·综述·

DOI：10.12449/JCH250830

自身免疫性肝炎遗传机制研究进展

王新贤，陈兰羽，吕文良

中国中医科学院广安门医院感染疾病科，北京 100053

通信作者：吕文良，lvwenliang@sohu.com（ORCID：0000-0002-4552-919X）

摘要：自身免疫性肝炎（AIH）是由免疫异常导致的慢性炎症性肝脏疾病，遗传是AIH发病的重要因素，通过对基因的分析研究发现，新的遗传标记能更加深入地了解AIH的发病风险、制订治疗措施。本文从人类白细胞抗原、单核苷酸多态性、表观遗传三个方面进行简要综述，为AIH的临床与科研提供参考。

关键词：肝炎，自身免疫性；HLA抗原；单核苷酸多态性；表观基因组学

基金项目：中国中医科学院科技创新工程重点项目（CI2021A00801）

Research advances in the genetic mechanism of autoimmune hepatitis

WANG Xinxian，*CHEN Lanyu*，*LYU Wenliang*

Department of Infectious Diseases，*Guang'anmen Hospital*，*China Academy of Chinese Medical Sciences*，*Beijing 100053*，*China*

Corresponding author：*LYU Wenliang*，*lvwenliang@sohu.com*（*ORCID*：*0000-0002-4552-919X*）

Abstract：Autoimmune hepatitis（AIH）is a chronic inflammatory liver disease caused by immune abnormalities. Genetic factors play an important role in AIH. The analysis of genes has shown that new genetic markers can help to deepen the understanding of the risk of AIH and develop treatment measures. This article reviews the research advances in human leukocyte antigen，single nucleotide polymorphism，and epigenetics，in order to provide a reference for clinical treatment and research on AIH.

Key words：Hepatitis，Autoimmune；HLA Antigens；Single Nucleotide Polymorphism；Epigenomics

Research funding：Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences（CI2021A00801）

自身免疫性肝炎（AIH）是由免疫异常导致的慢性炎症性肝脏疾病，以血清自身抗体阳性、高免疫球蛋白G（IgG）血症、氨基转移酶水平升高和病理组织学检查可见界面性肝炎为主要特征。如不及时治疗，AIH可进一步进展为肝硬化甚至肝衰竭[1-2]。AIH可根据自身抗体的不同分为两型：抗核抗体（ANA）和/或抗平滑肌抗体（ASMA）阳性者为1型AIH，约占AIH病例的90%；抗肝肾微粒体抗体-1型（anti-liver kidney microsome-1，抗LKM-1）和/或抗肝细胞溶质抗原-1型（anti-liver cytosol-1，抗LC-1）阳性者为2型AIH[3]。在欧洲国家，AIH的时点患病率为（10～25）/10万。瑞典在2003年和2009年的两次流行病学调查中发现，AIH的时点患病率分别为10.7和17.3。英国2008—2010年的AIH发病率为1.37/10万，而在2014—2016年增长到2.39/10万[4]。日本的两次流行病学调查显示，2004年AIH的时点患病率为8.7/10万，2016年已增长至23.9/10万[5]。我国开展的一项包含1 020例AIH患者的单中心回顾性观察研究显示，AIH患者的峰值年龄为55（6～82）岁，在20岁有小的波峰，男女比例为1∶5[3,6]。

AIH的发病机制尚不明确，但遗传、环境和表观遗传因素之间复杂的相互作用被认为影响了疾病的发生和结果，在具有遗传易感性的个体中暴露于一种或某些环境因素导致自我耐受性丧失后引起AIH。AIH可发生于任何年龄、性别及种族，更常见于女性，40%的病例存在家族自身免疫异常，出现自身免疫性疾病的重叠，如炎症性肠病、肾病综合征[7]、甲状腺炎[8]、白癜风、1型糖尿病[7]、溶血性贫血、特发性血小板减少症、乳糜泻、色素

荨麻疹[8]等，提示了遗传因素在AIH中的作用。AIH的遗传易感性主要与人类白细胞抗原（HLA）基因有关[2,9]。此外，大量单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）已被鉴定并与AIH的临床表型相关[9]。另一方面，一些环境因素，如异源物、药物、草药和病毒，形成新抗原启动免疫反应从而导致自我耐受性丧失[10-12]，环境因素引发的表观遗传修饰影响基因表达并参与免疫失调与疾病发病机制[13]。

