

IL-17基因多态性与中国汉族人群炎症性肠病的关系

于鹏丽, 张晓斐, 沈方程, 张红杰

于鹏丽, 张晓斐, 沈方程, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210019

于鹏丽, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题由张红杰与于鹏丽设计; 研究过程由于鹏丽与张晓斐完成; 数据分析由于鹏丽与沈方程完成; 文章由于鹏丽撰写, 张红杰提供实验材料, 并审阅论文、指导论文修改。

通讯作者: 张红杰, 主任医师, 副教授, 研究生导师, 210019, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。hjzhang06@163.com

电话: 025-8371-8836

收稿日期: 2011-10-23 修回日期: 2012-01-20

接受日期: 2012-03-06 在线出版日期: 2012-04-08

Association between interleukin-17 gene polymorphisms and inflammatory bowel disease in Chinese patients

Peng-Li Yu, Xiao-Fei Zhang, Fang-Cheng Shen, Hong-Jie Zhang

Peng-Li Yu, Xiao-Fei Zhang, Fang-Cheng Shen, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2011-10-23 Revised: 2012-01-20

Accepted: 2012-03-06 Published online: 2012-04-08

Abstract

AIM: To investigate the association of five single nucleotide polymorphisms in the interleukin 17 (IL-17) gene with the susceptibility to inflammatory bowel disease in Chinese population.

METHODS: This is a case-control study. A total of 350 subjects, including 270 subjects with ulcerative colitis (UC) and 80 subjects with Crohn's disease (CD), were recruited. There were another 268 subjects as control group. Blood samples were collected to extract DNA to detect IL-17A/F gene polymorphisms using ligase detection reaction allelic (LDR) technology. Genotype and allele associations were calculated using SPSS 17.0 software package.

RESULTS: The frequency of IL-17F (rs763780,

7488T/C) variant allele C was significantly higher in CD patients than in controls (13.8% vs 8.4%, $P = 0.044$, OR = 1.74, 95%CI 1.01-2.99). In the subgroup analysis, the rs763780 was correlated with the extent of CD lesions, and the frequency of variant allele C was significantly higher in ileocolon group than in non-UC group ($P = 0.02$). The IL-17A (rs2275913, G-197A) variant was found to have a weak association with disease severity; patients with mutant allele gene A tend to have mild lesion. There is a weak correlation between IL-17F (rs763780, 7488T/C) polymorphism and age (OR = 0.97, 95%CI 0.94-1.00), and patients with genotype T/C tend to be younger at onset ($P = 0.046$).

CONCLUSION: There is a weak association between IL-17F polymorphisms and CD susceptibility. IL-17F rs763780 was associated with the extent of CD lesions and the onset age of UC. The IL-17A rs2275913 polymorphism was negatively correlated with disease severity in UC patients.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Interleukin-17, Polymorphism

Yu PL, Zhang XF, Shen FC, Zhang HJ. Association between interleukin-17 gene polymorphisms and inflammatory bowel disease in Chinese patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(10): 875-882

摘要

目的: 研究IL-17A和IL-17F的5个多态性位点与中国汉族人炎症性肠病之间的关系。

方法: 采用病例-对照研究方法, 收集确诊的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者共350例(UC270例; CD80例), 健康对照组268例, 收集外周血标本2 mL, 提取DNA, 运用LDR(ligase detection reaction allelic)技术进行多态性检测。采用SPSS17.0软件进行数据分析。

结果: CD患者中IL-17F(rs763780, 7488T/C)突变等位基因C的频率明显高于对照组(13.8% vs 8.4%, $P = 0.044$, OR = 1.74, 95%CI

■背景资料

目前研究认为, 炎症性肠病(IBD)是由一系列复杂的环境、遗传和免疫等因素相互作用的结果, 其中遗传易感性和环境因素在UC和CD的发病中起关键作用。Th17细胞是一种新的辅助性T细胞亚群, 主要分泌IL-17A, IL-17F, IL-21和IL-22等细胞因子, 他不同于Th1和Th2型细胞, 在UC和CD的病理损伤中均起关键作用。

