

· 特约文稿 ·

# 炎症性肠病基因学研究进展和应用价值\*

刘占举<sup>#</sup> 方蕾蕾

同济大学附属第十人民医院消化内科(200072)

**摘要** 炎症性肠病( IBD) 是发生于胃肠道的不明原因慢性非特异性炎症性疾病, 其发生可能与肠黏膜免疫应答异常、肠道微生物、肠黏膜屏障损伤、遗传易感性以及环境等因素有关。近年来, IBD 基因学研究取得巨大进展, 并对临床转化和应用有重要帮助, 尤其是能解释疾病发生原因和发病部位、判断疾病行为、预测药物治疗方案的有效性, 从而服务于临床诊断和治疗。本文总结既往 IBD 基因学研究成果和新进展, 客观阐述基因学研究在 IBD 疾病管理中的潜在应用价值。

**关键词** 炎症性肠病; 疾病遗传易感性; 易感基因; 临床应用

**Genetic Study of Inflammatory Bowel Disease and its Clinical Application** LIU Zhanju, FANG Leilei. Department of Gastroenterology, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai (200072)

**Abstract** Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic and chronic non-specific inflammatory disease of gastrointestinal tract. Abnormal immune response in intestinal mucosa toward commensal microbiota together with intestinal mucosal barrier defects, genetic and environmental factors might be associated with the pathogenesis of human IBD. In recent years, great progress has been made in genetic study of IBD, providing important help for clinical translation and application. Genetic analysis will help us to explain the etiology and lesional areas of IBD, predict the disease behaviors and effectiveness of treatment, thereby benefits the clinical diagnosis and treatment of the disease. This review summarizes the latest achievements and new progresses in genetic study and clarifies the potential value of genetic study in management of IBD.

**Key words** Inflammatory Bowel Disease; Genetic Predisposition to Disease; Susceptibility Genes; Clinical Application

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是发生于胃肠道的不明原因慢性非特异性炎症性疾病。目前对 IBD 的发病原因和病理生理学机制仍未完全明确, 多数学者认为其发生可能与肠黏膜组织内固有免疫和获得性免疫应答异常、肠道微生物、肠黏膜屏障损伤、遗传易感性以及环境等因素有关<sup>[1-3]</sup>。近年来, 我国 IBD 患病人数呈明显上升趋势。IBD 病程长、易复发, 且有严重的肠道致残性, 给患者家庭和社会带来沉重的经济和医疗负担。过去十余年间, IBD 基因学研究取得巨大进展, 并对临床转化和应

用有重要帮助。本文对 IBD 基因学研究成果和新进展及其在 IBD 疾病管理中的潜在应用价值作以下概述。

## 一、基因学研究在 IBD 发病机制研究中的作用

IBD 发病机制的研究对于临床诊断和治疗具有重要意义, 但因其病理生理学机制复杂, 综合了肠黏膜免疫系统调节、肠道微生物、肠黏膜屏障功能、遗传易感性等多种因素, 使临床治疗面临严峻的挑战。目前临床上 IBD 的治疗策略有限, 且存在很大的个体差异。

近年研究显示, IBD 基因学研究可用于解释疾病发生原因和发病部位、判断疾病行为、预测药物治疗方案的有效性, 从而服务于临床诊断和治疗, 以及对患者实施个体化疾病管理。无论是对于极早期 IBD(very early onset IBD, VEO-IBD) 患儿还是

成人患者的临床诊断和治疗,基因学研究均有极其重要的意义。

根据不完全调查研究,东、西方人种在 IBD 基因学方面存在很大差异。早期对西方人群的大规模全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现近 200 个 IBD 易感位点<sup>[4]</sup>。之后韩国、日本、印度的研究团队陆续开展区域性 GWAS<sup>[5-6]</sup>,并报道了主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 功能区之外的易感位点,如 13q12、FCGR2A、SLC26A3 等<sup>[6]</sup>。近年来,国外多中心队列研究新发现了一系列与 IBD 发病密切相关的易感基因突变位点,对 IBD 发病机制研究起到了巨大的推动作用。

