

# 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

谭庆华, 四川大学华西医院消化科 四川省成都市 610041

崔旻, 住院医师, 主要从事炎症性肠病及重症急性胰腺炎方向的基础研究。

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2014211C033.

作者贡献分布: 此课题由姚萍与谭庆华设计; 研究过程由崔旻、谭芳及王海昆操作完成; 数据分析由崔旻与谭芳完成; 本文写作由崔旻与姚萍完成。

通讯作者: 姚萍, 教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化科, pingyaozh@sina.com  
电话: 0991-4361523

收稿日期: 2017-06-10

修回日期: 2017-07-05

接受日期: 2017-07-11

在线出版日期: 2017-08-18

## Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Qing-Hua Tan

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Qing-Hua Tan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation, No. 2014211C033.

Correspondence to: Ping Yao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2017-06-10

Revised: 2017-07-05

Accepted: 2017-07-11

Published online: 2017-08-18

## Abstract

To genotype nine single nucleotide polymorphism (SNP) loci of the *IL-23R* gene in Uygur and Han patients with ulcerative colitis (UC) to identify the loci associated with susceptibility to UC.

## METHODS

The SNaPshot SNPS genotyping technology was used to assay nine SNP loci of the *IL-23R* gene in 263 samples. The genotype frequency and allele frequency of the above loci were compared between Han UC patients and Uygur UC patients, between Uygur UC patients and normal controls, and between Han UC patients and normal controls to identify the loci associated with susceptibility to UC. The possible differences in the loci associated with susceptibility to UC between Uygur and Han populations were also explored.

## RESULTS

The genotypes of rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Uygur

## 背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发生率逐年增高, 国内外大量研究认为 UC 的发病可能与遗传、免疫密切相关, 白介素23受体 (interleukin-23 receptor, IL-23R) 在 UC 的发生发展中有着重要作用, 其发病还有一定种族和地区差异。本研究选择维汉 UC 患者及对照组 IL-23R 基因中9个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点进行, 以探讨 IL-23R 与 UC 易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性。

## 同行评议者

迟雁, 博士, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 霍丽娟, 博士, 山西医科大学第一医院消化内科

## ■ 研究背景

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第三代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一。国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关。

UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Han UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of the nine SNP loci showed no differences between the Uygur UC group and the Han UC group ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

The rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci of the IL-23R gene may be associated with susceptibility to UC. The nine SNPs studied show no difference between the Uygur UC group and the Han UC group.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Single nucleotide polymorphism; Interleukin-23 receptor; Uygur and Han Chinese

Cui M, Tan F, Wang HK, Yao P, Tan QH. Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2109>

## 摘要

### 目的

初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点。

### 方法

采用SNaPshot SNP分型技术对263个样本进行9个SNP位点基因分型, 分析上述位点基因型, 对比维汉民族、维吾尔族UC组与对照组, 汉族UC组与对照组上述位点基因型频率、等位基因频率, 探索IL-23R基因的UC易感位点及其在维汉民族间有无差异。

### 结果

与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。维吾尔族UC组与汉族UC组在上

述9个SNP位点的基因型差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018可能是影响UC发病的易感位点, 但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 单链核苷酸多态性; 白介素23受体; 维汉民族

**核心提要:** 本研究初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点及民族易感性位点。

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2109>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发病率约为11.6/10万, 呈逐年增高趋势<sup>[1,2]</sup>。UC的病因和发病机制尚不十分清楚, 国内外大量研究<sup>[3,4]</sup>认为UC的发病可能与遗传、免疫、环境、肠道菌群、精神及心理等多种因素的相互作用有关, 部分家族聚集性和双生子的研究<sup>[5]</sup>表明, UC有很强的基因易感性。目前认为其是在一定的遗传背景下, 人体免疫系统对肠道微生物出现局部免疫高反应所致<sup>[6,7]</sup>, 特定的遗传变异是炎症性肠病发病的一个直接原因。其中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)在UC的发生发展中有着重要作用<sup>[8,9]</sup>。UC的发病存在一定的种族和地区差异, 这可能与患者居住的环境、卫生条件、生活水平、饮食习惯等相关。新疆是一个多民族聚集地, 由于独特的地理环境、气候、饮食结构等特点, 使许多疾病的发病情况和临床特点表现出独特

