

综述

克罗恩肛瘘发病机制的研究进展[▲]

张昊悦 王业皇 吴燕兰

(南京中医药大学第三附属医院南京中医院肛肠中心,江苏省南京市 210000,电子邮箱:570724720@qq.com)

【提要】 克罗恩肛瘘发病机制复杂,目前尚无统一论,已知的发病机制主要与上皮-间质转化、基质重塑酶、炎症因子、微生物群、遗传易感性等相关。本文就克罗恩肛瘘的发病机制进行综述。

【关键词】 克罗恩病;肛瘘;发病机制;上皮-间质转化;基质金属酶;肠道微生物;炎症因子;转录组学;综述

【中图分类号】 R 657.16 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)24-3193-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.24.23

2016年更新的《肛周脓肿、肛瘘和直肠阴道瘘治疗指南》^[1]指出,克罗恩肛瘘的诊断治疗具有特殊性,其炎症难以控制,肛门括约肌功能难以保留。约70%的克罗恩病患者伴有瘘管或狭窄相关的肠梗阻,且至少60%的克罗恩病患者在诊断后的20年内需要进行一次手术治疗^[2]。克罗恩病引起的瘘管主要是肛周瘘管^[3]。克罗恩病相关瘘管的发生可能与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象有关^[4]。EMT的特征表现为特异性蛋白质如E-钙粘蛋白(E-cadherin)上调、紧密连接蛋白4(Claudin-4)下调以及间充质蛋白如波形蛋白上调^[5]。本文就克罗恩肛瘘的发病机制进行综述。

1 克罗恩肛瘘的组织学特征

克罗恩肛瘘瘘管的组织学特征通常呈非特异性表现,在显微镜下可见肉芽组织、鳞状上皮排列,并且伴有细胞碎片、红细胞及急性炎症细胞。Bataille等^[5]比较了普通肛瘘与克罗恩肛瘘在电镜下的区别,结果显示克罗恩肛瘘主要表现为CD45R0⁺T细胞的集中浸润,并伴有一小部分CD68⁺巨噬细胞和密集的CD20⁺B细胞,而在普通肛瘘中可见CD68⁺巨噬细胞密集浸润,只伴有少量的CD20⁺B细胞和CD45R0⁺T淋巴细胞。Maggi等^[6]研究发现具有Th17、Th17/Th1和Th1表型的CD4⁺CD161⁺T细胞在克罗恩病肛周瘘管中累积。然而,多核异型巨细胞反应可以在任何类型的瘘管中发生。此外,肉芽肿也可以反映其他病因,如分枝杆菌感染、真菌感染、肉瘤、附近组织瘤变等^[7]。克罗恩病的肉芽肿通常具

有相对较少的巨细胞,并且没有坏死,但不能与非克罗恩肉芽肿区分。大多数克罗恩病患者确诊时,肛周样本也不具有肉芽肿组织^[8]。因此,克罗恩肛瘘瘘管的组织学特征通常呈非特异性表现。

2 EMT

EMT是分化的上皮细胞向间充质细胞转化的过程,是克罗恩肛瘘发生的特征之一^[9]。EMT可使癌细胞具有侵袭性、转移性、干细胞表型,还可能协助癌细胞逃避免疫监视^[10],因此,EMT可能参与克罗恩肛瘘的发病,并导致肠炎相关性肠癌的发生。在EMT中,细胞可以表达上皮标志物(如细胞角蛋白8和细胞角蛋白20),也可以表达间质标志物(如波形蛋白和平滑肌肌动蛋白)^[11-12]。EMT降低了粘附分子(如E-cadherin)的表达并上调转录因子,包括锌指蛋白转录因子1和锌指蛋白转录因子2。已知的EMT诱导剂包括转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 。

大约2/3的克罗恩肛瘘瘘管是非上皮化的瘘管,并被成纤维细胞样的过渡细胞所覆盖,在瘘管或周围组织中可以检测到SNAIL1和SLUG的核定位,以及TGF- β 和TNF,但E-cadherin水平降低^[13]。TGF- β 是EMT的关键介质^[6],并且可以离体诱导EMT^[14-18]。 β 6-整合素和SLUG对肿瘤细胞侵袭能力的影响和EMT的程度呈正相关^[19-21]。

