

溃疡性结肠炎相关基因研究

刘慧荣, 郑 昱, 吴焕淦, 费晓燕

刘慧荣, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200032
郑昱, 费晓燕, 上海中医药大学附属龙华医院 上海市 200032
国家自然科学基金资助项目 No.30171178
国家中医药管理局资助项目 02-03JP14
项目负责人: 吴焕淦, 200030, 上海市宛平南路 650 号, 上海市针灸经络研究所.
电话: 021-54592009
收稿日期: 2004-02-03 接受日期: 2004-03-24

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的难治性肠病, 其病因和发病机制复杂, 迄今尚不十分清楚, 诸多基因与之密切相关. 免疫功能的异常是UC发病的关键因素之一, 多种细胞因子参与UC的发生发展; 凋亡基因、癌相关基因与UC肠道病变及癌变密切相关; UC具有较高的遗传倾向, 遗传基因表达失调; 最新的基因表达谱研究也显示UC与多种基因表达异常相关.

刘慧荣, 郑昱, 吴焕淦, 费晓燕. 溃疡性结肠炎相关基因研究. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1631-1637

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1631.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的难治性肠病, 其病因和发病机制复杂, 迄今尚不十分清楚, 但诸多研究显示其与遗传、免疫、环境等因素密切相关, 并存在着高于正常人群5-8倍的癌变率^[1]. 近年来, 随着分子生物学技术和基因研究的快速发展, 溃疡性结肠炎相关基因表达研究取得一定进展, 从多角度对其病因和发病机制进行了探索.

1 细胞因子基因表达异常与 UC 的发生发展

免疫功能的异常是 UC 发病的关键因素之一, 细胞因子在其病理过程中起着重要作用. 重要的促炎细胞因子有 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等, 抗炎细胞因子有 IL-1ra, IL-4, IL-10, TGF- β 等, 促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子的平衡调节, 对维持肠道正常免疫反应具有十分重要的病理生理意义^[2-5].

白介素 1(IL-1)是一种具有多种生物活性并能作用于体内多种组织和器官的细胞因子, 他在局部和全身炎症及免疫反应中起核心作用, 能诱导其他炎症细胞因子(如 IL-6)、趋化因子、黏附分子、急性时相蛋白和组织重建酶等的合成. IL-1 被公认为是介导 UC 发病的重要细胞因子之一, 可以产生对中性粒细胞等炎症细胞的趋化作用, 吸引其进入肠道病变部位, 从而引起一系列的肠道病变, 如结肠上皮的损伤、小血管

炎、隐窝脓肿等, 最终造成 UC 的发病. 相关动物实验研究中发现, 正常大鼠结肠黏膜 IL-1 β mRNA 表达阴性, UC 大鼠结肠黏膜 IL-1 β mRNA 表达增高^[6-9], Street、朱峰 et al 临床研究也显示 UC 患者肠黏膜活检组织 IL-1 β mRNA 表达显著增强, 且在长期反复发作型 UC 中表达增高更加明显^[10-12], 并有学者认为 IL-1mRNA 可作为监测 UC 病情活动和评价临床疗效的指标, 还可监测 UC 早期或潜在活动^[10].

IL-6 是主要由 T、B 细胞和单核-巨噬细胞分泌的细胞因子, 在机体的炎症反应和免疫调节过程中发挥重要作用. 可协同 IL-1 诱导 T 淋巴细胞表达 IL-2 和 IL-2R, 促进 T 细胞的增生^[13], 也可促进 B 细胞的终末分化, 诱导免疫球蛋白的分泌, 加强细胞毒 T 细胞及自然杀伤细胞溶解细胞的能力^[14]. 研究表明 UC 患者结肠黏膜中 IL-6 主要来自巨噬细胞, 也可由结肠上皮细胞分泌, LPS、IL-1、TNF- α 、集落刺激因子等能刺激 IL-6 的产生^[15], 其作为重要炎症和免疫介导因子参与 UC 的病理过程. IL-6mRNA 在溃疡性结肠炎大鼠脾脏和结肠黏膜中大量表达, 而正常对照组大鼠未见表达^[6]. 研究发现细胞因子 IL-6mRNA 的表达在 UC 活动期均高于非活动期^[16-17], UC 病变部位的固有层单核细胞(LPMC)表达大量 IL-6mRNA 并且分泌大量 IL-6 蛋白, 且与疾病活动性呈正相关^[18].

IL-8 是吸引、激活多形核中性白细胞的重要细胞因子, 该细胞在 UC 病变肠道内大量存在. 诸多研究显示 IL-8mRNA 的表达在 UC 发病机制中起到了重要作用, 他们作为炎症递质, 介导了黏膜病理损伤. 已有研究表明, UC 患者可能存在短暂的 IL-8 基因表达稳定性的改变^[19], UC 患者肠黏膜活检组织 IL-8mRNA 表达与对照组相比明显升高, 且与 HF- κ B DNA 结合活性呈显著正相关^[11], 在疾病活动期高于非活动期^[16], 并可作为监测 UC 病情活动和评价临床疗效的指标之一^[10].

李琪佳 et al^[17]对 UC 结肠黏膜 TNF- α 表达与 UC 不同时期浸润的炎细胞免疫表型之间的关系的研究显示, TNF- α mRNA 的表达在活动期高于非活动期. Akazawa et al 发现 UC 患者结肠黏膜 TNF- α mRNA 表达增高, 并与炎症活动程度相关^[9, 20], 动物实验研究也显示相同结果^[21]. 因此, 可知促炎症因子 TNF- α 在 UC 的发病过程中也发挥着重要作用.

