

# 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因rs2488457位点多态性与溃疡性结肠炎的相关性

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 夏冰, 黄晓东

## ■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 反复发作, 难以治愈, 严重影响患者的生活质量。随着基因多态性与疾病易感性研究工作的进展, 基因多态性研究有望为筛选 UC 的高危人群及预防工作提供理论依据。

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 黄晓东, 武汉市中心医院消化内科 武汉市中心医院中心实验室 湖北省武汉市 430014

夏冰, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省医学肠病临床研究中心 湖北省过敏与免疫相关疾病重点实验室 湖北省武汉市 430071

陈志涛, 消化内科博士, 武汉市中心医院消化内科主治医师, 主要从事炎症性肠病的遗传免疫学研究。

武汉市卫生局基金资助项目, No. WX12C34

作者贡献分布: 此课题的设计与写作由陈志涛与吴杰完成; 标本采集由陈志涛、王萍及黄晓东完成; 研究过程由陈志涛与张姮完成; 数据分析由陈志涛、吴杰及夏冰完成。

通讯作者: 吴杰, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科, 武汉市中心医院中心实验室。wujie\_20120803@163.com

收稿日期: 2013-03-28 修回日期: 2013-04-06

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

## Association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene rs2488457 polymorphism and ulcerative colitis

Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Ping Wang, Heng Zhang, Bing Xia, Xiao-Dong Huang

Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Ping Wang, Heng Zhang, Xiao-Dong Huang, Department of Gastroenterology and Central Laboratory, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Bing Xia, Department of Gastroenterology, Wuhan University Zhongnan Hospital, Clinical Research Center for Intestinal and Colorectal Diseases of Hubei Province, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jie Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Central Laboratory, Wuhan Central Hospital, 26 Shengli Street, Jiangnan District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. wujie\_20120803@163.com

Received: 2013-03-28 Revised: 2013-04-06

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 (PTPN22) gene polymorphisms (-1123G/C in the promoter and +788G/A in exon 10) and disease susceptibility and phenotypes of ulcerative colitis (UC), and to investigate PTPN22 mRNA expression in colonic biopsies of UC patients.

**METHODS:** A total of 165 UC patients and 300

healthy controls were enrolled in this study. PTPN22 gene -1123G/C and +788G/A polymorphisms were genotyped by polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism. PTPN22 mRNA expression in colonic biopsies of UC patients and controls was determined by quantitative RT-PCR.

**RESULTS:** The frequencies of "CC + CG" genotypes and C allele were higher in UC patients than in healthy controls (66.7% vs 53.3%,  $P = 0.005$ , OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60; 41.5% vs 33.5%,  $P = 0.015$ , OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86), and were associated with extensive colitis ( $P = 0.029$ ). In UC patients, PTPN22 mRNA expression levels were elevated in active disease compared to inactive disease ( $P = 0.005$ ). There was no association between PTPN22 mRNA expression levels and -1123G/C polymorphism in UC patients. PTPN22 gene +788G/A polymorphism did not show any association with UC.

**CONCLUSION:** Our study demonstrates a potential association between PTPN22 -1123G/C polymorphism and UC in central China. PTPN22 mRNA is highly expressed in active UC, suggesting that PTPN22 may play an important role in the pathogenesis of UC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22; Ulcerative colitis; Polymorphism; Expression

Chen ZT, Wu J, Wang P, Zhang H, Xia B, Huang XD. Association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene rs2488457 polymorphism and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1462-1467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1462>

## 摘要

**目的:** 本实验探讨蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22) 启动子区-1123G/

## ■同行评议者

樊红, 教授, 东南大学医学院, 发育与疾病相关基因教育部重点实验室, 东南大学基础医学院, 遗传与发育生物学系

C及外显子10区+788G/A多态性与湖北汉族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的相关性, 研究UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达。

**方法:** 收集165例UC患者和300名健康对照者, 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法检测PTPN22基因-1123G/C和+788G/A位点多态性。实时定量PCR方法测定肠黏膜PTPN22 mRNA表达。

**结果:** UC患者PTPN22基因-1123G/C位点“CC+CG”基因型和C等位基因频率显著高于正常对照组(66.7% vs 53.3%,  $P = 0.005$ , OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60; 41.5% vs 33.5%,  $P = 0.015$ , OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86), 且与广泛性结肠炎相关( $P = 0.029$ )。与缓解期UC患者比, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的水平显著增高( $P = 0.005$ )。UC患者PTPN22基因-1123G/C基因型与肠黏膜PTPN22 mRNA的水平无关。UC组+788G/A基因型频率与对照组比, 差异无统计学意义。