克罗恩肛瘘的瘘管中完全或者部分由肌成纤维

▲基金项目:江苏省南京市卫生局转化医学项目(ZYYZH1301);第二批江苏省名老中医药专家传承工作建设项目(WYH-2016-JS)

作者简介:张昊悦(1994~),女,在读硕士研究生,研究方向:肛肠科疾病。

通信作者:王业皇(1956~),男,大专,主任中医师,研究方向:中医外科肛肠方向,电子邮箱:2015676163@qq.com。

细胞样细胞/过度细胞排列,这些细胞可表达细胞角蛋白 8 和细胞角蛋白 20,可能提示肠上皮细胞发生了 EMT 改变^[13]。克罗恩肛瘘的下列特征可反映 EMT 的发生^[9,13,22]:(1)过渡细胞中 E-cadherin 水平低于相邻上皮细胞;(2)SLUG 在过度细胞和下层间充质细胞中表达;(3)SNAIL1 在过渡细胞中过表达与核定位;(4)在过渡细胞与肠上皮细胞之间的区域中存在高水平的 TGF- β 和 β 6-整合素;(5)TNF- α 及其受体在过渡细胞中呈高表达。此外,白细胞介素 (interleukin, IL)-13, IL-13 受体 α , E26 转录因子 1 和血清分泌型蛋白 Dickkopf-1 在克罗恩肛瘘瘘管的过渡细胞中高度表达,有利于 EMT 发生并且可能在肛瘘发病中起作用^[9,23-24]。

3 基质重塑酶

在人体活性组织中,细胞间基质会不断被多种酶重塑,这些酶可降解细胞外基质的组分,其中最重要的酶为基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)。MMP 活性的增加可导致免疫介导的组织损伤,并且与许多病理改变相关^[25-27]。MMP 对于克罗恩病的进展具有重要意义,在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠肠炎模型中, MMP-9 的靶向缺失具有保护作用^[28-29],而在肠上皮细胞 MMP-9 过表达的小鼠中,肠炎更严重^[30]。另外,在肠道炎症的体外胚胎干细胞模型中添加 MMP-3 可引起广泛地组织损伤,而抑制 MMP-3 活性可以有效阻断组织损伤^[31]。

研究显示,在克罗恩肛瘘瘘管中 MMP-3 呈高表达,在单核细胞和成纤维细胞中均可以检测到 MMP-3 mRNA 和蛋白质的表达^[32]。此外,无活性和有活性的 MMP-9 均会在瘘管周围表达,其 mRNA 和蛋白水平在粒细胞和成纤维细胞中表达升高^[32-33]。在克罗恩肛瘘瘘管结肠固有层成纤维细胞中可以检测到 MMP-13 活化的异构体,但其在不具有肛瘘表型的成纤维细胞中几乎不存在,且在克罗恩肛瘘周围的单核细胞中可检测到 MMP-13 蛋白的表达^[9,33]。然而, MMP-1 和 MMP-7 仅在克罗恩肛瘘周围呈弱表达, MMP-2 蛋白在瘘管和正常肠黏膜组织中呈同等表达^[33],但活化的 MMP-2 只存在于克罗恩肛瘘管中。克罗恩肛瘘周围金属蛋白酶组织抑制剂 1、2、3 的蛋白质表达水平低^[32], MMP 活性增强和蛋白质表达上调有利于肠上皮细胞向侵入性肌成纤维细胞转化,导致瘘管形成^[34]。因此,基质重塑酶在克罗恩肛瘘发病机制中具有关键作用。

4 肠道微生物群

肠道菌群也与克罗恩肛瘘的发生相关。核苷酸寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)-2 是胞壁酰二肽的受体, NOD-2 突变与克罗恩瘘管的发生相关。此外,胞壁酰二肽可刺激肠上皮细胞和瘘管固有层成纤维细胞中的 TNF- α 、TGF- β 、SNAIL1、IL-13 和 Ets1 的表达^[23]。

