

有机阳离子转运体 OCTN1/2 基因多态性与克罗恩病易感性的关系

马牧原 马志斌 徐洪雨 赵景波 李莹 高孟

【摘要】 目的 探讨有机阳离子转运体基因两个分型(OCTN1/2)的基因多态性与克罗恩病(CD)易感性的关系。方法 检索PubMed、EMBASE、MedLine、CNKI和万方数据库,同时手工检索所有纳入文献的参考文献,收集截止至2012年9月关于OCTN1/2基因多态性与CD易感性的病例对照研究,统计分析采用Review Manager 4.2软件和Stata 10.0软件。结果 检索文献中纳入19篇病例对照研究。总的分析表明,OCTN1/2基因多态性与CD易感性相关;按地区分层分析,欧洲人群OCTN1/2基因多态性与CD易感性相关,非欧洲人群OCTN1基因(TT vs. CT; $OR=1.25$, $95\%CI: 0.75 \sim 1.98$, $P=0.34$; TT vs. CC + CT; $OR=1.48$, $95\%CI: 0.95 \sim 2.29$, $P=0.08$)、OCTN2基因(CC vs. GC; $OR=1.03$, $95\%CI: 0.68 \sim 1.56$, $P=0.89$; CC vs. GG + GC; $OR=1.23$, $95\%CI: 0.83 \sim 1.82$, $P=0.31$)基因频率差异无统计学意义,但OCTN1基因(TT vs. CC与TT + CT vs. CC)、OCTN2基因(CC vs. GG与CC + GC vs. GG)基因频率差异有统计学意义。结论 欧洲人群中,有机阳离子转运体OCTN1/2基因多态性与CD易感性相关,而非欧洲人群其易感性的关系仍需大样本的研究结果证实。

【关键词】 克罗恩病; 有机阳离子转运体; 基因多态性; Meta分析

Effect of promoter polymorphism of organic cation transporter OCTN1/2 on the susceptibility to Crohns disease: a Meta-analysis MA Mu-yuan¹, MA Zhi-bin², XU Hong-yu², ZHAO Jing-bo¹, LI Ying¹, GAO Meng¹. 1 Department of Epidemiology, School of Public Health, 2 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding authors: XU Hong-yu, Email: Xuhrain@yahoo.com.cn; ZHAO Jing-bo, Email: zhaojb168@sina.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. D201022).

【Abstract】 Objective To investigate the associations between polymorphisms of organic cation transporter OCTN1/2 (organic cation transporter 1/2) and the susceptibility of Crohn's disease (CD) through a meta-analysis. **Methods** Databases of PubMed, EMBASE, MedLine, and CNKI (Chinese), Wanfang (Chinese) were searched for published case control studies on the association between polymorphisms of OCTN1/2 gene and the susceptibility of CD which were published before September 2012. The meta-analysis was applied with Review Manager 4.2 software and Stata 10.0 software. **Results** Nineteen eligible studies, including 14 from Europeans, 3 from Asians, 1 from Oceania, and 1 from the US were included in the meta-analysis. In total, significant associations were found between OCTN1/2 polymorphisms and the susceptibility of CD for all genetic models. In subgroup analyses, significant associations were found in the European population for OCTN1/2. Associations were not significant in the non-European population for OCTN1 (TT vs. CT; $OR=1.25$, $95\%CI: 0.75 \sim 1.98$, $P=0.34$; TT vs. CC + CT; $OR=1.48$, $95\%CI: 0.95 \sim 2.29$, $P=0.08$) and for OCTN2 (CC vs. GC; $OR=1.03$, $95\%CI: 0.68 \sim 1.56$, $P=0.89$; CC vs. GG + GC; $OR=1.23$, $95\%CI: 0.83 \sim 1.82$, $P=0.31$). However, there were significant associations found between OCTN1/2 (TT vs. CC, TT + CT vs. CC, CC vs. GG, CC + GC vs. GG) polymorphisms and the susceptibility of CD found in the non-European population. **Conclusion** Results from this meta-analysis suggested that OCTN1/2 polymorphisms were associated with the susceptibility of CD in the European population. Associations between OCTN1/2 polymorphisms and the susceptibility of CD in the non-European population required searching for large samples to confirm the findings.

