

白介素-1和肿瘤坏死因子- α 基因多态性与幽门螺杆菌相关性胃十二指肠疾病的关系

向瑜¹ 杨致邦^{1*} 陈瀑² 范贵荣¹ 郭丽媛¹ 成凤¹

(¹重庆医科大学基础医学院病原生物学教研室、神经科学研究中心、基础医学实验教学中心病原生物学与免疫学实验室, 重庆 400016; ²重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘要 为探讨汉族人群中 *IL-1* 和 *TNF- α* 基因多态性与幽门螺杆菌相关性胃十二指肠疾病之间的关系, 本文选取 *H.pylori* 阳性的 38 例慢性胃炎患者、30 例十二指肠溃疡患者和 70 例健康对照者, 采用 PCR-限制性长度片段多态方法检测该人群中 *IL-1B-511*、*TNF-A-308*、*TNF-A-857* 位点多态性和 *IL-1* 受体拮抗剂基因多态性。结果显示在慢性胃炎组中 *TNF-A-308* 各基因型的频率与对照组比较, 分布有差异, 具有统计学意义 ($\chi^2=22.614$, $P<0.001$)。在十二指肠溃疡组中 *TNF-A-857* 各基因型的频率与对照组比较, 分布有差异, 具有统计学意义 ($\chi^2=9.444$, $P=0.009$)。再经 Logistic 回归分析, 与携带 *TNF-A-308 G/G* 者比较, 携带 *TNF-A-308 A/A* 者发生慢性胃炎的危险性为 $OR=22.70$ (95% $CI: 2.51-205.40$); 与携带 *TNF-A-857 C/C* 者相比较, 携带 *TNF-A-857 T/T* 者发生十二指肠溃疡的危险性为 $OR=6.73$ (95% $CI: 1.71-26.53$)。这些结果表明 *TNF- α* 基因多态性与幽门螺杆菌相关性胃十二指肠疾病的发生相关。

关键词 胃十二指肠疾病; 基因多态性; 幽门螺杆菌; 白细胞介素-1; 肿瘤坏死因子- α

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*) 是引起人类慢性活动性胃炎、消化性溃疡的重要致病因素, 是世界上感染率极高的一种病原菌^[1], 但大多数感染者一般不发展成为消化性溃疡和胃癌。大量研究表明此现象与感染菌株的型别、宿主基因型的差异和暴露的环境因素有关。近年来的研究表明, 宿主遗传因素可能对此起决定性作用^[2]。*H.pylori* 感染后, 浸润到胃黏膜上的中性粒细胞、单核细胞产生 *IL-1*、*TNF- α* 等炎症细胞因子, 这是造成胃黏膜损伤的重要因素。在人群中, *IL-1*、*TNF- α* 等的基因存在多态性, 其表达的差异影响 *H.pylori* 感染后的转归。

IL-1 的编码基因位于人 2 号染色体的 430 kb 区域内, 含有三个相关联的基因, 即 *IL-1A*、*IL-1B*、*IL-1RN*, 它们分别编码细胞因子 *IL-1 α* 、*IL-1 β* 、*IL-1ra*。*IL-1B* 基因在启动子区 -511 位点存在多态性, 其表现为 *C/T* 的替换。*IL-1RN* 基因的第 2 号内含子存在串联重复序列可变数目 (variable number of tandem repeat, VNTR), 其重复序列长约 86 bp, 含有 3 个蛋白质结合位点, 在人群中不同个体出现的次数以 2~6 次不等^[3]。理论上五种等位基因: 等位基因 1=410 bp (4 个重复), 等位基因 2=240 bp (2 个重复),

等位基因 3=500 bp (5 个重复), 等位基因 4=325 bp (3 个重复), 等位基因 5=595 bp (6 个重复)。*TNF- α* 的编码基因位于人 6 号染色体, 在启动子区 -308、-857 位点存在基因多态性, 由 *G/A*、*C/T* 的替换引起^[2]。

本研究的目的是从宿主的角度探讨 *H.pylori* 感染后 *IL-1* 和 *TNF- α* 基因多态性与幽门螺杆菌相关性胃十二指肠疾病发生的关系, 为防治 *H.pylori* 感染性疾病提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