IL-10 是 Th2 细胞、B 淋巴细胞、单核以及巨噬细胞产生的一种具有多向性生物活性的免疫抑制因子, 起初称为“细胞因子合成抑制因子”(cytokine synthe-

sis inhibiting factor, CSIF), 后命名为 IL-10^[22]. 许多研究证明 IL-10 具有广泛的抑制促炎细胞因子的作用, 他几乎抑制所有促炎细胞因子的合成与释放, 如单核细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 以及 T 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ 等, 还促进抑炎细胞因子白介素 1 受体拮抗剂的合成, 因而具有抑制炎症反应的作用^[23-26]. 而有关 IL-10 在 UC 中表达的研究显示出不同的结果, 也得到不同的解释, Niessner et al 发现与对照组相比活动期 UC 患者肠黏膜 IL-10 mRNA 表达较对照组显著增高, 认为 IL-10 是控制 IBD 炎症反应的重要调节因子^[27]; Akagi et al^[28]的临床研究也显示, UC 患者炎症和非炎症肠组织 IL-10 mRNA 表达均显著增高; 而 Gasche et al^[29]报道, UC 患者肠组织中 IL-10 mRNA 表达减少, 其炎性结肠黏膜固有层单核细胞产生 IL-10 减少及对 rhIL-10 反应减弱. Roussomoustakaki et al^[30]的研究显示 ANCA(+)UC 患者的 IL-1RA 基因 2 频率明显高于 ANCA(-)UC 患者. Bulois et al^[31]用 RT-PCR 方法分析患者的结肠黏膜发现: 当 UC 患者组织学损伤评分 >2 分, 中性粒细胞浸润 >10% 和有隐窝脓肿时, IL-10/IL-8 mRNA 表达显著下降, IL-8 和 IL-10 之间的失衡与结肠黏膜组织损伤有关.

Inoue et al^[32]观察了 61 例溃疡性结肠炎患者, 并设 18 例炎症对照组和 16 例非炎症对照组. 应用 RT-PCR 检测结肠组织中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13 和 IL-15 基因表达的变化. 结果 UC 患者 IL-10 表达比率(75.4%)高于非炎症对照组(37.5%, $P < 0.01$), IL-4 阳性表达率(41%) 高于炎症对照组(5.6%, $P < 0.01$) 和非炎症对照组. IL-4 (66.7% vs 20.6%, $P < 0.01$) 和 IL-13 (63.0% vs 29.4%, $P < 0.01$) 在活动期 UC 阳性表达高于非活动期 UC. IL-2、IFN- γ 和 IL-15 阳性表达率在各组临床、肠镜、病理炎症分级中均无差异. 提示在活动性 UC 中, IL-4 作为中枢与其他 Th2 样细胞因子共同发挥作用, 而 Th1 样细胞因子和 IL-15 与 UC 局部炎症无明显相关. Sawa et al^[33]应用实时定量 PCR 检测显示活动性 UC 患者结肠黏膜 IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-8、IL-12p40、IFN- γ 和 TNF- α mRNA 表达显著增高.

其他相关细胞因子在 UC 中基因表达研究, 如 Seegert et al^[34]通过对 21 例 IBD 患者(包括 10 例 UC 患者)的研究显示其炎性肠黏膜的 IL-16 mRNA 及其蛋白表达显著增高, 并能促进其他促炎性细胞因子的分泌, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-15、TNF- α 等. 王晓娣 et al^[35]对 UC 患者病变部位的黏膜固有层 CD⁺₄T 细胞(LP-CD⁺₄T)与非受累部位的 LP-CD⁺₄T 细胞比较, 他们表达大量的 IL-17 mRNA 并自发分泌大量 IL-17 蛋白. Nielsen et al^[36]结果显示, IL-17 mRNA 在中度和重度活动性 UC 中表达增高, 在活动性 UC 中 IL-12 mRNA 表达水平上调, 缓解期 IL-12 mRNA 表达水平与对照组无差异.

Autschbach et al^[37]应用实时定量 RT-PCR 对 IBD 中 35 个编码细胞因子, 化学增殖素和肠道中的相关分子

的 mRNA 进行分析. 结果 IFN- γ mRNA 呈高水平表达. Lawrance et al^[38]应用原位杂交和免疫组化法分析 TGF- β 和 IGF-1 mRNA 在 CD 肠纤维化、CD 炎症、UC 炎症和对照结肠组织中的表达. TGF- β 和 IGF-1 mRNA 在 UC 表达增高局限在固有层和黏膜下层, 同时在该分布区伴有炎细胞浸润, III 型胶原和 I 型胶原表达比率也增高, 与炎症浸润相一致. 结果提示 TGF- β 和 IGF-1 参与患者肠道细胞外基质的重构, 他们表达的增高依赖于炎症浸润的范围和存在度, 而不是炎症性肠病的类型. di Mola et al^[39]研究显示溃疡性结肠炎中, 神经生长因子(NGF) mRNA 表达增加 58% (2.4-fold; $P < 0.01$), 其高亲和力受体 TrkA mRNA 表达增加 50% (1.5-fold; $P < 0.05$). 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在炎症性肠病肠组织损伤中可能也起着一定作用, Klebl et al^[40]研究发现患者肠组织 M-CSF 表达频率增高, 但并未发现黏膜 M-CSF mRNA 水平增高.

2 凋亡基因、癌基因表达异常与 UC 癌变相关性

溃疡性结肠炎发病过程中存在细胞凋亡的异常, 并受多种因素的影响. 目前越来越多的证据提示, 肠上皮细胞的凋亡加速与炎症细胞(如中性粒细胞)的凋亡抑制是导致溃疡性结肠炎结肠组织损伤和免疫紊乱的重要机制之一^[41-42]. 同时, 溃疡性结肠炎的形成和演化过程中存在着一系列的癌相关基因表达变化, 慢性复发型溃疡性结肠炎患者具有明显癌变倾向. 癌基因在溃疡性结肠炎癌变过程中发挥着极为重要的作用.