【Key words】 Crohn's disease; Organic cation transporter; Gene polymorphism; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.03.018

基金项目:黑龙江省自然科学基金(D201022)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学公共卫生学院(马牧原、赵景波、李莹、高孟),附属第一医院消化内科(马志斌、徐洪雨) 马牧原、马志斌同为第一作者

通信作者:徐洪雨, Email: Xuhrain@yahoo.com.cn; 赵景波, Email: zhaojb168@sina.com

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病的主要类型^[1]。该病在欧美人群较为常见,发病率分别约为 8.3/10 万至 214.0/10 万和 26.0/10 万至 198.5/10 万^[2]。近来的观点均认为宿主携带遗传易感基因并在环境因素参与下,导致免疫功能紊乱引发该病^[3]。OCTN(organic cation transporter)是有机阳离子转运体亚家族成员之一,属于溶质载体家族 22A(solute carrier family 22A, SLC22A),主要成员为 OCTN1 和 OCTN2(OCTN1/2)。有研究认为位于 5q31(1BD5)上 OCTN 基因的 2 个功能性突变,即 OCTN1 第 9 外显子(1672C-T)突变和 OCTN2 启动子(207G-C)突变与 CD 发病有关^[4]。虽然目前已有关于 OCTN1/2 基因多态性与 CD 关系的报道^[5],但尚未肯定是否为影响发病的重要因素^[6]。为此本研究检索已经发表的病例对照研究进行 Meta 分析,拟探讨 OCTN1/2 基因多态性与 CD 的相关性。

资料与方法

1. 文献检索:计算机检索截止至 2012 年 9 月。在 PubMed、EMBASE、MedLine 检索并获得全文,其检索策略:("Crohn's disease" or "Corhns disease" or "CD" or "Inflammatory Bowel Disease" or "IBD") and ("polymorphism" or "varian") and ("OCTN1" or "SLC22A4" or "OCTN2" or "SLC22A5"),不设语种限制;在 CNKI、万方数据库检索中文并获得全文,其检索策略:("克罗恩病" or "克隆病" or "炎症性肠病" or "节段性肠炎") and ("多态性") and ("OCTN1" or "SLC22A4" or "OCTN2" or "SLC22A5")。同时通过查找所有检索文章的参考文献,以尽量收集相关资料。由 2 名评价员独立进行文献检索,首先阅读初步检索文献的标题与摘要,符合题意者再检索全文。再通过阅读全文判断文献是否符合纳入标准。如 2 名评价员对文献的纳入标准有争议则通过协商解决或由第三方评判解决。

2. 文献纳入标准:①设计类型为病例对照研究;②研究内容为 OCTN1/2 基因多态性与 CD 的易感性;③对病例和对照样本来源有较详细描述;④提供了研究对象的基本信息,并且提供可计算 OR 值的相关数据。符合下列条件之一的文献将被排除:非病例对照人群研究、研究中未提供基因型频率和缺乏足够信息提取数据。

3. 资料提取及质量评价:采用统一方法提取文献数据。数据提取表包括第一作者姓名、文献发表年限、研究所在国家、研究对象种族及病例组和对照

组样本量、基因型、各组等位基因频率等。由 2 名评价员独立提取数据,意见有分歧时通过讨论协商解决。从 4 个方面进行质量评估,考察各研究是否存在偏倚及影响程度。①研究对象的纳入标准及基本构成特征是否明确;②实验设计是否科学;③实验统计方法是否恰当;④是否对可能存在的偏倚进行了讨论。每一项为 1 分,≥3 分为质量可靠。

4. 统计学分析:采用 χ^2 检验对每项研究中对照组的基因型分布进行 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) 遗传平衡检验。采用 Review Manager 4.2 软件对资料进行同质性检验,当各研究间有统计学同质性时($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;如存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行分析。应用 Stata 10.0 软件进行 Egger 和 Begg 分析对发表偏倚进行识别。

结 果

1. 文献纳入及其特征:本研究共检索到相关文献 138 篇,剔除重复文献后共得到 112 篇文献,阅读全文按照纳入标准,剔除非病例对照研究 39 篇、未提供或者是无法经过整理计算得出 OCTN1/2 基因型数据 54 篇,最终得到符合条件文献 19 篇^[7-26]。其中对 OCTN1 共纳入病例 4986 人,对照 5912 人;对 OCTN2 共纳入病例 4922 人,对照 5926 人(表 1)。

