

# 肠道抗原识别与炎症性肠病

黄美兰, 冉志华

## ■背景资料

IBD的患病率正不断上升,但其确切的病因和发病机制仍不清楚,对肠道细菌抗原的研究正越来越得到重视。

黄美兰, 冉志华, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科上海市消化疾病研究所 上海市 200001

作者贡献分布: 黄美兰与冉志华对此文所作贡献均等; 此课题由冉志华负责、设计; 本论文写作由黄美兰与冉志华共同完成。

通讯作者: 冉志华, 200001, 上海市, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所. z-ran@online.sh.cn  
电话: 021-68383112

收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-09-12

接受日期: 2008-09-17 在线出版日期: 2008-10-08

## Recognition of luminal bacterial antigens in inflammatory bowel disease

Mei-Lan Huang, Zhi-Hua Ran

Mei-Lan Huang, Zhi-Hua Ran, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai 200001, China

Correspondence to: Zhi-Hua Ran, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai 200001, China. z-ran@online.sh.cn

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-09-12

Accepted: 2008-09-17 Published online: 2008-10-08

## Abstract

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasing all over the world. However, it is rather difficult to treat IBD because its etiological factors and pathogenesis are still not clear. In recent years, the researches about the relationship between luminal bacterial antigens and IBD have provided new advances for its etiology and pathogenesis. We, in this paper, describe the present status in the recognition of luminal bacterial antigens in IBD patients which is correlated to the clinical phenotypes, prognosis and familial genetics of this disease, thus contributing to the treatment for IBD.

Key Words: Luminal bacteria; Antigen recognition; Inflammatory bowel disease

Huang ML, Ran ZH. Recognition of luminal bacterial antigens in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3192-3196

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

的患病率正不断上升,但其确切的病因和发病机制仍不清楚。对肠道抗原与IBD之间关系的研究为其发病机制的认识提供了新方向。本文详述了肠道抗原识别与IBD在临床表型、预后及家族遗传间的关系,为其进一步治疗IBD提供指导。

关键词: 肠道细菌, 抗原识别, 炎症性肠病

黄美兰, 冉志华. 肠道抗原识别与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2008; 16(28): 3192-3196

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3192.asp>

## 0 引言

克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)统称为炎症性肠病(IBD),都是胃肠道较常见的炎症性疾病。但不管是在组织病理学还是解剖学上,这两种疾病都存在差异。CD的特点是黏膜穿透性的全消化道炎症,而UC则是累及结肠和直肠的黏膜表浅性肠道炎症,但该两种疾病都与肠道微生物群相关。目前有一种统一的假设认为,IBD的发生与有遗传易感性的个体其肠道黏膜对肠道微生物群的免疫反应失调有关<sup>[1-2]</sup>。

IBD与肠道微生物群的相关性正在不断的明朗化,但其潜在的分子学机制却仍不清楚。肠道黏膜在体内暴露于最多的外源细菌抗原中,在正常结肠中,每克粪便中含有 $10^{12}$ 个微生物。最近的研究认为在微生物群、肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞之间存在着相互作用<sup>[3]</sup>,而识别如脂多糖、肽聚糖等的先天性免疫反应,在这些微生物/宿主间的相互作用及肠道内环境平衡方面起重要作用。

## 1 IBD遗传易感性

IBD患者存在肠道慢性非特异性炎症及其他相关的系统表现,对其发病原理的最新假设是其对定植于肠道的细菌组分产生病理性免疫反应;发病的易感因素是黏膜免疫反应和/或黏膜屏障功能的遗传性失调,并由环境刺激而触发。这些因素及他们间的相互作用可能也是疾病表型和病情进展的重要决定因子。