选取重庆医科大学附属第一医院健康体检者中的 *H.pylori* 感染者作为健康对照组, 选取消化内科住院患者中胃十二指肠疾病伴 *H.pylori* 感染者作为疾病组。用问卷调查和病历记录方法收集所有研究对象的相关临床资料, 与受检者签署知情同意书, 并征得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会同意。疾病组: 68 例, 其中慢性胃炎 (慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎) 38 例, 十二指肠溃疡 30 例; 男性 37 例

(54.4%), 女性 31 例(45.6%), 年龄 16~78 岁, 平均年龄(50.4±15.6)岁, 所有患者通过胃镜和组织病理学检查确诊。健康对照组: 70 例, 其中男性 42 例(60.0%), 女性 28 例(40.0%), 年龄 20~62 岁, 平均年龄(35.0±8.9)岁, 均无胃十二指肠疾病病史。两组研究对象均为汉族, 且无血缘关系。

胃幽门螺杆菌抗体检测试剂盒购自上海天呈科技有限公司, 快速检测试纸购自广州贝思奇诊断试剂有限公司。*IL-1B-511*、*TNF-A-308*、*TNF-A-857*、*IL-1RN* 基因的引物由上海英骏生物技术有限公司合成。Premix Taq、DNA 片段长度标准 DL2000、Φx174-*Hinc* II digest DNA 及 20 bp DNA Ladder 和限制性内切酶 *Ava* I、*Nco* I、*Hinc* II 均购自大连宝生物公司。其余试剂均为分析纯售品。

1.2 *H.pylori* 感染的检测

血清 *H.pylori* 抗体采用金标免疫斑点法, 快速检测试纸为尿素酶试纸片法, 均严格按照说明书操作, 以上述两项均为阳性者判为 *H.pylori* 感染。

1.3 细胞因子基因多态性检测

1.3.1 模板 DNA 的制备 采集所有研究对象静脉血 2 ml, 用 EDTA-K₂ 抗凝, 参照改良碘化钠法^[4], 提取白细胞基因组 DNA, -20 °C 保存。

1.3.2 引物的设计 根据文献^[5-8], 设计检测 *IL-1B-511*、*TNF-A-308*、*TNF-A-857* 和 *IL-1RN* 第 2 号内含子中可变数串联重复序列多态性的引物, 引物序列见表 1。

1.3.3 PCR 反应条件 PCR 反应体系包括 10 μl Premix Taq (dNTP、Taq DNA 聚合酶、Mg²⁺), 4 μl

Table 1 Sequence of primers

Gene	Primer sequence 5'-3'
<i>IL-1B-511</i>	TGGCATTGATCTGGTTCATC GTTTAGGAATCTTCCCACTT
<i>IL-1RN</i>	CTCAGCAACTCCTAT TCCTGGTCTGCAGGTAA
<i>TNF-A-308</i>	AGGCAATAGGTTTGAGGGCCAT TCCTCCCTGCTCCGATTCCG
<i>TNF-A-857</i>	AAGTCGAGTATGGGGACCCCCCGTTAA CCCCAGTGTGTGGCCATATCTTCTT

Table 2 PCR conditions for detection of gene polymorphisms

Gene	Initial denaturation	Denaturation	Annealing	Extension	Cycle number
<i>IL-1B-511</i>	94 °C 5 min	94 °C 1 min	55 °C 1 min	72 °C 1 min	35 cycles
<i>IL-1RN</i>	95 °C 5 min	95 °C 1 min	55 °C 1 min	72 °C 2 min	35 cycles
<i>TNF-A-308</i>	94 °C 5 min	94 °C 1 min	58 °C 1 min	72 °C 1 min	35 cycles
<i>TNF-A-857</i>	95 °C 10 min	95 °C 1 min	58 °C 1 min	72 °C 1 min	38 cycles

模板 DNA, 引物各 5 pmol, 加去离子水补齐体积至 20 μl。各检测基因的 PCR 条件见表 2。

1.3.4 酶切产物的检测及分析 PCR 扩增产物由限制性内切酶于 37 °C 水浴箱进行酶切, 酶切产物于 3% 琼脂糖凝胶电泳分离, Goldview 染色后凝胶成像仪观察并分析 DNA 条带。

