

Yanzhengxingchangbing de Yanjiu Jinzhan

炎症性肠病

的研究进展

——基础与临床

■主编 胡品津 陈旻湖



炎症性肠病的研究进展

——基础与临床

主编 胡品津 陈旻湖

广东科技出版社

· 广州 ·

图书在版编目(CIP)数据

炎症性肠病的研究进展——基础与临床 / 胡品津, 陈旻
湖编著. —广州: 广东科技出版社, 2006.8

ISBN 7-5359-4156-7

I. 炎… II. ①胡…②陈… III. 肠炎—研究 IV. R516.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 076197 号

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)

E-mail: gdkjzbb@21cn.com

<http://www.gdstp.com.cn>

经 销: 广东新华发行集团股份有限公司

印 刷: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

(南海区狮山科技工业园 A 区 邮码: 528225)

规 格: 850mm × 1168mm 1/32 印张 9.75 字数 270 千

版 次: 2006 年 8 月第 1 版

2006 年 8 月第 1 次印刷

印 数: 1 ~ 1500 册

定 价: 32.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

编 委

- 夏 冰 武汉大学中南医院
钱家鸣 北京协和医院
吴开春 第四军医大学西京医院
甘华田 四川大学华西医院
项 平 上海华东医院
戈之铮 上海交通大学医学院附属仁济医院
钟 捷 上海交通大学医学院附属瑞金医院
宫恩聪 北京大学医学院
胡品津 中山大学附属第一医院
陈旻湖 中山大学附属第一医院
欧阳钦 四川大学华西医院
郑家驹 苏州市第三人民医院
吕愈敏 北京大学附属第三医院
汪建平 中山大学附属第一医院
邓长生 武汉大学中南医院
Claudio Fiocchi The Cleveland Clinic Foundation, U.S.A

序

序

近几十年来,炎症性肠病发病率在欧美国家持续增高。近10多年来,日本、南韩、南美亦发现该病发病率在逐渐增高。我国虽无以人群为基础的流行病学资料,但病例报道却不断增加。专家认为,随着我国社会经济的发展和生活方式的改变,炎症性肠病的发病在我国亦必会不断增加。该病严重影响健康,甚至危及生命,然病因及发病机制未明,缺乏特效治疗,因此已成为目前医学研究的热点。随着认识的深入,欧美国家对该病诊治的共识意见进行了多次修订。我国对炎症性肠病研究的起步较晚,无论是基础还是临床研究的水平与国际水平差距尚远。2005年中华消化病学会成立了炎症性肠病研究协作组。研究协作组的宗旨是通过交流、协作,与我国广大医务工作者及基础研究人员一起,共同促进对炎症性肠病研究的发展。

本协作组承办了中华消化病学会于2006年8月在广州召开的第二届全国炎症性肠病学术会议。值此次会议召开之际,本协作组组织组内主要成员和部分特邀专家,合力编写了本书。书中相当部分章节是本次会议专题报告的内容;部分章节虽然不在会议报告,但内容重要,亦收入本书中。编者希望能通过本书,将当前国内外对炎症性肠病的基础和临床研究,特别是临床研究的最新进展,以较快的速度和比较全面而详细的内容,传递给广大读者。