## ■同行评议者

潘秀珍,教授,福建省立医院消化研究室;任建林,教授,厦门大学附属中山医院消化内科

遗传易感性和肠道细菌间的相互作用目前正越来越受到关注. 动物实验的结果提示在面對同样的一种基因缺陷时, 并非所有的肠道共栖菌对该疾病的诱导作用都相同, 也并非所有的肠道共栖菌都可诱导异常的免疫反应. 例如, HLA B27/b2微球蛋白转基因鼠在肠道无菌状态下养殖时不发生结肠炎, 而当在肠道有正常非致病性盲肠共生菌时, 1 mo内即发生累及结肠和胃十二指肠的侵袭性疾病<sup>[4]</sup>. 当肠道内存在普通类杆菌时, 这些拥有相同遗传易感性的小鼠只发生不累及胃十二指肠的中度结肠炎; 而选择性的令肠道存在大肠杆菌时他们既无疾病发生也无T细胞激活<sup>[5]</sup>. 而同样的非致病细菌在具有另外一种遗传易感性的宿主中又可诱导其炎症发生. 所以, 在相同的宿主中, 不同种的肠道共栖菌可通过完全不同的动力学方式和解剖学分布选择性地触发免疫介导的肠道炎症反应<sup>[6]</sup>. 这些都说明遗传易感性和肠道抗原触发都是IBD疾病发生和发展的重要决定因素. 对特定细菌产生免疫反应并在其血清中有相应表达, 这可能是宿主基因和肠道细菌间相互作用的一种体现. 这些免疫反应如能代表IBD的遗传易感性及环境易感性, 则他们的定性和定量表达情况可作为IBD疾病表型的一种免疫学风险标志.

## 2 IBD中常见的肠道细菌自身抗原抗体

针对酿酒酵母菌的抗体(ASCA)反应是第一个被发现的以肠道细菌为抗原的CD特异的免疫反应, 其IgA和IgG抗体是直接针对递呈于酿酒酵母菌细菌壁上的一种寡甘露糖表位<sup>[7]</sup>. 到目前为止仍不清楚还有哪些特异的细菌抗原可与ASCA起交叉反应, 并导致CD患者有特异性地血清阳性表达. 有多项临床研究发现, ASCA在近60%的CD患者中有表达, 而在UC患者和非IBD患者中仅有少于5%的表达<sup>[8-10]</sup>. ASCA的特异性可用于诊断不明的IBD患者中将UC和CD鉴别, 也可将IBD和非IBD患者区别. ASCA对CD并发症有相当的预测作用, 故对该病疾病严重程度判断也是一个重要指标<sup>[11]</sup>.

最近还发现了另外3个代表性的标志物, 也是由肠道细菌驱动的免疫反应产生, 他们是抗大肠杆菌外膜孔道蛋白C(OmpC)抗体、抗荧光假单胞菌CD相关蛋白抗体[抗CD相关细菌序列(I2)]及抗CBir1鞭毛蛋白抗体. OmpC抗原是从肠道共生的大肠杆菌中纯化得到<sup>[12-13]</sup>, 在37%-55%的CD患者及2%-11%的UC患者中存在抗OmpC

抗体, 而仅在不到5%的非IBD个体中有表达. I2是在CD病情累及的结肠黏膜中分离得到, 在非受累的肠段中不存在, 这样也被认为是一种对CD特异较高的标志物. 针对该抗原的免疫反应在55%的CD患者中存在; 但其特异性仍有一定质疑, 因为在10%左右的UC患者血清及20%左右的非IBD患者血清中也有存在<sup>[12]</sup>. 由于该标志其诊断价值的局限性, 目前仍不清楚这一免疫反应在诊断方面可否提供更多信息, 仍需作进一步的研究. CBir1鞭毛蛋白是一种免疫显性抗原, 通过血清表达克隆方法鉴定出. 在结肠炎小鼠中有针对该抗原的强烈免疫反应(B细胞和CD4 T细胞)<sup>[14]</sup>. 有学者使用血清表达克隆(SEC)方法在结肠炎C3H/HeJBir小鼠中发现了一种主要的致病抗原-鞭毛蛋白(flagellins). 他们在不同的MHC单倍型的大量实验性结肠炎模型中都有明确发现<sup>[15]</sup>. 在结肠炎实验动物的肠系膜及脾T细胞培养中有明显的抗鞭毛蛋白反应, 将鞭毛蛋白特异的T细胞转导至免疫缺陷的动物后可诱导其发生结肠炎. 在人类IBD的血清中也存在抗鞭毛蛋白(非抗沙门氏菌鞭毛蛋白)的反应, 特别是在CD患者中, 而非UC或正常对照人群<sup>[15]</sup>. 由于认识到鞭毛蛋白是TLR5的配体<sup>[16]</sup>, 这些结果不仅让大家对导致IBD发病的一些抗原有了进一步认识, 也突出显现了IBD与先天性免疫之间的相关性. 后来将这些发现运用到了临床, 发现在近50%的CD患者中有针对CBir1鞭毛蛋白的血清学反应而UC及感染性肠道疾病和健康对照人群中表达很低甚至没有针对鞭毛蛋白的反应<sup>[15]</sup>.