1.4 统计学处理

用频数计数法计算各基因型及等位基因频率, 然后经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验。用 χ^2 检验比较各基因型频率在各疾病组与对照组之间的差异, $P < 0.05$ 有统计学意义。以优势比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示各基因型发生 *H.pylori* 相关性胃十二指肠疾病的危险性。Logistic 回归计算 OR 值。所有统计检验均为双侧概率检验。统计分析采用 SPSS 11.5 统计软件。

2 结果

2.1 PCR 扩增产物

经 3% 琼脂糖凝胶电泳后观察到 *IL-1B-511*、*TNF-A-308*、*TNF-A-857* PCR 扩增产物的 DNA 条带分别为 304 bp、107 bp、133 bp, 见图 1。经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳后可观察到 *IL-1RN* PCR 扩增产物的三种等位基因: 等位基因 1=410 bp (4 个重复), 等位基因 2=240 bp (2 个重复), 等位基因 4=325 bp (3 个重复), 见图 2。

2.2 基因多态性检测结果

IL-1B-511 PCR 产物经限制性内切酶 *Ava* I 酶切后电泳分型, 其基因型为: *C/C* 型 190 bp 和 114 bp, *C/T* 型 304 bp、190 bp 和 114 bp, *T/T* 型 304 bp, 见图 3; *TNF-A-308* 经限制性内切酶 *Nco* I 酶切后电泳分型, 其基因型为: *A/A* 型 107 bp, *G/G* 型 87 bp, *G/A* 型 107 bp 和 87 bp; *TNF-A-857* 经限制性内切酶 *Hinc* II 酶切后电泳分型, 其基因型为: *C/C* 型 108 bp, *C/T* 型 108 bp 和 133 bp, *T/T* 型 133 bp, 见图 4。

2.3 统计学分析结果

2.3.1 各基因型分布频率 研究对象经 χ^2 检验表明 13 种基因型及等位基因频率符合 Hardy-Weinberg

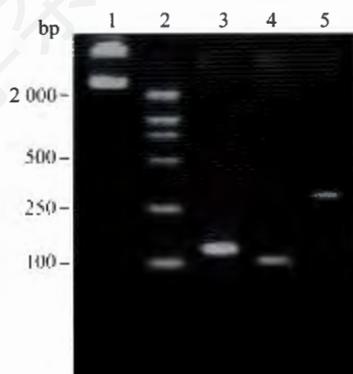


Fig.1 *IL-1B-511*, *TNF-A-308* and *TNF-A-857* PCR product

1: genomic DNA; 2: marker (DL2000); 3: *TNF-A-857* PCR product; 4: *TNF-A-308* PCR product; 5: *IL-1B-511* PCR product.

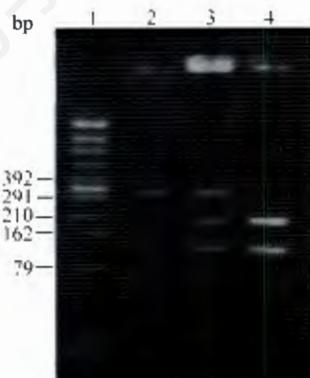


Fig.3 *IL-1B-511* polymorphism

1: marker (Φ x174-*Hinc* II digest DNA); 2: *IL-1B-511* T/T genotype; 3: *IL-1B-511* C/T genotype; 4: *IL-1B-511* C/C genotype.

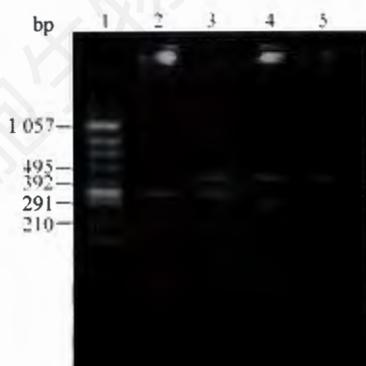


Fig.2 *IL-1RN* polymorphism

1: marker (Φ x174-*Hinc* II digest DNA); 2: *IL-1RN* 4/4 genotype; 3: *IL-1RN* 1/4 genotype; 4: *IL-1RN* 1/2 genotype; 5: *IL-1RN* 1/1 genotype.