由于编者水平有限,加上本书出版时间较为仓促,书中如有错漏之处,敬请读者批评指正。

中山大学附属第一医院消化内科高翔副教授、王锦辉副教授、熊理守博士、白爱平博士及众多研究生为本书付出了辛勤劳动,在此谨表谢意。

胡品津 陈旻湖

2006.6

目 录

- 1 炎症性肠病的遗传易感性
- 2 免疫调节缺陷与微生物因素在 IBD 发病中的作用
- 3 炎症细胞因子及介质与 IBD
- 4 炎症性肠病实验研究的动物模型
- 5 炎症性肠病临床表现——东西方差异
- 6 炎症性肠病结肠镜检查的评价
- 7 胶囊内镜对克罗恩病的诊断价值
- 8 双气囊小肠镜对小肠克罗恩病的诊断价值
- 9 炎症性肠病的病理学改变——手术标本及黏膜活检在炎症性肠病诊断中的价值
- 10 实验室检查在炎症性肠病诊断和治疗中的价值
- 11 未定型结肠炎
- 12 炎症性肠病诊断的有关问题
- 13 氨基水杨酸盐治疗炎症性肠病的应用
- 14 肾上腺糖皮质类固醇在炎症性肠病治疗中的应用
- 15 免疫抑制剂在炎症性肠病治疗中的应用
- 16 生物制剂在炎症性肠病治疗中的应用
- 17 抗生素在炎症性肠病治疗中的应用
- 18 益生菌治疗炎症性肠病的研究
- 19 溃疡性结肠炎治疗的现代观点
- 20 克罗恩病治疗的现代观点
- 21 重度炎症性肠病的外科治疗
- 22 克罗恩病的营养问题
- 23 炎症性肠病的研究进展和研究策略

炎症性肠病的遗传易感性

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), 是一组病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 其发病机制假设为肠道细菌和环境因素作用于遗传易感的人群, 导致肠黏膜免疫反应过高所致。传统的流行病学研究显示 IBD 具有遗传易感性, 其主要证据来源于不同人种的 IBD 发病率、家族聚集现象、双生子的研究等。以后发展的全基因组扫描研究及 IBD 易感基因的研究, 均证实 IBD 发病具有遗传易感性。近 10 余年来, 有关 IBD 遗传因素的研究取得了一些重要进展, 确定了一些易感基因, 而且确定了这些基因在 IBD 先天性免疫方面的作用, 如 NOD2 (CARD15, caspase-recruitment domain) 基因是 CD 的第一个易感基因, 因突变导致其蛋白质功能的改变, 不能激活先天性免疫。该发现提示肠菌在 IBD 发病中的重要性, 并重视模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 的作用及先天性免疫的作用。IBD 是一种复杂的多基因的遗传易感性疾病, 通过对该病遗传机制的认识, 可确定或发现 IBD 易感基因或致病基因, 对该病的基因治疗、遗传咨询以及易感人群的合理预防起到重要作用。

一、传统流行病学研究

IBD遗传因素的作用,首先是由传统的流行病学调查所发现的,如IBD的种族差异、家族聚集现象、双胞胎与配偶的调查资料以及伴随的遗传综合征等证据。

(一) 种族差异

大量的证据表明不同种族,IBD发病率的差异很大。欧美国家IBD发病率和患病率高于亚非国家,虽然均可用环境或遗传背景的不同来解释这种差异性,但在任何时期,犹太人IBD的发病率一直高于同一地区的其他种族人群,说明IBD的发病与患病存在遗传易感性。

(二) 家族聚集现象

许多研究显示IBD有家族聚集现象,但不符合简单的孟德尔遗传方式。一些研究表明,在IBD家族,兄弟姐妹中IBD的发病率是社区普通人群的30倍。UC患者的亲属易患UC,CD患者的亲属也易患CD,但UC和CD也可同时发生在同一个家族,并且同时发生在同一家族的频率高于偶然同时发生在同一家族的频率,说明UC和CD的病因有相关性。CD患者中有IBD家族史的比例在某种程度上高于UC患者,并且CD患者的亲属比UC患者的亲属更易患IBD,这些现象说明CD比UC更具有家族聚集现象,CD更具有遗传易感性。

(三) 双胞胎与配偶的研究

虽然家族聚集现象可能会受到环境因素的影响,但是有些现象,如单卵双生子中IBD的同患率较高,IBD家族里的亲属也患IBD,而配偶的患病率几乎为零,说明遗传因素在IBD的发病中起到一定的作用。双胞胎的调查数据显示在UC和CD患者中,单卵双生子的同患率高于双卵双生子的同患率,可以解释IBD患病的家族聚集现象。但不是所有的单卵双生子都患病,这可能与其他的非遗传因素有关,如环境因素或者基因随机突变等因素。在为数不多的调查配偶罹患IBD的危险性研究中,发现配偶IBD的患病率远低于兄弟姐妹的同患率,说明除环境因素外,遗传因素亦是IBD发病的关键因素。