Bcl-2 基因是人们在研究 B 细胞淋巴瘤中发现的一种异常表达的原癌基因, 位于第 18 号染色体短臂(18q^{21.3}), 近年发现, Bcl-2 为一种细胞凋亡抑制基因, 有人又称之为自身免疫基因^[43]. 促凋亡基因 bax 在决定细胞凋亡中也起着重要的作用, Bax 是 1993 年在人前 B 细胞基因文库发现的一种新基因, 是 bcl-2 家族的新成员, 功能上与抗凋亡基因 bcl-2 相反, 可与 bcl-2 形成异源二聚体, 从而抑制 bcl-2 的功能, bax/bcl-2 的比率决定了凋亡的发生与否, 当促凋亡基因 bax 表达过量时, 促进凋亡的发生^[44]. 而 Iimura et al^[45]研究 Bax/Bcl-2 系统在诱导 UC 炎症结肠上皮细胞凋亡的作用中发现 CD95, Bcl-xL 和 Bcl-2 蛋白在正常和 UC 结肠上皮表达水平相当, 而 Bax 蛋白和 mRNA 表达在正常结肠和非活动期 UC 结肠上皮表达一致, 在 UC 炎症结肠上皮 Bax 蛋白和 mRNA 表达显著下降. 研究首次显示 Bax 在 UC 炎症结肠上皮表达降低, 提示在 UC 炎症性结肠黏膜 Bax/Bcl-2 系统似乎并未参与上皮细胞凋亡.

Fas/FasL 也是溃疡性结肠炎肠上皮细胞凋亡的重要途径之一. 正常结肠上皮细胞表达 CD95(Fas), 只有少量 CD95 配体(FasL)阳性细胞散在分布邻近的肠上皮中, 凋亡细胞数量也明显增加, Fas 和 FasL 结合形成死亡诱导信号复合物于固有层, 而在溃疡性结肠炎组织中, FasL 阳性细胞数量明显增加, 其最终引起细胞

凋亡; FasL 在活动性溃疡性结肠炎病变部位表达增强, 可直接使表达 Fas 的结肠上皮凋亡, 并且可通过 IL-8 的产生, 增加中性粒细胞和淋巴细胞的迁移和活性, 从而导致溃疡性结肠炎黏膜的进行性损害^[46-48]. Ueyama et al^[47]对正常和 UC、CD 患者结肠黏膜标本的研究显示, FasL mRNA 在 UC 结肠黏膜病变部位表达增强, 但在与活动性 CD 和活动性直肠炎型 UC 相关的黏膜中表达不明显; FasL mRNA 表达发生在单核细胞浸润的病变部位. Fas 在 UC、CD 和正常的上皮细胞表达, 而 FasL 在 CD3 淋巴细胞浸润的活动性损伤黏膜固有层表达, 认为 Fas-FasL 诱导的凋亡参与 UC 的黏膜损伤.

p53 是一种参与 DNA 修复及诱导细胞凋亡的 DNA 结合蛋白, 野生型 p53 像一个“分子警察”那样监督着 DNA 的完整性. 当 DNA 受到各种基因毒剂损伤时, 野生型 p53 诱导细胞进入 G1 期, 抑制细胞增生, 直到 DNA 修复. 如损伤不能被修复, 野生型 p53 就诱导那些细胞凋亡的基因转录, 使其进入细胞凋亡状态. 当野生型 p53 基因突变时, 便失去了对细胞的监视作用, 细胞因遗传不稳而产生突变和染色体畸变, 最后导致细胞癌变. Yoshida et al^[49]在对溃疡性结肠炎的研究中发现长期溃疡性结肠炎患者存在着 p53 基因突变. Fujii et al^[50]发现 UC 患者有发生结肠癌的高风险, UC 患者再生上皮组织中 p53 外显子 5-8 突变发生频繁. Hussain et al^[51]的研究也显示 UC 中 p53 突变增加, 具有癌变倾向. Brentnall et al^[52]对溃疡性结肠炎活检标本的非分化异常细胞进行了检测, 结果 30% 检出 p53 基因改变, 并发现 p53 突变是早于 p53 杂合子丢失的遗传事件, p53 突变与非整倍体性密切相关. 刘变英 et al^[53]对大肠癌及癌前病变多个相关基因表达的探讨发现 p53 在大肠癌、大肠腺瘤、溃疡性结肠炎及正常组织中高表达率分别为 55%、57%、50%、0%, 突变率分别为 37.5%、14.3%、8.3%、0%, 有显著差异 ($P < 0.05$). 提示 p53 基因高表达在大肠癌前病变即已发生, 与大肠癌的发展阶段有关. 李志 et al^[54]应用改进的非同位素 PCR-SSCP 方法对溃疡性结肠炎及溃疡性直肠癌 (UCACRC) 患者的活检及手术标本进行 p53 基因的检测研究结果显示, 溃疡性结肠炎、癌旁组织及 CRC 分别检出 28.6% (6/21)、31.6% (6/19) 及 47.4% (9/19) 的病例发生 p53 基因改变. 认为 p53 基因的改变在 UCACRC 不是晚期事件. Heinzlmann et al^[55]对 190 例患者 (包括 UC73 例, CD58 例及对照组 49 例非肿瘤、10 例结直肠癌) 的结肠灌洗液分析 p53 和 K-ras 的突变情况. 结果在癌症患者突变发生最频繁 (5/10, 50%), 而在非肿瘤对照组很少发生 (1/49, 2.0%). 在 CD 患者中发生率为 15.4%, 广泛性 UC 中为 18.6%, 左半结肠 UC 中 13.3%, 远端 UC 中为 6.7% ($P > 0.05$). 与疾病病程呈正相关 (11 a, $P < 0.05$).

对于溃疡性结肠炎细胞凋亡的基因调控研究表明, 在 p53 基因表达升高的同时, 溃疡性结肠炎癌变后 c-myc 基因表达亦有显著升高. c-myc 基因亦具有诱导增

生与结肠细胞细胞凋亡的双向作用, 而 c-myc 基因诱导细胞凋亡则需要 p53 基因的参与^[56-57]. Macpherson et al^[58]研究显示 c-myc 原癌基因在 UC 患者结肠组织中表达增高. 刘变英 et al^[53]对大肠癌及癌前病变多个相关基因表达的探讨亦发现 C-myc 基因在大肠癌、大肠腺瘤、溃疡性结肠炎及正常组织中高表达率分别为 95%、63.3%、66.7%、0%.