■同行评议者

夏冰, 教授, 武汉大学中南医院消化内科/消化系统研究中心

■ 研究前沿

关于IL-17A(rs2397084, 8193036)和IL-17F(rs3804513)基因多态性与疾病相关性的研究甚少,但其发现可能有着重要意义。

1.01-2.99)。在亚型分析中,rs763780基因多态性与CD病变范围有关,突变等位基因C在CD回结肠型患者中的频率明显高于对照组($P = 0.02$)。IL-17A(rs2275913, G-197A)与UC患者疾病的严重程度有弱相关性,含有突变基因A的患者倾向于临床轻型。IL-17F(rs763780, 7488T/C)多态性与UC患者发病年龄之间有弱相关性,T/C基因型患者趋向于年轻型($P = 0.046$)。

结论: IL-17F rs763780基因多态性与CD易感性之间有弱相关性,在亚组分析中发现rs763780与CD的病变范围和UC的发病年龄有关。IL-17A rs2275913基因多态性与UC疾病严重程度呈负相关。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; IL-17; 基因多态性

于鹏丽, 张晓斐, 沈方, 张红杰. IL-17基因多态性与中国汉族人群炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(10): 875-882

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/875.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一组病因未明的肠道慢性炎症性疾病。目前研究认为^[1,2],IBD是由一系列复杂的环境、遗传和免疫等因素相互作用的结果,其中遗传易感性和环境因素在UC和CD的发病中起关键作用,可引起肠腔内细菌、抗原等物质移位至黏膜固有层,最终导致黏膜屏障的功能异常^[3,4]。Th17细胞是一种新的辅助性T细胞亚群,主要分泌IL-17A,IL-17F,IL-21和IL-22等细胞因子,他不同于Th1和Th2型细胞,在UC和CD的病理损伤中均起关键作用^[5,6]。IL-17A和IL-17F是Th17发挥作用的主要效应因子,能够诱导多种炎症因子和炎症趋化因子的表达,在炎症反应的多条途径中均发挥重要作用^[7-9]。最近一些研究表明,IL-17A/F基因多态性与多种炎症反应和自身免疫性疾病有关。同时也有研究发现,炎症性肠病与某些其他自身免疫性疾病之间存在一些共同的易感基因^[10]。据此我们研究与炎症反应和自身免疫性疾病关系较密切的5个IL-17A/F多态性位点与中国汉族人IBD之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入研究对象618例,其中UC

组270例,CD组80例,健康对照组268例。UC组和CD组为2008-2011年在江苏省人民医院、南通市第一医院、无锡市第四人民医院、江阴市人民医院等门诊就诊或住院的患者。IBD的诊断依据为“我国2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的共识指南”,且既往无类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病等自身免疫性疾病史。对照组为无肿瘤、无自身免疫性疾病及IBD家族史的健康自愿者。各受试者均抽取外周静脉血2 mL,使用北京TianGen公司血液非离心柱型(0.1-20 mL)基因提取试剂盒提取DNA。此项研究已获我院伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书,并自愿参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA制备: 各受试者均抽取外周静脉血2 mL,乙二胺四乙酸 EDTA-K2抗凝。4 h内在4 °C、3 000 r/min的条件下离心,将血细胞和血清分离。血细胞使用北京TianGen公司血液非离心柱型(0.1-20 mL)基因提取试剂盒提取DNA。2.5%琼脂糖凝胶电泳检测基因组DNA的完整性和纯度。标本-80 °C储存待用。