1 人类白细胞抗原（HLA）

HLA是定位在6号染色体短臂上的一类基因，全长3.6 Mb，占人类基因组碱基数的0.1%。HLA是人类主要组织相容性复合体（MHC）的表达产物，是构成移植排斥反应的重要抗原物质。HLA参与AIH发病的作用机制是一个复杂的过程，AIH与特异性HLA-D等位基因相关。Mackay等[14]首次报道了AIH与HLA-DR3之间的联系，遗传因素对AIH的影响在同卵双胞胎的相关研究[15]以及AIH人群中不同种族、家族内遗传和年龄分布之间的差异中得到证实[16]。遗传因素对AIH的影响是通过差异表达基因分析和全基因组关联研究，分析基因的显著表达和表达不足，从而分析目标基因的差异性与不同的群体中发生AIH的风险。通过全基因组关联研究，HLA与1型AIH的相关性得以证实[17]，在成人中1型AIH的易感性与在6号染色体HLA基因HLA-DRB1的差异有关。

不同种族、不同地理区域的易感HLA有所不同，北美和欧洲人群多携带HLA-DR3（DRB1*0301）和HLA-DR4（DRB1*0401）分子[18-19]，而日本人群中也发现了HLA-DR4（DRB1*0401）等位基因的表达[20]。在一项研究中，表达HLA-DR13或HLA-DR7、不表达HLA-DR3或HLA-DR4的患者在临床和实验室检查中与HLA-DR3患者无明显差别。而HLA-DR13患者年龄小于HLA-DR4[21]。基于阿根廷的研究表明，携带HLA-DRB1*0405成人以及携带HLA-DRB1*1301和HLA-DRB1*0301A的儿童对AIH更具易感性，而HLA-DRB*1302基因对人群具有一定的保护作用[22]。基于墨西哥人口的报告中，DRB1*0404和DQB1*0301在AIH患者中高度表达[23]。另一份报告表明，携带DRB1*0401的1型AIH患者通常病情较轻，且发生终末期肝病及需要肝移植的风险降低[24]。在北欧HLA基因中儿童患1型AIH的易感性与HLA-DR3有关，但是HLA-DR4编码的等位基因并没有表现出与儿童易患1型AIH的相关性[6]。在世界不同地区有多个不同的等位基因报道与1型AIH易感性有关，如日本的DRB1*08:02和DRB1*08:03基因，韩国的DRB1*04:05基因，巴基斯坦的DRB1*13和DRB1*14基因[9]，拉丁美洲的DRB1*0405、DRB1*1301、DRB1*02和DRB1*0603基因[25]。在印度西部DRB1*01和DRB1*14与AIH的发病风险相关[26]。一项来自印度的关于HLA DRB1等位基因与儿童自身免疫性肝病（AILD）治疗反应关系的研究发现，HLA DRB1*3与1型AIH显著相关，HLA DRB1*14与AILD的治疗反应独立相关，HLA DRB1等位基因可能为AILD的诊断和预后提供支持信息[27]。DRB1*0301和DRB1*0401都是异源二聚体，在DRB1多肽的71位含有赖氨酸残基，在67位和72位含有六聚体氨基酸序列LLEKQR[18,28-29]。另一方面，DRB1*0405和DRB1*0404在DRB1多肽第71位编码精氨酸而不是赖氨酸，它们共享基序LLEQ-R[29]。因此，LLEQ-R序列中的这两个氨基酸（赖氨酸和精氨酸）可能对AIH的易感性至关重要。

AIH的易感性与某些HLA等位基因的存在密切相关，同时等位基因与疾病的不同临床表现特点也有关[30-31]。自20世纪90年代以来，DRB1*0401单倍型与发病年龄较大、女性患者、对皮质类固醇反应较好有关[32]，还与肝外自身免疫性疾病的多发相关[33]。此外，与DRB1*0301相比，DRB1*0401等位基因的存在与治疗期间病情较轻、复发率较低相关[31]。另一方面，DRB1*0301阳性患者常具有较高的IgG水平相关，更需要接受免疫抑制治疗和肝移植，因此DRB1*0301阳性患者病情更严重[19]。在我国为研究汉族人群整个MHC区域中与AIH的关联，有研究使用Han-MHC参考组对MHC区域内观察到的广泛关联进行了基因型填充分析，并在1 622例中国AIH 1型患者和10 466例对照人群中测试了HLA多态性与AIH的综合关联。发现共588个HLA变异与AIH显著相关，其中HLA-B*35:01贡献最强信号。逐步条件分析显示，HLA-B*08:01和rs7765379处存在额外的独立信号。还观察到，主要HLA变异与AIH临床表型之间存在密切联系：HLA-B*35:01患者ANA阳性的频率较低，诊断时血清AST和ALT水平往往较高，但血清IgG水平较低[34]。

