

国人肿瘤坏死因子的基因多态性与 *H pylori* 感染无相关性

李岚, 夏冰, 李春

李岚, 夏冰, 李春, 武汉大学医学院中南医院综合医疗科、
消化疾病研究中心, 武汉大学医学院过敏与免疫相关疾病重
点实验室 湖北省武汉市 430071

李岚, 女, 1980-12-31生, 贵州省天柱县人, 苗族, 武汉大学医
学院综合医疗科在读硕士研究生, 主要从事胃肠疾病的免疫遗
传学机制研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No.2000J047

通讯作者: 夏冰, 430071, 湖北省武汉市东湖路169号, 武汉大学
中南医院综合医疗科. bingxia2004@yahoo.com.cn

电话: 027-67812985-2985 传真: 027-87330795

收稿日期: 2005-11-15 接受日期: 2005-11-24

No Association between polymorphism of tumor necrosis factor gene and *helicobacter pylori* infection in Han Chinese in central China

Lan Li, Bing Xia, Chun Li

Lan Li, Bing Xia, Chun Li, Department of Internal Medicine and Geriatrics, Research Center of Digestive Diseases, Zhongnan Hospital; Key Lab of Allergy and Immune-Related Diseases, Wuhan University School of Medicine, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2000J047

Correspondence to: Dr. Bing Xia, Department of Internal Medicine and Geriatrics, Zhongnan Hospital, Wuhan University School of Medicine, 169 Donghu Road, Wuhan 430071, Hubei Province, China. bingxia2004@yahoo.com.cn
Received: 2005-11-15 Accepted: 2005-11-24

Abstract

AIM: To investigate the association of gene polymorphism of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) 308, lymphotoxin-alpha (LT- α) with *H pylori* infection in Han Chinese in central China.

METHODS: Specific polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (RFLP) were used to detect the genotypes of leukocyte genome DNA, TNF- α 308 and LT- α gene in the peripheral blood of 264 healthy volunteers from Wuhan, China. *H pylori* infection status was determined by a validated serological test.

RESULTS: The positive rate of *H pylori* infection was 62.1% (164/264) in the healthy volunteers. There was no significant difference in allele frequencies of TNF- α 308, LT- α AspH I, and LT- α

Nco I between *H pylori* positive and negative group. In comparison with Spanish Caucasian, the frequency of TNF- α 308 allele was not significantly different in Chinese, but the allele frequencies of LT- α AspH I GG and Nco I AA were markedly lower ($P < 0.0001$, OR = 0.207, 95% CI: 0.104-0.4096; $P = 0.0001$, OR = 0.3963, 95% CI: 0.2471-0.6357). However, the frequencies of LT- α AspH I CC and Nco I GG were notably higher ($P = 0.0057$, OR = 2.043, 95% CI: 1.241-3.366; $P = 0.0004$, OR = 3.644, 95% CI: 1.677-7.915).

CONCLUSION: The polymorphisms of TNF- α 308, LT- α Nco I, and LT- α AspH I are not correlated with the susceptibility of *H pylori* infection in healthy Han Chinese in central China.

Key Words: Tumor necrosis Factor-alpha; Lymphotoxin- α ; *Helicobacter pylori*; Gene polymorphism

Li L, Xia B, Li C. No Association between polymorphism of tumor necrosis factor gene and *helicobacter pylori* infection in Han Chinese in central China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(3):287-292

摘要

目的: 探讨肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和淋巴毒素- α (lymphotoxin- α , LT- α , 即TNF- β)基因多态性与国人幽门螺杆菌(*H pylori*)感染的相关性, 探讨宿主遗传因素对*H pylori*感染易感性的相关性。

方法: 采用序列特异性聚合酶链式反应方法分析264例武汉健康正常人外周血白细胞基因组DNA、TNF- α 308、LT- α Nco I、LT- α AspH I基因多态性。

结果: 健康正常人*H pylori*阳性率62.1% (164/264), TNF- α 308、LT- α AspH I、LT- α Nco I基因多态性在*H pylori*感染组(即*H pylori*⁺组)和未感染组(即*H pylori*⁻组)间分布无显著性差异。中国人TNF- α 308的基因型和等位基因频率分布与西班牙高加索人接近, 但LT- α AspH I GG型明显低

■背景资料

*H pylori*自发现以来受到了多方面的关注, 其与胃癌之间的密切相关性已得到各界承认。虽然全球有超过50%的人有*H pylori*感染, 但是仍然存在非感染者, 或者是一些人在经过*H pylori*根除治疗后很快又出现再次感染或*H pylori*的复燃。这些现象都提醒我们: 是否*H pylori*感染存在着易感人群?

