

# 溃疡性结肠炎的易感基因

李晶珏, 胡刚正, 林连捷, 郑长青

李晶珏, 胡刚正, 林连捷, 郑长青, 中国医科大学附属第二医院  
辽宁省沈阳市 110004  
通讯作者: 郑长青, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街 36 号, 中国医科大学  
附属第二医院. zhengchangqing88@163.com  
电话: 024-83596682 传真: 024-83956682  
收稿日期: 2005-04-15 接受日期: 2005-05-06

## 摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 指原因不明的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病. 其发病涉及环境、感染、免疫及遗传等因素之间的相互作用, 是一种多基因参与的作用于免疫系统和靶器官的疾病. 随着分子生物学的不断发展, 近年已有大量关于 UC 相关基因的报道, 找到了一些可能相关的连锁位点和等位基因, 但尚未发现特异性易感基因. 本文将近年来 UC 易感基因的研究进展作一综述.

李晶珏, 胡刚正, 林连捷, 郑长青. 溃疡性结肠炎的易感基因. 世界华人消化杂志 2005;13(13):1570-1573  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1570.asp>

## 0 引言

在西方国家溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率很高, 有关 UC 的研究一直十分活跃. 我国 UC 的发病率较西方国家低, 且病情较轻, 但近年报道的 UC 病例逐渐增多<sup>[1]</sup>, 预计其发病率还将逐年上升. UC 已被临床、流行病学、动物模型及分子生物学研究证明是一种多基因遗传病. UC 易感基因的确定已成为当今 UC 研究的热点.

## 1 UC 是一种多因素疾病

UC 的发病机制尚不十分清楚, 目前认为是多因素相互作用所致, 包括环境、感染、免疫和遗传等因素. 环境: 亚洲、南美等发展中国家 UC 的发病率较西方发达国家低, 而这些地区的居民移民到西方国家后, 其后裔 UC 发病率显著上升<sup>[2]</sup>, 移民现象表明环境因素起了微妙而重要的作用. 感染: 微生物在 UC 发病中的作用一直受到重视, 多数学者认为细菌感染可能为其促发因素<sup>[3]</sup>. 免疫: 认为 UC 发病与 T 细胞亚群平衡失调和受累肠段分泌过量抗体有关<sup>[4]</sup>. 遗传: UC 的种族聚集、家族聚集现象<sup>[5]</sup>及双胞胎研究结果<sup>[6]</sup>均表明 UC 的发病与遗传有关.

## 2 UC 是一种多基因遗传病

近年来人们在大样本 UC 家族研究中发现, 很多基因均可能参与 UC 的发病, 但尚未发现与 UC 发病特异相关的易

感基因. 大量关于 UC 易感基因的报道中, 随样本不同结果不一, 可能与不同种族和不同的人群遗传背景有关. 目前认为 UC 不仅存在多基因缺陷, 而且须在一定环境下才能发病, 有关研究尚在深入进行. 目前研究提示, UC 易感基因主要位于第 3、6、7、12、16、19 等号染色体上.

## 3 连锁位点及相关基因

3.1 16 号染色体 16 号染色体较短, 共有 98 000 kb, 其上有两个连锁位点, 16q12 (IBD1) 以及位于 16p 着丝粒周围的 IBD8. 主要候选基因有 NOD2、CD19、IL-4 受体 (IL-4R) 基因等. NOD2 已被证实是 IBD 的易感基因<sup>[7]</sup>, CARD 是位于 NOD2 N 端的 Caspase 募集区, NOD2/CARD15 基因呈高度多态性. R702W、G908R 和 1 007fs 被认为是最重要的独立易感因素<sup>[8]</sup>. 大多数研究表明, NOD2/CARD15 与克隆氏病 (crohn's disease, CD) 关系密切, 而与 UC 无关<sup>[9]</sup>. Forabosco *et al*<sup>[10]</sup> 研究发现, IBD1 中 D16S408 附近区域的基因与 UC 发病有关, 并且指出单个等位基因突变使 UC 患病率增加, 而双等位基因突变可导致重度 CD. Gazouli *et al*<sup>[11]</sup> 研究 NOD2/CARD15、TLR4、CD14 基因与 UC 关系时发现 TL4 或 CD14 基因与 NOD2/CARD15 基因突变同时存在可以使 UC 易感性增加. 由此可见 NOD2 基因与 UC 相关, 但不如与 CD 的相关性显著.

