

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.004

HLA-G 3'UTR 基因多态性及血清可溶性 HLA-G 水平
与儿童诺如病毒感染的相关性研究*朱明武¹, 李多多², 刘向群³, 王亚南¹

1. 新乡医学院第一附属医院检验科, 河南新乡 453100; 2. 新乡医学院第一附属医院儿内科, 河南新乡 453100; 3. 新乡医学院第二附属医院营养科, 河南新乡 453002

摘要:目的 探讨人类白细胞抗原-G(HLA-G)3'非翻译区(3'UTR)基因多态性(SNP)及血清可溶性 HLA-G(sHLA-G)水平与儿童诺如病毒感染的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月新乡医学院第一附属医院收治的 346 例诺如病毒感染患儿作为病例组,另选取同期 320 例健康体检儿童作为对照组,留取所有研究对象全血标本并提取 DNA。采用聚合酶链反应扩增 HLA-G 3'UTR 基因,产物外送测序。使用 SNPstats 在线分析软件计算两组间 SNP 位点基因型和等位基因分布频率。采用酶联免疫吸附试验检测病例组和对照组血清 sHLA-G 水平。结果 病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-和+3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例组血清 sHLA-G 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);诺如病毒不同程度感染组血清 sHLA-G 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例组和对照组 14 bp+/-基因型和+3142 C/G 基因型对应的血清 sHLA-G 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 HLA-G 3'UTR SNP 与诺如病毒感染的易感性无关。血清 sHLA-G 水平对诺如病毒感染早期诊断有较好的预测价值,可能是一种新的血清生物标志物,与患者病情严重程度及预后的关联尚需进一步验证。

关键词:诺如病毒; 人类白细胞抗原-G; 可溶性人类白细胞抗原-G; 基因多态性; 免疫调节; 相关性
中图法分类号:R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)08-1041-05

Association of HLA-G 3'UTR gene polymorphism and serum soluble HLA-G level
with norovirus infection in children*ZHU Mingwu¹, LI Duoduo², LIU Xiangqun³, WANG Ya'nan¹

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, He'nan 453100, China; 2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, He'nan 453100, China; 3. Department of Nutrition, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, He'nan 453002, China

Abstract: **Objective** To investigate the association of human leukocyte antigen-G (HLA-G) 3'untranslated region (3'UTR) gene polymorphism (SNP) and serum soluble HLA-G (sHLA-G) levels with norovirus infection in children. **Methods** A total of 346 children with norovirus infection admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2021 to December 2022 were selected as the case group, and 320 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Whole blood samples of all subjects were collected and DNA was extracted. HLA-G 3'UTR gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and the products were sent out for sequencing. SNPstats online analysis software was used to calculate the genotype and allele frequency distribution of SNP sites between the two groups. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum sHLA-G levels in case group and control group. **Results** There was no significant difference in HLA-G 3'UTR 14 bp +/- and +3142 C/G genotypes and allele frequencies between the case group and the control group ($P>0.05$). The serum level of sHLA-G in the case group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in serum sHLA-G levels between groups with different degrees of norovirus infection ($P>0.05$). There was no significant difference in serum sHLA-G levels corresponding to 14 bp +/- genotype and +3142 C/G genotype between case group and control group ($P>0.05$). **Conclusion** HLA-G 3'

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20220618)。

作者简介:朱明武,男,主管技师,主要从事感染与免疫方面的研究。

UTR SNP is not associated with susceptibility to norovirus infection. Serum sHLA-G level has a good predictive value for the early diagnosis of norovirus infection, and may be a new serum biomarker. The association with the severity and prognosis of patients needs to be further verified.