此外, 对溃疡性结肠炎癌相关的基因研究还发现在大肠癌、大肠腺瘤、溃疡性结肠炎及正常组织中 p73 基因高表达率分别为 82.5%、81.6%、41.7%、15.4%, 有显著差异 ($P < 0.05$), 仅大肠癌组检出 7 例 p73 基因缺失. DCC 基因高表达率、突变率、缺失率在大肠癌分别为 5%、47.5%、40%, 大肠腺瘤分别为 4.1%、14.3%、18.4%, 溃疡性结肠炎分别为 16.7%、25%、0%, 正常组仅 1 例高表达. K-ras 基因在大肠癌、大肠腺瘤、溃疡性结肠炎中高表达率分别为 60%、57.1%、58.3%, 突变率分别为 40%、25.4%、16.7%, 正常组织无高表达或突变^[53]. Kitamura et al^[59]发现 HGF-Met 系统参与 UC 炎症黏膜修复过程, 并为 HGF 和 c-met 基因异常表达提示 UC 患者具有癌变倾向的观点提供了证据. 他们研究了肝细胞生长因子 (HGF) 和 c-met 基因在 UC 患者、UC 相关性结直肠癌患者和正常对照结肠黏膜标本中的表达. 结果与对照组比较 UC 炎症肠黏膜中 HGF 和 c-met 基因表达显著增高, 在 UC 相关性结直肠癌周围炎症组织 HGF 基因表达亦显著增高, c-met 基因在 UC 相关性结直肠癌肠黏膜中高水平过度表达. Hisamatsu et al^[60]的研究显示 IFN- γ 诱导的基因家族 1-8U 在 UC 相关癌强烈表达, 在未癌变的 UC 患者肠黏膜中也表达增强, 但正常黏膜无表达.

3 基因多态性与 UC 遗传倾向

众多研究显示, UC 具有较高的遗传倾向, 一般认为, 不同血统人中, 与 UC 相关联的抗原不同, 提示 UC 通过 MHC 系统带有遗传倾向或带有与本病有关联基因的人群对本病的易感. 董跃斌 et al^[61]对 UC 的 MHC-DR 和 DQ 基因多态性与正常人群进行了分析研究, 结果表明, 人类 MHC-DRB1*0301 和 MHC-DQB1*0301 与汉族人溃疡性结肠炎具有显著相关性, 呈正相关, 可能为汉族人 UC 易感基因或易感亚基因, 尤其是 DRB1*0301. 殷石 et al^[62]从免疫、遗传学角度对 32 例溃疡性结肠炎患者及 101 名无血缘关系的健康人进行 HLA-A、B、C、D 类 (A、B、C)、E 类 (C-4|A、C-4|B、BF) 基因频率及红细胞免疫功能进行测定, 结果 UC 患者的 HLA-B-5|、B-27| 基因频率显著增高, 而 C-4|AQ-0| 的基因频率显著降低, 其他基因 (HLA-A、B、C、A、C-4|B、BF) 和 UC 无明显相关, 提示 HLA-B-5|、B-27| 是我国 UC 的易感基因, C-4|AQ-0| 是抗性基因.

彭仲生 et al^[63]则研究了溃疡性结肠炎患者的人类白

细胞抗原-DR(HLA-DR)基因分型,并分析其与抗中性粒细胞抗体(ANCA)及疾病分型的关系.对81例UC患者和123名健康者分析结果发现:UC患者ANCA的阳性率为55.0%,对照组均为阴性;UC患者HLA-DR2及DR15基因阳性率分别为58.8%和40.0%,较对照组30.1%、17.9%显著增高;与ANCA(-)UC患者比较,ANCA(+)UC患者的DR15基因阳性率显著增加,而DR16基因阳性率显著降低;慢性持续型UC DR2和DR15基因阳性率较其他型显著增加.认为在ANCA阳性和阴性的UC中,分别由DR15和DR16基因阳性率增加所致,HLA-DR基因分型与临床分型有关.Stokkers et al^[64]有关HLA-DR研究的18篇报道荟萃分析,发现HLA-DR2与UC密切相关,即使剔除日本人的研究报道仍然相关,DR2基因频率增加由DR15基因频率增加所致.Futami et al^[65]的研究则显示中国人UC亦与HLA-DR2及DR15基因相关.而Yang et al^[66]的研究发现,ANCA(+)UC与HLA-DR2基因有关,ANCA(-)UC与HLA-DR4基因有关.

对于IL-1 α 基因多态性是否与UC易感性有关,一直有争论,彭仲生 et al^[67]对81例UC患者和114名健康者进行IL-1 β 、IL-1RA、IL-4基因多态性分析.发现中国汉族UC患者与IL-4内含子3的基因多态性相关,UC患者IL-4RP1基因频率明显降低,而RP2基因频率明显增加,与正常人的差异发生在抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)(+)UC患者;中国汉族UC患者与IL-1 β 、IL-1RA基因多态性无关联.但Bouma et al发现IL-1 α 第2位等位基因及单型TNF-C与UC病情程度有显著关系^[68-69].

淋巴毒素 α (LT α),亦称肿瘤坏死因子 β (TNF- β),由激活的T细胞分泌,在炎症性肠病黏膜炎症免疫等方面具有上行调节等作用.夏冰 et al^[70-71]检测湖北地区汉族UC和CD患者及健康对照者LT α AspH1以及IL-1RA基因多态性,观察不同种族对UC和CD遗传易感性的影响.研究结果显示中国湖北地区汉族UC和CD患者与正常对照组LT α AspH1基因多态性无显著性差异,IL-1RA基因多态性无显著性差异,提示该基因多态性与汉族人UC无显著性相关.还发现炎症性肠病淋巴毒素 α 基因型1和2杂合子略高于正常对照组,而且淋巴毒素 α 等位基因2与周围血单个核细胞诱生的高水平肿瘤坏死因子 α 产量有关.白介素1受体拮抗剂基因多态与炎症性肠病无显著性相关.认为:中国人群炎症性肠病患者淋巴毒素 α 基因可能对肿瘤坏死因子 α 产生起一定作用.荷兰Pena小组的研究显示LT α 基因第一内含子AspH1限制性片段长度多态性在IBD与正常组比较差异无显著性^[72].