3.2 12 号染色体 12 号染色体的连锁位点在 12q13 (IBD2), 其主要候选基因有 VDR (vitamin D receptor) 和 NRAMP2 ( $\gamma$  naturas resistance associated macrophage protein) 基因等. 大样本研究<sup>[12]</sup>发现, IBD2 主要与 UC 连锁 (LOD = 3.91). Paavola-Sakki *et al*<sup>[13]</sup> 用全基因组连锁分析芬兰 UC 家系发现, 12p13 区域与 UC 的两点 NPL 值达到 2.00, 为 UC 易感基因的研究提供了新的位点.

3.3 6 号染色体 人类主要组织相容性复合体 (MHC), 又称 HLA, 即人类白细胞抗原, 位于 6p13 (IBD3), 约 4 000 kb, 具有高度多态性, 与 UC 易感性密切相关, 是人类最早开始研究的 UC 易感基因. HLA 基因包括三类: HLA-I、HLA-II 和 HLA-III.

3.3.1 HLA-I HLA-I 属于免疫球蛋白超家族, 分布于有核细胞表面, 起识别和递呈内源性抗原肽的作用. 主要候选基因包括 HLA-A、HLA-B、HLA-C 等. 有研究<sup>[14]</sup>发现, 与健康人群以及广泛结肠炎 UC 患者相比, HLA-B7 在局限性 UC 患者中频率较高 ( $P = 0.03$ ,  $P = 0.007$ ). 而 HLA-B\*52 与 HLA-I 着丝粒区和 HLA-III 端粒区之间的区域连锁不平衡, 可能与 UC 易感性有关<sup>[15]</sup>.

**3.3.2 HLA-II** HLA-II也属于免疫球蛋白超基因家族,对于T细胞免疫应答及B细胞产生抗体均有重要作用,与UC的易感性密切相关.此区主要基因包括HLA-DR、HLA-DP和HLA-DQ等.从1995年开始,人们用分子生物学技术研究HLA-II区域UC易感基因<sup>[16]</sup>,并在研究中发现HLA-II与UC易感性的关系主要与DR区多态性有关<sup>[17-18]</sup>.继续对DR区进行深入研究发现HLA-DR2,尤其是HLA DRB1\*1 502与UC重症表型有关<sup>[19]</sup>,HLA-DR15有可能导致UC广泛性结肠炎型<sup>[20]</sup>,HLA DRB1\*0103提示需要早期手术治疗<sup>[21-22]</sup>.而HLA DRB1\*0301则与UC的轻型发病有关;HLA-DR4为UC的保护因子<sup>[19]</sup>.

**3.3.3 HLA-III** HLA-III位于HLA-I和HLA-II之间,约1 000 kb,含有多个免疫相关基因.其重要候选基因有肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ (LT- $\alpha$ )、MHC-I链相关基因(MIC)-A、MIC-B、C2和C4等.Ahmad *et al*<sup>[22]</sup>通过对321例UC患者进行15 a随访发现,TNF- $\alpha$ 多态性(-1 031T, -863C, -857C, -380G, -308G和-238G)与UC易感性有关,并可能使局限性UC不易进展为广泛性结肠炎(局部/广泛, 40.9%/25.7%;  $OR = 2.0$ ).在日本对UC患者的研究中发现,TNF- $\alpha$ (-308A, -238G)在UC患者中频率高于正常人群( $P < 0.01$ )<sup>[23]</sup>;在墨西哥混血儿的研究中,UC易感性与TNF- $\alpha$ (-308)多态性关系密切( $P = 0.00 002$ ),而与TNF- $\alpha$ (-238)无显著相关性<sup>[21]</sup>.充分说明了UC在不同种族间存在遗传异质性.MIC-A基因多态性也与UC易感性有关.MIC-A分子表达于小肠上皮,可以特异性识别小肠上皮TCR $\delta\gamma$ -T细胞,在跨膜区具有多态性.MICA-A5可能导致UC的重症表型<sup>[14]</sup>,而MICA-A6纯合性等位基因与UC的早期发病有关<sup>[24]</sup>.

