

# 皖南地区 HLA-Brs34933313 基因多态性与肾综合征出血热的相关性分析

刘 淦<sup>1</sup>,胡婷婷<sup>1</sup>,陶东东<sup>1</sup>,柳发虎<sup>2</sup>,杨进孙<sup>3</sup>,孙恩涛<sup>1</sup>

**摘要:**目的 探讨皖南地区汉族人群 HLA-B 基因单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) rs34933313 与肾综合征出血热 (Hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 的相关性。方法 采集 HFRS 患者 14 例(病例组)和健康组 50 例(对照组)新鲜血样,提取基因组 DNA,通过等位基因特异引物-聚合酶链反应(ASP-PCR)对 HLA-B 基因位点分型,应用 SPSS22.0 统计分析其等位基因及基因型两组间的差异。结果 HLA-B 基因 rs34933313 位点受试人群分布符合哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg, H-W)遗传平衡,两组等位基因 G、C( $\chi^2=4.38, OR=2.45, P=0.04$ ) 和基因型 GG、GC、CC ( $\chi^2=6.47, P=0.04$ ) 频率分布差异均有统计学意义;病例组中 C 等位基因的分布频率高于 G 等位基因,且携带 C 等位基因罹患 HFRS 的概率是 G 等位基因的 2.45 倍;亚组分析发现 HLA-B 基因 rs34933313 位点在显性遗传模型下 ( $\chi^2=6.45, P=0.01, OR=10.21, 95\%CI=1.24 \sim 84.18$ ) 与 HFRS 发病风险具有相关。结论 皖南地区汉族人群 HLA-B 基因 rs34933313 位点与 HFRS 发病风险存在相关性,且携带 C 等位基因者会提高 HFRS 的发生风险。

**关键词:**肾综合征出血热;人类白细胞抗原;易感性;单核苷酸多态性

中图分类号:R373.3<sup>+</sup> 2 文献标识码:A 文章编号:1002-2694(2020)04-0267-05

## Association between HLA-B rs3493313 gene polymorphism and hemorrhagic fever with renal syndrome in southern Anhui Province

LIU Gan<sup>1</sup>, HU Ting-ting<sup>1</sup>, TAO Dong-dong<sup>1</sup>, LIU Fa-hu<sup>2</sup>, YANG Jin-sun<sup>3</sup>, SUN En-tao<sup>1</sup>

(1. School of Laboratory Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China;

3. Department of Infectious Diseases, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

**Abstract:** To investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNP) rs34933313 and Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Han population of Southern Anhui Province. In this experiment, fresh blood samples from 14 HFRS patients (Case group) and 50 healthy patients (Control group) were collected and genomic DNA were extracted. HLA-B loci were classified by allele-specific primers polymerase chain reaction (ASP-PCR). The differences in alleles and genotypes between the two groups were in accordance with controlled by SPSS 22.0. The results showed that the distribution of rs34933313 of HLA-B gene in the groups was flowing Hardy Weinberg (H-W) genetic balance, and the differences of allele G, C ( $\chi^2=4.38, OR=2.45, P=0.04$ ) and genotype GG, GC, CC ( $\chi^2=6.47, P=0.04$ ) frequency distribution between the two groups were statistically significant. The distribution frequency of C allele in the case group was higher than that of G allele, and the probability of HFRS with C allele was G allele. The results of subgroup analysis showed that the rs34933313 locus of HLA-B gene was associated with the risk of HFRS in the dominant genetic model ( $\chi^2=6.45, P=0.01, OR=10.21, 95\%CI=1.24 \sim 84.18$ ). It is suggested that the rs34933313 locus of HLA-B gene is related to the risk of HFRS in the Han population of Southern Anhui Province, and the risk of HFRS will be increased in C allele.