4 溃疡性结肠炎基因表达谱研究

生物芯片是近几年发展起来的一项前沿生物技术,他可快速、高效、大规模、高通量及平行性获取相关生物信息,自1995年Stanford大学的Schena和Brown et al

发表第一篇基因表达谱芯片文章以来,基因芯片已被广泛应用.近年来,已有部分科学工作者应用该技术进行溃疡性结肠炎的相关研究.Dieckgraefe et al^[73-74]应用cDNA array技术对UC患者和炎症、非炎症对照标本UC结肠黏膜基因表达谱进行研究与分析.认为DNA array研究能够提供有关疾病发病机制的大量信息,发现一些炎症递质有可能决定着活动性UC特殊组织学特征.并在应用Affymetrix公司基因芯片杂交实验研究中发现,IBD患者结肠黏膜Reg(regenerating)基因家族中Reg I α 、Reg I β 和Reg III mRNA表达增高.研究提示Reg I α 可能在炎症中起阻止上皮细胞凋亡的作用.Dieckgraefe et al应用Affymetrix基因芯片杂交和组织病理学评分的研究结果显示Reg家族基因表达增高明显,进一步研究显示,结肠黏膜Reg I α 、Reg I β 和Reg III mRNA过度表达.Uthoff et al^[75]应用该技术对UC和CD患者炎症肠黏膜进行分析,发现与CD患者比较,UC患者588种基因中Sarp1(凋亡相关蛋白1)、fz、dvl表达增高,提示Wnt信号传导途径可能参与UC的致癌作用.Nakajima et al^[76]用高密度寡核苷酸方法对葡聚糖硫酸钠小鼠结肠炎模型进行基因表达谱研究,并用实时定量PCR方法验证,发现约12 000基因中,下调基因包括:(1)癌基因;(2)炎症递质相关基因,如干扰素- γ 等;(3)水、电解质相关基因;(4)其他.Lawrance et al^[77]应用DNA基因芯片,观察了炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克隆氏病)炎症结肠组织基因表达谱.结果除了显示一些以前确定和IBD相关基因及一些预期上调的细胞因子、趋化因子基因的表达改变,免疫功能相关基因,如IGHG3、IGLL2与CD74,炎症相关基因HNL、NGAL,增生相关的GRO基因等各种基因在UC中过度表达.已被确定的癌相关基因如DD96,DRAL和MXI1仅在UC中有不同程度表达.在UC和CD中均过度表达的有REG基因家族和钙结合蛋白S100基因S100A9与S100P.自然的抗微生物防御素DEFA5和DEFA6基因仅特异性地在CD中过度表达.

5 其他

溃疡性结肠炎的发病涉及多种因素,除了遗传、癌变、凋亡、细胞因子等相关基因外,还有许多其他基因的改变与之相关.在炎症结肠中电解质和盐转运的吸收与分泌会发生紊乱,Lohi et al^[78]比较正常和炎症结肠黏膜三种肠盐运输的主要递质性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)(Cl⁻ channel),SLC26A3(Cl⁻/HCO exchanger)和SLC9A3(Na⁺/H⁺ exchanger) mRNA及其蛋白的表达.将结肠组织标本依据组织学炎症程度分为3组.结果发现CFTR mRNA在轻、中、重度炎症结肠组织中均表达增高,以中度炎症结肠黏膜中最为显著,CFTR蛋白在正常和炎症组织中均有表达.而尽管SLC26A3 mRNA在重度的UC肠组织中表达减少,但SLC26A3蛋白表达在各组中无差异.SLC9A3 mRNA在

中度和重度炎症组表达显著改变. 提示肠道炎症影响了这三种主要肠盐运输递质的表达, 提高了Cl⁻的跨皮分泌和限制了上皮对NaCl的吸收, 从而导致UC患者腹泻的发生.

Renzi et al^[79]应用原位杂交方法观察在正常和炎症肠组织中P物质受体(NK-1R)和神经激肽A受体(NK-2R)表达. 发现在CD和UC患者中NK-1R和NK-2R基因表达均上调. Goode et al^[80]应用RT-PCR检测正常组织和UC、CD患者结肠组织神经激肽-1受体(NK-1R)mRNA表达. 在IBD肠黏膜活检组织NK-1R mRNA表达量显著上调, 明显高于非炎症肠黏膜组织. von Lampe et al^[81]观察到UC患者活检组织基质金属蛋白酶(MMPs)和他们的组织抑制因子TIMPs的基因与蛋白表达. 结果MMP-2、MMP-14和TIMP-1 mRNA在炎症组织中显著增加, 炎症性肠病溃疡结肠黏膜中增加9-12倍. 但TIMP-2 mRNA表达未见改变. MMP-1和MMP-3 mRNA表达与组织急性炎症程度密切相关, 与UC患者正常结肠组织标本相比MMP-1、MMP-3 mRNA表达增加15倍. MMP-1、MMP-3 mRNA等的过度表达提示在IBD结肠组织改变和损伤过程中该类酶起着重要作用. 还有研究显示炎症性肠病患者肠上皮细胞巨噬细胞炎症蛋白-3 α (MIP-3 α)mRNA及其蛋白表达增高^[82].