**3.4 5号染色体** 5q31(IBD5)区域聚集了一些细胞因子基因,其候选基因包括IL-3、IL-4、IL-5和IL-13基因等.有研究者<sup>[25]</sup>认为,IBD5主要与CD有关,而与UC无关.Giallourakis *et al*<sup>[26]</sup>用传递不平衡实验(TDT)研究德国UC患者时发现,IBD5区域与UC易感性有关( $P = 0.002$ ).

**3.5 19号染色体** 19q13作为第6个IBD连锁位点(IBD6),其主要候选基因包括细胞间黏附因子(ICAM-1)、C3和LTB4H等.ICAM-1基因在UC患者肠黏膜中过度表达,其多态性与UC易感性有关.Low *et al*<sup>[27]</sup>在大样本研究中发现,ICAM-1 G/G241纯合子等位基因与UC病变局限有关.

**3.6 7号染色体** 多药耐药基因(multidrug resistance, mdr-1)位于7q,编码P170糖蛋白,在肠上皮中高度表达.mdr-1有C3 435T和G2 677T等多态性.其中3 435 T-T和T-等位基因型在UC患者中的频率均高于正常人群( $P = 0.04$ ,  $P = 0.02$ ),在广泛型UC患者中尤为明显( $P = 0.009$ ),而在CD和正常人群之间没有区别<sup>[28]</sup>.

**3.7 3号染色体** 3号染色体上的连锁位点位于3p,候选基因包括hMLH1、CCR2、CCR5和IL-4RA等.研究表明该位点与UC易感性关联较弱,LOD值均小于2.0<sup>[29-31]</sup>.Bagnoli *et al*<sup>[32]</sup>在研究中发现hMLH1 655A/G在UC

患者与正常人之间几乎没有区别,而hMLH1 655G基因型在复发性UC患者中出现的频率却明显高于正常人群( $P < 0.0 001$ ).这为估计UC患者的预后提供了理论依据.

### 3.8 细胞因子

**3.8.1 IL-1** IL-1 $\beta$ 可以上调HLA-II和黏附分子的表达,还可以通过旁分泌增强Th淋巴细胞活性,在激发免疫应答中起重要作用.因此,IL-1 $\beta$ 、IL-1受体(IL-1R)、IL-1受体拮抗(IL-1RA)基因及IL-1RA/IL-1之间的平衡可能与UC有关.但一些研究表明IL-1 $\beta$ 和IL-1RA基因与UC易感性无关<sup>[33-34]</sup>.而IL-1RA基因等位基因2(IL-1RN\*2)可以下调IL-1RA蛋白水平和IL-1RA/IL-1的比例,从而与UC发病相关<sup>[35]</sup>.

**3.8.2 IL-4** IL-4主要在淋巴细胞中表达,在调节Th淋巴细胞亚群平衡中起重要作用,因此,可能与UC易感性相关.IL-4和IL-4受体(IL-4R)基因分别位于IBD5和IBD1.Peng *et al*<sup>[33]</sup>研究中国人群中IL-4多态性与UC关系时发现,IL-4-PR2等位基因在UC中分布明显高于正常人群,而IL-4-PR1等位基因在正常人群中的分布高于UC患者( $P < 0.05$ ).

**3.8.3 IL-18** IL-18主要由小肠上皮细胞产生,可增强细胞活性,有明显的肿瘤抑制作用.Aizawa *et al*<sup>[36]</sup>研究IL-18与UC关系时发现,IL-18基因5'末端具有-656G/T, -607C/A, -137G/C, +113T/G, +127C/T等单核苷酸多态.其中+113G与+127T在UC中分布的频率明显高于正常人群.从而提示IL-18基因5'端的单核苷酸多态可能与UC的发病密切相关.

与UC相关基因归纳于表1、表2、表3.

表1 与UC密切相关的基因

文献序号	基因	与UC关系
12	12q13(1BD2)	有关联
14	HLA-B7	局限性结肠炎
19	HLA-DR2, HLA-DRB1*1 502, HLA-DR15	广泛性结肠炎
19	HLA-DR4	保护因子
21, 22	HLA-DRB1*0103	广泛性结肠炎, 重型
21, 23	TNF- $\alpha$ (-308)	升高 <sup>1</sup> , 升高 <sup>2</sup>
21, 23	TNF- $\alpha$ (-238)	升高 <sup>1</sup>
24	MICA-A6	早期发病
28	mdr-1C3 435T	升高, 广泛性尤为明显

<sup>1</sup>日本人; <sup>2</sup>墨西哥人.