国家自然科学基金项目(No.31870352);皖南医学院 2019 年青年卓越人才资助项目(No. Wyqnyx201902);皖南医学院大学生科研基金项目(No. WK2019S19);安徽省省级大学生创新创业项目(No. 201810368140)联合资助

通讯作者:孙恩涛,Email:asdentao@126.com;

ORCID:0000-0003-4771-0301;

杨进孙,Email:yangjinsun999999@163.com;

ORCID:0000-0001-6604-3087

作者单位:1.皖南医学院检验学院,芜湖 241002;

2.皖南医学院弋矶山医院检验科,芜湖 241001;

3.皖南医学院弋矶山医院感染性疾病科,芜湖 241001

**Keywords:**hemorrhagic fever with renal syndrome; HLA; susceptibility; single nucleotide polymorphism

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31870352); The Youth Talent Support of Wannan Medical College (No. Wyqnyx201902); Research Fund for College Students of Wannan Medical College (No. wk2019s19); Innovation and Entrepreneurship Training Project for College Students in Anhui Province (No. 201810368140)

Corresponding author: Sun En-tao, Email: asdentao@126.com; Yang Jin-sun, Email: yangjinsun999999@163.com

肾综合征出血热(Hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)是人兽共患传染性疾病,由汉坦病毒属(Hanta-viruses)各型病毒感染引起,主要是鼠类等啮齿动物通过排泄物、直接接触人体等途径传播致病<sup>[1-2]</sup>。在中国,HFRS是严重的公共卫生问题,每年发病人数约占据全球90%的比例,我国陕西、河北及山东地区等都是肾综合征出血热的多发疫区<sup>[3-6]</sup>。人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)基因复合体位于人类第6号染色体,经典HLA-I基因具有高度多态性,亦是参与机体免疫的候选基因组之一,通过抗原肽呈递CD8<sup>+</sup>T细胞参与免疫反应,在免疫识别病原体感染的细胞的基础上,诱导表位与宿主免疫系统之间的各种相互作用<sup>[7-8]</sup>。传染性和炎性疾病已在HLA中显示出很强的遗传关联,有研究表明,HFRS是由环境因素和遗传因素相互作用产生,且具有明显的遗传倾向,HLA基因与HFRS发病风险的关系在国内已有报道<sup>[9-10]</sup>。因此,研究疾病的同时还应需要考虑宿主HLA的遗传背景。

单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNP)通常是最常见的基因组变异,目前已成为研究基因组区域遗传的理想选择,通过DNA中的遗传信息被转录为RNA,然后翻译为蛋白质负责确定人类之间的差异,SNP可分析基因型和表型信息之间的关系,因此遗传多态性间接影响免疫等生理活动<sup>[11]</sup>。李琦等<sup>[12]</sup>筛查河北省HFRS患者HLA功能性基因位点,采用病例对照方法分析HLA基因位点多态性,发现HLA-B基因rs34933313位点更易感染HFRS,但选择人群分布具有差异。本实验在此基础上,首次探讨HLA-B基因位点与皖南地区HFRS的关联,提供HFRS发病机制的科学依据,为临床前期筛查提供指导方向。

## 1 材料与方法

**1.1 材料收集** 两组人群均来源于2018年9月1日至2019年9月1日安徽芜湖弋矶山医院。病例组:患者均根据国家统一标准诊断为肾综合征出血热<sup>[11]</sup>,其中男性12例、女性2例,年龄在27~74岁范围内,平均年龄(48.86±16.30)岁,且均为汉族人群。对照组:根据年龄、性别、职业等基线资料,从医

院体检中心随机抽取不患目标疾病的人群作为健康对照,随机选取50名汉族地区正常人(无肾综合征出血热发病史、或接种相关疫苗),且各生化成分及各细胞含量均处于正常范围,其中男25例、女25例,年龄在27~74岁范围内,平均年龄(48.82±10.23)岁,且均为汉族人群,两组人群资料经皖南医学院附属弋矶山医院伦理委员会批准收集。两组各留取新鲜抗凝血24 h内操作,或置于-80℃冰箱内冰冻保存后续操作。

**1.2 试剂与设备** 肾综合征出血热汉坦病毒IgG抗体(HV-IgG)ELISA定性检测试剂盒(南京帕尔斯生物科技有限公司),Epoch酶标仪(美国Bitek),小型磁力架(上海生工),磁珠法基因组血液DNA抽提试剂盒(上海生工),Taq多聚酶(上海生工),离心机(Eppendorf 5430/R),PCR仪(Eppendorf)EPS-100核酸电泳仪Power Supply(上海天能Tanon)、通用型化学发光、荧光和可见光成像系统FluorChem FC3(美国Protein Simple公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 DNA提取** 将采集的血液样本实验前进行ELISA试剂检测,以保证所得样本准确性,确诊后的样本留作DNA提取,采用磁珠法基因组DNA抽提试剂盒法提取白细胞基因组DNA,置于-20℃冰箱储存备用。