1.2.2 LDR技术检测IL-17A/F基因多态性: 采用LDR技术检测IL-17A/F 5个SNP位点的基因多态性,引物和探针均由上海捷瑞生物有限公司设计合成,Taq DNA ligase由NEB公司提供,PCR仪为ABI9600,测序仪为ABI3730。PCR扩增体系包括: DNA样本1 μL,10×buffer 1.5 μL,MgCl₂ 1.5 μL,dNTP(10 mmol/L)0.3 μL,Primer 0.5 μL,Tap酶(5 U/μL)0.2 μL,加水补足至15 μL。DNA在94 °C下2 min变性后,94 °C 20 s,56 °C 20 s,72 °C 40 s共35个循环,最后在72 °C下扩增3 min。然后取PCR产物3 μL,加入10×Taq DNA ligase buffer 1 μL,Taq DNA ligase(40 U/μL)0.125 μL,探针(10 p)0.01 μL/条,最后加水至10 μL。然后94 °C 30 s,56 °C 3 min,共30个循环。取1 μL连接产物,加10 μL上样loading(已混入Mark),95 °C变性3 min,立即冰水浴,在测序仪上检测。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据分析,样本分布经Hardy-Weinberg平衡检验,病例组和对照组的基因型及等位基因频率分布的差异用 χ^2 检验分析,多态性位点在病例组中的风险度以 χ^2 和非条件Logistic回归分析,所得的相对风险度(odds ratios, OR)以95%可信区间(confidence intervals, CI)表示。病例组和健康对照组年

表 1 病例组的统计学数据及其基本特征

病例特征	UC(<i>n</i> = 270)	CD(<i>n</i> = 80)
性别(男/女)	130/140	48/32
年龄(岁, mean ± SD)	47.4 ± 14.1	33.9 ± 17.7
年龄范围	(14–79)	(14–80)
诊断年龄(岁, mean ± SD)	44.5 ± 13.9	31.8 ± 17.3
年龄范围	(14–77)	(13–77)
病变部位CD <i>n</i> (%)		
回肠		21(26.2)
结肠		22(27.5)
回结肠		37(46.3)
病变部位UC <i>n</i> (%)		
直肠乙状结肠	108(40.0)	
左半结肠	56(20.7)	
广泛结肠	106(39.3)	
疾病严重程度 <i>n</i> (%)		
轻度	110(40.7)	24(30.0)
中度	142(52.6)	50(62.5)
重度	18(6.7)	6(7.5)
肠外表现 <i>n</i> (%)		
有	35(12.9)	29(36.3)
无	235(87.1)	51(67.7)
肛周病变 <i>n</i> (%)		
有	15(5.6)	42(52.5)
无	255(94.4)	38(47.5)
吸烟史 <i>n</i> (%)		
无吸烟史	216(80.0)	63(78.8)
已戒烟	16(5.9)	2(2.5)
正在吸烟	38(14.1)	15(18.7)
并发症 <i>n</i> (%)		
有	6(2.2)	19(23.4)
无	264(97.8)	61(76.6)

UC和CD病变部位的分类均按照蒙特利尔分类方法, UC直肠型患者中大都局部乙状结肠受累, 故将其列为直肠乙状结肠型; UC严重程度评分按照Mayo活动指数, CD严重程度评分按照Best CD活动度。

龄的比较采用两独立样本均数的 t 检验(Student's t -test), 对于所有的检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床统计学资料 病例组的统计学数据及其临床特点如表1所示, 上述资料为调查问卷和病例资料统计结果。其中肠外表现有: 皮肤病变、关节炎、眼部疾病、肝胆表现等; 肛周病变包括瘻、肛裂、肛周脓肿等; 并发症主要为胃肠道出血、梗阻、穿孔、中毒性巨结肠、癌变等。UC疾病严重程度评分依据为Mayo活动指数: <2 分症状缓解; 3-5分为轻度活动; 6-10分为中

度活动; 11-12分为中度活动。CD疾病严重程度评分依据为Best CD活动度: CDAI <150 为缓解期; 150-220之间为轻度; 221-450为中度; >450 为重度。CD组年龄显著低于对照组($P < 0.001$), UC组同对照组年龄无明显差别。在性别组成方面UC组和CD组同对照组相比差别均无统计学意义。