## 二、欧洲人群的 IBD 易感基因

欧美人群的 IBD 相关基因除已发现的 NOD2、IL-23R、ATG16L1、IL-10R、IL-10、XIAP 等以外,近年研究报道了更多新的参与细胞自噬、免疫调节、肠黏膜屏障等功能的 IBD 相关位点,总数已达 200 个<sup>[7]</sup>。细胞自噬是一个吞噬自身胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,以降解包裹内容物的过程,可实现细胞自身的代谢需要和某些细胞器的更新。因此,自噬在 IBD 中起重要的病理生理学作用。研究发现,ATG16L1、IRGM 作为 CD 易感基因,可通过调节细胞自噬促进疾病进展。一种半胱氨酸蛋白酶 ATG4B 可加强肠黏膜炎症过程中的自噬作用,在 CD 病理生理学过程中亦扮演重要角色。此外,作为 IBD 疾病发展中的重要保护因素之一,肠黏膜屏障可由 LAMB1、HNF4a16 基因调节以加强肠上皮细胞修复功能,阻止肠上皮细胞的进一步破坏,维护黏膜屏障功能的完整性。近年研究发现,一种新的 IBD 易感基因 OSMR 可与上述两种基因协同,促进肠黏膜屏障功能的修复,在炎症过程中发挥重要保护作用<sup>[8]</sup>。新近发现的 IBD 易感基因 C1orf106 可通过 SCF (SKP1-CUL1-F-box) 复合物降低细胞附着蛋白-1 表达,限制 AFR6 激活,从而增强肠上皮细胞黏附连接的稳定性,其多态性与 UC 发病风险密切相关<sup>[9]</sup>。

肠黏膜组织内 CD4<sup>+</sup> T 细胞介导的免疫应答参与了 IBD 的病理生理过程,不同亚群的辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 发挥至关重要的免疫应答效应。近年

研究发现,Th17 细胞在肠黏膜炎症过程中起重要的免疫调节作用。既往研究报道 IL-23R 是调节 Th17 型免疫应答的关键基因。之后研究新发现的一些易感基因如 LY75、CD28、CCL20、NFKBIZ、AHR、NFATC1 等,在 T 细胞受体 (TCR) 绑定、共刺激、白细胞介素-2 (IL-2) 信号通路等环节参与调节 T 细胞激活<sup>[8]</sup>。然而,上述易感基因均常见于欧美人群,东亚人群则有很多与之不同的 IBD 相关基因。

## 三、亚非人群的 IBD 易感基因

针对亚洲人群的 IBD 相关基因研究中,日本、韩国的研究团队分别通过小范围 GWAS 报道了有别于欧美人群的易感基因。早在 2005 年,日本研究者即发现 TNFSF15 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 为 CD 易感位点<sup>[10]</sup>。该研究收集 484 例日本 CD 患者的外周血样本,分析了近 80 000 个 SNP 位点,并与欧美人群进行比较,发现 TNFSF15 基因特定位点的某一碱基组合为亚洲 CD 患者所特有,即 tnfsf15\_26, 31, 35, 36, 41 位点,组合为 GACGA。TNFSF15 基因编码肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族成员 15,或可直观理解为血管内皮细胞生长抑制剂,是一种表达于血管内皮细胞的类似于 TNF 的因子,可诱导肠黏膜内 TNF 配体相关分子 1A (TL1A) 表达。CD 患者肠黏膜固有层巨噬细胞通过 TNFSF15 表达 TL1A,促进 Th1、Th17 细胞免疫应答。研究结果提示 TL1A 有潜力作为 IBD 临床靶向治疗的靶点。韩国的研究团队收集 1 505 例 IBD 患者和 4 041 名健康志愿者,通过 GWAS 确定了 9 个 IBD 易感位点,其中包括既往已确认的 TNFSF15-TNFSF8、MHC、TBC1D1-KLF3、STAT3-STAT5B-STAT5A、TNFRSF6B、SMNDC1-DUSP5、GPR35 基因,以及新发现 2 个重要易感位点:靠近染色体 1q21 PYGO2-SHC1 区域的 rs3766920 和位于染色体 16q23 CDYL2 区域的 rs16953946<sup>[11]</sup>。但尚未针对这些变异位点的具体作用作进一步研究。新近针对非洲裔美国人群的 GWAS 发现的 IBD 相关基因有 TBCK、NFKBIZ、CCR6、NOTCH2、CCDC69 等;与 CD 相关的是 TBCK 和 CCR6,与 UC 相关的是 NFKBIZ<sup>[12]</sup>。