HLA与AIH的预后也有一定的关联性。日本的一项研究对154例AIH患者和201例健康个体进行了KIR基因、HLAⅠ和HLAⅡ等位基因分析。结果表明，KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Ile和HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01单倍型与AIH显著相关。相比之下，KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Thr和KIR2DL1/HLA-C2具有显著的保护作用。一般

来说，KIR3DL1/HLA-B Bw4是一个新的与AIH患者良好预后相关的KIR/HLA配体组合，而KIR3DL1/HLA-B Bw4阴性患者的预后可能较差[35]。

尽管某些HLA等位基因尤其是HLA-DR3、HLA-DR4在一些人群中与AIH的易感性相关，然而这种相关性并不是绝对的，这意味着有其他的因素参与了AIH的发病。

2 单核苷酸多态性（SNP）

SNP具有高密度性，人类基因组中每1 000个碱基对出现一次，总数可能超过300万个，其与人类疾病的相关性，是许多新技术开发的目标。但是大多数SNP并不是疾病发生的直接原因，而是可以作为生物学标志物对疾病在全基因组作图上进行精确标记，这些SNP通常位于疾病相关基因附近，少数情况下某些SNP可能直接参与疾病发生。因此SNP可以被用于寻找、定位致病基因。SNP检测已成为疾病诊疗和精准医疗的重要技术手段。

除了HLA等位基因在AIH发病中的作用，SNP同样与AIH发病的易感性密切相关。SNP可以通过调节细胞因子的产生来影响免疫功能，而对AIH有易感作用的基因主要是编码促炎和免疫调节作用的细胞因子。90年代的一项研究表明，一个TNF的同源异构体被发现经常在AIH患者中出现，此类患者对治疗的反应差，与HLAA1-B8-DR3单倍型表现为强连锁不平衡[36-37]。HLA-DPB1 3′非翻译区rs9277534中的SNP与HLA-DPB1表达相关。有研究对146例日本AIH患者和326例健康受试者的rs9277534进行了基因分型，通过定量PCR测定HLA-DPB1表达，结果发现，rs9277534G的HLA-DPB1表达显著高于rs9277534A（$P<0.05$），rs9277534基因型与HLA-DPB1等位基因存在强连锁不平衡。HLA-DRB1*04∶05等位基因和rs9277534与AIH易感性独立相关。HLA-DP基因中的rs9277534G是一个影响基因表达的基因座（eQTL），可能与AIH易感性有关[38]。日本一项针对STAT4基因多态性的研究表明，STAT4 rs7574865 T等位基因可增加1型AIH的患病风险，且携带该等位基因的患者较少合并其他自身免疫性疾病。针对1型AIH患者的基因型-表型关联分析显示，无论是否合并肝硬化，STAT4 rs7574865多态性与肝硬化进展及临床表型均无显著相关性[39]。SNP还可用于判断疾病的治疗反应及疾病的预后，从而为临床提供指导。有研究探讨SNP对AIH治疗反应的影响，发现PNPLA3-G/G纯合型与较差的治疗反应相关；与野生型及杂合型相比，MBOAT7-C/C纯合型与治疗反应差相关，而MBOAT7-C/C野生型患者较少发生肝纤维化[40]。有研究表明，PNPLA3 I148 M变体与AIH疾病晚期的肝硬化、高病死率、肝移植等事件具有相关性，PNPLA3 I148 M具有作为预测疾病进展的生物标志物的价值[41]。NUDT15多态性与中国的AIH及伴有肝硬化的患者对硫唑嘌呤的治疗反应相关，NUDT15 R139C基因型可以作为调整患者硫唑嘌呤剂量的依据[42]。