**结论:** PTPN22基因启动子区-1123G/C位点C等位基因频率与湖北汉族UC相关, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平增高, 提示PTPN22基因在UC遗传免疫发病机制中可能起重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因; 溃疡性结肠炎; 多态性; 表达

**核心提示:** 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)基因启动子区-1123G/C位点C等位基因与湖北汉族UC相关, 活动性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平增高, 提示PTPN22基因在UC遗传免疫发病机制中可能起重要作用。

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 夏冰, 黄晓东. 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因rs2488457位点多态性与溃疡性结肠炎的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1462-1467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1462>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性肠道炎性疾病, 病变主要累及肠道黏膜层及黏膜下层。临床表现为黏液脓血便、腹痛、腹泻甚至癌变等, 病情轻重不等, 反复发

作, 难以治愈, 严重影响患者生活质量。研究提示UC发病机制可能为遗传与环境等综合作用, 致使肠黏膜免疫反应过高所致, 其中T细胞过度活化起重要作用<sup>[1]</sup>。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)定位于人染色体1p13, 编码淋巴特异性酪氨酸磷酸酶(lymphoid tyrosine phosphatase, LYP)。LYP属于酪氨酸磷酸酶家族, 在T细胞胞内表达, T细胞激活后, LYP通过与酪氨酸激酶CSK的SH3结构域结合, 使已磷酸化的SCK家族Lck、Fyn和Zap-70激酶脱磷酸化, 抑制T细胞信号转导, 下调T细胞活化, 具有免疫抑制作用和抗炎作用<sup>[2,3]</sup>。多数研究提示PTPN22基因多态性与多种自身免疫性疾病相关<sup>[4]</sup>。显示PTPN22基因启动子区-1123G/C多态性与I型糖尿病、类风湿性关节炎相关, 且提示该基因多态性可以影响PTPN22 mRNA表达水平<sup>[5,6]</sup>。近来研究发现PTPN22基因外显子10区+788G/A多态性与欧美UC显著相关<sup>[7]</sup>。然而至今鲜见PTPN22基因与我国UC遗传易感性的研究报道。本文旨在探讨PTPN22基因启动子区-1123G/C和外显子10区+788G/A多态性与UC的相关性, 检测PTPN22 mRNA在UC患者肠黏膜中的表达状况及其与PTPN22基因多态性的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集武汉市中心医院及武汉市其他大型综合医院2005-01/2012-08期间的UC患者165例, 男95例(57.6%), 女70例(42.4%), 平均年龄41.3岁±13.5岁, 经临床、实验室、放射学、内镜及组织学检查综合诊断。诊断标准参考中华医学会消化病学分会“对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”制定<sup>[8]</sup>。所有UC患者的临床资料均登记注册, 有完整的结肠镜和病理学资料。其中直肠炎55例(33.3%), 左半结肠炎62例(37.6%), 广泛型结肠炎48例(29.1%); 24例患者有肠外表现(14.5%); 有1例患者(0.6%)行结肠切除。其中57例UC患者被随机纳入PTPN22 mRNA的表达研究。

正常对照者300例, 男165例(55.0%), 女135例(45.0%), 平均年龄43.7岁±11.2岁, 来自2005-01/2012-08期间于武汉市中心医院的健康体检者, 均无炎症性肠病、肠道肿瘤及其他自身免疫性疾病史。所有受试对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 模板DNA制备:** 采集UC患者和正常对照者

**■研究前沿**  
基因多态性与UC的遗传易感性研究一直是国内外学者研究的热点, 其分布具有较强的地域和种族特征, 因此对二者进行研究可能会为UC的预防及治疗提供一定线索。

## ■相关报道

Viken等研究提示蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, *PTPN22*)基因-1123G/C多态性可以影响类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞中PTPN22 mRNA的表达水平,从而参与疾病的发生。

外周静脉血2 mL(EDTA抗凝),用Qiagen DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)提取人血白细胞基因组DNA。