(四) 罕见的遗传病综合征

IBD 与 3 个遗传综合征有密切的联系, 特纳综合征 (Turner syndrome, 该病与自身免疫有关)、海 - 普二氏综合征 (Hermansky-Pudlak syndrome, HPS, 眼、皮肤白化病并发血小板第二阶段聚集功能缺陷导致出血倾向和蜡质样色素聚集) 以及糖原贮积病 I b 型 (glycogen storage disease type I b, 该病中性粒细胞减少和中性粒细胞功能异常)。HPS 的致病基因位于第 10 号染色体的长臂上, 现已克隆出来并且不同位点的突变都已确定, 而且还认为这些 HPS 相关位点不同的突变与 IBD 有相关性。在糖原贮积病中, 中性粒细胞的减少和功能异常可能是肠壁 CD 样溃疡的发病因素。间接证据表明中性粒细胞缺陷会导致一些疾病中 CD 样肠溃疡的发生, 如慢性肉芽肿性疾病 (chronic granulomatous disease)、先天性中性粒细胞减少症 (congenital neutropenia)、自身免疫性中性粒细胞减少综合征 (autoimmune neutropenia) 和白细胞粘附缺乏综合征 (leukocyte adhesion deficiency)。对于这些中性粒细胞异常的疾病, 骨髓移植可消除其胃肠道综合征。

二、IBD 的易感基因

(一) 全基因组扫描结果

IBD 全基因组扫描的结果见表 1, 易感区域分布在第 1、3、4、5、6、7、10、12、14、16、19 及 X 号染色体上, 其中, 第 16、12、6、14、5、19 及 1 号染色体分别被命名为 IBD1-7。IBD 全基因组扫描研究的结果并不完全一致, 说明 IBD 的遗传异质性。然而, 表型的差异等因素也可以解释结果的部分偏差。

两个 meta 汇总分析研究了所有人群共同的 IBD 易感区域。Williams 等总结了 5 个基因组扫描, 结果显示 IBD 连锁的区域是 IBD3, 其次是 IBD1 和 IBD2。分析只患有 CD 的家族, 同样也发现 IBD3 与 CD 最相关, 其次是 IBD5、IBD1、IBD2、IBD6 及 IBD7。van Heel 等总结了 10 个相互独立的基因扫描研究, 包括 1 952 例 IBD、1 068 例 CD 及 457 例 UC 患病同胞对 (affected sibling pairs, ASP), 其结果再次显示位于第 6 号染色体 (包括 MHC 区域) 的 IBD3 位点与 IBD

相关。与 IBD 连锁的位点有 2q、3q、5q、7q 及 16 (IBD1)。在患 CD 家族中, 2q、3q、IBD3、IBD1、17q 及 19p (IBD6) 位点与 IBD 连锁。

表 1 IBD 基因组扫描结果

作者	年份	患病同胞 对的数目	CD/UC/ 混合	与 IBD 连锁的染色体区域
Hugot, et al.	1996	112	110/0/0	16cen
Satsangi, et al.	1996	186	81/64/41	12, 7q22, 3p21
Cho, et al.	1998	151 (297 亲属对)	97/18/36 (175/26/96)	16cen, 1p, 3q, 4q
Hampe, et al.	1999	268	129/90/49	16cen, 10q, 1q, 6p, 12, ~, 22, 4q
Ma, et al.	1999	65	65/0/0	14q11, 17q21, 5q33
Duerr, et al.	2000	94	94/0/0	14q11
Rioux, et al.	2000	183	116/20/47	19p13, 5q31, 3p, 6p
Williams, et al.	2002	70 (187 亲属对)	40/13/17 (105/29/53)	16cen, 11p, 6p21
Paavola-Sakki, et al.	2003	138	72/19/47	11p12, 2p11, 12p13, 12q23, 19q13
Vermeire, et al.	2004	149	129/0/20	14q11, Xq, 1q, 6q, 20p, 4q, 10q
Barmada, et al.	2004	260	108/72/0	12, 6p, 6q, 8q, 15q, 22, 2q

