

炎症性肠病与肿瘤坏死因子基因多态性的研究进展

周国胜, 吴正祥

■背景资料

TNF为多功能性细胞因子, 包括TNF- α 型与TNF- β 型, 其基因多态性主要有微卫星多态性及单核苷酸多态性, 与许多疾病的发病密切相关, 影响TNF转录, 并通过TNF进一步影响疾病的发展与转归。

周国胜, 吴正祥, 安徽医科大学附属医院消化内科 安徽省合肥市 230001

通讯作者: 吴正祥, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院消化内科. zxiangwu@126.com

电话: 0551-2283380

收稿日期: 2008-05-09 修回日期: 2008-06-03

接受日期: 2008-06-12 在线出版日期: 2008-07-28

Advance in the relationship between inflammatory bowel disease and tumor necrosis factor polymorphisms

Guo-Sheng Zhou, Zheng-Xiang Wu

Guo-Sheng Zhou, Zheng-Xiang Wu, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Correspondence to: Zheng-Xiang Wu, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zxiangwu@126.com
Received: 2008-05-09 Revised: 2008-06-03
Accepted: 2008-06-12 Published online: 2008-07-28

Abstract

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative and Crohn's disease, is still not entirely clarified till today, and it is probably associated with tumor necrosis factor (TNF), which is influenced by its polymorphisms. The allele frequency, genotype frequency and carrier frequency of TNF affect the susceptibility and clinical manifestation of IBD, presenting differences in ethnics and regions, and produce significant effect on the development and prognosis of disease.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Tumor necrosis factor; Gene polymorphism

Zhou GS, Wu ZX. Advance in the relationship between inflammatory bowel disease and tumor necrosis factor polymorphisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(21): 2390-2394

摘要

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎与克罗恩病, 病因至今未明, 可能与肿瘤坏死因子相关, 后者

受其基因多态性影响. 肿瘤坏死因子的等位基因频率, 基因型频率和基因携带率影响炎症性肠病的疾病易感性与临床表现, 存在种族与区域差异, 对疾病的发展和预后产生重要作用。

关键词: 炎症性肠病; 肿瘤坏死因子; 基因多态性

周国胜, 吴正祥. 炎症性肠病与肿瘤坏死因子基因多态性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(21): 2390-2394
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2390.asp>

0 引言

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)基因与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)基因紧密连锁, α 型基因定位于6号染色体的6p21.3-21.1, β 型基因定位于6号染色体的6p23-q12, α 型包含于人类主要组织相容性复合物中, 与 β 型紧密相连位于HLA-DR和HLA-A或HLA-DP的着丝点的染色体片段内. TNF主要由活化的炎性细胞产生, 在炎症应答中发挥重要作用, 如诱导IL-1 β 、IL-6和急性期反应蛋白的表达, 是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病的关键细胞因子, 调节肠道黏膜炎性免疫反应, IBD患者的体液、大便及结肠组织TNF浓度高于正常人, 可能是其基因多态性影响了TNF的转录。

1 TNF

依据细胞来源和分子结构的不同分为 α 型和 β 型(LT), 分别由激活的单核/巨噬细胞, T淋巴细胞产生, 两型在基因和蛋白分子结构以及生物学功能上都有许多相似之处, 约有28%的氨基酸序列同源性, 结合相同的受体, 与其膜受体结合以后, 活性被启动而发挥作用. TNF- α 为炎性因子, 触发中性粒细胞和单核细胞的趋化, 增加内皮细胞黏附分子的表达^[1], 促使其他细胞因子释放, 形成细胞因子网络, 扩大炎症连锁反应, 活化内皮细胞, 改变其细胞表面整合素的表达, 增加钙离子的浓度, 促进白细胞、血小板与内皮细胞黏附, 提高血管通透性, 减少血栓调节素的释放, 激活组织

■同行评议者

张晓岚, 教授, 河北医科大学第二医院消化内科; 张凤春, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤中心