## 四、基因学研究在 IBD 疾病管理中的应用价值

尽管不同地域、不同人种的 IBD 相关基因已陆续报道,但在众多易感基因中,哪些能提示疾病风

险、哪些能预测治疗效果、哪些能作为治疗靶点,目前仍不清楚。一项涵盖欧洲、北美和澳大利亚共 16 个国家 49 个中心 34 819 例 IBD 患者的基因学研究着重分析了已报道的 IBD 相关基因与疾病行为的关系,发现较之 CD 和 UC 这两种疾病定义,基因学层面更为支持回肠型 CD、结肠型 CD 和 UC 这三组疾病分类<sup>[13]</sup>。另有研究<sup>[14]</sup>提示,成人 CD 患者的结肠组织基因谱可分为类似正常结肠基因谱和回肠特异性基因谱两种类型,而儿童 CD 患者的回肠组织基因谱同样可分为回肠型和结肠型。上述基因谱的差异进一步强化了不同疾病亚型在免疫反应、细胞代谢等方面的差异,并在很大程度上反映了疾病行为变化。

在预测疾病风险方面,基因学研究也有重要临床价值。新近瑞士的 IBD 队列研究团队对吸烟相关 SNP 位点的研究<sup>[15]</sup>纳入 1 434 例 IBD 患者(包括 CD 821 例,UC 613 例),构建了由与吸烟量和行为密切相关的 6 个 SNP 位点(rs588765、rs1051730、rs1329650、rs4105144、rs6474412、rs3733829)组成的风险评估模型,评估其对手术风险、瘘管发生、CD 病变部位、UC 病变范围等的预测价值,发现吸烟 CD 患者得分越高,后期需手术治疗的概率越大,提示基因学分析可用于预测 CD 患者的手术风险。另有研究<sup>[16]</sup>通过全外显子测序分析检测儿童 IBD 患者 NADPH 氧化酶相关基因(CYBA、CYBB、NCF1、NCF2、NCF4、RAC1、RAC2)突变情况,发现存在上述基因突变的儿童 CD 患者合并肛周病变和肠道狭窄的概率增加 3 倍,需接受外科手术治疗的概率亦明显增加。外周血中性粒细胞可产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)参与调节糖代谢和抗菌反应。在产生 ROS 水平下降的儿童 CD 患者中,上述基因突变率明显增高,提示 NADPH 氧化酶相关基因突变与疾病转归和中性粒细胞功能有密切联系。

然而,很多疾病易感基因并非独立存在,而是与包括 IBD 在内的多种疾病相关。最新研究<sup>[17]</sup>发现,与 CD 发病风险密切相关的 LRRK2 基因 N2081D 等位基因恰好位于 G2019S 基因的激酶结构域中,而 G2019S 是参与家族性或散发性帕金森病发病的主要突变基因之一。还有研究<sup>[18]</sup>发现原发性免疫缺陷病 2 型 X 连锁淋巴细胞增生性疾病