表 1 各基因位点引物序列

位点	上游引物	下游引物	PCR产物(bp)
rs1004819	TGCACTGACCTGCTTTATGC	TAAGCACCTCAAGGCCATA	207
rs10489629	TCGTGGACTTTAGATGCCATT	CCCAGTTTCCGCTTTTGTA	210
rs11805303	TCCCAGTCTCCAGTGTGTCTT	AAAAGGCAAGTGGATCGTTT	208
rs2201841	TCAAGAACTCTGCCACCTT	GATTTCAGCCCAGTGGTTGT	227
rs1495965	CCCATGGCTCTTCCAGTTA	GAAGTGGGCTAGCTTTGG	235
rs1343151	TTTTTCCCTCTGTGATGGT	AGCAAATGATGGCAAGAAGG	242
rs17375018	CCTGAATCTCCCTTCACTG	GCCCAGCCCTCTTCTCTAAT	353
rs1884444	TGCTCTGTTTCCTTCCTTCC	CCATGACACCAGCTGAAGAGTA	256
rs10889677	CATGTTTTCATTTCCCTTGA	TCCACCTTCGGGACCTTAAT	219

之处, 据相关调查显示新疆汉族与维吾尔族 UC 的发病情况及临床特点不同, 但导致这种差异的原因目前尚不清楚<sup>[10]</sup>。通过查阅大量文献, 本研究选择维汉 UC 患者及健康对照组 IL-23R 基因中 9 个与 UC 发病密切相关的 SNP 位点(rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs10489629、rs10889677、rs1343151、rs11805303、rs17375018)<sup>[11-17]</sup>进行研究, 以探讨 IL-23R 与 UC 易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象与分组: 收集 2015-06/2016-10 在新疆医科大学第一附属医院消化科住院的 UC 患者 181 例及正常对照组 82 例。UC 的诊断采用 2012 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病组《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[18]</sup>, 所有 UC 患者均接受肠镜检查并随访半年以上, 其中维吾尔族 UC 组 92 例, 汉族 UC 组 89 例, 所有 UC 患者排除合并肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肠梗阻、肠结核、阿米巴肠病、急性肠道感染、肿瘤患者及溃疡性结肠炎合并艰难梭菌、巨细胞病毒感染等。同时选取正常对照组 82 例, 其中维吾尔族对照组 45 例, 汉族对照组 37 例, 均为健康体检者, 完善肠镜检查未发现肠道病变, 除外合并心肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肿瘤病变等。该研究经新疆医科大学第一附属医院伦理审批通过(伦理号: 20140818-03), 所有样本的获取均获得研究对象的知情同意。研究所用新试剂与分析工具由新疆医科大学第一附属医院科研平台提供。

1.1.2 主要试剂: HotStar HiFidelity Polymerase Kit(Qiagen), DL2,000 DNA Marker(上海捷瑞), SNaPshot<sup>®</sup> MuLtiplex Kit(ABI), GeneScanTM-120 GeneScan(ABI), Hi-Di<sup>™</sup> Formamide(ABI), 外切酶 I (EXO- I)、Taq 酶、dNTP(Fermentas 公司)等。

1.1.3 主要仪器: 漩涡混合器, 台式低速离心机, DK-8D 型电热恒温水槽, Tanon-3500R 凝胶成像仪, 紫外分析装置, 多用电泳仪电源, 立式压力蒸汽灭菌器, PCR 仪, Thermal Cycler, 台式微量高速离心机, 3730xl genetic analyze, 离心机, 微量可调移液器, Nano-100 核酸蛋白定量仪等。

### 1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取: 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 2 mL, 冻存于 -80 °C 冰箱, 待所有样本收集后统一置于 37 °C 恒温溶解用来提取 DNA, 在进行提取前彻底混匀后备用, 提取血液基因组 DNA, 核酸蛋白定量仪检测 DNA 浓度( $A_{260/280}$  为 1.6-1.9), 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 完整性。

1.2.2 多重 PCR 反应: 加入引物, 引物采用在线 Primer3 软件设计, 乌鲁木齐易欧生物医学科技有限公司设计提供(表 1)、10\* buffer、ddH<sub>2</sub>O、DNTP 进行 Touch-down 反应(反应条件: 前 11 个循环, 每循环温度减少 0.5 °C, 退火温度 60 °C, 延伸温度 72 °C; 后 24 个循环, 退火温度 54 °C, 延伸温度 72 °C), 后行 PCR 产物纯化(37 °C 15 min, 80 °C 15 min)后进行延伸反应。