这一观点近年来得到了相关文献的支持, 如本文参考文献7, 8, 9, 21等。故本次研究为受此启发, 进而研究健康志愿者中其TNF基因多态性与*H pylori*感染之间是否存在相关性。人SNP位点众多, 本次研究只为初步的研究和为将来的深入研究提供参考信息。不足之处请各位专家指点。

■创新盘点

本文通过对武汉地区汉族人群TNF基因多态性的检测,发现其与*H pylori*感染无相关性。

于高加索人($P < 0.0001$, $OR = 0.207$, 95%CI: 0.104-0.409), 而CC型却显著高于对方($P = 0.0057$, $OR = 2.043$, 95%CI: 1.241-3.366); LT- α Nco I GG型比高加索人明显增高($P = 0.0004$, $OR = 3.644$, 95%CI: 1.677-7.915), AA却低于高加索人($P = 0.0001$, $OR = 0.3963$, 95%CI: 0.2471-0.6357)。

结论: 中国人TNF- α 308、LT- α Nco I、LT- α AspH I 基因多态性与*H pylori*的感染无相关性。

关键词: 肿瘤坏死因子- α ; 淋巴毒素- α ; 幽门螺杆菌; 基因多态性

李岚, 夏冰, 李春. 国人肿瘤坏死因子的基因多态性与*H pylori*感染无相关性. 世界华人消化杂志 2006;14(3):287-292
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/287.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, *H pylori*)感染作为慢性胃炎、消化性溃疡的主要病因已经得到医学界的认可,与胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤的关系也引起广泛关注^[1,2]。大多数研究均支持*H pylori*感染与胃癌发生率之间存在显著的相关性,并可促进胃癌的发生发展^[2-6]。*H pylori*的感染率在发展中国家和发达国家间存在着差异,并且不同种族、出生地方或社会经济地位的人感染情况也不同。另外,即使暴露相同的*H pylori*水平仍然存在非感染者^[7],这提示*H pylori*感染除了可能与细菌数量、毒力以及环境因素有关外,与宿主的易感性、胃肠黏膜内环境也可能存在一定的关系。近年来有研究发现人类干扰素 γ 受体和白细胞介素1基因多态性可影响*H pylori*感染^[8,9],提示*H pylori*感染可能存在遗传易感性。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是体内具有多种生物活性的促炎细胞因子,与抗感染、抗肿瘤以及参与免疫激活等有关。TNF包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和淋巴毒素 α (lymphotoxin α , LT- α , 亦称TNF- β)2型。已有报道TNF- α 的表达或产量受到TNF基因多态性的影响以及基因转录水平的调控^[10-13],然而,鲜见TNF基因多态性与*H pylori*感染的相关性研究。TNF基因位于HLA III类区域,长约750 kb,其中启动子-308位点A/G置换研究的最多。Yea *et al*^[14]研究显示TNF- α 308等位基因A与*H pylori* CagA感染有关。故我们此次随机选取了部分武汉地区健康人群做为我们的研究对象来探讨我国汉族人TNF基因多态性与*H pylori*感染易感性之间

是否存在相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取自武汉大学中南医院正常健康体检者264例,男180例,女84例,平均年龄 48.1 ± 12.4 岁。均为无血缘关系的湖北汉族人,没有胃肠疾病史。抽取静脉EDTA抗凝血4 mL,蛋白酶K消化,常规氯仿/酚法抽提基因组DNA。所有研究对象均采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),检测*H pylori*感染, Dtect-ELISA试剂盒由香港大学玛利亚医院惠赠。