1.2.2 *PTPN22*基因启动子区-1123 G/C(rs2488457)和外显子10区+788G/A(rs33996649)多态性检测:采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RELP)方法检测rs2488457和rs33996649位点多态性。(1)包括-1123G/C和+788G/A位点基因片段扩增:PCR引物序列如下<sup>[9]</sup>, -1123G/C位点:上游5'-CCATTG AGA GGT TAT GCG AGC T-3',下游5'-CGCCAC CTT GCT GAC AAC AT-3'; +788G/A位点:上游5'-GAT GGA GCA AGA CTC AGA CAC-3',下游5'-CCC CAT GTT AGA AGA GCA GAT-3'。PCR扩增条件:95 °C预变性5 min, 95 °C变性40 s, 56 °C退火40 s, 72 °C延伸40 s, 35个循环,最后72 °C延伸5 min;(2)多态性分析:向PCR产物中分别加入限制性内切酶*Sac* I 和*Msp* I (Fermentas, Burlington, ON, Canada),于37 °C水浴3 h后,经2.5%琼脂糖凝胶电泳分离。部分PCR产物经测序(北京诺赛基因组研究中心)后,作为阳性对照用于辅助判断其他样本基因型。

1.2.3 肠黏膜标本采集:UC患者在进行结肠镜检查时,活检取其肠黏膜组织。其中病变活动期在炎症反应最显著处取材,缓解期在未见炎症病变处取材,组织标本-80 °C保存待测。

1.2.4 总RNA提取和cDNA合成:TRIzol法抽提UC患者和对照者肠黏膜总RNA, RNA质量由吸光度值( $A_{260/280}$ )和甲醛变性电泳共同鉴定。取电泳至少出现2条条带及 $A_{260/280}$ 比值在1.8以上的RNA进行下一步实验,并统一各样本RNA浓度至0.5  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。取总RNA 1  $\mu\text{g}$ 逆转录为cDNA,具体步骤参考逆转录试剂盒说明书(美国Fermentas)。

1.2.5 实时定量PCR:采用SYBR Green实时定量PCR试剂盒(日本Takara)检测肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平。用 $\beta$ -actin作为内参照基因。引物序列如下<sup>[10]</sup>:PTPN22 mRNA:上游5'-TGC CCA CCA AAC AAG CC-3',下游5'-TGG TGG TGG ATT CCT TGG-3';  $\beta$ -actin mRNA:上游5'-AGC CAT GTA CGT TGC TAT-3',下游5'-CTT AAT GTC ACG CAC GAT TT-3'。于实时定量PCR扩增仪Rotor-Gene 3000(澳大利亚)上完成扩增,扩增条件:95 °C预变性10 min后,95 °C变性20 s, 56 °C退火20 s, 72 °C延伸20 s, 45个循环,最后72 °C延伸10 min。采用标准化后的 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法

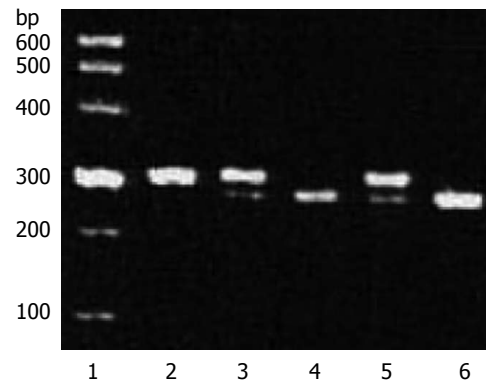


图1 *PTPN22*基因-1123G/C位点*Sac* I 酶切凝胶电泳图。1: DNA Marker; 2: CC基因型; 3, 5: GC基因型; 4, 6: GG基因型。

来分析目的基因PTPN22 mRNA表达<sup>[11]</sup>。

**统计学处理** 应用统计软件SPSS 15.0进行统计学分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。频数资料采用 $\chi^2$ 检验及Fisher's精确概率法。为防止I类统计学错误,采用Bonferroni多重校正。连续变量资料采用mean  $\pm$  SD表示,组间比较采用独立样本*t*检验。

## 2 结果

2.1 *PTPN22*基因-1123G/C和+788G/A多态性分析 基因型判读: -1123G/C位点经*Sac* I 消化后的酶切产物为298 bp和25 bp 2条带为GG型, 323 bp、298 bp和25 bp 3条带为GC型, 323 bp 1条带为CC型,因25 bp太小,图中未能显示(图1)。*PTPN22*基因+788G/A位点经*Msp* I 消化后的酶切产物为143 bp和91 bp 2条带为GG型, 234 bp、143 bp和91 bp 3条带为GA型, 234 bp 1条带为AA型。