**1.3.2 引物的设计与合成** 参照李琦等<sup>[12]</sup>针对HLA-B基因rs34933313位点的特异性碱基序列。引物:上游引物F1(5'-CACAGTGCAGCTCACT-CAGC-3')、上游引物F2(5'-CACAGTGCAGCT-CACTCAGG-3')和下游通用引物RP(5'-TGGTG-GTCTACCCTTGGGA-3')。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

**1.3.3 PCR扩增分型** 采用ASP-PCR技术扩增HLA-B基因rs34933313位点的186 bp片段。反应体系为:基因组DNA3.5 μL,Taq酶0.4 μL(5 U/μL),dNTP0.1 μL(10 mmol/L),5×buffer(含Mg<sup>2+</sup>)4 μL,上下游引物各1 μL(10 μmol/L),无酶ddH<sub>2</sub>O 10 μL。反应条件为:预变性94℃2 min;94℃变性30 s,59℃退火30 s,72℃延伸30 s,循环35次;72℃延伸7 min。

**1.3.4 PCR扩增结果检测** 取5.0 μL PCR扩增产

物,在电压 100 V,35 min 下用 1% 的琼脂糖凝胶电泳,在紫外灯下记录结果。

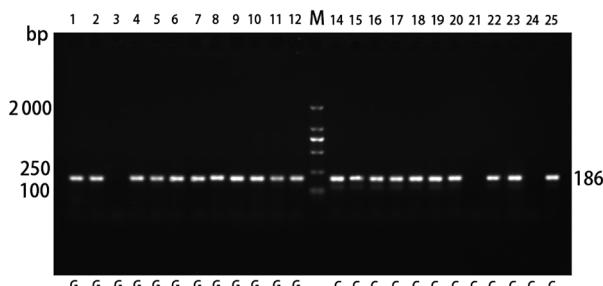
**1.3.5 电泳结果判断** 若 F1 扩增出来,而引物 F2 没有,则此位点的等位基因 W/W 为纯合子。若 F2 扩增出来,而引物 F1 没有,则此位点的等位基因 M/M 为纯合子。若两个引物 F1、F2 都扩增出条带,则此位点的等位基因 W/M 为杂合子。

**1.3.6 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,进行哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg, H-W)遗传平衡检验,判断所选人群是否具有代表性。两组基因分布差异采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验比较计数资料,使用 logistic 回归模型和 95% 可信区间(CI)评估两组数据的危险度(OR),并建立加性、隐性和显性遗传模式,所有统计过程均使用双侧检验,以  $\alpha=0.05$  作为检验水准。

## 2 结 果

**2.1 ELISA 试验** ELISA 试验检测患者组样本均为阳性,对照组样本均为阴性,检测后样本进行 DNA 提取。

**2.2 基因位点分型** 基因组 DNA 电泳出现的条带清晰,完整且无缺损,长度均超过 2 000 bp。将其用于 HLA-B 基因 rs34933313 位点分型,规定从左向右开始计数条带泳道,起始为第 1 道,共 25 道电泳。



注:第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 路径是 G 等位基因特异性引物 PCR 的结果;第 14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 路径是 C 等位基因特异性引物 PCR 的结果;第 1 和 14、2 和 15、3 和 16、4 和 17、5 和 18、6 和 19、7 和 20、8 和 21、9 和 22、10 和 23、11 和 24、12 和 25 为同一基因样本;DNA 标志物:2 000 bp Marker。

图 1 HLA-B 基因 rs34933313 分型引物的电泳 PCR 产物

Fig.1 Electrophoretic PCR products of HLA-B gene rs34933313 typing primers

## 2.3 数据分析

**2.3.1 哈德温伯格平衡检验** HLA-B 基因 rs34933313 位点的等位基因为 G/C 两种形式,野生型为 G、变异型为 C,则可分为 GG、CG、CC 3 种基

因型。利用哈德温伯格平衡定律 HLA-B rs34933313 位点的对照组观察人群检验,此位点实际人群分布基因型频率与预期人群分布频率比较,差异无统计学意义,表明对照组研究样本均都具有群体代表性,见表 1。