3 表观遗传

表观遗传定义为：同一个基因型在不同环境条件下会产生不同的表型。其中，最显而易见的例证就是一个个体可以呈现出的多种多样的发育表型。一个生物个体只有一种基因型，但不同发育时期、不同器官、不同组织的表型是具有本质差异的。表观遗传变异是通过对染色质（包括DNA和组蛋白）的共价化学修饰而实现的。具体来说，表观遗传变异包括DNA甲基化、组蛋白修饰的改变、染色质重塑以及非编码RNA丰度的变化等。表观遗传变化不仅参与了自身免疫性疾病的发病机制，而且还代表了治疗干预的潜在目标。

在未经治疗的1型AIH患者中，miR-21和miR-122在血液循环中水平明显升高[43-45]，miR-155在肝组织中升高[43,45-46]。血清miR-21和miR-122水平与血清ALT水平相关，血清miR-21水平与肝脏炎症的组织学分级相关[43]。肝组织中miR-21的水平也与血清ALT水平相关[45]。miR-223可以抑制巨噬细胞的功能，通过NF-κB途径抑制肝脏炎性活动。在AIH实验模型中，miR-223的过表达具有肝脏保护作用[47]。

miR-3196、miR-6125、miR-4725 3p和miR-4634在AIH患者中具有特异性且高表达。这4种miRNA对AIH与原发性胆汁性胆管炎的鉴别具有较高的敏感性和特异性。原位杂交分析显示，这些miRNA在AIH患者肝细胞的细胞质中表达。它们的表达水平在未经治疗的AIH患者中最高，其次是未经治疗的重叠综合征患者。经强的松龙治疗后，miRNA水平急剧或中度下降。组织学分析表明，在AIH和重叠综合征患者中miR-3196、miR-6125和miR-4634的表达水平与严重的肝坏死炎症活动相关[48]。

无论是否应用糖皮质激素治疗，AIH患者血液循环中的miR-155水平均显著低于正常人群[46]。而AIH患者肝组织中的miR-155水平比正常对照组高7.6倍，并且明显高于酒精性肝病患者和非酒精性脂肪性肝炎患者。

此外,研究发现AIH患者肝脏中miR-155的表达水平与免疫介导的肝损伤密切相关。miR-155在其他自身免疫性疾病发病机制中的关键作用进一步支持了这一关联[49]。血清和组织水平之间的差异可能反映了miR-155从血液循环到肝脏的迁移。

在未经治疗的AIH患者血液循环中,$CD4^+$和$CD19^+$T淋巴细胞中的大多数基因已发生DNA的低甲基化,而在原发性胆汁性胆管炎中却表现为高甲基化模式。在肝脏浸润、门静脉周围淋巴细胞中也发现了明显的DNA低甲基化,并且可经糖皮质激素诱导缓解[50]。这种治疗前DNA低甲基化模式向治疗后DNA高甲基化模式的转变在很多基因都可观察到,表明了DNA低甲基化通过广泛增强多个基因的转录活性来促进疾病活动度。导致DNA低甲基化的原因、与疾病活动度相关的低甲基化基因以及糖皮质激素改变甲基化状态并实现缓解的作用机制尚不清楚。

4 小结与展望

遗传是AIH发病的重要因素,基因是控制生物体内遗传特征的基本单位,在AIH的诊断中通过相关基因的检测,可以更准确地评估患者的患病风险,辅助医生了解患者的基因背景。在治疗中,根据基因检测结果,可以了解患者对不同药物的代谢能力,从而选择更合适的药物及剂量。随着基因检测相关技术的进展,通过对基因的分析研究,发现新的遗传标记、突变,能更加深入地了解AIH的发病机制、制订治疗措施,通过了解个体的遗传信息和遗传风险,更好地进行健康管理和疾病预防。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王新贤负责查阅和分析资料,拟定写作思路,撰写论文;陈兰羽负责选题,修改论文;吕文良指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Autoimmmune hepatitis[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(2): 158-176. DOI: 10.1038/s41423-021-00768-8.

[2] GATSELIS NK, ZACHOU K, KOUKOULIS GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(1): 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60.

[3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 42-49.
中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.

[4] LAMBA M, NGU JH, STEDMAN CAM. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(3): 573-579. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061.

[5] TANAKA A, MORI M, MATSUMOTO K, et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan[J]. Hepatol Res, 2019, 49(8): 881-889. DOI: 10.1111/hepr.13342.