因子促进血栓形成同时抑制纤溶酶原激活抑制剂-1的合成而导致机体处于促凝血状态, 形成微血栓造成肠组织微循环障碍^[2], 释放血小板活化因子, 生成白三烯和氧自由基, 诱导一氧化氮合酶产生大量一氧化氮引起细胞损伤, 破坏肠黏膜^[3], TNF- β 主要参与炎症反应, 免疫系统的发育和免疫调节等。

2 TNF基因多态性

TNF基因位于第6号染色体上, 存在于HLA-B I与HLA-DR II型之间的MHC类基因区内^[4], 分TNF- α 与TNF- β , 两者均存在G/A多态性, 由A替代G, 引起限制性内切酶Nco I识别位点的缺失, 使被A替代的核苷酸序列不能被Nco I识别并切断, TNF- α 基因在转录起始位点上游308(-308), G存在的基因称TNF1(TNF- α 1/1), A替代的基因为TNF2(TNF- α 2/2), TNF- β 基因在转录起始位点下游252(+252), G存在的基因称TNF β -1(TNF- β B1/B1), A替代的基因称TNF β -2(TNF- β B2/B2). TNF基因族有单个核苷酸多态(SNP)和微卫星多态等, SNP中TNF- α 基因多态: -308, -376, -380, -244与-238的G \rightarrow A突变; +69与+70的G \rightarrow C突变; -863的C \rightarrow A突变; -1031与-856的T \rightarrow C突变; -1030, -857与-850的C \rightarrow T突变; -574, -375, -307, -243, -237的A \rightarrow G突变; -862的A \rightarrow C突变, TNF- β 基因多态包括5'非翻译区的一个多态性残基和3'非翻译区的一个EcoR I的限制性片段长度多态性。有5种微卫星多态: TNFa, TNFb, TNFc, TNFd和TNFe分别含有13、7、2、6和3种等位基因, 可产生3276种不同单倍体, TNFa为CA重复序列, 后4种为CT重复序列, 另有一种微卫星多态位于LT- β 基因的上游, 为TG/CA双核苷酸重复, 微卫星等位基因与人类MHC I和II位点间均存在强连锁不平衡, 且相互影响。

3 TNF基因多态性与IBD

IBD中TNF受其基因多态性影响, CD患者TNF2和LT- α -2的单倍体与TNF- α 高产生相关, UC患者TNF4单倍体与TNF- α 低表达相关^[5], 携带TNF- α -308A的CD患者TNF- α 血清浓度显著高于TNF- α -308G携带者^[6], TNF- α 多态性与CARD15结合引起不同的TNF- α 转录水平, 影响胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)诱导TNF- α 的产生^[7]。

3.1 TNF基因型频率和等位基因频率与IBD的相关性 采用聚合酶链反应和限制性片段长度多态性技术分析, UC患者TNF- α -308基因型频率为

15.5%, 显著高于正常人基因型频率(4.1%), 而在CD中却无显著差异性, TNF- β +252基因型频率与正常组相比提示无统计学意义, 二者等位基因频率在UC与CD中也可见类似结果^[8], 通过对6个TNF基因多态性的检测, 发现TNF- α -308A与UC密切相关, 等位基因频率在UC中为14.6%, 健康者为8.9%, P 值为0.02, 而TNF- α -857T无显著差异性^[9], 符合Cucchiara *et al*^[10]的研究, 认为TNF- α 2和TNF1/2是UC患者的额外基因标志物^[11]。有学者的研究与上述报道相左, 对CD患者TNF- α 5'端的-1031T/C, -863C/A, -857C/T, -308G/A和-238G/A的分析, 其变种与CD无关^[12], 研究表明^[13]UC与CD的TNF1和TNF2分别与对照组比较, $P>0.05$, 应用卡方及精确概率法检验, TNF- α 的基因型频率和等位基因频率与正常组比较均无统计学意义^[14], 总体上TNF- α 基因多态性与IBD无相关性, 可能与其相邻的其他基因与IBD存在关联性。