Key words: norovirus; human leukocyte antigen-G; soluble human leukocyte antigen-G; gene polymorphism; immunomodulation; correlation

诺如病毒是引起急性非细菌性胃肠炎暴发及散发的主要病毒,具有传染性强、变异快的特点,常引起暴发流行。随着轮状病毒疫苗接种率提高,诺如病毒已经成为儿童病毒性腹泻的首位病因,在儿童、免疫力低下人群中普遍易感,严重者可因脱水或其他严重并发症而死亡^[1]。由于缺乏有效的诺如病毒感染致病动物模型,诺如病毒感染引起的胃肠炎的致病机制目前仍然还不是很清楚。有研究表明,免疫抑制机制通过抑制受感染宿主细胞防御病毒感染的能力或抑制免疫效应细胞消灭病毒转化细胞,在促进病毒感染方面扮演重要角色^[1-2]。人类白细胞抗原-G(HLA-G)是一种非经典的组织相容性复合体Ⅰ类分子,是体内重要的免疫耐受分子,在先天免疫和适应性免疫中发挥重要免疫调节作用。作为体内重要的免疫耐受分子,HLA-G 的免疫抑制功能主要是抑制自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞和抗原呈递细胞的成熟和功能。此外,HLA-G 还可以通过调节细胞因子的产生和诱导免疫调节细胞发挥长期耐受性作用,抑制先天免疫和适应性免疫应答,导致病毒感染细胞的免疫逃逸。而 HLA-G 3'非翻译区(3'UTR)基因多态性(SNP)在 HLA-G 的功能表达中起关键作用,它可以在病理条件下影响 mRNA 的稳定性和表达。近年来,HLA-G 已被证明与人类巨细胞病毒、人乳头瘤病毒(HPV)、甲型流感病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)等病毒易感性相关,被认为是病毒逃避宿主免疫监视的重要易感基因,然而该基因与儿童诺如病毒感染是否具有关联目前少见报道^[3-4]。本课题拟通过研究 HLA-G 3'UTR SNP 位点及血清可溶性 HLA-G(sHLA-G)水平与儿童诺如病毒感染的相关性,为阐明免疫耐受在儿童诺如病毒感染发生和发展中的

可能作用提供资料,也为诺如病毒感染患儿的诊断和治疗提供新的思路和理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月因急性胃肠炎于新乡医学院第一附属医院儿童门诊就诊的 700 例患儿作为研究对象。在新乡医学院第一附属医院检验科完善诺如病毒抗原检测,筛选后留取确诊诺如病毒感染患儿 346 例作为病例组,其中男 196 例,女 150 例,并且以“诺如病毒性肠炎”为检索条件,通过医院临床数据平台和实验室大数据平台收集其临床资料及实验室检查结果,以 2020 年版儿童急性感染性腹泻为诊疗规范,病例组按照患儿病情进展程度分为轻型感染组、中型感染组和重型感染组。病例组纳入标准:(1)诺如病毒抗原或 RNA 检测阳性;(2)在临床诊断感染性腹泻基础上,大便性状改变(稀水样或蛋花汤样)且排便次数增加(24 h 排便次数≥3 次)或 24 h 内出现呕吐≥2 次;(3)大便常规检查结果提示白细胞计数(WBC)及红细胞计数(RBC)均≤10/HP;(4)病程不超过 2 周。排除标准:(1)合并轮状病毒感染;(2)大便常规检查结果提示 WBC 及 RBC 均>10/HP;(3)细菌、寄生虫、真菌及其他病原菌感染。另选取同期在新乡医学院第一附属医院门诊进行健康体检的 320 例儿童作为对照组,其中男 182 例,女 138 例。对照组纳入标准:(1)1 个月内均无感染性疾病病史;(2)均留有血液标本。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经新乡医学院第一附属医院医学伦理委员会审核批准。两组性别、各年龄段占比等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

表 1 病例组和对照组一般资料比较[n(%)]

组别	n	性别		年龄(月)			
		男	女	0~6	>6~19	>19~60	>60
病例组	346	196(56.65)	150(43.35)	164(47.40)	128(36.99)	52(15.03)	2(0.58)
对照组	320	182(56.88)	138(43.12)	142(44.38)	132(41.25)	42(13.13)	4(1.25)
χ^2		2.891		2.362			
P		0.984		0.501			