此外, Gassler et al^[83]采用不同方法分析CD和UC患者活动期、非活动期炎症肠黏膜组织及非炎症组织结合分子变化情况, 发现在活动性IBD组织中结合蛋白及其mRNA显著下调, 非活动性炎症组织中只有上皮细胞钙粘蛋白等少数结合分子有此趋向, 非炎症组织中的结合分子表达与正常对照组无明显差异, 显示结合分子的表达下调与炎症过程密切相关. Wang et al^[84]通过对大鼠三硝基苯磺酸(TNBS)灌肠后HO活性和HO-1基因表达的研究, 发现血红素氧合酶在TNBS诱导的大鼠肠道炎症过程中起保护作用. Masuda et al^[85]发现UC结肠巨噬细胞金属蛋白酶和骨桥蛋白mRNA与对照组相比表达增高, 与UC溃疡的形成相关.

总之, 随着人类对基因研究的深入, 促进了对各种疾病的认识和治疗效果的提高. 溃疡性结肠炎作为一种复杂的难治性疾病, 其发病似乎涉及免疫系统、环境、以及尚未确定的慢性肠道炎症易感基因之间的相互作用. 但在基因表达调控、机体免疫及细胞分化等重要生命活动中都并非每个基因单独发挥作用, 众多基因是作为一个统一的整体对机体进行调节, 发挥作用的. 近几年有关溃疡性结肠炎相关基因的研究即显示其涉及到免疫相关基因、凋亡相关基因、癌相关基因、遗传基因等诸多基因, 基因芯片的应用给溃疡性结肠炎的研究提供了新的有效方法, 但迄今为止尚未发现其特异性的易感基因以及针对性的治疗基因. 因此, 在溃疡性结肠炎病因和发病机制方面还有待我们继续探索与研究, 从而寻找出更加有效的治疗方法, 解决溃疡性结肠炎患者的疾苦.

6 参考文献

- Porschen R, Robin U, Schumacher A, Schauseil S, Borchard F, Hengels KJ, Strohmeyer G. DNA aneuploidy in Crohn's disease and ulcerative colitis: results of a comparative flow cytometric study. *Gut* 1992;33:663-667
- Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998;22:382-389
- Wirtz S, Neurath MF. Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:144-160
- Bregenholt S. Cells and cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: new insights from mouse T cell transfer models. *Exp Clin Immunogenet* 2000;17:115-129
- Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-1 α and TGF- β 1 in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2004;53:53-59
- Wu HG, Zhou LB, Pan YY, Huang C, Chen HP, Shi Z, Hua XG. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999;6:515-517
- Sasaki S, Hirata I, Maemura K, Hamamoto N, Murano M, Toshina K, Katsu K. Prostaglandin E2 inhibits lesion formation in dextran sodium sulphate-induced colitis in rats and reduces the levels of mucosal inflammatory cytokines. *Scand J Immunol* 2000;51:23-28
- 张晓峰, 胡鸿毅, 陈英群, 郝微微, 陆雄, 马贵同. 清肠栓对实验性溃疡性结肠炎大鼠IL-1 β 、IL-6 mRNA表达的影响. *中国中医药科技* 2003;10:263-265
- Wang QY, Chen CL, Wang JD, Lai ZS, Ma Q, Zhang YL. Expression of pro-inflammation cytokines and activation of nuclear factor kappaB in the intestinal mucosa of mice with ulcerative colitis. *Di Yi Jun Yi Daxue Xuebao* 2003;23:1202-1205
- 朱峰, 钱家鸣, 潘国宗, 杨晓鸥. 白介素1 β 和8 mRNA表达等指标监测溃疡性结肠炎活动的应用. *中国医学科学院学报* 1999;21:384-389
- 甘华田, 欧阳钦, 贾道全, 夏庆杰. 溃疡性结肠炎患者核因子- κ B活化与细胞因子基因表达. *中华内科杂志* 2002;41:252-255
- Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL, Bernasconi S, Sansebastiano G, Savage MO. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1 β and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004;61:159-164
- Vink A, Uyttenhove C, Wauters P, Van Snick J. Accessory factors involved in murine T cell activation. Distinct roles of interleukin 6, interleukin 1 and tumor necrosis factor. *Eur J Immunol* 1990;20:1-6
- Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, Antonioli D, Peppercorn MA, Strom TB. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:818-826
- Kusugami K, Fukatsu A, Tanimoto M, Shinoda M, Haruta J, Kuroiwa A, Ina K, Kanayama K, Ando T, Matsuura T. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent. *Dig Dis Sci* 1995;40:949-959
- 李琪佳, 宫恩聪, 刘叔平, 鄂文. 溃疡性结肠炎发病机制的免疫病理学及分子病理学研究. *中华消化杂志* 2000;20:324-326
- 李琪佳, 宫恩聪, 刘叔平, 鄂文. 溃疡性结肠炎黏膜的白细胞亚群和肿瘤坏死因子- α 的表达. *临床与实验病理学杂志* 2001;17:216-218
- 王晓娣, 白如雪. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜固有层淋巴细胞表达IL-6的研究. *中日友好医院学报* 2001;15:204-207
- Nielsen OH, Rudiger N, Gaustadnes M, Horn T. Intestinal interleukin-8 concentration and gene expression in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1028-1034
- Akazawa A, Sakaida I, Higaki S, Kubo Y, Uchida K, Okita K. Increased expression of tumor necrosis factor- α messenger RNA in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease, particularly in patients with disease in the inactive phase. *J Gastroenterol* 2002;37:345-353
- Tian L, Huang YX, Tian M, Gao W, Chang Q. Downregulation of electroacupuncture at ST36 on TNF- α in rats with ul-