2.2 IBD患者IL-17A、F基因型和等位基因频率分布 IL-17A(rs2275913、rs8193036、rs3804513), IL-17F(rs2397084、rs763780)多态性位点的基因型和等位基因频率的分布情况如表2所示。在CD患者中IL-17F(rs763780, 7488T/C)基因型频率的分布同对照组相比有明显的差异($P = 0.036$); 其等位基因频率的分布也明显的不同, 突变等位基因C的频率明显高于对照组(13.8% vs 8.4%, $P = 0.044$, OR = 1.74, 95%CI 1.01-2.99)。

2.3 IL-17A/F基因多态性与UC和CD临床表型之间的关系 IL-17A(rs2275913, G-197A)单核苷酸多态性与患者的疾病严重程度相关, 中重度患者的基因型分布同对照组相比有显著性差异(中度 $P = 0.036$; 重度 $P = 0.023$)。我们对携带有突变等位基因A的个体进行分析发现, 中重度患者突变纯合子A/A+突变杂合子A/G的频率明显低于对照组(中度63.4% vs 79.9%, 重度44.4% vs 79.9%), 其差别有统计学意义(中度 $P = 0.01$, OR = 0.44, 95%CI 0.23-0.83; 重度 $P = 0.04$, OR = 0.21, 95%CI 0.05-0.80, 表3)。上述结果提示突变等位基因A可能与UC患者的疾病严重程度呈负相关。

经非条件Logistic回归分析发现IL-17F(rs763780, 7488T/C)与CD的病变范围和UC患者发病年龄有相关性。在CD病变范围的分型比较中我们发现, 回结肠型患者中突变等位基因C的分布频率明显高于对照组, 其差别有统计学意义($P = 0.02$, OR = 3.60, 95%CI 1.51-8.60, 表4), 即含有突变等位基因C的患者病变范围以回结肠型为主。在270例UC患者中, IL-17F(rs763780, 7488T/C)3种基因型的频数分别为: TT = 230, CT = 36, CC = 2, 将野生型纯合子TT与突变杂合子CT两组(CC的基因型频率为0.7%, 故忽略比较)平均年龄进行比较后发现, 野生型纯合子TT的平均年龄高于突变杂合子CT(TT: $\bar{X} = 48.48$, CT: $\bar{X} = 42.61$), 两者之间有显著性差异($P = 0.046$), 即含有突变基因C的患者年龄倾向于年轻型。

■相关报道

研究表明, IL-23同其下游细胞因子IL-17A和IL-17F在炎症性肠病的病理损伤中起着重要作用, 并有可能成为治疗的新靶点。

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 对临床医师有很好的参考价值。

表 2 UC和CD组与正常对照组IL-17A/IL-17F基因型及其突变等位基因频率比较

	对照组	UC组	CD组
样本量(<i>n</i>)	268	270	80
年龄(岁, mean ± SD)	47.1 ± 12.9	47.4 ± 13.1	33.9 ± 17.7 ^b
年龄范围	(15–70)	(14–79)	(14–80)
性别(男/女)	136/132	130/140	48/32
IL-17(rs2275913)			
A/A	54(20.1)	52(19.3)	10(12.5)
A/G	138(51.5)	134(49.6)	54(67.5)
G/G	76(28.4)	84(31.1)	16(20.0)
A的频率(%)	45.9	44.1	46.3
IL-17A(rs8193036)			
T/T	22(8.2)	18(6.7)	6(7.5)
T/C	104(38.8)	112(41.5)	38(47.5)
C/C	142(53.0)	140(51.9)	36(45.0)
T的频率(%)	27.6	27.4	31.3
IL-17A(rs3804513)			
T/T	0(0)	6(2.2)	0(0)
T/A	76(28.4)	64(23.7)	22(27.5)
A/A	192(71.2)	200(74.1)	58(72.5)
T的频率(%)	14.2	14.1	13.8
IL-17F(rs2397084)			
T/T	260(97.0)	264(97.8)	78(97.5)
T/C	8(3.0)	6(2.60)	2(2.5)
C/C	0(0)	0(0)	0(0)
C的频率(%)	1.4	1.1 ^a	1.3 ^a
IL-17F(rs763780)			
C/C	2(0.7)	2(0.8)	0(0)
C/T	41(15.2)	56(20.7)	22(27.5)
T/T	225(84.0)	212(78.5)	58(72.5)
C的频率(%)	8.4	11.1	13.8 ^a

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.001 vs 对照组, IL-17F(rs2397084)基因型基本均为野生型纯合子TT.