1.2.1 血液基因组提取 对照组和病例组各留取 2~3 mL 全血标本,使用外周血 DNA 基因组提取试剂盒提取外周血基因组 DNA,采用 Nano Drop 紫外

分光光度计测量 A 值($A_{260}/A_{280} \approx 1.8$)后进行分装并冷冻储存于-70℃冰箱备用。

1.2.2 HLA-G 基因扩增与分型 聚合酶链反应

(PCR)引物序列来源于文献[5-7],由上海生工生物工程有限公司合成。PCR 总体系共 25.0 μ L,包括 PCR Master 12.5 μ L(大连康为世纪公司),去离子水 9.5 μ L,正向、反向引物各 1.0 μ L(正向引物序列:5'-TGTGAAACAGCTGCCCT GTGT-3';反向引物序列:5'-CTGGTGGGACAAGGTTCTACTG-3),模板 DNA1.0 μ L。引物序列 HLA-G 3'UTR 扩增程序为:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,65.5 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min,共 32 个循环;扩增产物用 1%琼脂糖凝胶电泳,以紫外光下显示是否出现理想条带来确定扩增产物的有无。送检测序,采用 DNASTar V7.0 软件分析测序结果。

1.2.3 ELISA 检测血清 sHLA-G 水平 留取所有研究对象外周血 2~3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分别收集血清至 EP 管。将 EP 管血清分别吸取 100 μ L 至 ELISA 微孔板进行 sHLA-G 水平检测,两组标本均做复孔,结果取其测量值的平均值,操作流程严格按照试剂盒说明书进行,根据标准品的 A 值采用 GraphPad Prism (Version 6.01)拟合曲线软件绘制标准曲线,病例组和对照组标本 A 值带入回归方程计算 sHLA-G 水平,试剂盒检测 sHLA-G 的灵敏度为 0.05 U/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。采用 DNASTar V7.0 软件对测序数据进行 SNP 分析,通过 SNPstats 在线分析软件(<http://www.snpstats.net>)计算病例组和对照组间 SNP 位点等位基因频率、基因型频率和单倍型及是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 HLA-G 3'UTR SNP 位点基因型和等位基因分布频率比较 HLA-G 3'UTR 共发现 8 个 SNP 位点,分别是 14 bp +/-(rs371194629)、+3003 T/C(rs1707)、+3010 C/G(rs1710)、+3027 A/C(rs17179101)、+3035 C/T(rs17179108)、+3142 C/G(rs1063320)、+3187 A/G(rs9380142)和 +3196 C/G(rs1610696)。除 14 bp +/-(rs371194629)和 +3142 C/G(rs1063320)外,其余 SNP 位点均不符合 Hardy-Weinberg 平衡,不具有人群代表性。病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp +/-(和 +3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-和 +3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较[n(%)]

组别	n	14 bp+/-等位基因		14 bp+/-基因型			+3142 C/G 等位基因		+3142 C/G 基因型		
		14 bp-	14 bp+	14 bp-/14 bp-	14 bp-/14 bp+	14 bp+/14 bp+	G	C	CC	CG	GG
病例组	346	383(55.35)	309(44.65)	113(32.66)	157(45.38)	76(21.97)	338(48.84)	354(51.16)	121(34.97)	112(32.37)	113(32.66)
对照组	320	363(56.72)	277(43.28)	112(35.00)	139(43.44)	69(21.56)	322(50.31)	318(49.69)	107(33.44)	104(32.50)	109(34.06)
χ^2		0.254		0.423			0.287		0.213		
P		0.614		0.810			0.592		0.899		

2.2 轻型、中型和重型感染组 HLA-G 3'UTR 14 bp +/-(和 +3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较 轻型、中型和重型感染组分别为 150、100、96 例。轻型、中型和重型感染组 HLA-G 3'UTR 14 bp +/-(和 +3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 对照组和病例组血清 sHLA-G 水平比较 对照