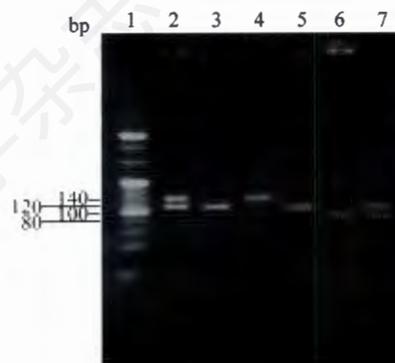


Fig.4 *TNF-A-308* and *TNF-A-857* polymorphism

1: marker (20 bp DNA ladder); 2: *TNF-A-857* C/T genotype; 3: *TNF-A-857* C/C genotype; 4: *TNF-A-857* T/T genotype; 5: *TNF-A-308* A/A genotype; 6: *TNF-A-308* G/G genotype; 7: *TNF-A-308* G/A genotype.

遗传平衡, 具有群代表性。在疾病组和对照组中 *IL-1B-511* 和 *IL-1RN* 的各基因型频率的分布在统计学上无显著意义(显著性水平 $\alpha=0.05$)。在慢性胃炎组中 *TNF-A-308* 的各基因型的频率(G/G, 50%; G/A, 32%; A/A, 18%)与对照组(G/G, 90%; G/A, 9%; A/A, 1%)比较, 分布有差异, 具有统计学意义($\chi^2=22.614$, $P<0.001$)。在十二指肠溃疡组中 *TNF-A-857* 的各基因型的频率(C/C, 44%; C/T, 33%; T/T, 23%)与对照组(C/C, 71%; C/T, 23%; T/T, 6%)比较, 分布有差异, 具有统计学意义($\chi^2=9.444$, $P=0.009$), 见表3。

2.3.2 各基因型发生胃十二指肠疾病的危险性 本研究中, 以应变量 Y 为是否患病(Y=0 表示健康对照; Y=1 表示患病, 即患慢性胃炎; Y=2 表示患病, 即患十二指肠溃疡), 以自变量 X_1 为 *IL-1B-511* 的基因型($X_1=1$ 表示 C/C 型, $X_1=2$ 表示 C/T 型, $X_1=3$ 表示 T/T

型), 自变量 X_2 为 *TNF-A-308* 的基因型($X_2=1$ 表示 A/A 型, $X_2=2$ 表示 G/A 型, $X_2=3$ 表示 G/G 型), 自变量 X_3 为 *TNF-A-857* 的基因型($X_3=1$ 表示 C/C 型, $X_3=2$ 表示 C/T 型, $X_3=3$ 表示 T/T 型), 建立 Logistic 回归模型。Logistic 回归分析 *IL-1B-511*、*TNF-A-308*、*TNF-A-857* 各基因型发生 *H.pylori* 相关的胃十二指肠疾病的危险性(表4)。

由于 *IL-1RN* 基因型分布偏态, 只能进行单因素分析, 无法进入 Logistic 回归分析。在疾病组和对照组中, 与携带 *TNF-A-308* G/G 者比较, 携带 *TNF-A-308* A/A 者发生慢性胃炎的危险性为 OR=22.70 (95% CI: 2.51-205.40); 与携带 *TNF-A-857* C/C 者比较, 携带 *TNF-A-857* T/T 者发生十二指肠溃疡的危险性为 OR=6.73 (95% CI: 1.71-26.53)。

Table 3 Genotype and allele frequencies of the *IL-1B*, *IL-1RN* and *TNF-A* in chronic gastritis patients, duodenal ulcer patients and healthy controls