1.2.3 SNaPshot 多重单碱基延伸反应: 延伸引物(表 2), 反应条件(退火温度 52 °C, 延伸温度 60 °C), 延伸产物纯化。

1.2.4 分析: 延伸产物上 ABI3730XL 测序仪, 收集的原始数据用 GeneMapper4.1(Applied Biosys

## ■ 相关报道

沈方程等研究了中国 UC 发病易感性和 IL-23R 的 rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026 位点 SNP 间的关系, 发现 IL-23R rs7530511 位点突变是 UC 的保护性因素, rs6677188 多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关。Duerr 发现 IL-23R 的 rs10889677、rs1004819、rs2201841、rs11805303、rs11209032 位点与 UC 的易感性相关。Yu 及陈正彦的研究考虑 rs11805303 与 UC 的易感性相关, Einarsdottir 考虑 rs1495965、rs17375018 是 UC 的易感基因。

创新盘点

该研究为新疆维吾尔自治区多民族UC患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料,包括相关基因多态性方面的研究、治疗提供更好的依据。

表 2 各位点延伸引物序列

位点	等位基因	延伸引物
rs1004819	[A/G]	CCTGCTTTATGCTGTGATTCTTACT
rs10489629	[C/T]	TTTTTTTTGTTTGATTATGATGTCAGCCA
rs11805303	[C/T]	TTTTTTTTTAATAAAAGGCAAGTGGATCGTTT
rs2201841	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTGCCTATGATTATGCTTTTTCTTGA
rs1495965	[C/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGCTTTGGAAAATGTTCTCTTC
rs1343151	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGACTTGAATGTTCTTTGCC
rs17375018	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAATAAAATCCCATTAACTGGC
rs1884444	[G/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTGCTTCCAGACATGAATCA
rs10889677	[A/C]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAATTTAGCCATTCTTCTGCCT

表 3 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较 (mean ± SD)

	维吾尔族	汉族	χ <sup>2</sup> 或t值	P值
UC患者例数	92	89		
UC患者年龄(岁)	38.30 ± 11.46	37.53 ± 10.69	0.27	0.79
UC患者例数(女/男)	30/62	27/62	2.61	0.11
正常对照组例数	45	37		
正常对照组年龄(岁)	37.77 ± 10.70	37.53 ± 10.84	0.08	0.93
正常对照组例数(女/男)	18/27	17/20	0.29	0.59

UC: 溃疡性结肠炎。

tems Co., Ltd., United States)来分析。

**统计学处理** 所有组别进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验确定样本群体的代表性。计数资料直接给出具体数值。基因频率采用直接计数法。两组基因频数及等位基因频数的比较采用卡方检验。统计均采用SPSS19.0进行分析,  $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较** 可见各组性别构成及年龄方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 维吾尔族与汉族UC组及正常对照组性别构成及年龄方面资料数据平衡(表3)。

本研究探讨了263个样本的9个SNP位点基因型, 分别对比维吾尔族UC组与维吾尔族对照组、汉族UC组与汉族对照组、维吾尔族UC组与汉族UC组, Hardy-Weinberg平衡检验各组均达到遗传平衡群体( $P>0.05$ ), 每组样本均具有群体代表性。

**2.2 维吾尔族UC组和维吾尔族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、

rs17375018位点基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs11805303位点上, 维吾尔族UC组基因型(TT 53.3% TC37% CC9.8%), 维吾尔族对照组(TT 33.3% TC42.2% CC24.4%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 维吾尔族UC组基因型(GG 78.3% GA 21.7% AA 0.0%), 维吾尔族对照组(GG 55.6% GA 44.4% AA 0.0%), GA型的基因型出现增多为保护因素(表4)。

**2.3 汉族UC组和汉族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs1495965位点上, 汉族UC组基因型(AA 16.9% AG 39.3% GG 43.8%), 汉族对照组(AA 27.0% AG 54.1% GG 18.9%), 等位基因A出现增多为保护因素。基因rs11805303位点上, 汉族UC组基因型(TT 53.9% TC 37.1% CC 9.0%), 汉族对照组(TT29.7% TC 43.2% CC 27.0%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 汉族UC组基因型(GG 78.7% GA 21.3% AA 0.0%), 汉族对照组(GG 56.8% GA 43.2% AA 0.0%), GA型的基因型出