3.2 基因多态性与疾病易感性 等位基因频率和基因型频率与疾病易感性相关, UC患者TNF- α -308的基因型频率和等位基因频率明显高于健康组, 可能与UC易感性有关, 宋瑛 *et al*^[8], 曹倩 *et al*^[9], Cucchiara *et al*^[10]的研究支持这一结论, 有学者报道与此相矛盾, 项利鹃 *et al*^[13], Zipperlen *et al*^[12], 袁岸龙 *et al*^[14]的研究不支持TNF- α -308与IBD发病有关。目前认为, TNF- α -308基因频率虽在UC中升高, 仍不应轻率地将其认为是疾病的易感基因, 而仅是UC易感性的遗传标志物, 可能与其他疾病或易感基因连锁, 可能通过或协同其他基因发挥作用或本身单独发挥作用。一般认为TNF- α -C857T位点等位基因与疾病易感性并无相关, 曹倩 *et al*^[9]等研究发现, 其携带率在UC中为17.3%, 健康组为12.2%, 两者间差异无统计学意义, 犹太人群也未发现UC或CD的TNF-857基因携带率和等位基因频率与健康组相比有明显的不同之处^[15], 表明TNF- α -C857T与UC和CD发病无显著关联, 而在日本有学者报道CD患者TNF-857等位基因频率增高。曾报道THFSF15基因变种与日本和高加索人群的IBD有易感性^[16], 分析TNFSF15高危险性和低危险性单倍体, 危险性单倍体与UC或CD无关, 保护性单倍体在非犹太人健康组中高于UC和CD患者, 认为TNFSF15是IBD的易感基因^[17]。

3.3 基因多态性与IBD临床表现 研究表明TNF基因多态性与IBD的临床表现并不密切, 临床显

■研发前沿

目前研究的热点主要集中于TNF基因多态性在恶性肿瘤、胃肠道疾病、肝脏相关病变、呼吸系统、自身免疫性疾病、肾脏疾病及感染等研究。

■相关报道

TNF mAb治疗炎症性肠病的疗效报道不一, 与基因多态性有关, 如Ozeki *et al*的报道TNF- α -857位点的变异影响英夫利昔单抗的治疗作用, 很可能与其结合的位点密切相关。

■创新盘点

本文从等位基因频率、基因型频率及基因携带率这一角度分析综述TNF基因多态性对炎症性肠病的疾病易感性和临床表现的影响以及存在种族与区域的差异性。

型没有受到TNF基因多态性的影响, TNF- α -308和TNF- β -252位点与IBD患者的年龄、性别、疾病持续时间、疾病活动性以及发病部位均无关^[8], 经分层、逻辑及多元统计分析, 卡方及双侧Fisher精确检验, 未见TNF- α 多态性分布在UC或CD中有显著的不同以及对类固醇激素依赖型IBD的影响, TNF- α -308AA/AG与伴关节炎的CD有关联, 但未达到显著性水平^[18], Yamamoto-Furusho *et al*^[11]证实TNF- α -238和-308多态性与IBD的病变程度、肠外表现以及手术治疗无关, 有别于既往女性IBD广泛病变TNF2等位基因频率增高的报道。Fidder *et al*^[15]的研究显示TNF-857基因型没有影响到胃肠道疾病分布与疾病活动程度(炎症、透壁性或狭窄性病变), 与年龄和肛周病变以及肠外表现均无显著差异, 而另有报道TNF- α -857基因型与CD的临床表现密切相关, 单变量分析突出显示TNF- α -857CC与CD的狭窄及透壁性病变显著相关(69%), 且与家族性CD发病有关, 其作用可能是单独的, 也可能与IL10-1082GG协同, 影响CD发病^[19]。未成年CD患者表现为体质量增长不足和身材矮小, TNF-238G/A影响线性生长, 多变量分析显示TNF-238G/A对身高滞后起保护作用, 对体质量滞后不起保护作用, TNF- α -857C/T与疾病严重性弱相关, 显示保护作用, 而TNF- α -308G/A与疾病严重程度强相关, 趋向于疾病严重性^[20]。