2. OCTN1/2 基因多态性与 CD 易感性的关系:19 项研究比较了 OCTN1/2 基因多态性与 CD 易感性的关系。结果显示:OCTN1/2 基因中各基因型相比差异均有统计学意义(OCTN1 基因型比较,TT vs. CC: $OR = 1.45$, 95% CI : 1.28 ~ 1.63, $P < 0.000 01$; TT vs. CT: $OR = 1.26$, 95% CI : 1.13 ~ 1.41, $P < 0.0001$; TT vs. CC + CT: $OR = 1.33$, 95% CI : 1.20 ~ 1.47, $P < 0.000 01$; TT + CT vs. CC: $OR = 1.24$, 95% CI : 1.13 ~ 1.35, $P < 0.000 01$ 。OCTN2 基因型比较,CC vs. GG: $OR = 1.35$, 95% CI : 1.20 ~ 1.52, $P < 0.000 01$; CC vs. GC: $OR = 1.20$, 95% CI : 1.09 ~ 1.34, $P = 0.0005$; CC vs. GG + GC: $OR = 1.25$, 95% CI : 1.13 ~ 1.38, $P < 0.000 01$; CC + GC vs. GG: $OR = 1.20$, 95% CI : 1.09 ~ 1.32, $P = 0.0002$)。见表 2 和图 1、2。

3. 欧洲与非欧洲人群 OCTN1/2 基因多态性与 CD 易感性的关系:将研究人群分为欧洲和非欧洲地区,分层分析后观察到在欧洲人群中 OCTN1/2 基因多态性与 CD 易感性存在关联;而非欧洲人群中 OCTN1 基因的基因型 TT 与基因型 CT 和 CC + CT 相比基因频率差异无统计学意义(TT vs. CT: $OR =$

表1 纳入本研究19篇文献有关CD病例组和对照组OCTN1/2基因多态性频率分布

文献	年份	国家	种族	OCTN1(n)						HWE P值	质量 评分	OCTN2(n)						HWE P值	质量 评分
				病例组基因型			对照组基因型					病例组基因型			对照组基因型				
				CC	CT	TT	CC	CT	TT			GG	GC	CC	GG	GC	CC		
[7]	2004	日本	亚洲	484	0	0	345	0	0	1	3	484	0	0	345	0	0	1	3
[8]	2005	希腊	欧洲	70	40	10	73	24	3	0.556	3	75	38	7	76	20	4	0.090	3
[9]	2005	西班牙	欧洲	86	152	62	110	167	65	0.909	4	86	149	58	116	186	100	0.142	4
[10]	2005	意大利	欧洲	137	207	100	198	314	99	0.170	4	99	216	129	162	323	126	0.132	4
[11]	2005	德国	欧洲	189	283	153	328	518	166	0.107	4	163	282	180	271	533	208	0.068	4
[12]	2005	比利时	欧洲	123	237	101	84	155	60	0.452	4	108	234	119	68	156	76	0.480	4
[13]	2005	英国	欧洲	124	263	104	261	366	125	0.862	4	97	262	124	211	385	155	0.395	4
[14]	2005	意大利	欧洲	36	72	26	53	81	26	0.594	4	28	71	26	42	83	23	0.088	4
[15]	2006	意大利	欧洲	52	79	42	112	178	57	0.329	3	38	84	50	92	183	72	0.277	3
[16]	2006	新西兰	大洋洲	37	101	44	56	97	35	0.538	4	30	103	49	47	95	46	0.884	4
[17]	2006	匈牙利	欧洲	22	41	11	12	25	12	0.886	4	17	38	19	10	26	13	0.648	4
[18]	2006	日本	亚洲	241	0	0	270	0	0	1	4	241	0	0	270	0	0	1	4
[19]	2007	瑞典	欧洲	60	80	38	57	68	38	0.056	3	54	82	42	46	74	22	0.385	3
[20]	2007	荷兰	欧洲	141	221	90	88	150	55	0.526	3	108	210	97	70	145	66	0.589	3
[21]	2008	美国	美洲	20	48	15	29	36	8	0.520	3	15	45	23	24	34	15	0.644	3
[22]	2008	波兰	欧洲	16	30	14	51	64	24	0.612	4	16	28	14	37	64	37	0.395	4
[26]	2008	中国	亚洲	61	0	0	200	0	0	1	4	61	0	0	200	0	0	1	4
[24]	2009	匈牙利	欧洲	65	107	45	111	130	49	0.303	4	53	112	52	87	139	64	0.548	4
[25]	2009	匈牙利	欧洲	61	102	43	106	125	48	0.289	4	49	109	48	82	135	62	0.649	4