表 4 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和维吾尔族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.026	0.270	0.304	1.070	0.301	0.756
		维吾尔族对照组	17(0.378)	23(0.511)	5(0.111)						
rs1495965	A/G	维吾尔族UC组	22(0.239)	39(0.424)	22(0.239)	0.014	0.508	0.451	0.581	0.446	0.822
		维吾尔族对照组	11(0.244)	23(0.511)	11(0.244)						
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.000	0.985	0.293	0.006	0.937	1.022
		维吾尔族对照组	23(0.511)	18(0.400)	4(0.089)						
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.020	0.373	0.272	1.534	0.215	1.408
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.975	0.212	0.038	0.846	1.062
		维吾尔族对照组	28(0.622)	14(0.311)	3(0.067)						
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.990	0.348	0.003	0.956	0.985
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.476	0.490	0.038	0.493	0.483	0.575
		维吾尔族对照组	43(0.956)	2(0.044)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.072	0.027	0.283	8.063	0.005	0.471
		维吾尔族对照组	15(0.333)	19(0.422)	11(0.244)						
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	7.536	0.006	0.109	6.248	0.012	0.427
		维吾尔族对照组	25(0.556)	20(0.444)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

表 5 SNP位点基因型在汉族UC组和汉族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)	0.036	0.169	0.303	0.555	0.456	0.804
		汉族对照组	14(0.378)	20(0.541)	3(0.081)						
rs1495965	A/G	汉族UC组	15(0.169)	35(0.393)	39(0.438)	0.071	0.029	0.365	6.614	0.010	0.489
		汉族对照组	10(0.270)	20(0.541)	7(0.189)						
rs1884444	T/G	汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)	0.002	0.896	0.267	0.239	0.625	0.861
		汉族对照组	19(0.514)	14(0.378)	4(0.108)						
rs2201841	C/T	汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)	0.009	0.652	0.303	0.096	0.757	0.910
		汉族对照组	18(0.486)	17(0.459)	2(0.054)						
rs10489629	A/G	汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)	0.001	0.964	0.219	0.034	0.853	1.063
		汉族对照组	23(0.622)	11(0.297)	3(0.081)						
rs10889677	A/C	汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)	0.002	0.890	0.343	0.017	0.895	1.039
		汉族对照组	17(0.459)	14(0.378)	6(0.162)						
rs1343151	C/T	汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)	0.592	0.442	0.034	0.568	0.451	1.638
		汉族对照组	33(0.892)	4(0.108)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)	0.095	0.009	0.275	10.431	0.001	0.401
		汉族对照组	11(0.297)	16(0.432)	10(0.270)						
rs17375018	G/A	汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)	6.245	0.012	0.107	5.238	0.022	0.433
		汉族对照组	21(0.568)	16(0.432)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

现增多为保护因素(表5). 因频数的比较 与汉族UC组相比, 维吾尔族UC组在上述9个SNP位点的基因频数分布上均差

■应用要点  
基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 后续可结合新疆地区不同民族UC患者基因多态性情况提供更好的治疗依据.

■名词解释

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP): 基因组DNA序列中由于单个核苷酸的突变而引起的多态性。一个SNP指在基因组某个位点上有一个核苷酸的变化, 源于单个碱基的转换或颠换。

表 6 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和汉族UC组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
			1/1	1/2	2/2		
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.000	0.989
		汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)		
rs1495965	G/A	维吾尔族UC组	31(0.337)	39(0.424)	22(0.239)	0.024	0.300
		汉族UC组	39(0.438)	35(0.393)	15(0.169)		
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.004	0.825
		汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)		
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.008	0.678
		汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)		
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.986
		汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)		
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.992
		汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)		
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.051	0.821
		汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)		
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.000	0.983
		汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)		
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	0.004	0.949
		汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)		

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. UC: 溃疡性结肠炎.

异无统计学意义( $P>0.05$ , 表6).

3 讨论

UC的病因目前尚不明确, 可能与环境、遗传、免疫、饮食等因素有关. 较多观点认为, UC是携带遗传易感基因的宿主在环境因素作用下, 自身免疫功能紊乱导致的一种非特异性炎症反应性疾病. 近年来中国UC的发病率呈逐年上升趋势<sup>[19]</sup>.