Genotype	Healthy controls n=70	Chronic gastritis n=38	Duodenal ulcer n=30
<i>IL-1B-511</i>			
C/C	18 (0.26)	6 (0.16)	7 (0.23)
C/T	27 (0.38)	12 (0.31)	10 (0.33)
T/T	25 (0.36)	20 (0.53)	13 (0.43)
Alleles			
C	63 (0.45)	24 (0.32)	24 (0.40)
T	77 (0.55)	52 (0.68)	36 (0.60)
<i>TNF-A-308</i>			
G/G	63 (0.90)	19 (0.50)	22 (0.73)
G/A	6 (0.09)	12 (0.32)	6 (0.20)
A/A	1 (0.01)	7 (0.18)	2 (0.07)
Alleles			
G	132 (0.94)	50 (0.66)	50 (0.83)
A	8 (0.06)	26 (0.34)	10 (0.17)
<i>TNF-A-857</i>			
C/C	50 (0.71)	22 (0.58)	13 (0.43)
C/T	16 (0.23)	11 (0.29)	10 (0.33)
T/T	4 (0.06)	5 (0.13)	7 (0.23)
Alleles			
C	116 (0.83)	55 (0.72)	36 (0.60)
T	24 (0.17)	21 (0.28)	24 (0.40)
<i>IL-1RN</i>			
1/1	68 (0.98)	37 (0.97)	29 (0.97)
1/2	0	0	1 (0.03)
1/4	1 (0.01)	1 (0.03)	0
4/4	1 (0.01)	0	0
Alleles			
1	137 (0.98)	75 (0.99)	59 (0.98)
2	0	0	1 (0.02)
4	3 (0.02)	1 (0.01)	0

Table 4 Risks of polymorphisms of pro-inflammatory cytokines for the development of chronic gastritis and duodenal ulcer among gastroduodenal diseases patients and healthy controls

Genotype	Risk for chronic gastritis OR (95% CI)	Risk for duodenal ulcer OR (95% CI)
<i>IL-1B-511</i>		
T/T	1.00	1.00
C/C	0.53 (0.15-1.85)	0.93 (0.26-3.32)
C/T	0.52 (0.18-1.50)	1.08 (0.37-3.16)
<i>TNF-A-308</i>		
G/G	1.00	1.00
A/A	22.70 (2.51-205.40)*	8.86 (0.74-106.82)
G/A	7.48 (2.32-23.95)	2.13 (0.56-8.13)
<i>TNF-A-857</i>		
C/C	1.00	1.00
C/T	1.01 (0.34-3.01)	2.40 (0.89-6.52)
T/T	2.40 (0.47-12.12)	6.73 (1.71-26.53)*

*P=0.005, #P=0.006.

3 讨论

*H.pylori*能诱导胃黏膜的炎症细胞产生多种细胞因子,加重胃十二指肠的炎症反应,导致黏膜的损伤与胃酸分泌的异常。在*H.pylori*感染导致胃十二指肠疾病发生的过程中,宿主的遗传因素也发挥了十分重要的作用。宿主的生理特征,包括基因多态性及HLA基因型、血型、胃酸等可影响*H.pylori*相关性胃十二指肠疾病的易感性。基因的多态性可表现为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP),即在基因组DNA分子的特定位置出现单核苷酸的置换,其是疾病易感基因的主要表现,因此寻找SNP是发现疾病易感基因的重要途径。近年来,细胞因子基因多态性对*H.pylori*感染转归的影响已成为研究的热点之一。*IL-1*、*TNF-α*是参与炎症反应的重要的细胞因子,能抑制胃酸分泌,利于*H.pylori*在胃内定植,从而导致胃十二指肠疾病的发生。*IL-1*、*TNF-α*基因多态性与*H.pylori*相关性胃十二指肠疾病的关系尚未完全明确。

2001年美国的消化疾病周会议上有多篇摘要证实了特异性的*IL-1*基因多态性与*H.pylori*感染后的胃粘膜萎缩、胃癌相关。Hwang等^[9]的研究表明不同*IL-1B*及*IL-1RN*基因型患者的胃炎的严重程度和类型可不相同。Garcia-Gonzalez等^[10]的研究表明西班牙高加索人群同时携带*IL-1B+3954C*、*IL-1B-511C*、*IL-1B-31T*和*IL-1RN 2/2*基因型者患十二指肠溃疡的危险性增加。Hsu等^[11]的研究表明*H.pylori*感染和携带*IL-1RN 2/2*基因型者决定了十二指肠溃疡的易感性。而Lee^[12]等的研究显示*IL-1B*和*IL-1RN*的基因多态性均与十二指肠溃疡发生无关。本研究中*IL-1B-511*和*IL-1RN*的各基因型频率在疾病组和对照组中分布差异无统计学意义; Logistic回归分析证明*IL-1B-511*和*IL-1RN*与*H.pylori*相关性胃十二指肠疾病的发生不相关。刘兴等^[13]报道*IL-1RN*基因多态性在中国人和西欧及非洲的白人中的分布存在着明显的差异,在中国人群中*IL-1RN 1/1*基因型的发生频率高于西欧国家及非洲的白人,而*IL-1RN 2/2*基因型频率明显要低。在本研究中*IL-1RN 2/2*基因型未出现,提示*IL-1RN*与*H.pylori*相关性胃十二指肠疾病的发生不相关。而本研究与某些研究结果之间的差异可能是由于地域、人种的遗传背景等因素的不同造成的。