总之,近年来人们对UC易感基因的研究开展得越来越深入,并取得了不少成果.但是人们对UC发病相关基因不断认识的同时,也存在一些问题:(1)人们通过研究证实许多基因与UC易感性有关,但尚未发现特异性UC易感基因;(2)一些基因可能在一定环境作用下影响UC发病,但

表2 与UC关系较弱或尚未证实的基因

文献序号	基因	与UC关系
13	12P13	可能有关联
14	MICA-A5	重症表型
15	HLA-B*52	可能有关联
19	HLA-DRB1*0301	轻型
27	ICAM-1	升高
29-31	染色体3	关系较弱
32	hMLH1 655G	与复发有关
33	IL-4-PR1	降低 <sup>1</sup>
33	IL-4-PR2	升高 <sup>1</sup>
35	IL-1RN*2	可能有关
36	IL-18 +113G, +127T	升高

<sup>1</sup>中国人。

表3 仅与CD有关基因

文献序号	基因	与UC关系	与CD关系
8, 9	NOD2/CARD15		
	R702W, G908R, 1 007fs	无关联	关系密切
25, 26	5q31(1BD5)	多数无关联, 偶有关联 <sup>1</sup>	有关联

<sup>1</sup>德国人。

尚不清楚这些基因在调控免疫反应、细胞分化中的具体作用以及在UC发病中的具体机制; (3) UC发病涉及诸多基因, 众多基因不是单独发挥作用, 而是作为一个整体对机体进行调节. 因此从单个基因的角度研究在UC发病中的作用会受到局限. 提示人们今后研究应多考虑多基因联合作用的效应.

随着分子生物学技术的不断进展, 研究手段不断完善, 人们对于UC易感基因的认识也将不断深入. UC易感基因的确定会使人类更清楚地认识UC的发病机制; 从基因角度对UC进行更准确的分型; 对UC发病风险、病情进展、预后情况等预测更加精确, 同时针对这些基因功能开发新的治疗手段. 对UC易感基因的研究将为人类认识和战胜UC发挥更大的作用.

#### 4 参考文献

- Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:408-413
- Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999;94:2918-2922
- Inoue S, Nakase H, Chiba T. Etiopathogenesis and aggravating factors of ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005;63:757-762
- Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004; 11:195-204

- Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816-819
- Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603
- Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-857
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeier A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-1928
- Forabosco P, Collins A, Latiano A, Annese V, Clementi M, Andriulli A, Fortina P, Devoto M, Morton NE. Combined segregation and linkage analysis of inflammatory bowel disease in the IBD1 region using severity to characterise Crohn's disease and ulcerative colitis. On behalf of the GISC. *Eur J Hum Genet* 2000;8:846-852
- Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, Zacharatos P, Papalambros E, Archimandritis A, Ikonomopoulos J, Gorgoulis VG. Association between polymorphisms in the Toll-like receptor 4, CD14, and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in the Greek population. *World J Gastroenterol* 2005;11:681-685
- Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, Weeks DE, Jewell DP, Duerr RH. The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *Am J Hum Genet* 2000;67:1605-1610
- Paavola-Sakki P, Ollikainen V, Helio T, Halme L, Turunen U, Lahermo P, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Genome-wide search in Finnish families with inflammatory bowel disease provides evidence for novel susceptibility loci. *Eur J Hum Genet* 2003;11:112-120
- Fdez-Morera JL, Rodrigo L, Lopez-Vazquez A, Rodero SR, Martinez-Borra J, Nino P, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. MHC class I chain-related gene A transmembrane polymorphism modulates the extension of ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003;64:816-822
- Nomura E, Kinouchi Y, Negoro K, Kojima Y, Oomori S, Sugimura M, Hiroki M, Takagi S, Aihara H, Takahashi S, Hiwatashi N, Shimosegawa T. Mapping of a disease susceptibility locus in chromosome 6p in Japanese patients with ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004;5:477-483
- Duerr RH, Neigt DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive subgroup. *Gastroenterology* 1995;108:423-427
- Reinshagen M, Loeliger C, Kuehn P, Weiss U, Manfras BJ, Adler G, Boehm BO. HLA class II gene frequencies in Crohn's disease: a population based analysis in Germany. *Gut* 1996; 38:538-542
- Heresbach D, Alizadeh M, Reumaux D, Colombel JF, Delamaire M, Danze PM, Gosselin M, Genetet B, Bretagne JF,