新疆具有特殊的地理位置和气候, 维吾尔族和汉族人群存在明显不同的生活方式和饮食习惯, 遗传背景存在显著差异, UC的临床特点亦存在差异, 有研究<sup>[10,20,21]</sup>表明: 维吾尔族UC检出率明显高于汉族, 且发病年龄小于汉族, 农村患者比例、伴有里急后重和明显消瘦比例以及抗中性粒细胞胞浆抗体阳性率均高于汉族, 而导致这种差异可能与遗传背景相关, 研究表明, 同卵双生人群中的UC患病一致率为5%-20%, 当一级亲属中有UC患者时, UC患病风险会明显上升, 故其易感基因位点成为UC研究的热点之一.

IL-23是目前针对自身免疫性疾病研究的细胞因子热点, 有研究发现IL-23及其受体在IBD患者炎症肠黏膜组织中表达升高, IL-23

可诱导IBD患者淋巴细胞分泌高水平的炎症介质, 考虑IL-23参与了肠黏膜炎症损伤<sup>[8,22]</sup>. IL-23功能的实现依赖于其受体IL23R, IL23R定位于染色体1p32.1-p31.2, 编码区 $2.9\times 10^3$ , 由11个外显子组成<sup>[23]</sup>. 他可以通过结合细胞膜表面IL-23R复合物, 刺激细胞内信号传导系统, 如JAK2、STAT3途径引起肠黏膜非特异性炎症反应, IL-23/IL-17轴在UC的发展中也起着重要作用<sup>[24-27]</sup>.

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第3代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一. 国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关. 沈方程等<sup>[11]</sup>研究了中国UC发病易感性和IL-23R的rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026位点SNP间的关系, 发现 IL-23R rs7530511位点突变是UC的保护性因素, rs6677188多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关. Duerr等<sup>[12]</sup>发现IL-23R的rs10889677、rs1004819、

rs2201841、rs11805303、rs11209032位点与UC的易感性相关。谢庆云等<sup>[28]</sup>发现: rs10889677与类风湿关节炎之间存在相关性, 从功能学上分析, rs10889677位于3'-UTR端, 可能会通过增加mRNA的稳定性使得IL-23R过度表达, 促进T细胞向Th17细胞亚群分化, 最终引起炎症细胞因子升高促发炎症反应。Safrany等<sup>[13]</sup>研究了UC患者IL-23R上的rs1884444、rs11805303、rs7517847、rs2201841、rs10889677和rs11209032位点基因突变情况, 发现rs1884444增加UC的风险。

新疆维吾尔自治区是一个多民族聚集的区域, 因前期研究已显示出维汉民族间UC患者临床表现的差异, 本研究通过查阅大量文献, 对两个民族的UC患者与正常人群做了IL-23R上的9个与UC发病可能相关的SNP位点进行研究。结果表明IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018位点可能是影响UC发病的易感位点, 其中rs11805303与溃疡性结肠炎的易感关系分析中, 与Yu等<sup>[14]</sup>及陈正彦等<sup>[15]</sup>的研究一致, 其影响基因功能的机制尚不清楚, 可能是由于碱基的改变影响该基因的转录或转录后mRNA的剪切, 甚至作为一个远程控制元件影响该基因的功能。rs1495965、rs17375018作为UC的易感基因, 与Einarsdottir等<sup>[16]</sup>的研究一致。但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 如Cravo等<sup>[17]</sup>的发现: IL23R的位点基因多态性与有肠外反应的UC患者及对5-ASA复合物和激素无反应的患者相关。

因本研究所选的样本数量仍较少, 为小样本的初步研究, 而新疆维吾尔自治区属于一个多民族聚集地区, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点, 为新疆维吾尔自治区多民族溃疡性结肠炎患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料, 并为后续的治疗提供更好的依据。