1.2 方法 TNF基因型检测:^[15] TNF- α 308 PCR扩增引物TNF- α (+)5'-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3', TNF- α (-)5'-TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3'(genbank number AY274901)。扩增条件: 94℃预变性5 min; 94℃ 1 min, 58℃ 1 min, 72℃ 1 min, 共33个循环; 继后72℃延伸5 min。取10 μ L PCR扩增产物,加入66.68 nkat Nco I 限制性内切酶, 37℃水浴消化4 h。消化产物用80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳, 硝酸银染色。PCR扩增产物经标准分子质量检测,证实为107 bp。经Nco I 酶切后形成87 bp和20 bp二个片段,为TNF- α 308 G/G纯合子; 107 bp产物片段未被酶切,为TNF- α 308 A/A纯合子; 酶切后形成107 bp, 87 bp和20 bp三个片段,为TNF- α 308 G/A杂合子(图1)。LT- α PCR引物LT- α (+)5'-CCGTGCTTCGTGCTTTG-GACTA-3', LT- α (-)5'-AGAGCTGGTGGGGA-CATGTCTG-3'(genbank number M55913)。扩增条件: 94℃ 5 min; 94℃ 1 min, 60℃ 1 min, 72℃ 1 min总共33个循环; 72℃ 5 min。取10 μ L PCR扩增产物, Nco I 多态性用66.68 nkat Nco I 限制性内切酶37℃消化4 h, AspH I 多态性用66.68 nkat BsiHKA1内切酶(AspH I 酶的同工酶)65℃消化4 h。消化产物用20 g/L琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色,在紫外线检测仪下观察。阳性DNA由荷兰阿姆斯特丹自由大学惠赠。PCR扩增产物为740 bp, 经Nco I 酶切后形成555 bp和185 bp二个片段,为LT- α Nco I *G/G 纯合子; 740 bp产物片段未被酶切,为LT- α Nco I *A/A 纯合子; 酶切后形成740 bp, 555 bp和185 bp三个片段,为LT- α Nco I *G/A杂合子。扩增产物经BsiHKA1酶切后,形成425 bp和315 bp二个片段,为LT- α AspH I *G/G 纯合子; 仅740 bp一个片段,为LT- α AspH I *C/C纯合子; 酶切后形成740 bp,

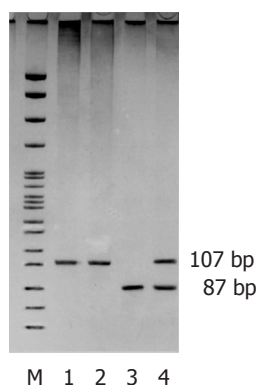


图 1 TNF- α 酶切产物80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳. M: PBR 322 DNA/MSP I Marker (Sabc); 1: TNF- α 未被酶切的原产物; 2: TNF- α Nco I A/A纯合子; 3: TNF- α Nco I G/G纯合子; 4: TNF- α Nco I G/A 杂合子.

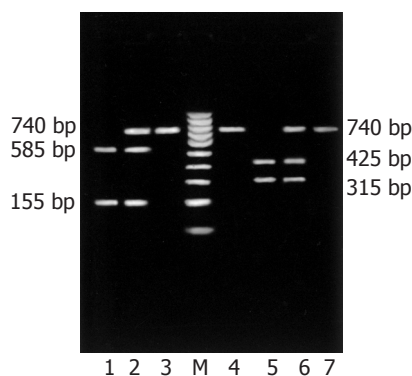


图 2 LT- α 酶切产物80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳. M: 100 bp DNA Ladder (Sabc); 1: LT- α Nco I G/G纯合子; 2: LT- α Nco I G/A杂合子; 3: LT- α Nco I A/A纯合子; 4: LT- α AspH I C/C纯合子; 5: LT- α AspH I G/G纯合子; 6: LT- α AspH I G/C杂合子; 7: LT- α PCR产物.

应用要点

本文虽然没有提供任何阳性研究结果,但是他有可能为我们将来研究H pylori的感染提供了一个线索,和为我们将来进一步寻找其他的SNP位点分析提供参考信息.