表 1 对照人群分布哈德温伯格平衡检验

Tab.1 Hadwinberg equilibrium test among  
Distribution of control population

| 对照人群<br>分布 | SNP        |            |            | $\chi^2$ 值 | P 值 |
|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
|            | GG<br>n(%) | CG<br>n(%) | CC<br>n(%) |            |     |
| 实际分布       | 22(44.00)  | 24(48.00)  | 4(8.00)    | 0.22       | 0.9 |
| 预期分布       | 23(46.00)  | 22(44.00)  | 5(10.00)   |            |     |

**2.3.2 HLA-B rs34933313 位点与肾综合征出血热易感性分析** 经过 Hardy-Weinberg 平衡检验 HLA-B rs34933313 满足遗传平衡、具有群体代表性,得出等位基因频率在病例组和对照组中的差异有统计学意义( $\chi^2=4.38, P<0.05$ ),显示携带 C 等位基因可增加 HFRS 发病风险( $OR=2.45, P<0.05$ )。HLA-B 基因 SNP rs34933313 的基因型频率在病例组和对照组之间分布差异具有统计学意义( $\chi^2=6.47, P<0.05$ )(见表 2、3)。

表 2 HLA-B 基因 rs34933313 位点等位基因频率分布[例(%)]

Tab.2 Allele frequency distribution of HLA-B rs34933313 [cases (%)]

| 组别       | 等位基因      |           | $\chi^2$ 值 | P 值  | OR   |
|----------|-----------|-----------|------------|------|------|
|          | G         | C         |            |      |      |
| 病例组 n(%) | 13(46.43) | 15(53.57) | 4.38       | 0.04 | 2.45 |
| 对照组 n(%) | 68(68.00) | 32(32.00) |            |      |      |

表 3 HLA-B 基因 rs34933313 位点基因型频率分布[例(%)]

Tab.3 Genotype frequency distribution of HLA-B rs34933313 locus [cases (%)]

| 组别       | 基因型       |           |          | $\chi^2$ 值 | P 值  |
|----------|-----------|-----------|----------|------------|------|
|          | GG        | GC        | CC       |            |      |
| 病例组 n(%) | 1(7.14)   | 11(78.57) | 2(14.29) | 6.47       | 0.04 |
| 对照组 n(%) | 22(48.00) | 24(8.00)  | 4(11.00) |            |      |

**2.3.3 不同遗传模型 HLA-B 基因 rs34933313 位点比较** 对上述基因趋势  $P<0.05$  的 SNP 位点作

进一步分析。从遗传模型分析(表4):加性模型:GG Vs CC、隐性模型:CC Vs GG+GC,显性模型:CC+GC Vs GG。HLA-B基因rs34933313位点基因型的加性模型(GG Vs CC)的OR值是11.00(95%CI=0.80~152.04),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

0.05);隐性模型(CC Vs GG+GC)的OR值是1.91(95%CI=0.31~11.74),差异无统计学意义( $P>0.05$ );显性模型(CC+GC Vs GG)的OR值是10.21(95%CI=1.24~84.18),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表4 HLA-B rs34933313位点基因型在不同遗传模型下的比较  
Tab.4 Comparison of HLA-B rs34933313 genotypes in different genetic models

| 遗传模型 | 基因型   | 病例组<br><i>n</i> (%) | 对照组<br><i>n</i> (%) | OR值   | 95%CI       | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值        |
|------|-------|---------------------|---------------------|-------|-------------|------------|-------------------|
| 加性模型 | CC    | 2(66.67)            | 4(15.38)            | 11.00 | 0.80~152.04 | —          | 0.10 <sup>①</sup> |
|      | GG    | 1(33.33)            | 22(84.62)           | 1     | —           |            |                   |
| 隐性模型 | CC    | 2(14.29)            | 4(8.00)             | 1.92  | 0.31~11.74  | 0.04       | 0.85 <sup>②</sup> |
|      | GC+GG | 12(85.71)           | 46(92.00)           | 1     | —           |            |                   |
| 显性模型 | CC+GC | 13(92.86)           | 28(56.00)           | 10.21 | 1.24~84.18  | 6.45       | 0.01              |
|      | GG    | 1(7.14)             | 22(44.00)           | 1     | —           |            |                   |