#### 4 参考文献

- 1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing

- incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 2 Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1322-1328 [PMID: 22923336 DOI: 10.1007/s10620-012-2373-3]
- 3 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]
- 4 Cammarota G, Ianaro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212 [PMID: 25561343 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006]
- 5 Zheng CQ, Hu GZ, Zeng ZS, Lin LJ, Gu GG. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1646-1656 [PMID: 12918095 DOI: 10.3748/wjg.v9.i8.1646]
- 6 Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223-233 [PMID: 24011513 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.008]
- 7 Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen Resistance Mediated by IL-22 Signaling at the Epithelial-Microbiota Interface. *J Mol Biol* 2015; 427: 3676-3682 [PMID: 26497621 DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.013]
- 8 刘占举, 杨丽, 崔轶, 黄志刚, 黄培新, 郭传勇, 王兴鹏. 白细胞介素-23在炎症性肠病的表达升高并诱导促炎细胞因子分泌. *中华消化杂志* 2009; 27: 370-373
- 9 Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, Wetzke M, Lohse P, Glas J, Tillack-Schreiber C, Schnitzler F, Beigel F, Brand S. Lipocalin-2 Is a Disease Activity Marker in Inflammatory Bowel Disease Regulated by IL-17A, IL-22, and TNF- $\alpha$  and Modulated by IL23R Genotype Status. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2327-2340 [PMID: 26263469 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000515]
- 10 卢加杰, 高峰, 米热阿依, 艾合买江, 李月嫻. 维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎临床特征分析. *中华实用诊断与治疗杂志* 2013; 27: 390-392
- 11 沈方程, 张红杰, 王亚民, 屠惠明, 杨晓钟, 邵雅宏, 施瑞华. 白细胞介素-23受体基因多态性与中国江苏地区汉族炎症性肠病的关系. *中华消化杂志* 2011; 31: 587-590
- 12 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton

#### 同行评价

本文有一定的临床创新性和临床意义, 但作为基因多态性的研究, 样本量偏小, 作为机制研究, 研究位点数偏少, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点。

- A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JL, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463 [PMID: 17068223 DOI: 10.1126/science.1135245]
- 13 Safrany E, Szabo M, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyari L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z, Melegh B. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res* 2013; 62: 195-200 [PMID: 23093364 DOI: 10.1007/s00011-012-0566-z]
- 14 Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, Tu H, Yang X, Shi R, Zhang H. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7: e44380 [PMID: 22984500 DOI: 10.1371/journal.pone.0044380]
- 15 陈正彦, 智发朝, 智佳, 姚国鹏, 林勇, 关婧. 白细胞介素-23受体基因多态性与炎症性肠病关系的初步研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 369-372
- 16 Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, Zibera F, Korponay-Szabo IR, Kurppa K, Kaukinen K, Adány R, Pocsai Z, Széles G, Färkkilä M, Turunen U, Halme L, Paavola-Sakki P, Not T, Vatta S, Ventura A, Löfberg R, Torkvist L, Bresso F, Halfvarson J, Mäki M, Kontula K, Saarialho-Kere U, Kere J, D'Amato M, Saavalainen P. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet* 2009; 10: 8 [PMID: 19175939 DOI: 10.1186/1471-2350-10-8]
- 17 Cravo ML, Ferreira PA, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, de Deus JR, Ministro P, Peixe P, Correia LA, Velosa JF, Maio RF, Brito M. IL23R polymorphisms influence phenotype and response to therapy in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 26-32 [PMID: 24168842 DOI: 10.1097/MEG.000000000000004]
- 18 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 19 刘占举, 冯百岁. 我国炎症性肠病研究进展和挑战. *中华消化杂志* 2014; 34: 221-223
- 20 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 21 卢加杰, 高峰, 刘兴, 黄晓玲, 李莉, 木尼拉•买买提. 998例维吾尔族及汉族溃疡性结肠炎的人口特征分析. *国际消化病杂志* 2014; 34: 341-343
- 22 程细祥, 万荣, 卢大儒, 沈洁, 苏婧玲. 白细胞介素23受体、白细胞介素17A在炎症性肠病患者中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4010-4013
- 23 Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002; 168: 5699-5708 [PMID: 12023369 DOI: 10.4049/jimmunol.168.11.5699]
- 24 Sarra M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1808-1813 [PMID: 20222127 DOI: 10.1002/ibd.21248]
- 25 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27: 17-23 [PMID: 16290228 DOI: 10.1016/j.it.2005.10.003]
- 26 Fransen K, van Sommeren S, Westra HJ, Veenstra M, Lamberts LE, Modderman R, Dijkstra G, Fu J, Wijmenga C, Franke L, Weersma RK, van Diemen CC. Correlation of genetic risk and messenger RNA expression in a Th17/IL23 pathway analysis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 777-782 [PMID: 24662057 DOI: 10.1097/MIB.000000000000013]
- 27 Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 97-110 [PMID: 18976050 DOI: 10.1146/annurev.med.60.051407.123757]
- 28 谢庆云, 魏萌, 符培亮, 孙久一, 钱齐荣. 白细胞介素23受体的基因多态性与类风湿关节炎的相关性. *临床荟萃* 2016; 31: 40-44

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