表 1 H pylori感染组和非感染组TNF- α 308、LT- α Nco I 和AspH I 基因型、等位基因频率分布n (%)

	TNF- α 308					LT- α Nco I					LT- α AspH I				
	基因型频率			等位基因频率		基因型频率			等位基因频率		基因型频率			等位基因频率	
	G/G	G/A	A/A	G	A	G/G	G/A	A/A	G	A	G/G	G/C	C/C	G	C
H pylori ⁺ n = 164	144(88)	18(11)	2(1)	306(93)	22(7)	41(25)	76(46)	47(29)	158(48)	170(52)	10(6)	81(49)	73(45)	101(31)	227(69)
H pylori ⁻ n = 100	84(84)	16(16)	0(0)	184(92)	16(8)	22(22)	49(49)	29(29)	93(54)	107(46)	6(6)	51(51)	43(43)	63(32)	137(68)
合计	228	34	2			63	125	76			16	132	116		

表 2 H pylori感染组和非感染组TNF- α 308、LT- α Nco I 和AspH I 等位基因携带者频率分布n

	TNF- α 308		LT- α Nco I		LT- α AspH I	
	G携 带者	A携 带者	G携 带者	A携 带者	G携 带者	C携 带者
H pylori ⁺ 组	162	20	117	123	91	154
H pylori ⁻ 组	100	16	71	78	57	94

425 bp和315 bp三个片段, 为LT- α AspH I *G/C杂合子(图2).

统计学处理 数据输入SPSS 11.5统计软件包, 组间基因型、等位基因频率以及基因携带者频率比较采用 χ^2 检验和精确概率法检验. $P < 0.05$ 认为有统计学意义.

2 结果

H pylori⁺组和H pylori⁻组TNF- α 308、LT- α Nco I、LT- α AspH I 基因型和等位基因频率组间比较没有显著性差异, 这3个位点的基因多态性与H pylori的感染不存在基因连锁关系(TNF- α 308GG、GA、AA基因型H pylori⁺组和H pylori⁻组组间比较, P 值分别为: 0.460 0, 0.259 0, 0.527 6; LT- α Nco I GG、GA、AA基

因型H pylori⁺组和H pylori⁻组组间比较, P 分别为0.168 48, 0.769 8, 0.952 6; LT- α AspH I GG、GC、CC基因型H pylori⁺组和H pylori⁻组组间比较, P 值分别为1.0, 0.899 1, 0.898 4)(表1). H pylori⁺组和H pylori⁻组TNF- α 308、LT- α Nco I、LT- α AspH I 基因携带者组间比较没有显著性差异(TNF- α 308 $\chi^2 = 0.293$ 7, $P = 0.587$ 9; LT- α Nco I $\chi^2 = 0.011$ 34, $P = 0.915$ 2; LT- α AspH I $\chi^2 = 0.000$ 197 1, $P = 0.974$ 5)(表2). 湖北武汉汉族人群LT- α Nco I GG型比高加索人明显增高 $P = 0.000$ 4, $OR: 3.644$, 95%CI: 1.677-7.915, AA型却显著低于对方 $P = 0.000$ 1, $OR = 0.396$ 3, 95%CI: 0.247 1-0.635 7; 湖北武汉汉族人群中LT- α AspH I GG型明显低于高加索人 $P < 0.000$ 1, $OR = 0.207$, CI: 0.104 6-0.409 6, CC型却显著高于对方 $P = 0.005$ 7, $OR = 2.043$, 95%CI: 1.241-3.366 (表3).

3 讨论

H pylori感染是胃癌的主要病因之一, 研究证明H pylori的感染率与社会经济地位是密切相关的. 发达国家的感染率明显低于发展中国家, 其成人的感染率 $< 40\%$ ^[16]. 我国的H pylori平均感染率为58.07%, 其中10-20岁者平均感染率为50%^[17], 上

表 3 中国人与西班牙高加索人TNF- α 308、LT- α Nco I 和AspH I 基因型和等位基因频率分布 n (%)

	中国武汉地区汉族人		西班牙高加索人	
	基因型	等位基因频率	基因型	等位基因频率
TNF- α 308 G/G	228 (86)	490 (93)	83 (82)	182 (0.91)
TNF- α 308 G/A	34 (13)		16 (16)	
TNF- α 308 A/A	2 (1)	38 (7)	2 (2)	20 (9)
LT- α Nco I G/G	63 (24) ^a	251 (48)	8 (8)	58 (29)
LT- α Nco I G/A	125 (47)		42 (42)	
LT- α Nco I A/A	76 (29) ^a	277 (52)	51 (50)	144 (71)
LT- α AspH I G/G	16 (6) ^a	164 (31)	24 (24)	97 (48)
LT- α AspH I G/C	132 (50)		49 (48)	
LT- α AspH I C/C	116 (44) ^a	364 (69)	28 (28)	105 (52)

^a $P < 0.01$ vs 高加索人.