组血清 sHLA-G 水平为(19.94 $\pm$ 6.81)U/mL,明显低于病例组的(34.58 $\pm$ 10.13)U/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻型、中型和重型感染组 sHLA-G 水平分别为(28.76 $\pm$ 16.17)、(31.06 $\pm$ 20.77)、(33.56 $\pm$ 19.06)U/mL,3 组 sHLA-G 水平两两比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 轻型、中型和重型感染组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-和 +3142 C/G 基因型和等位基因分布频率比较[n(%)]

组别	n	14 bp+/-等位基因		14 bp+/-基因型		
		14 bp-	14 bp+	14 bp-/14 bp-	14 bp-/14 bp+	14 bp+/14 bp+
轻型感染组	150	168(56.00)	132(44.00)	50(33.34)	68(45.33)	32(21.33)
中型感染组	100	94(47.00)	106(53.00)	23(23.00)	48(48.00)	29(29.00)
重型感染组	96	112(58.33)	80(41.67)	34(35.42)	44(45.83)	18(18.75)
χ^2		5.880		5.550		
P		0.053		0.235		

续表 3 轻型、中型和重型感染组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-和+3142 C/G 基因型和等位基因频率比较[n(%)]						
组别	n	+3142 C/G 等位基因		+3142 C/G 基因型		
		C	G	CC	CG	GG
轻型感染组	150	96(32.00)	204(68.00)	22(14.67)	52(34.67)	76(50.67)
中型感染组	100	58(29.00)	142(71.00)	9(9.00)	40(40.00)	51(51.00)
重型感染组	96	60(31.25)	132(68.75)	11(11.46)	38(39.58)	47(48.96)
χ^2		0.519		2.283		
P		0.772		0.684		

2.4 病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-基因型和+3142 C/G 基因型对应的血清 sHLA-G 水平比较 病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-基因型(14 bp+/14 bp+、14 bp+/14 bp-、14 bp-/14 bp-)对应的血清 sHLA-G 水平比较,差异均无

统计学意义($P>0.05$);病例组和对照组 HLA-G 3'UTR+3142 C/G 基因型(CC、CG、GG)对应的血清 sHLA-G 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 病例组和对照组 HLA-G 3'UTR 14 bp+/-基因型和+3142 C/G 基因型对应的血清 sHLA-G 水平比较($\bar{x}\pm s$,U/mL)

组别	n	14 bp+/-基因型			+3142 C/G 基因型		
		14 bp+/14 bp+	14 bp-/14 bp-	14 bp-/14 bp+	CC	CG	GG
病例组	346	32.60±10.35	26.32±6.13	20.15±5.41	20.14±4.51	39.23±7.34	41.50±11.62
对照组	320	24.51±11.42	24.73±4.23	14.96±4.58	25.23±7.50	26.25±7.00	35.60±5.53
t		1.336	1.185	1.352	-1.293	2.054	1.458
P		0.421	0.653	0.395	0.470	0.262	0.384

3 讨 论

病毒逃避机体免疫监视的一个常见机制是经典的 HLA-Ⅰa 类抗原缺失或下调,以及非经典的 HLA-Ⅰb 类抗原(如 HLA-e、HLA-F 和 HLA-G)的新表达^[5-7]。在病毒感染背景下,作为免疫抑制检查点分子 HLA-G 通过抑制免疫细胞(巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞)的效应功能,抑制先天免疫和适应性免疫应答,维持病毒感染的持续性和易感性。本研究检测了 346 例诺如病毒感染患儿血清 sHLA-G 水平,并采用 PCR 扩增及基因测序分析了 HLA-G 3'UTR 8 个 SNP 位点的基因型和等位基因分布频率,探讨 HLA-G 3'UTR SNP 及血清 sHLA-G 水平与儿童诺如病毒感染的相关性。位于 HLA-G 3'UTR SNP 与多种感染性疾病(病毒感染)的相关性已被报道,如 HIV、丙型肝炎病毒、HPV、乙型肝炎病毒、新型冠状病毒等^[8]。在女性 HIV、HPV 感染患者中,3'UTR 14 bp-和 3'UTR+3142 C 等位基因与 HIV 易感性相关,如 14 bp+/+纯合子等位基因人群 HPV18 高危型病毒感染的风险增加,患者更容易发生宫颈癌变。另一项关于新型冠状病毒的研究发现,HLA-G 分子参与了机体新型冠状病毒的感染过程,其可作为监测新型冠状病毒感染患者治疗恢复期机体免疫应答的重要指标^[9]。虽然 HLA-G 3'UTR 的 SNP 可能