①Fisher 精确概率法,②连续校正卡方检验

### 3 讨 论

HFRS是一种人兽共患性传染病,临床特征是发热、低血压休克、充血出血,随着时间的推移会严重损害肾脏等<sup>[13]</sup>。基因与环境因素共同作用和调控导致HFRS发生,其潜在机制亦与免疫反应有关<sup>[14]</sup>。研究发现免疫因子的释放可影响炎症期间细胞因子含量调节,影响汉坦病毒感染,另外HFRS诱发与宿主基因差异有关,提示应重视寄生宿主发病风险的本质<sup>[15]</sup>。单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNP)是基因分型的常用方法,全外显子测序(Whole Exon Sequencing, WES)的应用可筛查突变基因位点,有助于更多传染性疾病遗传因素的研究<sup>[16-17]</sup>。

HLA基因多态性与HFRS发病风险关联多有报道,显示出两者之间有紧密联系。秦娜琳等<sup>[18]</sup>发现HLA-A\*3101、HLA-B\*5801、HLA-DRB1\*1602基因位点可增加发病风险,HLA-B\*4001作为保护因素,但基因型携带的患者数量较少。CTL在HFRS过程发挥重要作用,保护性基因的表达产物介导CTL具有较强效应能力,抵抗疾病发生,反之易感性基因表达蛋白使抗原提呈不足等,使CTL功能减退或消失,导致免疫功能损伤使疾病易感<sup>[19]</sup>。HLA基因多态性与HFRS的易发风险及病程严重度有关,深入对HLA基因位点及单倍型的关系研究可协助临床早期筛查及诊断<sup>[20]</sup>。通过对汉坦病毒(Hantavirus, HTNV)感染下的不同临床病程HFRS患者分析,发现HFRS严重临床进程

与患者所携带的HLA-B\*46基因位点、单倍型HLA-B\*46-DRB1\*09和HLA-B\*51-DRB1\*09有关,同时患有轻度临床进程的患者中HLA-DRB1\*12等位基因出现频率较高,提示此位点可能是保护因素,说明了HLA基因与HFRS的易感性有显著相关性,为往后HLA基因多态性对HFRS研究开展提供新的理论方向<sup>[21-22]</sup>。

本研究结果显示HLA-B基因rs34933313位点病例组GC基因型频率明显高于对照组,提示HLA-B基因rs34933313位点GC基因型可能与HFRS相关。病例组C等位基因频率明显高于对照组,且携带C等位基因罹患HFRS的概率是G等位基因的2.45倍,会增加HFRS的发病风险,猜测在遗传信息表达过程中该位点G突变为C导致氨基酸替换或缺失,进而导致编码免疫蛋白的改变,从而产生对疾病的易感性。提示皖南地区汉族人群HLA-B基因rs34933313位点与HFRS患者发病风险存在相关性。但本研究筛选样本数量有限,并且覆盖人群仅在皖南地区,具有一定的局限性,下一步将扩大样本进行研究,并寻求更多HLA-B易感基因位点,深入对HFRS遗传易感性的相关机制的研究。

#### 利益冲突:无

引用本文格式:刘淦,胡婷婷,陶东东,等.皖南地区HLA-Brs34933313基因多态性与肾综合征出血热的相关性分析[J].中国人兽共患病学报,2020,36(4):267-271.DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.039