海地区人群中*H pylori*感染率为66.4%^[18].

*H pylori*的持续感染与机体细胞因子的基因多态性密切相关^[19]如: IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10, TNF- α 和TNF- β 等, 并有报道指出TNF基因多态性不仅与*H pylori*感染有关^[20], 而且与胃癌亦存在相关性^[21].

TNF包括TNF- α 和LT- α , LT- α 是由淋巴细胞合成和分泌的一种细胞因子, 可作用于血管内皮细胞, 诱导释放炎症递质, 提高黏附分子表达, 可增强T淋巴细胞产生细胞因子, 促进B淋巴细胞产生抗体, 增加HLA- I、II类抗原表达, 具有广泛的诱导炎症和调节免疫功能.

TNF- α 是一种具有重要免疫调节功能、参与炎症反应的细胞因子. *H pylori*感染导致慢性胃炎黏膜TNF- α 水平上升, 与胃炎活动性和黏膜中性粒细胞的浸润有关. 在宿主抵抗微生物(如:*H pylori*)感染的过程中, TNF是重要的保护因素, 因为胃酸分泌降低, 胃内pH降低有利于消除*H pylori*的感染, 而泌酸黏膜的炎症是引起酸分泌减低的主要因素^[22], 其原因在于当*H pylori*感染胃黏膜时, 活跃的炎症反应使IL-1-B和TNF- α 分泌增加, 炎症反应尤其是胃体的炎症反应和此两种细胞因子均有抑制胃酸分泌的特性^[23-26].

我们分析了湖北省武汉市264名汉族健康体检者外周血白细胞TNF- α 308、LT- α Nco I、LT- α AspH I 基因型分布, 发现武汉地区健康汉族人无论是TNF- α 308或LT- α Nco I 或LT- α AspH I 位点的基因多态性在*H pylori*和*H pylori*组分布的均无显著性差异. 说明中国正常人中*H pylori*感染与以上3个位点基因的多态性可能不存在基因连锁关系. 中国汉族与西班牙高加索健康正常人^[27]就以上3个位点的多态性

分布进行比较. 我们发现TNF- α 308位点3种基因型在两人种中的分布无显著性差异. 中国人TNF- α 308 A等位基因频率为7%, 与西班牙高加索人^[27](9%)、韩国人群^[28](7%)在该等位基因频率分布上无显著性差别, 但与巴西人^[29](10.89%)在该等位基因频率分布上存在显著性差异; 湖北武汉汉族人群中的LT- α AspH I 位点GG型明显低于高加索人^[16], 而CC型却显著高于对方, GC型在二者分布无显著性差异; 对于LT- α Nco I 位点, 杂合子分布在二者分布基本接近(0.473/0.416), GG型比高加索人^[27]明显增高, AA型却显著低于对方.

我们研究中发现武汉正常人群中TNF- α 308、LT- α Nco I 和LT- α AspH I 位点多态性与*H pylori*的感染间无相关性, 我们分析原因有如下可能: (1)样本选取的偏倚, 我们选取的为武汉市汉族人, 为一个地区的一个民族, 可能出现了假阳性结果, 因此我们在以后可进一步扩大样本含量在不同民族进行研究; (2)由于*H pylori*感染率在不同国家、地区、种族间都存在着明显差异, *H pylori*的患病率与个人的社会经济地位的关系最为密切, 一般来说经济条件好者感染率偏低, 我们调查的主要是武汉市的人, 经济条件偏好, 因此可能使我们的研究结果出现偏差, 出现了假阴性结果; (3)有可能这几个位点确实在正常人感染*H pylori*不存在基因连锁关系; (4)据报道*H pylori*感染最敏感的诊断方法是PCR^[30], 而我们采用的血清学试验检测*H pylori*抗体, 此试验快速、简便、敏感性高, 适合于流行病学调查来检测是否有*H pylori*感染, 此检测方法在中国人群中诊断敏感性为96.4%, 特异性为92.7%^[31]. 但是血清学方法仅适用于筛查, 主