- cerative colitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1028-1033
- 22 Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081-2095
 - 23 Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van Buul MC, de Bruin K, Cutler DL, Affrime MB, Rikken G, van der Poll T, ten Cate JW, van Deventer SJ. Attenuation of proinflammatory response by recombinant human IL-10 in human endotoxemia: effect of timing of recombinant human IL-10 administration. *J Immunol* 1997;158:3971-3977
 - 24 Narula SK, Cutler D, Grint P. Immunomodulation of Crohn's disease by interleukin-10. *Agents Actions Suppl* 1998;49:57-65
 - 25 Nikolaus S, Bauditz J, Gionchetti P, Witt C, Lochs H, Schreiber S. Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by circulating polymorphonuclear neutrophils and regulation by interleukin 10 during intestinal inflammation. *Gut* 1998;42:470-476
 - 26 Schmit A, Carol M, Robert F, Bontems P, Houben JJ, Van Gossum A, Goldman M, Mascart F. Dose-effect of interleukin-10 and its immunoregulatory role in Crohn's disease. *Eur Cytokine Netw* 2002;13:298-305
 - 27 Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 1995;101:428-435
 - 28 Akagi S, Hiyama E, Imamura Y, Takesue Y, Matsuura Y, Yodoyama T. Interleukin-10 expression in intestine of Crohn disease. *Int J Mol Med* 2000;5:389-395
 - 29 Gasche C, Bakos S, Dejaco C, Tillinger W, Zakeri S, Reinisch W. IL-10 secretion and sensitivity in normal human intestine and inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2000;20:362-370
 - 30 Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, Landers C, Jewell DP. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1845-1853
 - 31 Bulois P, Tremaine WJ, Maunoury V, Gambiez L, Hafraoui S, Leteurtre L, Cortot A, Sandborn WJ, Colombel JF, Desreumaux P. Pouchitis is associated with mucosal imbalance between interleukin-8 and interleukin-10. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:157-164
 - 32 Inoue S, Matsumoto T, Iida M, Mizuno M, Kuroki F, Hoshika K, Shimizu M. Characterization of cytokine expression in the rectal mucosa of ulcerative colitis: correlation with disease activity. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2441-2446
 - 33 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsumoto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003;11:175-179
 - 34 Seegert D, Rosenstiel P, Pfahler H, Pfefferkorn P, Nikolaus S, Schreiber S. Increased expression of IL-16 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:326-332
 - 35 王晓娣, 董恩钰, 白介素-17在溃疡性结肠炎表达的研究. *中华消化杂志* 2001;21:673-676
 - 36 Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:180-185
 - 37 Autschbach F, Giese T, Gassler N, Sido B, Heuschen G, Heuschen U, Zuna I, Schulz P, Weckauf H, Berger I, Otto HF, Meuer SC. Cytokine/chemokine messenger-RNA expression profiles in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Virchows Arch* 2002;441:500-513
 - 38 Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF-beta1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:16-26
 - 39 di Mola FF, Friess H, Zhu ZW, Koliopanos A, Bley T, Di Sebastiano P, Innocenti P, Zimmermann A, Buchler MW. Nerve growth factor and Trk high affinity receptor (TrkA) gene expression in inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46:670-679
 - 40 Klebl FH, Olsen JE, Jain S, Doe WF. Expression of macrophage-colony stimulating factor in normal and inflammatory bowel disease intestine. *J Pathol* 2001;195:609-615
 - 41 Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994;15:7-10
 - 42 Bu P, Keshavarzian A, Stone DD, Liu J, Le PT, Fisher S, Qiao L. Apoptosis: one of the mechanisms that maintains unresponsiveness of the intestinal mucosal immune system. *J Immunol* 2001;10:6399-6403
 - 43 Talal N. Concluding remarks: autogenes and oncogenes. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:208-209
 - 44 Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74:609-619
 - 45 Iimura M, Nakamura T, Shinozaki S, Iizuka B, Inoue Y, Suzuki S, Hayashi N. Bax is downregulated in inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:228-235
 - 46 Coffey JC, Bennett MW, Wang JH, O'Connell J, Neary P, Shanahan F, Redmond HP, Kirwan WO. Upregulation of Fas-Fas-L (CD95/CD95L)-mediated epithelial apoptosis—a putative role in pouchitis? *J Surg Res* 2001;98:27-32
 - 47 Ueyama H, Kiyohara T, Sawada N, Isozaki K, Kitamura S, Kondo S, Miyagawa J, Kanayama S, Shinomura Y, Ishikawa H, Ohtani T, Nezu R, Nagata S, Matsuzawa Y. High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. *Gut* 1998;43:48-55
 - 48 Strater J, Wellisch I, Riedl S, Walczak H, Koretz K, Tandara A, Krammer PH, Moller P. CD95(APO-1/Fas)-mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;113:160-167
 - 49 Yoshida T, Mikami T, Mitomi H, Okayasu I. Diverse p53 alterations in ulcerative colitis-associated low-grade dysplasia: full-length gene sequencing in microdissected single crypts. *J Pathol* 2003;199:166-175
 - 50 Fujii S, Fujimori T, Chiba T. Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:107-115
 - 51 Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambis S, Nagashima M, Bennett WP, Shields PG, Ham AJ, Swenberg JA, Marrogi AJ, Harris CC. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000;66:3333-3337
 - 52 Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Rubin CE, Stevens AC, Burmer GC. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:369-378
 - 53 潘胜武, 孙安乐, 刘变英, 崔大祥, 闫小君, 栗彤, 雷宇锋, 王胜. 大肠癌相关基因表达的早期诊断意义. *世界华人消化杂志* 2000;8:1431-1432
 - 54 李志, 权启镇, 陈桂荣, 张志坚. 溃疡性结肠炎、结直肠癌及癌旁组织 p53 基因的改变. *中华消化杂志* 1997;17:62
 - 55 Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S, Reinshagen M, Emmrich J, Stratakis DF, Heldwein W, Wiebecke B, Loeschke K. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1061-1066
 - 56 Dudzisz-Sledz M, Mizerski G, Marzec B, Korszen-Pilecka I, Rudzki S, Wojcierowski J, Mandziuk S. Effect of tyrophostins on programmed cell death in colon adenocarcinoma cell line LS-180. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39(Suppl 2):81-83
 - 57 Elliott MJ, Dong YB, Yang H, McMasters KM. E2F-1 up-regulates c-Myc and p14(ARF) and induces apoptosis in colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001;7:3590-3597
 - 58 Macpherson AJ, Chester KA, Robson L, Bjarnason I, Malcolm AD, Peters TJ. Increased expression of c-myc proto-oncogene in biopsies of ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Gut* 1992;33:651-656
 - 59 Kitamura S, Kondo S, Shinomura Y, Isozaki K, Kanayama S, Higashimoto Y, Minami T, Kiyohara T, Yasunaga Y, Ishikawa H, Ohtani T, Ishiguro S, Matsuzawa Y. Expression of hepatocyte growth factor and c-met in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2000;49:320-324
 - 60 Hisamatsu T, Watanabe M, Ogata H, Ezaki T, Hozawa S, Ishii H, Kanai T, Hibi T. Interferon-inducible gene family 1-