[6] LI Y, YAN L, WANG R, et al. Serum immunoglobulin G levels predict biochemical and histological remission of autoimmune hepatitis type 1: A single-center experience and literature review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2022, 62(2): 292-300. DOI: 10.1007/s12016-021-08833-w.

[7] GREGORIO GV, PORTMANN B, REID F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience[J]. Hepatology, 1997, 25(3): 541-547. DOI: 10.1002/hep.510250308.

[8] WONG GW, YEONG T, LAWRENCE D, et al. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: Implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes[J]. Liver Int, 2017, 37(3): 449-457. DOI: 10.1111/liv.13236.

[9] HIGUCHI T, OKA S, FURUKAWA H, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: Implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response[J]. Hum Genomics, 2021, 15(1): 6. DOI: 10.1186/s40246-020-00301-4.

[10] ZACHOU K, MURATORI P, KOUKOULIS GK, et al. Review article: Autoimmune hepatitis: Current management and challenges[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(8): 887-913. DOI: 10.1111/apt.12470.

[11] FLOREANI A, RESTREPO-JIMÉNEZ P, SECCHI MF, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2018, 95: 133-143. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.020.

[12] BÉLAND K, LAPIERRE P, ALVAREZ F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(9): 1025-1034. DOI: 10.3748/wjg.15.1025.

[13] CZAJA AJ. Epigenetic changes and their implications in autoimmune hepatitis[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(4): e12899. DOI: 10.1111/eci.12899.

[14] MACKAY IR, TAIT BD. HLA associations with autoimmune-type chronic active hepatitis: Identification of B8-DRw3 haplotype by family studies [J]. Gastroenterology, 1980, 79(1): 95-98.

[15] van GERVEN NMF, VERWER BJ, WITTE BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(10): 1245-1254. DOI: 10.3109/00365521.2014.946083.

[16] WEBB GJ, HIRSCHFIELD GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 25-39. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.016.

[17] de BOER YS, van GERVEN NMF, ZWIERS A, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2): 443-452. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.022.

[18] DONALDSON PT. Genetics in autoimmune hepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22(4): 353-364. DOI: 10.1055/s-2002-35705.

[19] van GERVEN NF, de BOER YS, ZWIERS A, et al. HLA-DRB1*03: 01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1[J]. Genes Immun, 2015, 16(4): 247-252. DOI: 10.1038/gene.2014.82.

[20] FURUMOTO Y, ASANO T, SUGITA T, et al. Evaluation of the role of HLA-DR antigens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 144. DOI: 10.1186/s12876-015-0360-9.

[21] CZAJA AJ, CARPENTER HA, MOORE SB. Clinical and HLA phenotypes of type 1 autoimmune hepatitis in North American patients outside DR3 and DR4[J]. Liver Int, 2006, 26(5): 552-558. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01249.x.