之前的几个抗体都是对CD的特异性较高, 相对而言, pANCA被认为是与UC或UC样疾病表型关系密切. 这种IBD特异的ANCA在荧光染色时于核周有特异性地的聚集并且对DNA酶敏感. 虽然至今还没有具体定义, 但认为pANCA针对的抗原是细胞核组蛋白H1<sup>[17]</sup>. 此抗原与有血管炎疾病患者中的蛋白酶3或髓过氧化物酶反应性不同. pANCA也可能是与某种肠道细菌抗原起交叉反应的抗体<sup>[13,18-19]</sup>. 尽管流行病学和方法学的不同, pANCA分别在近60%的UC患者及20%的CD患者的血清中有不同表达<sup>[8-10]</sup>. 而在不到5%的非IBD患者中亦有pANCA阳性表达.

CD有其临床表现及遗传异质性, 实验研究亦显示CD患者存在免疫表型异质性. Landers *et al*分析了330个CD患者的免疫表型异质性发现: 在56%的患者中有ASCA表达; 55%对OmpC有反

■创新盘点  
对肠道抗原与IBD之间关系的研究为其发病机制的认识提供了新方向.

#### ■应用要点

本文详述了肠道抗原识别与IBD在临床表型、预后及家族遗传间的关系,为该病进一步治疗提供了指导价值。

应; 50%对I2有反应; 23%则有pANCA表达<sup>[12]</sup>. 85%的患者至少对其中一个抗原有反应; 只有4%的患者对所有4个抗原血清学反应. 在细菌抗原(ASCA, OmpC, I2)中, 78%患者对至少一个抗原血清学反应; 57%的患者对2个抗原血清学反应; 只有26%的患者对3个抗原血清学反应. 这些抗原血清学反应水平都相对稳定, 并随疾病的活动性改变而改变. 另外, 该实验根据CD患者对细菌抗原或自身抗原反应的不同, 将他们分成4类: 第1类是对ASCA有反应; 第2类是能够产生OmpC及I2抗体; 第3类是产生pANCA; 第4类是对任何抗原抗体实验都无反应.

有关于CBir1鞭毛蛋白的研究表明, 在对肠道细菌抗原ASCA, OmpC及I2都无特异抗体产生的CD患者中, 40%患者有针对CBir1鞭毛蛋白的抗体产生, 这可能暗示着一种新的免疫表型<sup>[14]</sup>. 抗CBir1抗体在40% pANCA阳性的CD患者中有表达, 而仅在4% pANCA阴性的CD患者中表达. 这种差异也提示着一种新的疾病发病机制, 有待人们进一步研究并在免疫表型方面对疾病有更深入的了解.

### 3 临床表型与免疫表型

疾病临床表型并非总是一成不变. 回顾性研究对疾病从最初诊断成立至随访的最后时刻的疾病表型稳定性作了分析, 疾病的病变部位相对比较稳定, 而疾病的临床表现却有变化, 在20年左右的随访时间内, 80%以上的患者都从无并发症到有并发症发生(如肠道穿孔或狭窄等)<sup>[20-22]</sup>.

免疫反应最先研究时其结果分析是作为区分UC和CD的手段, 即前者存在pANCA, 后者存在ASCA. 随着实验敏感性的提高, 也将这类抗体作为区分IBD和非IBD的工具. 尽管仍有一些矛盾和争议, 但在疾病诊断不明确时, 特别是在儿童患者中, 这些免疫标志物可以指导临床医生的诊断思路<sup>[10,23-24]</sup>. 由于不断有新的血清学标志物被发现, 而且检验的手段愈发精确, 通过免疫反应结果优化诊断准确性的设想正不断明朗化, 在临床上也越来越有价值.

早期的实验研究表明, 尽管pANCA是一种UC特异的标志物, 但在近25%的CD患者中也有该抗体的表达. 这些CD患者被描述成是“UC样”的, 且发生并发症的可能性很小<sup>[25-27]</sup>. 但也有学者在较大样本的匈牙利人群中并未发现pANCA的表达与CD患者的“UC样”临床表现相关, 甚至在UC患者中亦不能预测其临床表

型<sup>[28]</sup>. 高滴度的ASCA水平则与疾病发病年龄早、易发生狭窄和内部穿孔等疾病临床表现、需要外科行小肠手术相关<sup>[26-27]</sup>. 后来的研究发现同时存在ASCA IgA和IgG抗体的CD患者, 需要外科早期手术干预的风险明显增加<sup>[29]</sup>. 而在儿童患者中也发现, ASCA与CD疾病的快速进展关系密切<sup>[30]</sup>. 最近也有研究发现抗OmpC、抗I2抗体的表达与成人和儿童CD患者的疾病并发症亦相关<sup>[31-33]</sup>. 而抗CBir1抗体也是成人CD患者疾病并发症发生的独立关联因子<sup>[14]</sup>. 但在儿童CD患者中这种关联并不存在, 也暗示着儿童患者中抗CBir1抗体对其的作用与成人有潜在的不同<sup>[33]</sup>.