3.4 基因多态性与IBD临床表现亚型 虽然TNF- α 多态性可能与IBD的总体关系并不明显, 但与IBD临床表现亚型却有直接联系。TNF2等位基因频率及基因携带率在类固醇激素依赖型CD患者明显高于非依赖型(28.1% *vs* 10.3%, 43.8% *vs* 19.3%), 伴有瘻口的CD中TNF2高于伴有狭窄的CD, 结肠中的TNF2高于小肠^[21], 女性UC患者广泛性结肠炎TNF2单倍体等位基因频率明显比远端结肠炎者高(31% *vs* 12%, $P = 0.028$), 结合LT- α -2分析, 其关联性更强, 表明TNF2与LT- α -2有着强连锁不平衡关系^[5]。关节炎是CD患者最常见的肠外表现之一, 逻辑回归分析显示TNF-308A增加了CD患者关节炎发病的危险性, TNF-308A的携带者患关节炎的频率明显高于TNF-308G的携带者, 伴有关节炎的CD患者有高浓度的TNF- α 产生, 表明TNF-308A对关节炎易感性的影响可能是通过直接或间接增加TNF- α 来发挥作用的^[6]。英夫利昔单抗与TNF- α 有高度亲和性, 其作用的发挥可能受TNF- α 多态性影响, 难治性CD患者, 除了TNF2在无应答

的CD中轻微增高外, TNF- α -308的基因型频率和等位基因频率对英夫利昔单抗有无应答表现无显著不同^[22], TNF- α -857影响着TNF- α 的产生, 当TNF- α -857位点的核苷酸为T时, Oct-1与其结合, TNF- α 的浓度显著升高, 影响英夫利昔单抗作用的充分发挥, 当核苷酸为C时, Oct-1不识别此位点, TNF- α 的含量减少, 表明TNF- α -857的C \rightarrow T的转变可能影响英夫利昔单抗的治疗作用^[23]。外周型抗中性粒细胞胞质抗体(periphery antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA)和抗酿酒酵母抗体(antisaccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA)在IBD中增高, 二者分布与CD患者的小肠及大肠的病变存在一定相关性, pANCA和ASCA与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)基因多态性有关, 而ICAM-1的上调表达受TNF- α 的影响, 在使用Alicaforsen治疗的CD患者中发现有三个独特的TNF- α SNP位点(290, -2735, -3090)与克隆恩病活动指数(crohn's disease activity index, CDAI)的减少显著相关, 支持在ASCA+/pANCA_患者依赖ICAM-1/TNF α 的克隆病亚型, 可能预示肯定的治疗作用^[24]。抗嗜中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)阳性的IBD患者TNF- α -308A等位基因频率显著高于ANCA阴性的IBD患者^[25], Castro-Santos *et al*^[26]进一步研究证实, TNF- α -308A*等位基因和TNF- α -308AA/AGTNF- α 基因型与ANCA阳性表达明显相联($P = 0.004$, $P = 0.007$), 认为UC患者IL-10低表达与TNF- α 高表达影响ANCA的产生。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)增高是IBD活动期的标志, CRP表达的调节主要在转录及转录后水平, IL-6能诱导CRP基因的转录调节, TNF- α 能加强IL-6的表达, 引起CRP产生增多, 含有TNFA2等位基因的个体中血清高敏度的CRP(hs-CRP)浓度有增高的趋势, 方差分析显示hs-CRP与TNFA2等位基因有显著的相关性($P = 0.01$), 特别在年龄组中, TNFA2与四分位数的hs-CRP浓度相关($P < 0.05$, $OR = 5.1$), 表明TNF- α 的功能性遗传变异与hs-CRP浓度有着相关性^[27], 符合Jeanmonod *et al*^[28]的研究, A等位基因携带者与CRP呈剂量-反应关系, 纯合子的G等位基因携带者却无此联系, 携带TNF-308A基因的IBD患者, 活动期的CRP浓度显著高于非活动期的浓度, 纯合子的TNF-308GG患者中却无此表现, 表明TNF2显著影响疾病过程^[29]。