(二) IBD 候选基因研究

1. CARD15

Hugot 等在 IBD1 位点发现了 CARD15 (NOD2) 基因与 IBD 相关。与此同时, Ogura 等和 Hampe 等采用候选基因的方法也发现了 CARD15 基因。该基因总共有 30 个非保守区多态性与 CD 相关, 但只有 Arg702Trp、Gly908Arg 和 Leu1007insC 这 3 个多态性最常见, 大约有 82% 的突变等位基因是这 3 种突变。

CARD15 只与 CD 相关, 不与 UC 相关。CARD15 编码的蛋白表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、上皮细胞及 Paneth 细胞上, 包含 2 个 N 末端 CARD (caspase recruitment domains)、一种中央核

苷酸结合区域 (nucleotide binding domain, NBD) 及 C 末端富亮氨酸重复序列 (leucin-rich-repeat region, LRR) (见图 1)。CARD15 可通过 LRR 识别细菌肽聚糖胞壁酰二肽 (peptidoglycanderived muramyl dipeptide, MDP)。识别 MDP 后可以刺激抗微生物肽的分泌, 包括 α 防御素 (又名隐窝素, cryptdins) 来保护宿主。在 CD 患者中防御素表达水平下降, 这种下降在 CARD15 基因突变的患者中多见。但是具体的信号传导通路未明。Ogura 等研究发现 CARD15 基因的 1007fsinsC 移码突变, 使其蛋白质丢失远端 33 个氨基酸, 从而影响 NF- κ B 的活化, 导致获得性免疫反应增强。但这与 CD 患者体内 NF- κ B 活性增高相矛盾。体内实验研究 CARD15 $-/-$ KO 动物同样显示了相反的结果。Watanabe 等研究显示完整的 CARD15 阻碍 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 2 活化 NF- κ B, 而突变型 CARD15 可增强 TLR2 活化 NF- κ B; 但是 Maeda 等研究发现 CARD15 突变的小鼠直接接受 MDP 刺激后 NF- κ B 增加。

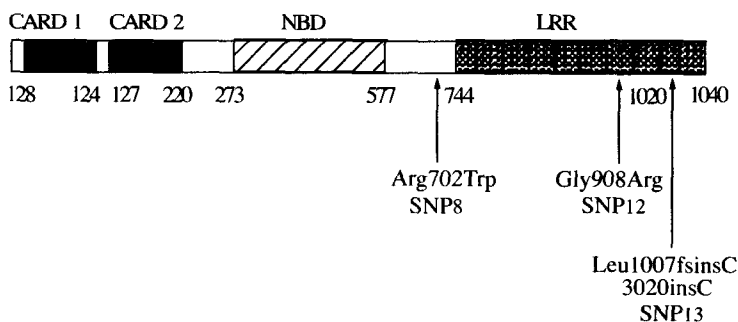


图 1 CARD15 蛋白的结构图。CARD15 蛋白包括 2 个 N 末端的 CARD, 一个中央核酸结合域 (NBD) 和一个 C 末端的富亮氨酸重复区域 (LRR)。箭头所示 3 个与 CD 相关的多态性。

2. DLG5

Hampe 等报道 DLG5 基因位于染色体 10q23, 其相应的蛋白与果蝇属的 dlg 蛋白同源, 属于膜相关鸟苷酸激酶家族 (membrane associated guanylate kinase, MAGUK), 是一种参与细胞内信号传导的支