[22] PANDO M, LARRIBA J, FERNANDEZ GC, et al. Pediatric and adult

forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition[J]. Hepatology, 1999, 30(6): 1374-1380. DOI: 10.1002/hep.510300611.
[23] VÁZQUEZ-GARCÍA MN, ALÁEZ C, OLIVO A, et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1998, 28(6): 985-990. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4.
[24] KIRSTEIN MM, METZLER F, GEIGER E, et al. Prediction of short-and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2015, 62(5): 1524-1535. DOI: 10.1002/hep.27983.
[25] DUARTE-REY C, PARDO AL, RODRÍGUEZ-VELOSA Y, et al. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: A meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(4): 325-331. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.11.005.
[26] SHANKARKUMAR U, AMARAPURKAR DN, KANKONKAR S. Human leukocyte antigen allele associations in type-1 autoimmune hepatitis patients from western India[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(2): 193-197. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03608.x.
[27] MARIA A, SOOD V, KHANNA R, et al. Association of HLA DRB1 allele profile with pediatric autoimmune liver disease in India[J]. J Clin Exp Hepatol, 2023, 13(3): 397-403. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.01.001.
[28] DONALDSON PT. Genetics of liver disease: Immunogenetics and disease pathogenesis[J]. Gut, 2004, 53(4): 599-608. DOI: 10.1136/gut.2003.031732.
[29] CZAJA AJ, DONALDSON PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis[J]. Immunol Rev, 2000, 174: 250-259. DOI: 10.1034/j.1600-0528.2002.017401.x.
[30] UMEMURA T, KATSUYAMA Y, YOSHIZAWA K, et al. Human leukocyte antigen class II haplotypes affect clinical characteristics and progression of type 1 autoimmune hepatitis in Japan[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100565. DOI: 10.1371/journal.pone.0100565.
[31] DOHERTY DG, DONALDSON PT, UNDERHILL JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 1994, 19(3): 609-615. DOI: 10.1002/hep.1840190311.
[32] CZAJA AJ, CARPENTER HA, SANTRACH PJ, et al. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis[J]. Gastroenterology, 1993, 105(5): 1502-1507. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90157-8.
[33] CZAJA AJ, STRETTELL MD, THOMSON LJ, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 1997, 25(2): 317-323. DOI: 10.1002/hep.510250211.
[34] LI Y, ZHOU L, HUANG ZX, et al. Fine mapping identifies independent HLA associations in autoimmune hepatitis type 1[J]. JHEP Rep, 2023, 6(1): 100926. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100926.
[35] UMEMURA T, JOSHITA S, SAITO H, et al. KIR/HLA genotypes confer susceptibility and progression in patients with autoimmune hepatitis[J]. JHEP Rep, 2019, 1(5): 353-360. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.09.003.
[36] CZAJA AJ, COOKSON S, CONSTANTINI PK, et al. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis[J]. Gastroenterology, 1999, 117(3): 645-652. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70458-0.
[37] COOKSON S, CONSTANTINI PK, CLARE M, et al. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 1999, 30(4): 851-856. DOI: 10.1002/hep.510300412.
[38] YAMAZAKI T, UMEMURA T, JOSHITA S, et al. A cis-eQTL of HLA-DPB1 affects susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11924. DOI: 10.1038/s41598-018-30406-9.
[39] MIGITA K, NAKAMURA M, ABIRU S, et al. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to type-1 autoimmune hepatitis in the Japanese population[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71382. DOI: 10.1371/journal.pone.0071382.
[40] ZANDANELL S, BALCAR L, SEMMLER G, et al. Genetic variants determine treatment response in autoimmune hepatitis[J]. J Pers Med, 2023, 13(3): 540. DOI: 10.3390/jpm13030540.
[41] AZARIADIS K, GATSELIS NK, LYBEROPOULOU A, et al. PNPLA3 I148 M genetic variant in autoimmune hepatitis characterises advanced disease at diagnosis and reduced survival free of cirrhotic events and liver-related mortality[J]. J Transl Autoimmun, 2024, 9: 100243. DOI: 10.1016/j.jtauto.2024.100243.
[42] FAN XL, YIN DD, MEN RT, et al. NUDT15 polymorphism confer increased susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in patients with autoimmune hepatitis and related cirrhosis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 346. DOI: 10.3389/fphar.2019.00346.
[43] MIGITA K, KOMORI A, KOZURU H, et al. Circulating microRNA profiles in patients with type-1 autoimmune hepatitis[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0136908. DOI: 10.1371/journal.pone.0136908.
[44] HUANG C, XING X, XIANG XY, et al. microRNAs in autoimmune liver diseases: From diagnosis to potential therapeutic targets[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110558. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110558.
[45] HALÁSZ T, HORVÁTH G, PÁR G, et al. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(25): 7814-7823. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7814.
[46] BLAYA D, AGUILAR-BRAVO B, HAO FJ, et al. Expression of microRNA-155 in inflammatory cells modulates liver injury[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 691-706. DOI: 10.1002/hep.29833.
[47] CHEN L, LU FB, CHEN DZ, et al. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis[J]. Mol Immunol, 2018, 93: 38-46. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.008.
[48] SAEKI C, MATSUZAKI J, KURODA M, et al. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for hepatic necroinflammation in patients with autoimmune hepatitis[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1): e000879. DOI: 10.1136/bmjgast-2022-000879.
[49] PASHANGZADEH S, MOTALLEBNEZHAD M, VAFASHOAR F, et al. Implications the role of miR-155 in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 669382. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669382.
[50] ZACHOU K, ARVANITI P, LYBEROPOULOU A, et al. Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4: 100125. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100125.

收稿日期：2024-12-10；**录用日期**：2025-02-11
本文编辑：王莹

引证本文：WANG XX, CHEN LY, LYU WL. Research advances in the genetic mechanism of autoimmune hepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1668-1672.
王新贤, 陈兰羽, 吕文良. 自身免疫性肝炎遗传机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1668-1672.