3.5 种族与地区差异性 不同地区和种族TNF基

因多态性存在差异, 陕西地区IBD患者TNF- α -308的基因型频率及等位基因频率有显著差异性^[8], 而对浙江地区的IBD患者研究与上述结果不符^[13], Yamamoto-Furusho *et al*^[11]对墨西哥UC患者的研究, 认为TNF- α 2和TNF1/2是UC患者的额外基因标志物, 对爱尔兰人TNF- α -308A位点多态性研究发现, UC中A等位基因频率为28%, 低于健康组(40%, $P = 0.02$)^[30], 印度人群, 与健康组(4.3%)相比, CD患者TNF- α -308的AA基因型频率(9.1%)有逐渐增高的趋势, 而UC(4.3%)中无此现象^[31], 荷兰高加索人TNF- α -308等位基因多态性与CD临床表现关系并不密切, 与IBD炎症和非炎症部位的基质金属蛋白酶(MMPs)或基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的浓度高低无相关性^[32], Zipperlen *et al*^[12]认为加拿大纽芬兰地区的CD患者TNF- α 的变种与CD无联系, 说明TNF基因多态性在IBD中不同表现很可能受地理环境等因素的影响. 种族间的分布也存在差别, 日本的大样本研究提示, 日本UC发生与TNF-308A密切相关, 与欧洲的研究结果不符, 提示TNF基因多态性与UC的相关性可能有种族差异. TNF的基因多态性对不同种族与地区人群的IBD发病易感性的影响不同, 显示了基因多态性作为疾病易感性遗传标志的复杂性.

4 结论

IBD是肠道慢性炎症性疾病, 与TNF及其遗传基因密切相关, TNF影响着IBD的发病, TNF基因多态性影响着IBD的易感性和临床表现, 表现为种族与地区差异. 研究TNF基因多态性对认识疾病易感性, 评价疾病严重程度及预后, 阐明发病机制并进行治疗和干预都具有重要意义, 为生命医学领域发展的方向之一. 大样本, TNF多位点的基因多态性与IBD关系的研究有待今后逐步深入开展.

5 参考文献

- 1 Watanabe C, Miura S, Hokari R, Teramoto K, Ogino T, Komoto S, Hara Y, Koseki S, Tsuzuki Y, Nagata H, Granger DN, Ishii H. Spatial heterogeneity of TNF- α -induced T cell migration to colonic mucosa is mediated by MAdCAM-1 and VCAM-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1379-G1387
- 2 张永锋, 陈如山, 吴正治, 李明, 陈曼茵. 活血健脾补肾法对结肠炎小鼠结肠组织TNF- α 及其mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2375-2378
- 3 余万桂, 张恒文, 胡承明, 张道明, 梅林. DNCB所致结肠炎小鼠血清中细胞因子的活性. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2762-2765
- 4 Baena A, Leung JY, Sullivan AD, Landires I, Vasquez-Luna N, Quiñones-Berrocal J, Fraser PA, Uko GP, Delgado JC, Clavijo OP, Thim S, Meshnick SR, Nyirenda T, Yunis EJ, Goldfeld AE. TNF- α promoter single nucleotide polymorphisms are markers of human ancestry. *Genes Immun* 2002; 3: 482-487
- 5 Koss K, Satsangi J, Fanning GC, Welsh KI, Jewell DP. Cytokine (TNF α , LT α and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies. *Genes Immun* 2000; 1: 185-190
- 6 González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C. TNF- α -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF- α production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1101-1106
- 7 Linderson Y, Bresso F, Buentke E, Pettersson S, D'Amato M. Functional interaction of CARD15/NOD2 and Crohn's disease-associated TNF α polymorphisms. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 305-311
- 8 宋瑛, 吴开春, 张沂, 郝志明, 李红涛, 张玲霞, 乔泰东, 李彩宁, 樊代明. 肿瘤坏死因子基因多态性与炎症性肠病的相关性分析. *中华消化杂志* 2005; 25: 202-206
- 9 曹倩, 高敏, 周刚, 朱琴, 吴敏良, 胡伟玲, 似健敏. 肿瘤坏死因子基因多态性与溃疡性结肠炎相关性研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 460-463
- 10 Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, De'Angelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annese V. Polymorphisms of tumor necrosis factor- α but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 171-179
- 11 Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Zuñiga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor α (TNF- α) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett* 2004; 95: 31-35
- 12 Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF- α polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol* 2005; 66: 56-59
- 13 项利鹏, 陈春晓. 肿瘤坏死因子 α 基因多态性与炎症性肠病的关系. *浙江医学* 2006; 28: 261-263
- 14 袁岸龙, 夏冰, 侯炜, 余玉红, 毛琳. 肿瘤坏死因子- α 基因多态性与炎症性肠病的相关性研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 243-244
- 15 Fidler HH, Heijmans R, Chowers Y, Bar-Meir S, Avidan B, Pena AS, Crusius JB. TNF-857 polymorphism in Israeli Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet* 2006; 33: 81-85
- 16 Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, Cardon L, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Lathrop M, Nakamura Y. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3499-3506
- 17 Picornell Y, Mei L, Taylor K, Yang H, Targan SR, Rotter JI. TNFSF15 is an ethnic-specific IBD gene. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1333-1338
- 18 Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L,