针对不同的细菌抗原产生的免疫反应的数量及各种免疫反应的滴度水平都与CD产生并发症这一临床表型明显相关<sup>[31-33]</sup>. 理论上, 免疫反应水平越高表明其对某种细菌的免疫耐受程度越大. 这样在临床上可以根据免疫效应水平来判断某种细菌导致的疾病炎症程度及累及范围大小情况, 从而对疾病的临床表现起到预测作用.

### 4 免疫遗传表型与疾病的自然病程

在疾病的并发症发生之前对其进行准确地预测是评估免疫反应潜在预测价值的真正所在, 对IBD疾病自然病程的发展也极为重要. 目前大家普遍接受这样一个理论, 即一个CD患者其免疫反应的存在及该反应的水平是不变的<sup>[30-31]</sup>. 有学者作了一个前瞻性研究, 对免疫反应在无并发症的CD患者中的预测价值作了评判<sup>[33]</sup>, 他们发现从疾病确诊至发生并发症的平均时间是48 mo. 而对一个及一个以上血清学标志物有反应的群体中有8%发生并发症, 相比较下血清学阴性的患者中只有3%发生并发症. 那些至少有一个血清学阳性的患者, 其疾病进展的程度比血清学阴性的患者更快<sup>[33]</sup>, 更早出现肠道穿孔和/或狭窄. 确定一些能够预测疾病进展、并发症发生的指标, 对患者进行风险分类, 有助于对患者制定更有效的治疗方法, 阻止并发症的发生从而延缓疾病的进展.

### 5 免疫表型的家族遗传性

免疫反应是否受到遗传因素的影响而从成为一种家族性特征, 这一假设还有待考证. ANCA在家族中的表达情况是所有自身抗体中第一个被研究的对象. 多个研究发现在UC患者的非患病亲属中, pANCA的阳性率较无家族史的对照



组高, 但这一发现并非在所有实验中都得到证实<sup>[34]</sup>. Sutton *et al*认为ASCA的定量和定性表达都有一定家族性<sup>[35]</sup>. 另外一个实验证明ASCA在有CD家族史的CD患者的发生率特别高, 但在有UC家族史的UC患者中及有IBD家族史(不管是UC家族史还是CD家族史; ASCA阳性还是ASCA阴性)的非患病亲属中其表达也较高. 而在非患病的家属中的ASCA高表达也可能意味着他们有发生CD或UC疾病的遗传倾向<sup>[36]</sup>. 在双胞胎人群中的实验表明, 单卵双生患IBD的双胞胎其ASCA滴度相似, 意味着ASCA血清滴度增高水平是由遗传决定<sup>[37]</sup>. 但这些实验对有ASCA阳性表达患者后代的发病情况未作进一步前瞻性研究. 最近的一个研究发现抗OmpC抗体亦有很强的家族聚集性<sup>[38]</sup>. 这个研究在多类IBD家庭中将抗OmpC抗体表达与对照组进行比较, 发现CD家族中其非患病家属抗OmpC抗体的表达与混合IBD家族(即UC和CD皆存在)的表达情况相似, 但他们都比正常家族对照组的表达要高. 另外, 这两组家庭其抗OmpC抗体的表达也高于仅有UC家族史的非患病家属. 至于这两种抗体是协调还是分别作用与IBD患者和其非患病家属, 结果提示他们之间可能有一定关联性, 但在CD患者中他们是完全不同的免疫反应, 更重要的是, 这些不同的免疫表型可导致不同的临床表型.

## 6 结论

对IBD肠道细菌抗原识别的各种研究, 给下面这一假设提供了依据: 即IBD患者发病是由肠道细菌抗原触发, 通过易感基因调控不同的免疫过程, 表达特异的免疫表型并同时影响临床表型. 患者对不同细菌抗原产生的免疫反应可能与疾病的不同病理生理机制有关, 有遗传易感性的个体可能由不同的免疫反应而表现出不同的疾病特征. 今后的研究需要进一步验证免疫反应与疾病临床表现及预后之间的相关性, 同时也要发现更多更新的免疫反应, 为IBD发病的潜在机制提供更多信息. 在这个领域获得的进展可以为临床医生提供制定及时、有效治疗方案的一些帮助, 从而延缓IBD的疾病进展, 使IBD患者获得更长的生存时间.