要是因为*H pylori*感染数周后血液才会出现特异性抗体, 且无*H pylori*感染者血中也存在交叉反应性抗体, *H pylori*根除后其血中抗体可较长时间(大于6 mo)维持阳性水平。

总之, *H pylori*的感染是一个环境与宿主间相互作用的结果, 除了宿主的遗传因素外, 其他的因素如: 饮食习惯、居住条件、饮水水源、地理因素等也有关系, 基因的易感性只是其中的一方面, 对于其是否起决定性的作用尚无确切报道。现在大多数报道都指出*H pylori*相关性疾病者, 其*H pylori*的感染与某种基因存在联系, 但是关于与正常人*H pylori*感染相关的基因的报道比较少见, Hamajima *et al*^[7]曾在其研究中报道携带IL-1 β -31 T/T基因型与*H pylori*持续感染相关。本次研究是关于*H pylori*感染宿主遗传易感性方面的初步研究, 虽然没有提供任何阳性研究结果, 但是他有可能为我们将来研究*H pylori*的感染提供了一个线索, 和为我们将来进一步寻找其他的SNP位点分析提供参考信息。

4 参考文献

- Wundisch T, Kim TD, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Stolte M, Neubauer A. Etiology and therapy of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphomas. *Ann Hematol* 2003; 82: 535-545
- Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, Zhu YM, Zhang WM, Cao YX, Zhu CW, Yu H, Cong YJ, Zheng S, Wu BQ. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: evidence from a retrospective cohort study and nested case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1103-1107
- Luo HZ, Mi DH, Jing TZ, Xu Q, Yang WS, Yang GQ, Wang SZ, Liu GH, Su CY. Risk factors of gastric cancer in Wuwei City-an endemic region of gastric cancer. *Aizheng* 2005; 24: 563-566
- Zhan N, Xiong YY, Lan J, Wang BC, Tian SF, Yu SP. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and expression of c-myc, Bcl-2, and Bax protein in different gastric mucosa lesions. *Aizheng* 2003; 22: 1034-1037
- Nozaki K, Tsukamoto T, Tatematsu M. Effect of high salt diet and *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 36-40
- Tokudome S, Samsuria WD, Triningsih FX, Suzuki S, Hosono A, Triono T, Wijaya I, Miranti IP, Ghadimi R, Moore MA. *Helicobacter pylori* infection appears essential for stomach carcinogenesis: Observations in Semarang, Indonesia. *Cancer Sci* 2005; 96: 873-875
- Hamajima N, Matsuo K, Saito T, Tajima K, Okuma K, Yamao K, Tominaga S. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 383-389
- Thye T, Burchard GD, Nilis M, Muller-Myhsok B, Horstmann RD. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 448-453
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402
- Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNF α and IFN γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42
- Jeong P, Kim EJ, Kim EG, Byun SS, Kim CS, Kim WJ. Association of bladder tumors and GA genotype of -308 nucleotide in tumor necrosis factor- α promoter with greater tumor necrosis factor- α expression. *Urology* 2004; 64: 1052-1056
- Temple SE, Cheong KY, Almeida CM, Price P, Waterer GW. Polymorphisms in lymphotoxin α and CD14 genes influence TNF α production induced by Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Genes Immun* 2003; 4: 283-288
- Cuenca J, Perez CA, Aguirre AJ, Schiattino I, Aguilon JC. Genetic polymorphism at position-308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in the Chilean population. *Biol Res* 2001; 34: 237-241
- Yea SS, Yang YI, Jang WH, Lee YJ, Bae HS, Paik KH. Association between TNF- α promoter polymorphism and *Helicobacter pylori* cagA subtype infection. *J Clin Pathol* 2001; 54: 703-706
- Bouma G, Xia B, Crusius JB, Bioque G, Koutroubakis I, Von Blomberg BM, Meuwissen SG, Pena AS. Distribution of four polymorphisms in the tumour necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 391-396
- Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9: 1-6
- Wang KJ, Wang RT. Meta-analysis on the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in China. *Zhonghua LiuXingBingXue ZaZhi* 2003; 24: 443-446
- Chen SY, Liu TS, Fan XM, Dong L, Fang GT, Tu CT, Gu XY, Wang JY. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its risk factors in Shanghai. *Zhonghua YiXue ZaZhi* 2005; 85: 802-806
- Hamajima N. Persistent *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphisms of the host. *Nagoya J Med Sci* 2003; 66: 103-117
- Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, Greco E, Gallo N, Rugge M, Di Mario F, Plebani M. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005; 29: 141-152
- Basso D, Plebani M. *H. pylori* infection: bacterial virulence factors and cytokine gene polymorphisms as determinants of infection outcome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 313-337
- McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 687-703
- Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. Effects of *Helicobacter pylori* infection on

- gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001; 48: 765-773
- 24 Mahr S, Neumayer N, Gerhard M, Classen M, Prinz C. IL-1beta-induced apoptosis in rat gastric enterochromaffin-like cells is mediated by iNOS, NF-kappaB, and Bax protein. *Gastroenterology* 2000; 118: 515-524
- 25 Xiao F, Furuta T, Takashima M, Shirai N, Hanai H. Effects of cyclooxygenase-2 inhibitor on gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-infected C57BL/6 mice. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 577-583
- 26 Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Acid regulates inflammatory response in a rat model of induction of gastric ulcer recurrence by interleukin 1beta. *Gut* 2001; 48: 774-781
- 27 Lanás A, García-González MA, Santolaria S, Crusius JB, Serrano MT, Benito R, Peña AS. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patients. *Genes Immun* 2001; 2: 415-421
- 28 Lee JY, Kim HY, Kim KH, Kim SM, Jang MK, Park JY, Lee JH, Kim JH, Yoo JY. Association of polymorphism of IL-10 and TNF-A genes with gastric cancer in Korea. *Cancer Lett* 2005; 225: 207-214
- 29 Araujo F, Pereira AC, Mota GF, Latorre Mdo R, Krieger JE, Mansur AJ. The influence of tumor necrosis factor -308 and C-reactive protein G1059C gene variants on serum concentration of C-reactive protein: evidence for an age-dependent association. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 129-134
- 30 Wan Y, Xu YY, Jiang JH, Kong FS, Xue FB, Bai YX, Pan BR, Ren J, Fan DM. Chinese literature associated with diagnosis of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 231-233
- 31 Xia HH, Wong BC, Wong WM, Tang VS, Cheung HK, Sham FN, Fung FM, Lai KC, Hu WH, Chan CK, Lam SK. Optimal serological tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 521-526

电编 张敏 编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

首届北京地坛感染病学术会议

本刊讯 为庆祝建院60周年,北京地坛医院决定于2006-03-02/04在北京召开全国性的"首届北京地坛感染病学术会议",预计全国的同行500人参加这次重要的会议.会议邀请了40余位我国德高望重、年富力强的感染病专家作专题学术讲演.

1 会议征稿内容

这次感染病学术会议征文的内容包括病毒性肝炎、HIV/AIDS、各种传染性疾病和感染性疾病,抗生素的合理使用,也包括新发/复燃的传染病.论文全文和摘要请发到电子信箱: cj@genetherapy.com.cn; 或 hy@genetherapy.com.cn.

2 与会专家名单

首届北京地坛感染病学术会议邀请的专题报告专家(按照汉语拼音排序)有:白雪帆,陈智,陈志海,成军,段钟平,窦晓光,范小玲,高志良,郭利民,侯金林,贾继东,郎振为,李长青,李兰娟,李太生,李兴旺,刘沛,刘庄,伦文辉,毛羽,缪晓辉,穆毅,宁琴,牛俊奇,任红,施光峰,斯崇文,谭德明,唐红,唐小平,万谟彬,王风水,王福生,王贵强,王磊,王玲,王宇明,王宪波,魏红山,魏来,翁心华,谢青,谢雯,谢尧,邢卉春,徐道振,杨东亮,杨钧,袁正宏,赵红心,庄辉.

3 联系方式

首届北京地坛感染病学术会议组织委员会主席为成军教授.地址:北京市东城区安外大街地坛公园13号,邮编:100011;电话:010-64481639;传真:010-64481639. Email: cj@genetherapy.com.cn.

欢迎全国感染病学界的各位专家和同仁来北京参加这次盛会.