架蛋白,对维持肠黏膜的完整性、细胞连接的形成及细胞表面通道蛋白的聚集都有十分重要的作用。DLG5在细胞浆和细胞质膜中表达,分布于胎盘和各种腺体组织。Stoll等研究显示,DLG5基因的113位的碱基突变G→A,导致DLG5蛋白的DUF622区域的第30位氨基酸的变化(R30Q),从而改变DLG5蛋白的功能。而且DLG5的113A单核苷酸突变在携带CARD15危险等位基因的CD患者中频率增高,提示DLG5可能与CARD15一起在CD的发病中起作用。Daly等研究魁北克/意大利和魁北克/英国的同龄组比较后得出相同的结果,而苏格兰和德国最近有研究却未发现这种相关性。

3. SLC22A4 和 SLC22A5

Peltekova等发现在IBD5位点有SLC22A4和SLC22A5基因,分别编码OCTN(novel organic cation transporter)1和2蛋白。Rioux等首次报道加拿大人群的5q31区域与CD连锁。IBD5区域中有细胞因子基因簇,因此成为IBD易感基因的候选区域。经过精细作图后把IBD易感区域缩小到一段250kb的单倍型上(围绕OCTN周围),由于这个区域的连锁不平衡程度很强,更精确的致病遗传突变无法确定。至少IBD5区域中有3个相互独立组相继被证实与CD和UC有遗传易感性。Peltekova等再次对IBD5区域中的5个已知的基因测序,确定了10个新的SNP,其中包括SLC22A4和SLC22A5。SLC22A4有一个错义置换(L503F),SLC22A5的启动子有一个G-C颠换,它们均与CD的遗传易感性相关。OCTN家族属于转运蛋白家族,可以转运组织阳离子,也可以转运脂类代谢一个重要的辅助因子——肉毒碱。肉毒碱参与了长链脂肪酸转运至线粒体内进行 β 氧化的过程。因此,肉毒碱在细胞能量的产生中起着重要的作用。并且有证据提示UC的发展与肠黏膜上皮细胞中脂肪酸氧化障碍有关联。用辛酸溴化二钠(一种 β 氧化的特异性阻滞剂)灌注大鼠的直肠后,发现大鼠体重减轻,大便带血,组织学上发现肠黏膜溃疡、杯状细胞减少、肠腔膨大、急性炎性细胞增加。Peltekova等发现表达503F突变体蛋白的成纤维细胞肉毒素的摄取量是表达保守503L蛋白细胞的2.7倍,并且外源性物质的转运也增加。OCTN2启动子的突变破坏了起始密码子上游207bp处的热休克元件。

4. NOD1/CARD4

最近,牛津大学的学者研究发现NOD1 (CARD4)的插入/缺失多态性 [ND (1) + 32656*1] 与IBD有显著的相关性。NOD1与CARD15相似,位于7p14连锁区域。法国学者Hugot等曾经研究过这个基因,但并未发现该基因与CD有相关性。因此,确定该基因与IBD有关需进一步研究。

5. HLA

在候选基因中,HLA基因的研究最多。从1972~1996年,有20多篇有关HLA- I类基因与IBD的相关性研究,均采用血清学分型的方法。经多重比较校正后,只有一半的研究呈显著性的相关,而且有些结论不一致,促使采用基因分型的方法对经典的I类基因区域进行分型。近年来,发现了非经典的I类基因如MICA基因(the major histocompatibility class 1 chain like gene A)和MICB基因(the major histocompatibility class 1 chain like gene B)。MICA和MICB位于HLA-B端粒46kb处,与经典的I类分子结构相似,但无 β 2微球蛋白。MICA和MICB分子表达局限于胃肠道上皮细胞,其基因的多态性不影响抗原结合凹槽(binding groove),但是影响NK细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的相互作用,因为在这些细胞表面上有MICA和MICB分子的受体——NKG2D。MICA和MICB基因有2种类型的多态性:第5外显子的GCT重复序列(编码跨膜区)和2~4外显子的多态性(编码胞外区)。有研究表示GCT重复单位的次数与UC的易感性有关,与CD的保护因素相关;对于胞外区的基因多态性,MICA*007与UC有相关性,MICA*008与IBD的2型外周性关节病有相关性。MICB基因多态性没有MICA显著,相关的研究也较少。我们对中国人群进行研究,发现MICA-A5.1和MICB-CA18与UC有相关性。