*TNF-α*基因编码区的变异会影响*TNF-α*的活性,造成*TNF-α*等位基因或者基因型与*H.pylori*相关

性胃十二指肠疾病易感性相关。在日本 *H.pylori* 感染者中发现, 基因型为 *TNF-A-857 C/C* 和 *1031 C/C* 的群体血清学检测 *H.pylori* 阳性率最低, 而 *TNF-A-857 T/T* 和 *TNF-B-1031 T/T* 基因型者血清 *H.pylori* 阳性率最高^[14]。Yea 等^[15]在韩国胃疾病患者中发现, *TNF-A-308A* 与 *H.pylori cagA* 亚型感染阳性密切相关。Kunstmann 等^[16]发现在 *H.pylori* 感染的女性个体中 *TNF-A-308 G/G* 基因型是患十二指肠溃疡的一个危险因素。本研究 and 西方研究结果之间的差异可能是由于不同个体的遗传背景不同。Zambon 等^[17]在研究 *H.pylori* 感染性疾病与细胞因子基因多态性之间关系时发现, 十二指肠溃疡患者常见于 *TNF-A-857 T/T* 基因型, 且此基因型与胃癌也具有相关性。在本研究中, 与携带 *TNF-A-308 G/G* 者比较, 携带 *TNF-A-308 A/A* 者发生慢性胃炎的危险性为 $OR=22.70$ ($95\%CI:2.51-205.40$), 其等位基因频率在慢性胃炎组中有显著性的增加, 可能该基因表达的 *TNF- α* 活性增高, 加重了胃黏膜的炎症反应, 提示 *TNF-A-308 A/A* 可能是慢性胃炎的易感基因。同时我们还观察到, 携带 *TNF-A-857 T/T* 者发生十二指肠溃疡的危险性 $OR=6.73$ ($95\%CI:1.71-26.53$), 与携带 *TNF-A-857 C/C* 者比较, 其等位基因频率在十二指肠溃疡组中有显著性的增加, 同样是因为 *TNF- α* 活性增高, 导致炎性细胞对胃黏膜的浸润, 促使十二指肠球部溃疡的形成, 也提示 *TNF-A-857 T/T* 可能是十二指肠溃疡的易感基因, Zambon 的研究也证实了这一点。

上述结果表明, *IL-1B* 和 *IL-1RN* 基因多态性与 *H.pylori* 相关的胃十二指肠疾病的易感性不相关, 而 *TNF- α* 基因多态性与 *H.pylori* 相关性胃十二指肠疾病的发生相关。*TNF-A-308 A/A* 可作为慢性胃炎发生的危险因素, *TNF-A-857 T/T* 可作为十二指肠溃疡发生的危险因素。

参考文献(References)