- 8U expression in colitis-associated colon cancer and severely inflamed mucosa in ulcerative colitis. *Cancer Res* 1999;59:5927-5931
- 61 董跃斌, 李春明, 刘中宏. 应用 PCR-SSP 对溃疡性结肠炎易感基因的研究. 医学研究通讯 2000;29:37-39
 - 62 殷石, 曹峰林, 杨绍忠, 付瑜, 孔炳科. 溃疡性结肠炎的红细胞免疫与 HLA 相关性研究. 武警医学 1998;9:65-67
 - 63 彭仲生, 胡品津, 郭云蔚, 陈旻湖, 崔毅, 刘思纯. 我国溃疡性结肠炎人类白细胞抗原-DR 基因分型的研究. 中华消化杂志 2001;21:290-292
 - 64 Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401
 - 65 Futami S, Aoyama N, Honsako Y, Tamura T, Morimoto S, Nakashima T, Ohmoto A, Okano H, Miyamoto M, Inaba H. HLA-DRB1*1502 allele, subtype of DR15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. *Dig Dis Sci* 1995;40:814-818
 - 66 Yang H, Rotter JJ, Toyoda H, Landers C, Tyran D, McElree CK, Targan SR. Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. *J Clin Invest* 1993;92:1080-1084
 - 67 彭仲生, 胡品津, 崔毅, 李初俊. 溃疡性结肠炎的白细胞介素 (IL) -1b、IL-1 受体拮抗剂、IL-4 基因多态性. 中华内科杂志 2002;41:248-251
 - 68 Bouma G, Grusius JB, Garcia-Gonzalez MA, Meijer BU, Helleman HP, Hakvoort RJ, Schreuder GM, Kostense PJ, Meuwissen SG, Pena AS. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol* 1999;115:294-300
 - 69 Carter MJ, di Giovine FS, Jones S, Mee J, Camp NJ, Lobo AJ, Duff GW. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. *Gut* 2001;48:461-467
 - 70 夏冰, 张贵水, 丁国平, 周燕, 邓长生. 淋巴瘤毒素 aAspH1 基因型和白介素-1 受体拮抗剂基因型与溃疡性结肠炎遗传易感性的相关研究. 中华消化杂志 2000;20:350-352
 - 71 夏冰, Crusius JBA, 张贵水, 郭海建, 邓长生, Meuwissen SGW, Pena AS. 炎症性肠病患者淋巴瘤毒素 α 、白介素 1 受体拮抗剂基因多态性与肿瘤坏死因子 α 、可溶性白介素 2 受体以及白介素 6 产量的关系. 湖北医科大学学报 1997;18:209-213
 - 72 夏冰, Crusius JBA, Pena AS. 炎症性肠病患者淋巴瘤毒素 α 基因 AspH1 多态分布. 中华医学遗传学杂志 1995;12:368-369
 - 73 Dieckgraefe BK, Stenson WF, Korzenik JR, Swanson PE, Harrington CA. Analysis of mucosal gene expression in inflammatory bowel disease by parallel oligonucleotide arrays. *Physiol Genomics* 2000;4:1-11
 - 74 Dieckgraefe BK, Crimmins DL, Landt V, Houchen C, Anant S, Porche-Sorbet R, Ladenson JH. Expression of the regenerating gene family in inflammatory bowel disease mucosa: Reg Ialpha upregulation, processing, and antiapoptotic activity. *J Invest Med* 2002;50:421-434
 - 75 Uthoff SM, Eichenberger MR, Lewis RK, Fox MP, Hamilton CJ, McAuliffe TL, Grimes HL, Galandiuk S. Identification of candidate genes in ulcerative colitis and Crohn's disease using cDNA array technology. *Int J Oncol* 2001;19:803-810
 - 76 Nakajima A, Wada K, Katayama K, Saubermann L, Osawa E, Nagase H, Ueno N, Matsuhashi N, Aburatani H. Gene expression profile after peroxisome proliferator activator receptor-gamma ligand administration in dextran sodium sulfate mice. *J Gastroenterol* 2002;37(Suppl 14):62-66
 - 77 Lawrance IC, Fiocchi C, Chakravarti S. Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes. *Hum Mol Genet* 2001;5:445-456
 - 78 Lohi H, Makela S, Pulkkinen K, Hoglund P, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Kere J. Upregulation of CFTR expression but not SLC26A3 and SLC9A3 in ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G567-575
 - 79 Renzi D, Pellegrini B, Tonelli F, Surrenti C, Calabro A. Substance P (neurokinin-1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine. *Am J Pathol* 2000;157:1511-1522
 - 80 Goode T, O'Connell J, Anton P, Wong H, Reeve J, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory bowel disease: molecular quantitation and localisation. *Gut* 2000;47:387-396
 - 81 von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;47:63-73
 - 82 Kwon JH, Keates S, Bassani L, Mayer LF, Keates AC. Colonic epithelial cells are a major site of macrophage inflammatory protein 3alpha (MIP-3alpha) production in normal colon and inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51:818-826
 - 83 Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermuller N, Otto HF, Autschbach F. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G216-228
 - 84 Wang WP, Guo X, Koo MW, Wong BC, Lam SK, Ye YN, Cho CH. Protective role of heme oxygenase-1 on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G586-594
 - 85 Masuda H, Takahashi Y, Asai S, Takayama T. Distinct gene expression of osteopontin in patients with ulcerative colitis. *J Surg Res* 2003;111:85-90