有关经典HLA- II类等位基因的研究较多。HLA II类分子呈递抗原给T细胞受体,在免疫反应中起着关键的作用。但是与其他的免疫相关性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化症和糖尿病的研究相比,HLA II类基因与IBD的相关性结果不一致,且相关性程度较弱。对于UC,大部分的研究证实HLA-DR2与UC有相关性,并且是DR2的亚型DRB1*1502起主要作用。Stokkers等收集1966~1998年以来的关于HLA与IBD的相关性研究共29篇文献,进行meta分析,得

出与 UC 有显著性正关联的是 HLA-DR2、DRB1*1502、DR9 和 DRB1*0103,与 UC 存在负相关的是 DR4。单倍型分析提示 A24-Bw52-DR2-DPw9 是日本 UC 患者的一个常见的单倍型,而在一些人群中 DR3/DQ2 或 DRB1*0103 与 UC 也有相关性,并且 DRB1*0103 有在很大程度上与广泛性结肠炎或有肠外表现的 UC 有相关性,DR3/DQ2 单倍型与广泛型肠炎有相关性。有研究发现 DR2 或 DR3/DQ2 与 UC 的相关性与 UC 患者血清 pANCA 阳性有关。法国的一个病例对照研究未发现 DR2 与 UC 及 pANCA 阳性的 UC 相关,但发现与 UC 的预后不良有关。在未携带 HLA-DR2 的个体中, pANCA 与预后不良的 UC 相关。所以,这些结果提示遗传易感性对 UC 的亚型起一定作用。我们也对中国人群进行研究,结果未显示 HLA-DRB1 等位基因与 UC 及其亚型呈相关性。

HLA- II 类基因与 CD 有某种程度的相关性,但结论不一致。一些研究得出 DRB1*04 和 DQB1*04 在 CD 患者中频率很高,但另一些用血清和分子生物学方法的研究发现 DR1 和 DQ5 与 CD 有关联。法国的一项研究用基因分型方法也得出类似的结论, DRB1*01 和 DRB1*0501 等位基因与 CD 有相关性。携带其他的一些等位基因如 DRB1*07、DRB1*03、DRB3*0301 的人群患 CD 的可能性也会增高。还发现 HLA-DP 与 CD 有关。Stokkers 等 meta 分析得出与 CD 显著正相关的有 DR7、DRB1*0301 和 DQ4,呈负相关的是 DR3 和 DR2。可以看出,与 CD 发病有关的遗传标记区域都在 TNF 基因周围,并且 TNF、DR/DQ 及 DP 基因单独与 CD 的发病相关。

6. TNF

在 UC 和 CD 患者的肠黏膜、血清和粪便中检测 TNF- α 的水平,不同的研究得出的结论不一致,但所有的研究均显示 TNF- α 蛋白质的产生和基因的表达均存在异质性,表现在不同的 CD 或 UC 患者中, TNF- α 产物的量或高或低。但遗传因素可部分调节 TNF 的表达,因为在体外实验中启动子区域的 -238, -308, -863, -857 和 -1031 位点的多态性与 TNF 产物增高有关。TNF 位于第 6 号染色体 HLA I 类和 II 类基因之间。有研究发现 TNF 微卫星的单倍型与 CD 相关 ($OR=4.4$),而编码 TNF- α 基因的启动子-308 位置的 TNF 多态性与 CD 无相关性。虽然有些结果不一致,发现 TNF-308 等位基因 2 在 UC 和 CD 患者中