相关突变基因 XIAP 的三个变异体(S123N、R233Q、P257A)与 CD 易感基因 NOD2 信号通路激活受损有关,与 CD 发病有密切联系。

此外,机体内的基因并非一成不变,在疾病发生过程中,用药以及环境、饮食习惯等因素均可引起基因学动态改变,甚至模糊化基因在疾病发生、发展中的作用。有研究<sup>[19]</sup>从微生物学角度进行分析,发现无任何基因学联系的个体,当所处外界环境相似时,其肠道微生物学存在很多共性,由此提示可通过微生物学分类研究结合个体基因学背景指导 IBD 疾病管理。另有研究<sup>[20]</sup>收集使用甲氨蝶呤超过 3 个月的 IBD 患者的精液,发现长期甲氨蝶呤治疗可通过氧化应激途径损伤精子,影响其 DNA 完整性,这一发现对及时评估药物不良反应具有重要价值。

#### 五、结语与展望

分享当前已报道的基因组学数据,深入探究基因学在 IBD 中的作用,对于未来相关研究结果用于精准评估疾病危险因素、预测疾病治疗效果具有重要意义,尤其是有助于个体发病差异的解释、疾病的精准分型、药物的遴选和精准治疗、及时预测药物应答、探索治疗失败和不良反应的原因、药物疗效评估以及及时掌控疾病转归和复发等。我国 IBD 基因学研究任重而道远,需要科研工作者与临床医师通力合作、深入探索,为 IBD 的临床诊断和治疗提供有力的支撑服务。

#### 参考文献

- 1 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 573-621.
- 2 Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome[J]. *Gut*, 2013, 62 (10): 1505-1510.
- 3 Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 127-148.
- 4 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2012, 491

- (7422): 119-124.
- 5 Yang SK, Hong M, Zhao W, et al. Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations [J]. *Gut*, 2014, 63 (1): 80-87.
  - 6 Asano K, Matsushita T, Umeno J, et al. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (12): 1325-1329.
  - 7 Huang H, Fang M, Jostins L, et al; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution [J]. *Nature*, 2017, 547 (7662): 173-178.
  - 8 Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (9): 979-986.
  - 9 Mohanan V, Nakata T, Desch AN, et al. C1orf106 is a colitis risk gene that regulates stability of epithelial adherens junctions [J]. *Science*, 2018, 359 (6380): 1161-1166.
  - 10 Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (22): 3499-3506.
  - 11 Yang SK, Hong M, Oh H, et al. Identification of Loci at 1q21 and 16q23 That Affect Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in Koreans [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151 (6): 1096-1099. e4.
  - 12 Brant SR, Okou DT, Simpson CL, et al. Genome-Wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans With Inflammatory Bowel Disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (1): 206-217. e2.
  - 13 Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10014): 156-167.
  - 14 Weiser M, Simon JM, Kochar B, et al. Molecular classification of Crohn's disease reveals two clinically relevant subtypes [J]. *Gut*, 2018, 67 (1): 36-42.
  - 15 Lang BM, Biedermann L, van Haaften WT, et al; Swiss IBD Cohort Study Group. Genetic polymorphisms associated with smoking behaviour predict the risk of surgery in patients with Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (1): 55-66.
  - 16 Denson LA, Jurickova I, Karns R, et al. Clinical and Genomic Correlates of Neutrophil Reactive Oxygen Species Production in Pediatric Patients With Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (8): 2097-2110.
  - 17 Hui KY, Fernandez-Hernandez H, Hu J, et al. Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (423). pii: eaai7795.
  - 18 Amininejad L, Charleatoux B, Theatre E, et al; International IBD Genetics Consortium. Analysis of Genes Associated With Monogenic Primary Immunodeficiency Identifies Rare Variants in XIAP in Patients With Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (8): 2165-2177.
  - 19 Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota [J]. *Nature*, 2018, 555 (7695): 210-215.
  - 20 Ley D, Jones J, Parrish J, et al. Methotrexate Reduces DNA Integrity in Sperm From Men With Inflammatory Bowel Disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (8): 2064-2067. e3.

(2018-06-12收稿;2018-06-25 修回)