通过调节 HLA-G 的表达而影响病毒对机体的感染,但本研究没有发现 HLA-G 3'UTR SNP 与儿童诺如病毒感染的易感性相关。有研究表明,病毒感染患者血清 sHLA-G 水平明显高于健康者,而在病毒感染消失后,血清 sHLA-G 水平与健康人相似^[9-10],这与本研究结论一致,可能是由于血清 sHLA-G 水平升高会影响外周血中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞和 NK 细胞等不同类型细胞的功能,导致固有免疫应答或针对病毒抗原的特异性免疫应答受损,健康人血清 sHLA-G 水平有助于在健康受试者中控制免疫效应细胞的迁移。相反,当血清 sHLA-G 水平升高(病毒感染)时,会导致 T 淋巴细胞和 NK 细胞向炎症反应部位(病毒感染)或肿瘤微环境的迁移减少,这种控制功能的丧失会导致免疫细胞向外周组织异常迁移,加剧病毒持续感染而导致组织损伤,同时还会下调 T 淋巴细胞和 NK 细胞上趋化因子受体的表达,抑制免疫效应细胞在肿瘤微环境或病毒感染部位招募,不同程度地影响疾病的严重程度及进程。本研究未发现 sHLA-G 水平在不同严重程度诺如病毒感染患儿中有差异,需要进一步研究进行评价。另有研究发现,3'UTR 14 bp+/- SNP 会影响 HLA-G mRNA 的稳定性和表达^[11-12],特别是 14 bp-等位基因会增强 mRNA 的稳定性,使 sHLA-G 水平升高。

而+3187 bp 位置的腺嘌呤修饰了 HLA-G mRNA 中富含腺嘌呤-尿嘧啶元件序列,导致其稳定性下降,使 HLA-G 水平降低。在+3142 bp 位置的一个 SNP C>G(rs1063320)通过增加该区域对 miR-148a、miR-148b 和 miR-152 的亲合力来影响 HLA-G 位点的表达,进而通过 mRNA 降解和翻译抑制降低 mRNA 的可用性。但本研究并未发现血清 sHLA-G 水平与 14 bp+/- SNP 和+3142 C/G SNP 有关,这可能是由于 sHLA-G 在不同疾病(病毒感染)进程中潜在的分子机制也各不相同,同时因为本研究样本量不够大,未排除药物治疗因素的影响^[13-19]。