增高。最近的研究表明, TNF 基因的多态性在 CD 的遗传易感性中的作用大于在 UC 中的作用。临床试验已成功应用抗 TNF 的人鼠嵌合性单克隆抗体 (infliximab) 可治疗 CD, 足以证实 TNF 是 CD 发病过程中的一个重要因子。在日本和英国的研究中, 均发现 TNF α -1031 与 CD 有显著的相关性。在 TNF 位点的 5 个 TNF 微卫星标记发现 a2b1c2d4e1 单倍型与 CD 有显著的相关性。最近, 有研究显示这些相关性具有临床意义, 可预测抗 TNF α 抗体的疗效。比利时的研究提示 TNF α -308 等位基因 1 的纯合子和杂合子的个体对抗 TNF α 抗体的反应率高于携带其他 TNF 等位基因的个体, 而 TNF 微卫星的单倍体不能预测该药物疗效。今后将有更多的研究寻找其他的与疗效有关的 TNF 标记。有趣的是, TNF 与 ASCA 抗体存在有相关性, 这样可将 CD 患者分为对 cA2-TNF 有反应者和无反应者。

7. IL-1RA

IBD 患者中肠黏膜存在 IL-1B/IL-1 受体拮抗剂 (interleukin 1 receptor antagonist, IL-1RA) 失衡。当 CD 和 UC 患者病变与正常肠黏膜相比, 肠黏膜 IL-1RA 与 IL-1B 的比例 (IL-1RA/IL-1B) 显著减少, 提示 IL-1RA/IL-1B 与疾病的严重性相关。IL-1RA 基因和 IL-1 基因位于第 2 号染色体, IL-1RA 基因中发现有 VNTR。在北美和欧洲的高加索人群中, IL-1RA 基因 VNTR 等位基因 2 与 UC 相关或与需要手术治疗的 UC 相关, 但也有阴性结论的报告。来自洛山矶高加索人群的研究显示, IL-1RA 等位基因 2 频率在犹太人 UC 患者和非犹太人患者显著不同, 犹太人 UC 患者的 IL-1RA 等位基因 2 的频率高于正常犹太人, 但未发现该基因与 CD 有关联。这个研究说明 IL-1RA 基因在 UC 的发病机制中存在异质性, 而且说明在犹太人群中, 与 UC 遗传易感性的致病基因与 IL-1RA 基因有紧密的连锁不平衡。

8. ICAM-1

在免疫反应和炎症反应的过程中, 循环的淋巴细胞的相互作用依赖于一系列细胞间粘附因子的作用。细胞间粘附因子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 在中性粒细胞的跨膜迁移和 T 细胞的活化过程中起很大的作用。在 CD 和 UC 患者的结肠和血清中均发现 ICAM-1 表达增高。在最近的一个临床试验中, 应用 ICAM-1 反义寡核苷酸化合物 (ISIS2302) 治疗 CD 患者, 发现这个化合物可能成为

治疗 CD 的一个新方法。ICAM-1 基因多态性在编码 ICAM-1 结合区域的 241 密码子（位于第 4 外显子）处有一个碱基替换，即 G241 等位基因，编码甘氨酸，碱基替换后变成 R241，编码精氨酸。有学者研究了 UC、CD 患者和正常对照者 ICAM-1 基因多态性，未发现 3 组之间 R241 的携带频率有显著性差异，但以 ANCA 分层，可发现 ANCA 阴性的 UC 患者 R241 的频率高于 ANCA 阳性的 UC 患者，而对于 CD 患者相反，ANCA 阳性的 CD 患者 R241 频率高于 ANCA 阴性的 CD 患者。因为密码子 241 的多态性是在 ICAM 功能重要的 III 结构区上，并且在进化过程中相当保守，所以，这种多态性对疾病的影响只能在疾病的亚型中发现，也说明了在 UC 或 CD 患者家族中为什么分别会有 CD 或 UC 的发生。亦有人研究发现，在患 IBD 人群中，ICAM-1 的等位基因 K49 出现的频率较正常人明显增多，提示 IBD 患者 ICAM-1 表达增多与遗传因素有关。