**参考文献:**

- [1] Shi D, Dong Y, Dai P, et al. Dentin matrix protein 1 correlates with the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome and promotes hyper-permeability of endothelial cells infected by Hantaan virus[J]. *Microbes Infect.*, 2019, pii: S1286-4579(19)30005-X. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.01.003
- [2] Nikbin B, Nicknam MH, Hadinedoushan H, et al. Human leukocyte antigen(HLA) class I and II polymorphism in Iranian in healthy population from Yazd province in healthy[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol.*, 2017, 16(1): 1-13.
- [3] Fang LZ, Zhao L, Wen HL, et al. Reservoir host expansion of Hantavirus, China[J]. *Emerg Infect Dis.*, 2015, 21(1): 170-171. DOI: 10.3201/eid2101.140960
- [4] Zhang C, Fu X, Zhang Y, et al. Epidemiological and time series analysis of haemorrhagic fever with renal syndrome from 2004 to 2017 in Shandong Province, China[J]. *Sci Rep.*, 2019, 9(1): 14644. DOI: 10.1038/s41598-019-50878-7
- [5] Cai YN, Wei YM, Han X, et al. Spatiotemporal patterns of hemorrhagic fever with renal syndrome in Hebei Province, China, 2001–2016[J]. *J Med Virol.*, 2019, 91: 337-3. DOI: 10.1002/jmv.25293
- [6] Tang K, Cheng L, Zhang C, et al. Novel identified HLA-A \* 0201-Restricted Hantaan virus glycoprotein cytotoxic T-cell epitopes could effectively induce protective responses in HLA-A2.1/Kb transgenic mice may associate with the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Front Immunol.*, 2017, 8: 1797. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01797
- [7] Thomas C, Tampé R. MHC I chaperone complexes shaping immunity[J]. *Curr Opin Immunol.*, 2019, 58: 9-15. DOI: 10.1016/j.co.2019.01.001
- [8] Kulski JK, Mawart A, Marie K, et al. MHC class I polymorphic Alu insertion (POALIN) allele and haplotype frequencies in the Arabs of the United Arab Emirates and other world populations[J]. *Int J Immunogenet.*, 2019, 46(4): 247-262. DOI: 10.1111/iji.12426. DOI: 10.1111/iji.12426
- [9] 李岩,王芹,张洁.HLA-DRB1、DQB1 基因多态性与肾综合征出血热相关性研究[J].中国公共卫生, 2018, 34(2): 290-292. DOI: 10.11847/zggwsl115749
- [10] 秦娜琳,兰惠琴,徐林,等.HLA-A \* 3101、B \* 4001、B \* 5801、DRB1 \* 1602 等位基因与遵义地区汉族肾综合征出血热发病的相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(11): 1004-1007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2010.11.008
- [11] Shen J, Shi S, Lai Z. Identification of HLA-DQA1 as a susceptibility gene for spinal tuberculosis by exome sequencing[J]. *Med Sci Monit.*, 2018, 24: 3442-3449. DOI: 10.12659/MSM.907864
- [12] 李琦,韩旭,魏亚梅,等.汉坦病毒感染者与非感染者 HLA-B、DQ 基因单核苷酸多态性研究[J].中国媒介生物学及控制杂志, 2014, 25(05): 438-440. DOI: 10.11853/j.issn.1003.4692.2014.05.014
- [13] Clement J, LeDuc JW, Lloyd G, et al. Wild rats, laboratory rats, pet rats: global seoul hantavirus disease revisited[J]. *Viruses*, 2019, 11(7): E652. DOI: 10.3390/v11070652
- [14] No authors listed. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium[J]. *Nature*, 1999, 401(6756): 921-923.
- [15] He J, Christakos G, Wu J, et al. Probabilistic logic analysis of the highly heterogeneous spatiotemporal HFRS incidence distribution in Heilongjiang province (China) during 2005–2013 [J]. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2019, 13(1): e0007091. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007091
- [16] Bao L, Li J, Hu S, et al. Association between the HLA-DQA1 rs2187668 polymorphism and risk of idiopathic membranous nephropathy: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e13031. DOI: 10.1097/MD.00000000000013031
- [17] Jiwoo Lim, Sang-Cheol Bae, Kwangwoo Kim. Understanding HLA associations from SNP summary association statistics[J]. *Sci Rep.*, 2019, 9(1): 1337. DOI: 10.1038/s41598-018-37840-9
- [18] 秦娜琳,兰惠琴,徐林,等.HLA-A \* 3101、B \* 4001、B \* 5801、DRB1 \* 1602 等位基因与遵义地区汉族肾综合征出血热发病的相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(11): 1004-1007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2010.11.008
- [19] Lee KY, Chun E, Kim NY, et al. Characterization of HLA-A2.1-restricted epitopes, conserved in both Hantaan and Sin Nombre viruses, in Hantaan virus-infected patients[J]. *J Gen Virol.*, 2002, 83(Pt 5): 1131-1136.
- [20] Tyugaeva EA, Korchagin VI, Mironov KO, et al. Genetic factors that determine the individual features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Epidemiology and vaccine prevention*, 2019, 18(2): 113-122. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122
- [21] Ma Y, Yuan B, Yi J, et al. The genetic polymorphisms of HLA are strongly correlated with the disease severity after Hantaan virus infection in the Chinese Han population[J]. *Clin Dev Immunol.*, 2012, 2012: 308237. DOI: 10.1155/2012/308237
- [22] Koster F, Foucar K, Hjelle B, et al. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review[J]. *Am J Clin Pathol.*, 2001, 116(5): 665-672.

收稿日期:2019-11-07 编辑:王晓欢