经 $\chi^2$ 检验, UC患者和正常对照者PTPN22基因-1123G/C和+788G/A基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡规律,结果表明所选人群具有群体代表性。UC患者性别、年龄与正常对照者相比,差异无统计学意义( $P = 0.592$ ;  $P = 0.849$ )。UC组和正常对照组中,PTPN22基因-1123G/C和+788G/A等位基因及基因型分布见表1。与正常对照者比,UC患者-1123G/C位点C等位基因频率显著增高,差异有统计学意义(41.5% vs 33.5%,  $P = 0.015$ , OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86)。UC患者-1123G/C位点“CC+CG”基因型频率亦显著高于正常对照组,差异有统计学意义(66.7% vs 53.3%,  $P = 0.005$ , OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60)。UC组与正常对照组+788G/A位点等位基因和基因型频率比较,差异无统计学意义(表1)。



表 1 溃疡性结肠炎和正常对照者PTPN22基因-1123G/C和+788G/A等位基因和基因型频率分布  $n(\%)$

	溃疡性结肠炎组	正常对照组
$n$	165	300
-1123G/C		
GG	55(33.3)	140(46.7)
GC	83(50.3)	119(39.7)
CC	27(16.4)	41(13.7)
GC+CC	110(66.7)	160(53.3)
G等位基因	193(58.5)	399(66.5)
C等位基因	137(41.5)	201(33.5)
+788G/A		
GG	165(100.0)	300(100.0)
GA	0(0.0)	0(0.0)
AA	0(0.0)	0(0.0)
G等位基因	330(100.0)	600(100.0)
A等位基因	0(0.0)	0(0.0)

2.2 PTPN22基因-1123G/C多态性与UC临床表型的关系 如表2所示, 在PTPN22基因-1123G/C多态性与UC患者性别、年龄、病变范围、肠外表现及治疗情况的相关分析中, 仅仅显示-1123G/C多态性与UC病变范围相关, 在UC患者中, 与GG基因型相比, “GC+CC”基因型中发生广泛性结肠炎患者频率显著增高, 差异有统计学意义( $P = 0.029$ ,  $OR = 2.38$ ,  $95\%CI: 1.08-5.23$ ).

2.3 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的水平 与缓解期UC患者( $n = 14$ )比, 活动期UC患者( $n = 43$ )肠黏膜PTPN22 mRNA水平显著增高, 差异有统计学意义( $t = -5.613$ ,  $P = 0.005$ , 图2).

2.4 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平与-1123G/C多态性的相关性 肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性无关( $P > 0.05$ , 图3).

### 3 讨论

我们研究表明, PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率与我国湖北汉族UC相关, 且UC患者中-1123G/C位点C等位基因携带者(即GC+CC基因型)频率与广泛性结肠炎相关, 而UC组与正常对照组PTPN22基因+788G/A位点等位基因和基因型频率分布无显著差别. UC患者广泛型结肠炎被认为是相对较严重的一种临床表型, 与其他病变范围相比, 广泛性结肠炎患者发生消化不良、结肠切除术甚至结肠癌的机率相对增高. 这些现象提示携带C等位基因的人群罹患

表 2 PTPN22基因-1123G/C基因型与UC患者临床表型的相关性  $n(\%)$

溃疡性结肠炎临床表型	-1123G/C基因型	
	GG	CC+GC
$n$	55	110
性别		
男	33(60.0)	62(56.4)
女	22(40.0)	48(43.6)
年龄(岁)		
< 40	29(52.7)	45(40.9)
≥ 40	26(47.3)	65(59.1)
病变范围		
直肠炎	22(40.0)	33(30.0)
左半结肠炎	23(41.8)	39(35.5)
广泛性结肠炎	10(18.2)	38(34.5)
肠外表现		
有	10(18.2)	14(12.7)
无	45(81.8)	96(87.3)
药物治疗		
柳氮磺吡啶/5-氨基水杨酸	40(72.7)	84(76.4)
激素	22(40.0)	36(32.7)
免疫抑制剂	1(1.8)	3(2.7)
手术	0(0.0)	1(0.9)

UC的风险可能会增大. 研究提示, 与正常对照者比, 类风湿关节炎患者PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率显著增高<sup>[12]</sup>. Liu等<sup>[6]</sup>研究显示, PTPN22基因-1123G/C位点GC基因型频率明显高于对照者. Kawasaki等<sup>[13]</sup>研究发现PTPN22基因-1123G/C多态性与日本1型糖尿病显著相关, 这些均支持我们的结论, 提示PTPN22基因可能参与UC的发病.