■应用要点

研究TNF基因多态性对认识疾病易感性, 评价疾病严重程度及预后, 阐明发病机制并进行治疗和干预都具有重要意义, 为生命医学领域发展的方向之一.

■同行评价

本研究内容较全面, 论述条理, 具有一定学术价值.

- Mozo L, Gutierrez C. TNFalpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1039-1047
- 19 Fowler EV, Eri R, Hume G, Johnstone S, Pandeya N, Lincoln D, Templeton D, Radford-Smith GL. TNFalpha and IL10 SNPs act together to predict disease behaviour in Crohn's disease. *J Med Genet* 2005; 42: 523-528
- 20 Levine A, Shamir R, Wine E, Weiss B, Karban A, Shaoul RR, Reif SS, Yakir B, Friedlander M, Kaniel Y, Leshinsky-Silver E. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1598-1604
- 21 Louis E, Peeters M, Franchimont D, Seidel L, Fontaine F, Demolin G, Croes F, Dupont P, Davin L, Omri S, Rutgeerts P, Belaiche J. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism in Crohn's disease (CD): influence on disease behaviour? *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 64-68
- 22 Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818-824
- 23 Ozeki T, Furuya Y, Nagano C, Matsui C, Takayanagi R, Yokoyama H, Yamada Y. Analysis of linkage between lymphotoxin alpha haplotype and polymorphisms in 5'-flanking region of tumor necrosis factor alpha gene associated with efficacy of infliximab for Crohn's disease patients. *Mutat Res* 2006; 602: 170-174
- 24 Yacyshyn BR, Schievella A, Sewell KL, Tami JA. Gene polymorphisms and serological markers of patients with active Crohn's disease in a clinical trial of antisense to ICAM-1. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 141-147
- 25 Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim JW, Kim CG, Kim JS, Jung HC, Song IS. [Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease] *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 377-386
- 26 Castro-Santos P, Suarez A, Mozo L, Gutierrez C. Association of IL-10 and TNFalpha genotypes with ANCA appearance in ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2007; 122: 108-114
- 27 Araújo F, Pereira AC, Mota GF, Latorre Mdo R, Krieger JE, Mansur AJ. The influence of tumor necrosis factor -308 and C-reactive protein G1059C gene variants on serum concentration of C-reactive protein: evidence for an age-dependent association. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 129-134
- 28 Jeanmonod P, von Känel R, Maly FE, Fischer JE. Elevated Plasma C-reactive protein in chronically distressed subjects who carry the A allele of the TNF-alpha -308 G/A polymorphism. *Psychosom Med* 2004; 66: 501-506
- 29 Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics* 2003; 55: 247-252
- 30 Balding J, Livingstone WJ, Conroy J, Mynett-Johnson L, Weir DG, Mahmud N, Smith OP. Inflammatory bowel disease: the role of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 181-187
- 31 Mittal RD, Manchanda PK, Bid HK, Ghoshal UC. Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 920-924
- 32 Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2960-2966

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者署名要求

本刊讯 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 《世界华人消化杂志》不设置共同第一作者和共同通信作者. (常务副总编辑: 张海宁 2008-07-28)