9. TLRs

为了解及确定 CARD15 的功能，研究者更多关注 PRRs 和膜表达的 TLRs。比利时学者研究了相互不同的两组患者，发现 TLR4 Asp299Gly 多态性与 IBD 有相关性。这种多态性与受损的 LPS 信号传导有关，从而增加了对革兰阴性菌的感染。318 对 IBD 患者组的研究显示了 TLR4 Asp299Gly 多态性有较高的遗传传递性，从杂合子的父母传递给受累的子代。但是对于 UC 的研究，结果不一致。

10. 其他基因

有研究发现 CD 患者中免疫球蛋白 IgG 与正常对照者不同，是 Gm 亚型，在 CD 患者中 Gm 表型（a, x, f; b, g）和单倍型（a, x; g）的频率增高。但在以后的实验中未得出相同的结果，也未发现任何特殊的免疫球蛋白的同型异构体与 IBD 有相关性。考虑到 IgG 亚型在 UC 患者或 CD 患者及其家庭成员中的分布情况，免疫球蛋白基因仍是 IBD 遗传性研究的候选基因之一。

T 细胞受体基因也是 IBD 遗传性研究的候选基因之一。T 细胞受体在细胞免疫和体液免疫中均起很重要的作用，因为免疫系统间的相互作用依赖于 T 细胞表面的功能识别区，这个遗传位点的变异不是依靠血清学或蛋白质生化的方法来检测，而主要用分子生物学方法，如 DNA 限制性片段长度多态性（RFLP）方法。日本学者应用 EcoRI 限

制性内切酶切割T细胞恒定的 β 链,产生一长为6.0kb的片断,17例UC患者都有这种片段,而35例正常对照者均没有。但在高加索人群中用同样的方法,未得出相似的结论。

IBD与其他一些免疫缺陷病一样,与少数的补体缺乏有关。有报道CD患者中性粒细胞趋化活性比正常降低,如去除C5a2后可导致体内C3分解增加,循环中的C3c片断产物水平增加以及免疫粘素滴度增加,说明补体在IBD的发病过程中有一定作用,并且疾病程度不同补体成分的水平也不同,这也证实了补体系统的作用。在CD患者的小肠中,局部的补体成分浓度增高。所以,有假设提出CD的发病进展是多中心的胃肠黏膜坏死,与补体介导的发病过程相一致。荷兰有一研究报道CD患者的C3基因多态性,发现F和FS在CD患者中的表型频率显著性高于UC患者或正常对照组,在只累及小肠的CD患者中F等位基因的基因频率为0.33,在所有的CD患者中F等位基因的基因频率是0.23,UC患者中其频率是0.18,正常对照组中为0.17。这些数据说明在UC与CD之间和有无结肠累及的CD之间发病机制不同。用分子方法检测到C3S和C3F基因多态性只有一个核苷酸的差别。

我们研究中心检测了中国人群TNF α 、LT α 、HLA-DRB1、MICA、MICB、IL-1 β /IL-1RA、Fas、STAT6、TLR2、TLR4/CD14、NOD2、MTHFR及CTLA4等基因多态性,发现CTLA4微卫星长片段、MICA及MICB与UC相关,MTHFR与UC的严重程度相关,而未见其他基因与UC相关,提示我国与西方国家IBD患者基因型分布有所不同,遗传易感存在种族差异。对于这些候选基因需要更多地去研究不同种族的IBD患者的易感基因,确定这些基因的功能以及IBD临床表型与基因型的相关性,为将来的基因诊断和治疗提供依据。

三、IBD基因型与临床表型

大多数高加索人CD患者均有CARD15基因的突变,而斯堪的那维亚人、爱尔兰人和苏格兰人群的CD患者的CARD15基因突变率很低,日本、中国和非裔美洲人群的CD患者中未发现CARD15基因突变,提示CARD15基因型分布存在种族差异。然而,CARD15仅能解释20%~30%的CD遗传易感性,一个基因的突变导致发生CD的