3 讨论

研究表明, IL-23同其下游细胞因子IL-17A和IL-17F在炎症性肠病的病理损伤中起着重要作用^[11,12], 并有可能成为治疗的新靶点^[13]. IL-17是强效的促炎因子, 主要由已分化的Th17细胞分泌并大量存在于致炎的组织中, 在溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、多发性硬化、强直性脊柱炎等炎症反应和自身免疫紊乱性疾病的病理损伤中起着重要作用^[10,14-16]. IL-17家族是一类特殊的细胞因子, 包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(IL-25)和IL-17F六个家族成员^[17-19]. 在IL-17家族中, IL-17A和IL-17F具有高度同源性并且有相似的受体, 他们之间有50%的相同氨基酸序列, 且均能以同源二聚体或异二聚体的形式被释放^[20]. 他们同样具有相似的生物活性, 均能诱导炎症趋化因子的释

放, 参与中性粒细胞募集和活化过程, 在调节局部组织炎症反应过程中起着重要作用^[9,10,20]. IL-17A能够促进炎症部位干细胞因子(stem cell factor, SCF)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)生成, 从而介导粒细胞生成和中性粒细胞募集来促进炎症反应^[21]. IL-17还能够诱导角质蛋白细胞表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric-oxide synthase, iNOS), 同时还能够促进软骨细胞合成环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)^[21,22]. IL-17的促炎作用以及其对黏附分子的诱导作用, 提示其在IBD病理损伤过程中具有重要作用. 尽管IL-17A和IL-17F在IBD发病机制中的具体作用至今尚不完全清楚, 本课题组认为IL-17A和IL-17F能够单独或者共同影响UC

表 3 IL-17A/F基因多态性与UC临床表现之间的关系

		OR(95%CI)							
<i>n</i>		rs2275913		rs8193036		rs3804513		rs763780	
		Allele A	AA+AG <i>vs</i> GG	Allele T	TT+CT <i>vs</i> CC	Allele T	AT+TT <i>vs</i> AA	Allele C	CT+CC <i>vs</i> TT
病变范围									
直肠乙	108	1.06	1.25	1.01	1.13	0.98	0.84	1.41	1.55
状结肠		(0.67–1.65)	(0.60–2.59)	(0.61–1.66)	(0.59–2.12)	(0.51–1.89)	(0.43–1.81)	(0.65–3.04)	(0.68–3.52)
广泛	106	0.66	0.57	0.89	1.08	1.00	0.91	1.58	1.59
结肠		(0.41–1.05)	(0.29–1.11)	(0.54–1.49)	(0.57–2.05)	(0.52–1.90)	(0.44–1.86)	(0.74–3.36)	(0.69–3.61)
左半	56	1.36	1.19	0.50	0.45	1.01	0.84	1.77	2.02
结肠		(0.76–2.42)	(0.47–3.02)	(0.23–1.08)	(0.18–1.09)	(0.44–2.29)	(0.33–2.14)	(0.71–4.42)	(0.76–5.39)
临床严重程度									
轻度	110	1.06	1.58	0.81	1.41	1.03	0.94	1.52	1.69
		(0.68–1.65)	(0.74–3.39)	(0.49–1.26)	(0.71–2.77)	(0.55–1.94)	(0.47–1.91)	(0.72–3.22)	(0.76–3.77)
中度	142	0.86	0.44 ^a	1.14	1.09	0.82	0.74	1.58	1.62
		(0.57–1.30)	(0.23–0.83)	(0.73–1.78)	(0.62–1.95)	(0.45–1.52)	(0.38–1.44)	(0.79–3.14)	(0.77–3.43)
重度	18	0.75	0.21 ^a	1.01	1.41	2.32	2.02	1.55	1.73
		(0.28–1.99)	(0.05–0.80)	(0.35–2.93)	(0.43–2.21)	(0.79–6.90)	(0.52–7.93)	(0.33–7.22)	(0.33–8.96)

^a*P* = 0.04, vs UC组.