PTPN22基因定位于人染色体1p13, 编码淋巴特异性酪氨酸磷酸酶LYP, 研究报道, LYP参与T细胞信号转导, 下调T细胞活化, 抑制T细胞介导的自身免疫反应, 是重要的T细胞活化负性调节因子<sup>[3]</sup>, 而T细胞过度活化在UC发病中起重要作用, 因此PTPN22基因的异常表达可能在UC发病中起一定作用. 我们采用实时定量PCR方法检测UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达, 结果显示PTPN22 mRNA表达水平与UC疾病活动性相关, 与缓解期UC患者比, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平显著增高. Ronninger等<sup>[14]</sup>研究报道, 在类风湿性关节炎患者中, 其外周血单个核细胞PTPN22 mRNA的表达水平明显高于正常对照者, 且另有研究显示类风湿性关节炎患者mRNA表达水平与疾病的自身抗原

### ■创新盘点

PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率与我国湖北汉族UC显著相关, 且-1123G/C位点C等位基因携带者频率与广泛性结肠炎相关, 提示携带C等位基因的人群罹患UC的风险增大.

## ■应用要点

分析PTPN22基因-1123G/C多态性与湖北地区汉族人UC的相关性,有助于对本地区UC发生的病因学进行深入研究,对罹患UC的高危人群进行预防及靶向治疗提供潜在的理论依据。

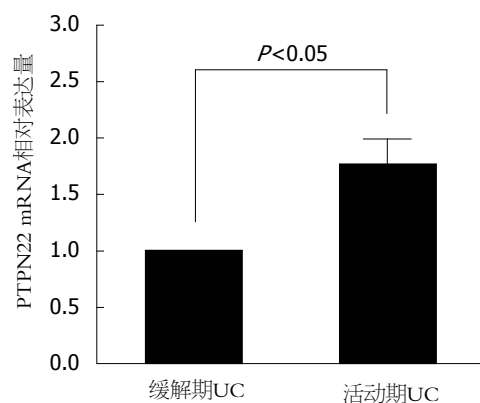


图2 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平. 缓解期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平被标准化到1.0. 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平显著高于缓解期UC患者( $P<0.05$ ). UC: 溃疡性结肠炎。

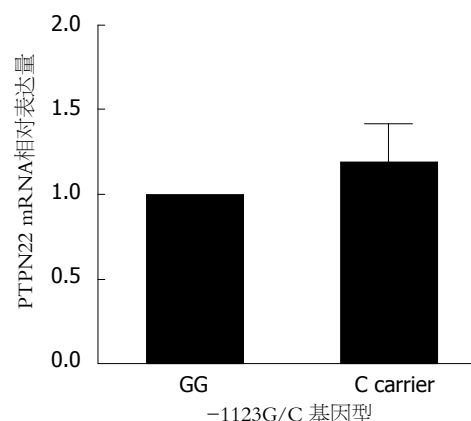


图3 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性的关系. GG基因型肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平被标准化到1.0. UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性无关( $P>0.05$ ). UC: 溃疡性结肠炎。

浓度正相关<sup>[15]</sup>. UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平增高的具体原因不明,可能与多种因素有关: (1)T细胞过度活化导致PTPN22 mRNA表达相应增高<sup>[3]</sup>; (2)除了T细胞,尚存在其他细胞亦可表达PTPN22蛋白<sup>[3]</sup>; (3)PTPN22 mRNA表达水平可能与遗传变异及疾病的免疫学状态相关等<sup>[2]</sup>.

研究发现PTPN22基因-1123G/C位点所在的DNA序列与转录因子激活蛋白4(activated protein4, AP-4)的结合位点相匹配,后者属螺旋-环-螺旋拉链结构家族,结合转录因子反义链. -1123G/C位点位于AP-4结合序列的中心基序区域<sup>[16]</sup>. 为探讨启动子区多态性是否调节mRNA表达水平,我们分析了UC患者PTPN22基因-1123G/C位点多态性与PTPN22 mRNA表达水平的差别,结果显示UC患者-1123G/C位点多态性与PTPN22 mRNA表达水平无关. 而Viken等<sup>[5]</sup>研究报道PTPN22基因-1123G/C多态性可以调节类风湿性关节炎患者PBMCs中PTPN22 mRNA的表达水平. 出现这种差异结果的原因可能与下列因素有关: (1)该研究中我们的样本量偏小,可能尚未达到分辨mRNA细微表达差别的检测能力; (2)PTPN22 mRNA不仅表达于T细胞,还表达于B细胞、单核细胞及中性粒细胞等<sup>[3]</sup>. 我们所检测的PTPN22 mRNA来源于肠黏膜总RNA,而这种受基因突变调节的mRNA的表达可能仅限于某种T细胞亚群<sup>[2]</sup>.