- [1] 杨桂彬, 胡伏莲, 郭 飞。幽门螺杆菌毒素及其与临床疾病的关系和检测方法。见: 胡伏莲, 周殿元主编。《幽门螺杆菌感染的基础与临床》, 北京: 中国科学技术出版社, 2002, 97-105
- [2] Hamajima N. Persistent *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphisms of the host, *Nagoya J Med Sci*, 2003, 66 (3-4): 103-117
- [3] Perez-Perez GI, Garza-Gonzalez E, Portal C, et al. Role of cytokine polymorphisms in the risk of distal gastric cancer development, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14 (8): 1869-1873
- [4] 李 艳, 黄宪章, 张平安, 等。雌激素受体基因多态性与急性心肌梗死的关系的研究, *中华医学杂志*, 2001, 81(7): 389-391
- [5] Li C, Xie HH, Xie W, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population, *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(2): 234-249
- [6] 徐 朴, 李 艳, 张平安。中国湖北地区 *IL-1RN* 内含子 2 基因多态性分布的研究, *微循环学杂志*, 2003, 13(3): 27-29
- [7] Li C, Xia B, Yang Y, et al. *TNF* gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in Chinese population, *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(2): 290-294
- [8] Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β on development of peptic ulcer and gastric cancer, *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 51-59
- [9] Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al. Effect of interleukin1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin1 β production in *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology*, 2002, 123(6): 1793-1803
- [10] Garcia-González MA, Lanás A, Savelkoul PH, et al. Association of interleukin1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease, *Clin Exp Immunol*, 2003, 134 (3): 525-531
- [11] Hsu PI, Li CN, Tseng HH, et al. The interleukin-1 RN polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer, *Helicobacter*, 2004, 9(6): 605-613
- [12] Lee SG, Kim B, Choi W, et al. Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (*IL-1B-31C/+* and *IL-1RN *2/*2*) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population, *Cytokine*, 2003, 21(4): 167-171
- [13] 刘 兴, 冯 凯, 蒋建新, 等。中国重庆地区汉族群体白介素-1受体拮抗剂基因多态性分布的初步观察, *第三军医大学学报*, 2002, 24(2): 200-201
- [14] Hamajima N, Shibata A, Katsuda N, et al. Subjects with *TNF-A-857TT* and *-1031TT* genotypes showed the highest *Helicobacter pylori* seropositive rate compared with those with other genotypes, *Gastric Cancer*, 2003, 6(4): 230-236
- [15] Yea SS, Yang YI, Jang WH, et al. Association between *TNF-alpha* promoter polymorphism and *Helicobacter pylori cagA* subtype infection, *J Clin Pathol*, 2001, 54(9): 703-706
- [16] Kunstmann E, Epplen C, Elitok E, et al. *Helicobacter pylori* infection and polymorphisms in the tumor necrosis factor region, *Electrophoresis*, 1999, 20(8): 1756-1761
- [17] Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome, *Cytokine*, 2005, 29(4): 141-152

Association between Polymorphisms of *IL-1* and *TNF- α* Genes and *H.pylori*-associated Gastroduodenal Diseases

Yu Xiang¹, Zhi-Bang Yang^{1*}, Pu Chen², Gui-Rong Fan¹, Li-Yuan Guo¹, Feng Cheng¹

¹Department of Pathogen Biology, Institute of Neuroscience, Experimental Teaching Center of Basic Medical Sciences, The College of Basic Medical Sciences, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China;

²Medical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract To discuss the polymorphisms of *IL-1* and *TNF- α* genes and their association with *H.pylori*-associated gastroduodenal diseases in Han people in Chongqing, *H.pylori*-positive 68 patients with *H.pylori*-associated gastroduodenal diseases (38 chronic gastritis, 30 duodenal ulcer) and 70 healthy controls with *H.pylori* positive were genotyped for *IL-1B-511*, *TNF-A-308*, *TNF-A-857* and *IL-1RN* gene polymorphisms by the PCR-RFLP method. The results indicated that the frequencies of *TNF-A-308* genotypes in chronic gastritis group were significantly different compared with control group ($\chi^2=22.614$, $P<0.001$), and *TNF-A-857* genotypes in duodenal ulcer group were significantly different too ($\chi^2=9.444$, $P=0.009$). Multivariate logistic regression analysis showed that the subjects carrying the *TNF-A-308 A/A* genotype were at a 22-fold elevated risk for chronic gastritis (OR=22.70, 95% CI: 2.51-205.40) compared with the subjects carrying *TNF-A-308G/G*. The subjects carrying the *TNF-A-857 T/T* genotype were at a 6-fold elevated risk for duodenal ulcer (OR=6.73, 95% CI: 1.71-26.53) compared with the subjects carrying *TNF-A-857 T/T*. The results suggest that the polymorphism of *TNF- α* gene has close association with *H.pylori*-associated gastroduodenal diseases.

Key words gastroduodenal diseases; gene polymorphisms; *Helicobacter pylori*; interleukin-1; tumor necrosis factor- α

Received: September 26, 2008

Accepted: February 27, 2009

*Corresponding author. Tel: 86-23-68485193, E-mail: dryangfm365@sina.com