表 4 IL-17A/F基因多态性与CD临床表现之间的关系

		OR (95%CI)							
<i>n</i>		rs2275913		rs8193036		rs3804513		rs763780	
		Allele A	AA+AG <i>vs</i> GG	Allele T	TT+CT <i>vs</i> CC	Allele T	AT+TT <i>vs</i> AA	Allele C	CT+CC <i>vs</i> TT
病变范围									
回肠	21	0.82 (0.34–1.97)	0.69 (0.19–2.50)	2.19 (0.91–5.27)	3.01 (0.76–11.82)	0.96 (0.27–3.39)	0.94 (0.24–3.76)	1.96 (0.53–7.19)	2.27 (0.55–9.32)
结肠	22	0.99 (0.43–2.31)	1.92 (0.41–9.46)	1.08 (0.43–2.71)	1.58 (0.48–5.22)	1.21 (0.39–3.74)	1.26 (0.35–4.44)	– –	– –
回结肠	37	1.18 (0.61–1.29)	2.24 (0.62–8.09)	0.99 (0.47–2.09)	0.92 (0.59–2.37)	0.87 (0.32–2.35)	0.84 (0.29–2.48)	3.60 ^a (1.51–8.60)	4.95 ^b (1.81–13.54)
临床严重程度									
轻度	24	0.84 (0.31–1.99)	2.48 (0.51–12.06)	1.49 (0.60–3.72)	1.97 (0.55–7.05)	1.49 (0.60–3.72)	0.95 (0.24–3.76)	1.24 (0.27–5.69)	1.35 (0.27–6.71)
中度	50	1.09 (0.59–1.99)	1.74 (0.64–4.74)	1.23 (0.62–2.37)	1.22 (0.52–2.87)	1.15 (0.50–2.65)	1.19 (0.47–2.99)	2.02 (0.81–5.06)	2.35 (0.87–6.39)

^a*P* = 0.02, ^b*P* = 0.003, vs CD组.

和CD的发生和发展过程. 因此, 我们研究这两个细胞因子的基因多态性在IBD发病机制中的作用.

本研究发现, IL-17F(rs763780, 7488T/C)基因多态性同CD的易感性有相关性, 含有突变等位基因的患者在病变范围上以回结肠型为主. 在临床表现方面, IL-17A(rs2275913, G-197A)与UC的病变范围有关, 含有突变等位基因A的患者趋向于临床轻型. IL-17F(rs763780, 7488T/C)

基因多态性与UC的发病年龄之间有相关性, 含有突变等位基因C的患者趋向于年轻型.

目前关于IL-17A/F基因多态性与炎症性肠病易感性的研究较少. 来自日本Arisawa等^[23]人的一项研究认为, IL-17A(rs2275913, G-197A)和IL-17F(rs763780, 7488T/C)的基因多态性均能够增加UC患病风险性, 其中rs763780野生基因型TT患者的患病风险明显高于其他基因型, 且在UC患者中野生基因型TT的基因频率