- Semana G. Are HLA-DR or TAP genes genetic markers of severity in ulcerative colitis? *J Autoimmun* 1996;9:777-784
- 19 Matri S, Boubaker J, Hamzaoui S, Bardi R, Ayed K, Filali A. The role of major histocompatibility complex genes in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases. *Tunis Med* 2003;81:289-294
  - 20 Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcon G, Ruiz-Morales JA, Higuera L, Cutino T, Rodriguez-Perez JM, Villarreal-Garza C, Granados J. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003;64:119-123
  - 21 Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcon G, Rodriguez-Perez JM, Zuniga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett* 2004;95:31-35
  - 22 Ahmad T, Armuzzi A, Neville M, Bunce M, Ling KL, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP. The contribution of human leucocyte antigen complex genes to disease phenotype in ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 2003;62:527-535
  - 23 Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics* 2002;53:1020-1027
  - 24 Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Mizuki N, Seki SS, Honma T, Inoko H, Asakura H. A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 2001;57:9-14
  - 25 Urcelay E, Mendoza JL, Martinez A, Fernandez L, Taxonera C, Diaz-Rubio M, de la Concha EG. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: Association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005;11:1187-1192
  - 26 Giallourakis C, Stoll M, Miller K, Hampe J, Lander ES, Daly MJ, Schreiber S, Rioux JD. IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: replication of association with Crohn disease and identification of a novel association with ulcerative colitis. *Am J Hum Genet* 2003;73:205-211
  - 27 Low JH, Williams FA, Yang X, Cullen S, Colley J, Ling KL, Armuzzi A, Ahmad T, Neville MJ, Dechairo BM, Walton R, Lench NJ, Jewell DP. Inflammatory bowel disease is linked to 19p13 and associated with ICAM-1. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:173-181
  - 28 Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, Arnott ID, Satsangi J. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128:288-296
  - 29 Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Buckler A, Hall J, Stokkers P, van Deventer SJ, Nurnberg P, Mirza MM, Lee JC, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME. A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999;64:808-816
  - 30 Dechairo B, Dimon C, van Heel D, Mackay I, Edwards M, Scambler P, Jewell D, Cardon L, Lench N, Carey A. Replication and extension studies of inflammatory bowel disease susceptibility regions confirm linkage to chromosome 6p (IBD). *Eur J Hum Genet* 2001;9:627-633
  - 31 Hampe J, Lynch NJ, Daniels S, Bridger S, Macpherson AJ, Stokkers P, Forbes A, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME, Schreiber S. Fine mapping of the chromosome 3p susceptibility locus in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:191-197
  - 32 Bagnoli S, Putignano AL, Melean G, Baglioni S, Sestini R, Milla M, d'Albasio G, Genuardi M, Pacini F, Trallori G, Papi L. Susceptibility to refractory ulcerative colitis is associated with polymorphism in the hMLH1 mismatch repair gene. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:705-708
  - 33 Peng Z, Hu P, Cui Y, Li C. Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist and IL-4 gene polymorphisms in ulcerative colitis in the Chinese. *Zhonghua Neike Zazhi* 2002;41:248-251
  - 34 Craggs A, West S, Curtis A, Welfare M, Hudson M, Donaldson P, Mansfield J. Absence of a genetic association between IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn disease in multiple populations from northeast England. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1173-1178
  - 35 Carter MJ, Jones S, Camp NJ, Cox A, Mee J, Warren B, Duff GW, Lobo AJ, di Giovine FS. Functional correlates of the interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004;5:8-15
  - 36 Aizawa Y, Sutoh S, Matsuoka M, Negishi M, Torii A, Miyakawa Y, Sugisaka H, Nakamura M, Toda G. Association of interleukin-18 gene single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 2005;65:88-92

编辑 王谨晖 审读 张海宁