表2 OCTN1/2基因多态性与CD易感性关系Meta分析

基因型	样本量(n)		异质性检验			相关性检验				发表偏倚			
										Begg检验		Egger检验	
	病例	对照	Q值	P值	I ² (%)	OR值(95%CI)	Z值	P值	Z值	P值	t值	P值	
OCTN1	4986	5912											
TT vs. CC	2923	3414	16.22	0.37	7.5	1.45(1.28 ~ 1.63)	5.98	0.0000	0.75	0.451	1.94	0.072	
TT vs. CT	2961	3368	15.20	0.44	1.3	1.26(1.13 ~ 1.41)	4.07	0.0000	1.76	0.079	1.07	0.283	
TT vs. CC+CT	4986	5912	15.45	0.42	2.9	1.33(1.20 ~ 1.47)	5.28	0.0000	1.49	0.137	0.62	0.537	
TT+CT vs. CC	4986	5912	19.20	0.20	21.9	1.24(1.13 ~ 1.35)	4.58	0.0000	0.32	0.753	0.67	0.514	
OCTN2	4922	5926											
CC vs. GG	2859	3345	20.13	0.17	25.5	1.35(1.20 ~ 1.52)	4.91	0.0000	0.48	0.631	1.88	0.081	
CC vs. GC	3100	3670	22.20	0.10	32.4	1.20(1.09 ~ 1.34)	3.49	0.0005	0.05	1.000	1.40	0.183	
CC vs. GG+GC	4922	5926	22.02	0.11	31.9	1.25(1.13 ~ 1.38)	4.45	0.0000	1.85	0.065	0.34	0.732	
CC+GC vs. GG	4922	5926	18.67	0.23	19.7	1.20(1.09 ~ 1.32)	3.75	0.0002	0.50	0.620	0.89	0.387	

1.25, 95% CI: 0.75 ~ 1.98, P=0.34; TT vs. CC + CT: OR=1.48, 95% CI: 0.95 ~ 2.29, P=0.08), OCTN2基因的基因型CC与基因型GC和GG+GC相比基因频率差异无统计学意义(CC vs. GC: OR=1.03, 95% CI: 0.68 ~ 1.56, P=0.89; CC vs. GG + GC: OR=1.23, 95% CI: 0.83 ~ 1.82, P=0.31)。但非欧洲人群OCTN1基因的基因型TT和TT+CT与基因型CC相比基因频率差异有统计学意义, OCTN2基因的基因型CC和CC+GC与基因型GG相比基因频率差异有统计学意义(表3)。

4. 发表偏倚评价:对纳入的19篇文献进行Begg检验,得到校正P值均>0.05, Egger检验P>0.05(表2)。采用漏斗图检验等位基因的发表偏倚,显示各点分布相对均匀,左右基本对称,集中在95%CI附近,表明发表偏倚小,结论较可靠(图3、4)。

讨论

CD的发病机制可能是OCTN1基因的C1672T突变,引起氨基酸变化和OCTN2基因启动子区G-207C突变,并使OCTN2基因的热休克元件受损,影响细胞对肉毒碱的转运,造成细胞内肉毒素含量下降,导致脂肪酸氧化受抑,能量产生不足,最终出现细胞代谢紊乱^[27]。

本研究分析了CD病例和正常对照的OCTN1/2基因多态性分布,发现OCTN1/2基因多态性与CD的易感性有关。对欧洲人群和非欧洲人群分层分析,前者OCTN1/2基因多态性与CD易感性有关,在后者尽管OCTN1基因的基因型TT和TT+CT与基因型CC相比基因频率差异有统计学意义, OCTN2基因的基因型CC和CC+GC与基因型GG相比基因频率差异有统计学意义,但文献数量少(来自亚洲

