen processing compartments and the function of HLA-DM[J]. *Int Rev Immunol*, 1996, 13(3): 209-219.
- [9] Siegmund T, Donner H, Braun J, et al. HLA-DMA and HLA-DMB alleles in German patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Tissue Antigens*, 2010, 54(3): 291-294.
- [10] Pyo C W, Hur S S, Kim Y K, et al. Association of TAP and HLA-DM genes with psoriasis in Koreans[J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(4): 616-622.

- [11] Toussiro E, Sauvageot C, Chabod J, et al. The association of HLA-DM genes with rheumatoid arthritis in Eastern France[J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(3): 303-308.
- [12] Lvaro-Benito M, Morrison E, Ebner F, et al. Distinct editing functions of natural HLA-DM allotypes impact antigen presentation and CD4+ T cell activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(2): 133-142.
- [13] 桑艳梅, 颜纯, 朱逞, 等. HLA-DQA1、DMA、DMB基因与1型糖尿病的关联性研究[J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(5): 532-535.
- [14] Morel J, Simoes C S, Avinens O, et al. Polymorphism of HLA-DMA and DMB alleles in patients with systemic lupus erythematosus.[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(7): 1485-1490.
- [15] 杨文林, 杨健, 陈盛强, 等. 尖锐湿疣患者HLA-DM基因多态性研究[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(7): 1014-1016, 1026.
- [16] Moss D S, Davies M N, Lamikanra A, et al. Identification of the HLA-DM/HLA-DR interface[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(4): 1063-1070.
- [17] Álvaro-Benito M, Wieczorek M, Sticht J, et al. HLA-DMA polymorphisms differentially affect MHC class II peptide loading[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 803-816.
- [18] 陈珺. HLA II类基因系统在乙脑灭活疫苗诱导的抗体应答及HCV慢性感染中的作用初探[D]. 北京: 北京协和医学院硕士学位论文, 2019.

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部