明显高于对照组. 我们的研究证实, 在UC和CD患者中野生基因型TT的基因型频率低于对照组, IL-17F(rs763780, 7488T/C)基因多态性与中国汉族人CD的易感有弱的相关性, 而与UC的易感性无关. Seiderer等^[24]研究显示, rs763780基因多态性与IBD的易感性及疾病严重程度均无关, 在UC中杂合子基因型T/C与患者的发病年龄有关, 含有突变基因C的个体患病年龄较早, 这一结论同我们的研究一致. 而Chen等^[25]对IL-17F(rs763780, His161Arg)基因多态性与中国IBD的研究证实突变纯合子C/C基因型频率明显低于健康对照组人群, 提示该基因型对当地UC发病可能具有一定的保护作用, T/C基因型的发病年龄明显晚于T/T型患者. 我们的研究则显示, T/C型患者的发病年龄在UC患者中明显早于T/T基因型患者, 在CD患者中则无明显差别. 另外, 在IL-17A基因多态性与中国汉族人IBD的相关性研究中我们发现, rs2275913与UC和CD的易感性均无关, 但与UC的疾病严重程度有弱相关性, 携带有突变等位基因A的患者趋向于临床轻型, 这同Arisawa等^[23]的研究也有明显的差别.

目前有一些研究表明IL-17A/F基因多态性与人类疾病之间的关系. Ramsey等^[26]对美国两个不同人种的哮喘患者进行研究发现, IL-17F的50个SNPs(包括rs763780, His161Arg)均与美国人哮喘无明显相关性. Kawaguchi等^[27]通过重组野生型和突变体IL-17F蛋白, 对rs763780(His161Arg)碱基置换做了功能分析, 并指出IL-17F的突变体rs763780(His161Arg)在日本人哮喘发展过程中起保护作用, 纯合子突变个体的IL-17F rs763780同哮喘的发病呈负相关, 他可以减弱IL-17F的信号途径, 抑制野生型IL-17F诱导的IL-8的产生. Paradowska-Gorycka等^[28]研究IL-17F(rs763780, 7488A/G)基因多态性与波兰人类风湿性关节炎的关系中发现, rs763780的基因多态性与类风湿性关节炎的易感性无关, 但其基因突变可能会增加患者的疾病活动程度. Nordang等^[29]对挪威和新西兰的高加索人进行研究, 发现在IL-17A的5个SNP多态性基因位点中rs2275913与挪威人类风湿性关节炎的发生有关, 而与新西兰的高加索人类风湿性关节炎却没有明显相关.

关于IL-17A(rs2397084, 8193036)和IL-17F(rs3804513)基因多态性与疾病相关性的研

究甚少, 但其发现可能有着重要意义. Paradowska-Gorycka等^[28]研究IL-17A(rs2397084, 7383A/G)基因多态性与波兰人类风湿性关节炎的关系中发现, rs2397084可能与其受累时间长短相关, 而与疾病的易感性两者均无关. Jang等^[30]在对IL-17F的3个SNP多态性与朝鲜人白塞氏病相关性研究中发现, 多态性位点rs2397084可影响朝鲜人白塞氏病的易感性, 但与其临床表现之间无明显相关性. 本研究中rs2397084在UC组和正常对照组中大多数为野生型纯合子TT, 其基因突变率均较低, 明显低于Paradowska等在波兰人中报道的10.4%的突变率. Wang等^[31]对IL-17A基因多态性与中国台湾人群哮喘的研究中发现, rs8193036与中国台湾儿童哮喘的易感性之间有弱的相关性, 同时也有研究证明他与中国汉族人的Grave眼病的易感性有关. 在我们的研究中rs8193036基因型及等位基因频率病例组与对照组之间均无明显差别, 在亚型分析中也没有发现其基因多态性与临床表现的关系. Furuya等^[32]在IL-17A与日本人类风湿性关节炎的研究中发现, rs3804513多态性位点缺乏等位基因T的患者要比携带者的病理损伤重, 也就是说等位基因T为RA的保护性因素. 在我们的研究中, rs3804513等位基因T频率在病例组中比对照组低, 但无统计学意义.

我们的研究表明IL-17F(rs763780, 7488A/G)能影响中国人CD的易感性, 并且UC和CD的某些临床特征也受这一基因多态性的影响. IL-17A(rs2275913, G-197A)多核苷酸基因多态性与UC患者的疾病严重程度有弱的相关性, 含有突变基因A的患者趋向于临床表现较轻的类型.