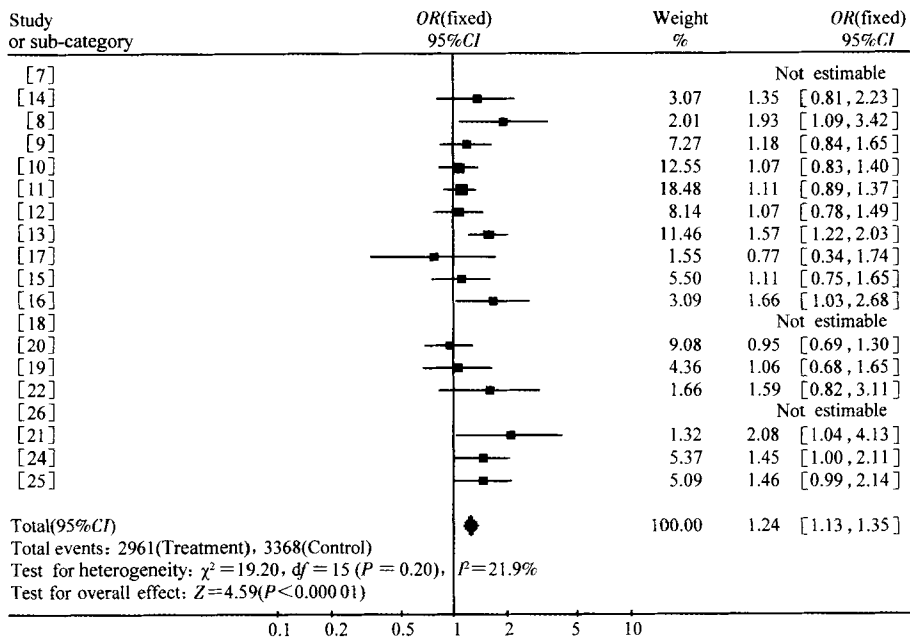


图1 OCTN1 基因型 TT+CT vs. CC 与 CD 易感性的比较

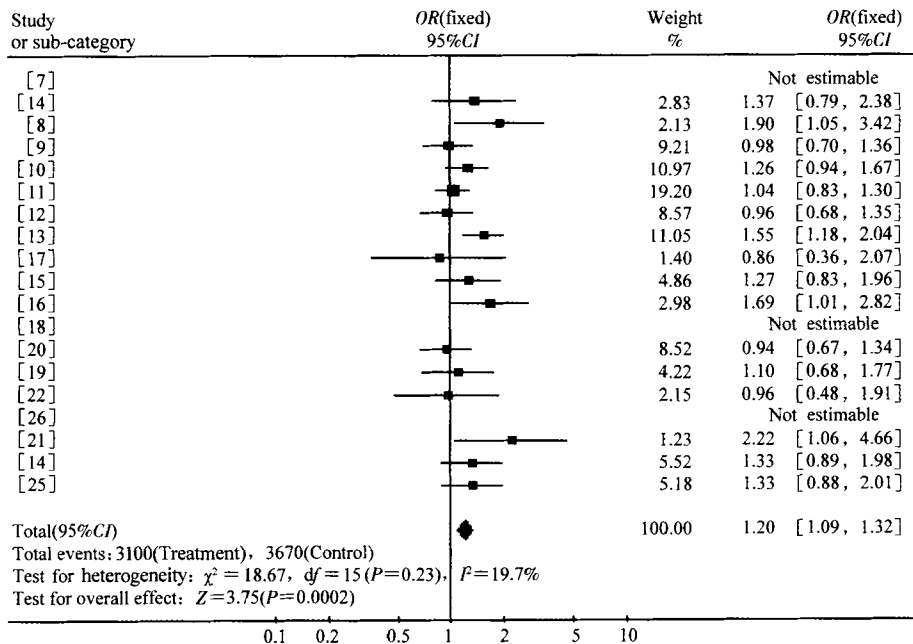


图2 OCTN2 基因型 CC+GC vs. GG 与 CD 易感性的比较

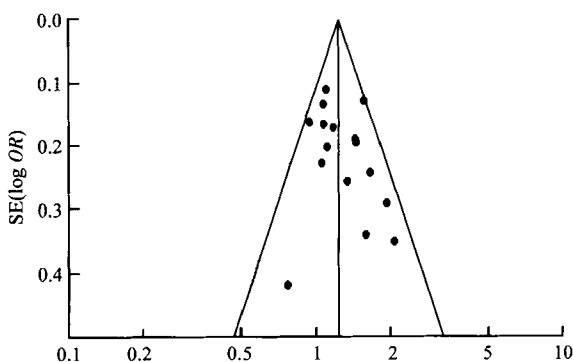


图3 OCTN1 基因型 TT+CT vs. CC 与 CD 易感性评估发表偏倚的漏斗图

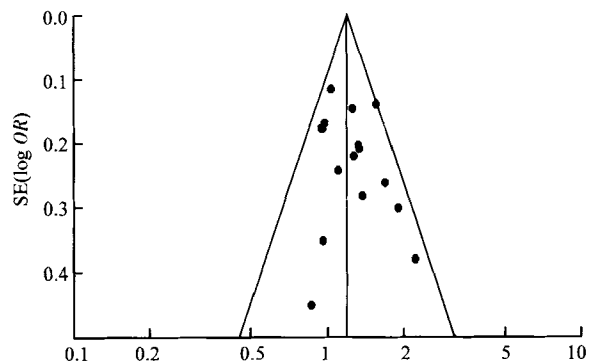


图4 OCTN2 基因型 CC+GC vs. GG 与 CD 易感性评估发表偏倚的漏斗图

3 篇、大洋洲 1 篇、美洲 1 篇), 按照病例对照进行不同基因型分析时, 出现的频数相对较少, 因此得出结论只能笼统说 OCTN1/2 基因一些突变基因型与非欧洲人群 CD 易感性有关。

本研究存在不足。首先本研究不包括未公开发表的文献, 且主要是以医院为基础的病例对照研究, 可能存在选择偏倚; 其次由于未分析其他基因对 CD 的易感性^[28], 故有可能构成混杂因素而影响本研究分析的结果; 最后按照研究地区(欧洲/非欧洲)人群进行分层分析时, 由于非欧洲人群纳入文献数量过少, 使分析中基因型比较(TT vs. CT、CC vs. GC)病例组和对照组人数相对较少, 可能影响研究结果稳定性, 因此本文结果仍需大样本研究加以证实。

本研究通过 Meta 分析结果提示, 在欧洲人群中 OCTN1 基因 C1672T 和 OCTN2 基因 G207C 多态性与 CD 易感性相关; 但对于非欧洲人群, 由于研究涉及地域广且文献较少, 仍需大样本研究结果证实。

表 3 欧洲地区、非欧洲地区 OCTN1、OCTN2 基因多态性与 CD 关系 Meta 分析的结果

基因型	样本量(n)		异质性检验			相关性检验			
	病例	对照	Q 值	P 值	I ² (%)	OR 值(95%CI)	Z 值	P 值	
OCTN1									
欧洲地区	TT vs. CC	2021	2471	13.89	0.38	6.4	1.42(1.25 ~ 1.60)	5.48	<0.000 01
	TT vs. CT	2753	3192	15.13	0.30	14.1	1.26(1.12 ~ 1.41)	3.95	<0.000 1