## 7 参考文献

- 1 Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 495-549
- 2 Bouma G, Strober W. The immunological and

- genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533
- 3 McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001; 3: 1-11
- 4 Rath HC, Ikeda JS, Linde HJ, Schölmerich J, Wilson KH, Sartor RB. Varying cecal bacterial loads influences colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats. *Gastroenterology* 1999; 116: 310-319
- 5 Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1999; 67: 2969-2974
- 6 Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, Tsang J, Balish EJ, Braun J, Huycke MM, Sartor RB. Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology* 2005; 128: 891-906
- 7 Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 219-226
- 8 Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 822-829
- 9 Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788-791
- 10 Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1999; 134: 447-452
- 11 Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Analysis of serum antibodies in patients suspected of having inflammatory bowel disease. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 655-660
- 12 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699
- 13 Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68: 1542-1548
- 14 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasilias E, Elson CO, Hershsberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028
- 15 Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, Fort M, Hershsberg RM. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1296-1306
- 16 Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, Eng JK, Akira S, Underhill DM, Aderem A. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5.

## ■同行评价

IBD的发病与肠黏膜炎症表现和机体的免疫反应密切相关, 肠道抗原与IBD之间关系的研究为其发病机制的认识提供了新方向, 为IBD的进一步治疗提供参考.

- Nature 2001; 410: 1099-1103
- 17 Eggena M, Cohavy O, Parseghian MH, Hamkalo BA, Clemens D, Targan SR, Gordon LK, Braun J. Identification of histone H1 as a cognate antigen of the ulcerative colitis-associated marker antibody pANCA. *J Autoimmun* 2000; 14: 83-97
- 18 Cohavy O, Harth G, Horwitz M, Eggena M, Landers C, Sutton C, Targan SR, Braun J. Identification of a novel mycobacterial histone H1 homologue (HupB) as an antigenic target of pANCA monoclonal antibody and serum immunoglobulin A from patients with Crohn's disease. *Infect Immun* 1999; 67: 6510-6517
- 19 Seibold F, Brandwein S, Simpson S, Terhorst C, Elson CO. pANCA represents a cross-reactivity to enteric bacterial antigens. *J Clin Immunol* 1998; 18: 153-160
- 20 Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782
- 21 Cosnes J, Cattin S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-250
- 22 Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 521-528
- 23 Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 758-765
- 24 Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734
- 25 Vasilias EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JL, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996; 110: 1810-1819
- 26 Vasilias EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000; 47: 487-496
- 27 Klebl FH, Bataille F, Berteau CR, Herfarth H, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Association of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies with Vienna classification subtypes of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 302-307
- 28 Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J, Lakatos PL. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 984-992
- 29 Forcione DG, Rosen MJ, Kisiel JB, Sands BE. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut* 2004; 53: 1117-1122
- 30 Desir B, Amre DK, Lu SE, Ohman-Strickland P, Dubinsky M, Fisher R, Seidman EG. Utility of serum antibodies in determining clinical course in pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 139-146
- 31 Mow WS, Vasilias EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JL, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424
- 32 Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BK, Targan SR, Satsangi J. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2376-2384
- 33 Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, Wrobel I, Quiros A, Vasilias EA, Grill B, Israel D, Bahar R, Christie D, Wahbeh G, Silber G, Dallazadeh S, Shah P, Thomas D, Kelts D, Hershberg RM, Elson CO, Targan SR, Taylor KD, Rotter JL, Yang H. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 360-367
- 34 Achkar JP, Barmada MM, Duerr RH. Perinuclear neutrophil antibodies are not markers for genetic susceptibility or indicators of genetic heterogeneity in familial ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2343-2349
- 35 Sutton CL, Yang H, Li Z, Rotter JL, Targan SR, Braun J. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. *Gut* 2000; 46: 58-63
- 36 Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A, Lombardi G, Piepoli A, Poulain D, Sendid B, Colombel JF. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2407-2412
- 37 Halfvarson J, Standaert-Vitse A, Järnerot G, Sendid B, Jouault T, Bodin L, Duhamel A, Colombel JF, Tysk C, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in twins with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 1237-1243
- 38 Mei L, Targan SR, Landers CJ, Dutridge D, Ippoliti A, Vasilias EA, Papadakis KA, Fleshner PR, Rotter JL, Yang H. Familial expression of anti-Escherichia coli outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1078-1085

编辑 李军亮 电编 何基才