我们的研究提示PTPN22基因启动子区-1123G/C多态性与我国湖北汉族UC相关,且与广泛性结肠炎相关. 提示PTPN22基因可能参与UC的遗传免疫学发病机制。

## 4 参考文献

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitch KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nat Genet* 2011; 43: 902-907 [PMID: 21841778 DOI: 10.1038/ng.904]
- Behrens TW. Lyp breakdown and autoimmunity. *Nat Genet* 2011; 43: 821-822 [PMID: 21874033 DOI: 10.1038/ng.914]
- Stanford SM, Mustelin TM, Bottini N. Lymphoid tyrosine phosphatase and autoimmunity: human genetics rediscovers tyrosine phosphatases. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 127-136 [PMID: 20204370 DOI: 10.1007/s00281-010-0201-4]
- Viken MK, Olsson M, Flåm ST, Førre O, Kvien TK, Thorsby E, Lie BA. The PTPN22 promoter polymorphism -1123G & gt; C association cannot be distinguished from the 1858C & gt; T association in a Norwegian rheumatoid arthritis material. *Tissue Antigens* 2007; 70: 190-197 [PMID: 17661906 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00871.x]
- Liu F, Liu J, Zheng TS, Li Q, Wang C, Pan XP, Lu H, Zhao YW. The -1123G & gt; C variant of PTPN22 gene promoter is associated with latent autoimmune diabetes in adult Chinese Hans. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 273-279 [PMID: 21956362 DOI: 10.1007/s12013-011-9291-4]
- Diaz-Gallo LM, Espino-Paisán L, Fransen K, Gómez-García M, van Sommeren S, Cardena C, Rodrigo L, Mendoza JL, Taxonera C, Nieto A, Alcain G, Cueto I, López-Nevot MA, Bottini N, Barclay ML, Crusius JB, van Bodegraven AA, Wijmenga C, Ponsioen CY, Gearry RB, Roberts RL, Weersma RK, Urcelay E, Merriman TR, Alizadeh BZ, Martin J. Differential association of two PTPN22 coding variants with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2287-2294 [PMID: 21287672 DOI: 10.1002/ibd.21630]

- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华内科杂志* 2008; 47: 73-79
- 9 Huang JJ, Qiu YR, Li HX, Sun DH, Yang J, Yang CL. A PTPN22 promoter polymorphism -1123G > C is associated with RA pathogenesis in Chinese. *Rheumatol Int* 2012; 32: 767-771 [PMID: 21193990 DOI: 10.1007/s00296-010-1705-x]
- 10 Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M, Shadick N, Miaw SC, Ho IC. PTPN22.6, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarker of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7: e33067 [PMID: 22427951 DOI: 10.1371/journal.pone.0033067]
- 11 Chen Z, Brant SR, Li C, Shrestha UK, Jiang T, Zhou F, Jiang Y, Shi X, Zhao Y, Li J, Xia B. CTLA4 -1661A/G and 3'UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression. *Genes Immun* 2010; 11: 573-583 [PMID: 20445568 DOI: 10.1038/gene.2010.16]
- 12 Feng X, Li YZ, Zhang Y, Bao SM, Tong DW, Zhang SL, Hu CJ. Association of the PTPN22 gene (-1123G > C) polymorphism with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Tissue Antigens* 2010; 76: 297-300 [PMID: 20604892 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2010.01521.x]
- 13 Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, Eguchi K. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 586-593 [PMID: 16470599 DOI: 10.1002/ajmg.a]
- 14 Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, Hill A, Khademi M, Olsson T, Reddy PS, Seddighzadeh M, Clark JD, Lin LL, O'Toole M, Padyukov L. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med* 2012; 4: 2 [PMID: 22264340 DOI: 10.1186/gm301]
- 15 黄建军. PTPN22-1123G > C与广东地区人群RA易感性及血清学指标的关联性研究. 南方医科大学, 2010: 1-68
- 16 Jülicher S, Bongartz M, Luty AJ, Kremsner PG, Kun JF. Functional analysis of a promoter variant of the gene encoding the interferon-gamma receptor chain I. *Immunogenetics* 2003; 54: 675-680 [PMID: 12557053 DOI: 10.1007/s00251-002-0516-y]

# 同行评价

本文具有较好的创新性, 内容较有逻辑性和条理性, 有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)