	TT vs. CC+CT	3935	4836	15.00	0.31	13.3	1.32(1.18 ~ 1.47)	5.01	<0.000 01
	TT+CT vs. CC	3935	4836	15.31	0.29	15.1	1.21(1.10 ~ 1.33)	4.03	<0.000 1
非欧洲地区	TT vs. CC	902	943	0.34	0.56	0	2.09(1.24 ~ 3.52)	2.76	0.006
	TT vs. CT	208	176	0.07	0.78	0	1.25(0.75 ~ 1.98)	0.95	0.34
	TT vs. CC+CT	1051	1076	0.22	0.64	0	1.48(0.95 ~ 2.29)	1.74	0.08
	TT+CT vs. CC	1051	1076	0.27	0.60	0	1.79(1.21 ~ 2.64)	2.90	0.004
OCTN2									
欧洲地区	CC vs. GG	1956	2398	17.95	0.16	27.6	1.32(1.17 ~ 1.50)	4.46	<0.000 01
	CC vs. GC	2880	3480	21.48	0.06	39.5	1.22(1.09 ~ 1.36)	3.58	0.000 3
	CC vs. GG+GC	3871	4850	21.66	0.06	40.0	1.25(1.13 ~ 1.39)	4.34	<0.000 1
	CC+GC vs. CC	3871	4850	14.08	0.37	7.7	1.17(1.06 ~ 1.29)	3.17	0.001
非欧洲地区	CC vs. GG	903	947	0.47	0.49	0	1.88(1.13 ~ 3.12)	2.44	0.01
	CC vs. GC	220	190	0.12	0.73	0	1.03(0.68 ~ 1.56)	0.13	0.89
	CC vs. GG+GC	1051	1076	0.35	0.55	0	1.23(0.83 ~ 1.82)	1.01	0.31
	CC+GC vs. GG	1051	1076	0.35	0.55	0	1.84(1.21 ~ 2.81)	2.85	0.004

参 考 文 献

[1] Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. Mt Sinai J Med, 2000, 67 (3):263-268.