4 参考文献

- 1 Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 458-466
- 2 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317
- 3 Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 358-367
- 4 Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 390-400
- 5 Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, Wang JS, Fei K. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5784-5788
- 6 Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells:

- a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 318-326
- 7 Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 180-186
 - 8 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689
 - 9 Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, Qiu Y, Whitters MJ, Tomkinson KN, Dunussi-Joannopoulos K, Carreno BM, Collins M, Wolfman NM. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-13455
 - 10 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60: 1739-1753
 - 11 Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-1316
 - 12 Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1090-1100
 - 13 Zhang Z, Hinrichs DJ, Lu H, Chen H, Zhong W, Kolls JK. After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease? *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 409-416
 - 14 Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476
 - 15 Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Ouyang W, Hu Y. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol* 2010; 30: 185-195
 - 16 Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synovio-cytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 727-732
 - 17 Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852
 - 18 Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 1-8
 - 19 Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34: 149-162
 - 20 Liang SC, Long AJ, Bennett F, Whitters MJ, Karim R, Collins M, Goldman SJ, Dunussi-Joannopoulos K, Williams CM, Wright JF, Fouser LA. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 2007; 179: 7791-7799
 - 21 Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev* 2008; 226: 57-79
 - 22 McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD, Neale BM, Ong RT, Lagacé C, Li C, Green T, Stevens CR, Beauchamp C, Fleshner PR, Carlson M, D'Amato M, Halfvarson J, Hibberd ML, Lördal M, Padyukov L, Andriulli A, Colombo E, Latiano A, Palmieri O, Bernard EJ, Deslantes C, Hommes DW, de Jong DJ, Stokkers PC, Weersma RK, Sharma Y, Silverberg MS, Cho JH, Wu J, Roeder K, Brant SR, Schumm LP, Duerr RH, Dubinsky MC, Glazer NL, Haritunians T, Ippoliti A, Melmed GY, Siscovick DS, Vasilias EA, Targan SR, Annese V, Wijmenga C, Pettersson S, Rotter JI, Xavier RJ, Daly MJ, Rioux JD, Seielstad M. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 332-337
 - 23 Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, Fujita H, Nakamura M, Yoshioka D, Arima Y, Okubo M, Hirata I, Nakano H. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clin Immunol* 2008; 28: 44-49
 - 24 Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, Glas J, Stallhofer J, Tillack C, Pfennig S, Jürgens M, Schmechel S, Konrad A, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Lohse P, Brand S. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 437-445
 - 25 Chen B, Zeng Z, Hou J, Chen M, Gao X, Hu P. Association of interleukin-17F 7488 single nucleotide polymorphism and inflammatory bowel disease in the Chinese population. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 720-726
 - 26 Ramsey CD, Lazarus R, Camargo CA, Weiss ST, Celedón JC. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma. *Genes Immun* 2005; 6: 236-241
 - 27 Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, Matsukura S, Kokubu F, Maeda Y, Fukui Y, Konno S, Huang SK, Nishimura M, Adachi M. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 795-801
 - 28 Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Lukasik E, Treffler J, Wojciechowska B, Lacki JK, Maslinski S. Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Immunol* 2010; 72: 134-141
 - 29 Nordang GB, Viken MK, Hollis-Moffatt JE, Merri-man TR, Førre ØT, Helgetveit K, Kvien TK, Lie BA. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 367-370
 - 30 Jang WC, Nam YH, Ahn YC, Lee SH, Park SH, Choe JY, Lee SS, Kim SK. Interleukin-17F gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2008; 29: 173-178
 - 31 Wang JY, Shyur SD, Wang WH, Liou YH, Lin CG, Wu YJ, Wu LS. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population. *Allergy* 2009; 64: 1056-1060

- 32 Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kamatani N, Kotake S. Associations between HLA-DRB1, RANK, RANKL, OPG, and

IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2137-2141

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

本刊讯 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)