综上所述,在病毒感染背景下,作为免疫抑制分子 HLA-G 可能发挥了重要作用,诸如病毒感染时血清 sHLA-G 水平升高可能间接影响诸如病毒感染的易感性,而患儿病情严重程度及预后的关联尚需进一步纳入更大样本量进行研究和验证 HLA-G 在诸如病毒感染进展中的功能,为进一步了解诸如病毒的发病机制提供理论依据^[20-21],以期为诸如病毒的预防和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 杨帆,王智慧,杨曦,等.人类白细胞抗原-G 对儿童喘息性疾病的影响及其作用机制[J].检验医学与临床,2021,18(13):1853-1856.
- [2] KENNEY A D,DOWDLE J A,BOZZACCO L,et al. Human genetic determinants of viral diseases[J]. Annu Rev Genet,2017,51:241-263.
- [3] RAI K R,SHRESTHA P,YANG B,et al. Acute infection of viral pathogens and their innate immune escape[J]. Front Microbiol,2021,12:672026.
- [4] MONETTE A,MOULAND A J. T lymphocytes as measurable targets of protection and vaccination against viral disorders[J]. Int Rev Cell Mol Biol,2019,342:175-263.
- [5] SIPAK O,RYŁ A,GRZYWACZ A,et al. The relationship between the HLA-G polymorphism and sHLA-G levels in parental pairs with High-Risk pregnancy[J]. Int J Environ Res Public Health,2019,16(9):1546.
- [6] ADOLF I C,AKAN G,MSELLE T F,et al. Implication of soluble HLA-G and HLA-G + 3142 G/C polymorphism in breast cancer patients receiving adjuvant therapy in Tanzania[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2019,20(11):3465-3472.
- [7] KLEBANOV N. Genetic predisposition to infectious disease[J]. Cureus,2018,10(8):e3210.
- [8] JASINSKI B S,SCHMIEDEL D,MANDELBOIM O,et al. Role of HLA-G in viral infections[J]. Front Immunol,2022,13:826074.
- [9] BELTRAMI S,RIZZO S,STRAZZABOSCO G,et al. Non-classical HLA class I molecules and their potential role in viral infections[J]. Hum Immunol,2023,84(8):384-392.
- [10] SCAVUZZI B M,VAN DRONGELEN V,HOLOSHITZ J,et al. HLA-G and the MHC cusp theory[J]. Front Immunol,2022,13:814967.
- [11] SAIKIA K,SAHARIA N,SINGH C S,et al. Association of hist-blood group antigens and predisposition to gastrointestinal diseases[J]. J Med Virol,2022,94(11):5149-5162.
- [12] AGNIHOTRI V,GUPTA A,KUMAR L,et al. Serum sHLA-G:significant diagnostic biomarker with respect to therapy and immunosuppressive mediators in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep,2020,10(1):3806.
- [13] AD'HIAH A H,AL-BAYATEE N T. HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among Iraqi patients[J]. Hum Immunol,2022,83(6):521-527.
- [14] DARBAS S,YILMAZ V T,KOÇAK H,et al. New markers for predictions of acute and chronic rejection and graft outcomes in kidney transplant recipients;HLA-G gene 3' UTR 14 bp polymorphism and sHLA-G[J]. Gene,2021,790:145712.
- [15] RASHIDI S,VIEIRA C,TUTEJA R,et al. Immunomodulatory potential of non-classical HLA-G in infections including COVID-19 and parasitic diseases[J]. Biomolecules,2022,12(2):257.
- [16] DA SILVA N C,SONON P,MEDEIROS F S,et al. Contribution of HLA-G and FOXP3 genes and proteins in the severity of cervical intraepithelial neoplasia during HPV infection[J]. Human Immunol,2023,84(8):408-417.
- [17] KCSF D E,SILVA K R,GOMES N A,et al. HLA-G 14 bp in/Del and+3142 C/G genotypes are differentially expressed between patients with grade IV gliomas and controls[J]. Int J Neurosci,2021,131(4):327-335.
- [18] CRAENMEHR M,HAASNOOT G W,DRABELLS J,et al. Soluble HLA-G levels in seminal plasma are associated with HLA-G 3' UTR genotypes and haplotypes [J]. HLA,2019,94(4):339-346.
- [19] ALYAMI A,ALJURAYYAN A,ALOSAIMI B,et al. The correlation between soluble human leukocyte antigen (sHLA-G) levels and +3010 polymorphism[J]. Int J Immunogenet,2024,51(1):39-46.
- [20] 许惠惠,林爱芬,颜卫华. HLA-G 与病毒感染[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(2):244-248.
- [21] 钟江. 诸如病毒研究进展[J]. 微生物与感染,2007,2(3):191-192.