[2] Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 2002, 31(1):1-20.

[3] Shanahan F. Crohn's disease. Lancet, 2002, 359(9300):62-69.

[4] Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. Nat Genet, 2004, 36(5):471-475.

[5] Silverberg MS, Duerr RH, Brant SR, et al. Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. Eur J Hum Genet, 2007, 15(3):328-335.

[6] Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. Gastroenterology, 2005, 129:1854-1864.

[7] Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, et al. Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease. J Hum Genet, 2004, 49(12):664-668.

[8] Gazouli M, Mantzaris G, Archimandritis AJ, et al. Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol, 2005, 11(47):7525-7530.

[9] Martinez A, Martin MC, Mendoza JL, et al. Association of the organic cation transporter OCTN genes with Crohn's disease in the Spanish population. Eur J Hum Genet, 2006, 14(2):222-226.

[10] Palmieri O, Latiano A, Valvano R, et al. Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated with both Crohn's disease and ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(4):497-506.

[11] Torok HP, Glas J, Tonenchi L, et al. Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. Gut, 2005, 54(10):1421-1427.

[12] Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. Gastroenterology, 2005, 129(6):1845-1853.

[13] Waller S, Tremelling M, Bredin F, et al. Evidence for association of OCTN genes and IBD5 with ulcerative colitis. Gut, 2006, 55(6):809-814.

[14] Ferraris A, Torres B, Knafelz D, et al. Relationship between CARD15, SLC22A4/5, and DLG5 polymorphisms and early-onset inflammatory bowel diseases: an Italian multicentric study. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(5):355-361.

[15] Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, et al. Role of CARD15, DLG5 and OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol, 2007, 13(8):1221-1229.

[16] Leung E, Hong J, Fraser AG, et al. Polymorphisms in the organic cation transporter genes SLC22A4 and SLC22A5 and Crohn's disease in a New Zealand Caucasian cohort. Immunol Cell Biol, 2006, 84(2):233-236.

[17] Bene J, Maqyari L, Talián G, et al. Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol, 2006, 12(34):5550-5553.

[18] Tosa M, Negoro K, Kinouchi Y, et al. Lack of association between IBD5 and Crohn's disease in Japanese patients demonstrates population-specific differences in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(1):48-53.

[19] Torkvist L, Noble CL, Lordal M, et al. Contribution of the IBD5 locus to Crohn's disease in the Swedish population. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(2):200-206.

[20] de Ridder L, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn's disease than in adult-onset Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(9):1083-1092.

[21] Tomer G, Wetzler G, Keddache M, et al. Polymorphisms in the IBD5 locus are associated with Crohn disease in pediatric Ashkenazi Jewish patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(5):531-537.

[22] Gaj P, Habior A, Mikula M, et al. Lack of evidence for association of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis with risk alleles for Crohn's disease in Polish patients. BMC Med Genet, 2008, 9:81.

[23] Magyari L, Bene J, Komlósi K, et al. Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C combination defined TC haplotype in Hungarian ulcerative colitis patients. Pathol Oncol Res, 2007, 13(1):53-56.

[24] Lakner L, Csöngei V, Maqyari L, et al. Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases. Orv Hetil, 2009, 150(29):1375-1380.

[25] Lakner L, Csöngei V, Sarlómi L, et al. IGR2096a_1 T and IGR2198a_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(5):503-507.

[26] Li M, Gao X, Guo CC, et al. OCTN and CARD15 gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2008, 14(31):4923-4927.

[27] Lu ZJ, Zheng P. Development of relationship between carnitine/organic cation transporter gene polymorphism and Crohn's disease. Chin J Gastroenterol, 2008, 13(1):61-63. (in Chinese) 卢占军, 郑萍. 肉毒碱/有机阳离子转运体基因多态性与克罗恩病相关性的研究进展. 胃肠病学杂志, 2008, 13(1):61-63.

[28] Hume GE, Fowler EV, Doecke J, et al. Novel NOD2 haplotype strengthens the association between TLR4 Asp299Gly and Crohn's disease in an Australian population. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(5):585-590.

(收稿日期:2012-11-06)

(本文编辑:张林东)