研究显示,克罗恩肛瘘中仅能找到小部分的细菌,其致病菌尚不能被确定,因此认为持续的感染并不是克罗恩肛瘘进展的主要原因^[36]。早期研究发现^[37],克罗恩肛瘘患者脓液中的菌群主要是革兰氏阳性菌(葡萄球菌和链球菌),而腺源性肛瘘的菌群则主要来自于胃肠道起源的细菌。van Onkelen 等^[35]使用 16S rRNA 测序检测克罗恩肛瘘瘘管的菌群,未检测到细菌,但检测到 90% 的标本含有肽聚糖。另外, Norman 等^[36]研究表明,克罗恩病中噬菌体的特异性扩增与细菌多样性降低有关,认为肠道病毒的变化可能导致肠道炎症和细菌生态失调。因此,病毒与细菌的相关性或可成为炎症性肠病研究的新方向。

5 炎症因子

5.1 IL-6 IL-6 是一种可以刺激肝细胞产生 C 反应蛋白的细胞因子。Ruffolo 等^[37]研究发现,克罗恩肛瘘患者血清 IL-6 水平升高,而肛门狭窄型患者血清中 IL-6 水平降低,血清 IL-6 水平与血沉、C 反应蛋白水平、白蛋白血症、活动性瘘管相关。

5.2 IL-10 IL-10 可以限制过度的免疫反应^[38],可以抑制辅助性 T 细胞 1 释放细胞因子^[39],还可以抑制促炎细胞因子的释放,特别是 TNF- α 和 IL-12。有研究显示^[40], IL-10、IL-10 RA 或 IL-10RB 基因突变的炎性肠病婴儿病情发展迅速,肛周炎症也随着腹泻明显迅速恶化,提示 IL-10 途径在结肠黏膜中具有重要作用,功能性 IL-10 轴在维持结肠内的免疫稳态中不可缺少, IL-10 或其受体亚基的缺陷可引起结肠和肛周区域的广泛炎症。

5.3 其他 研究表明,克罗恩病的病变活动性与其病变部位组织中 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等细胞因子增高有关。Reimund 等^[41]分别对克罗恩病炎症和外观正常的肠黏膜进行组织培养,结果发现两者的 IL-1 β 自发性分泌均增加,其上清液浓度与内镜和组织学炎症分级呈正相关,抑制 IL-1 β 的活性可减轻结肠炎动物模型的炎性反应。IL-12 由 P40 和 P35 两个

亚单位组成,可使人 T 细胞有效增殖并诱导 Th1 细胞产生 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ)。IL-17 能增强 T 细胞的启动,刺激成纤维细胞、巨噬细胞和上皮细胞等产生大量促炎介质,如 IL-1、IL-6、TNF- α 、一氧化氮合酶 2、金属蛋白酶和化学增活素等^[42],是 T 细胞肠道反应中的重要调节因子。IL-32 是新近发现的一种促炎细胞因子,主要由淋巴细胞、自然杀伤细胞、上皮细胞和外周血单个核细胞所分泌。IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子可诱导克罗恩病患者肠上皮细胞,IL-32 α 及其 mRNA 表达增加,且 TNF- α 与 IFN- γ 具有协同作用,其通过 NF- κ B 活化介导 IL-1 β 和(或) TNF- α 对 IL-32 α 的诱导,最终导致 IL-32 α 在炎症性肠炎尤其是克罗恩病患者中过量表达^[43]。因此,IL-32 α 可能是克罗恩病肠组织中主要的炎症细胞因子之一。上述炎症因子与克罗恩发病机制关系密切,但与克罗恩肛瘘的相关性尚未明确,有待进一步研究。

6 遗传易感性

随着人类基因组计划的完成,目前对基因研究的重点已由全基因组序列测定转移到对基因组中个体基因多态性和功能的研究。个体基因多态性的主要形式—单链核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是目前全世界基因研究领域的热点之一。有学者通过全基因扫描的方法对欧洲、加拿大等地区的炎症性肠病患者进行研究,发现了一些与炎症性肠炎,特别是克罗恩病患者密切相关的 SNP 位点,主要位于有机阳离子/麦角硫因转运蛋白 1、有机阳离子/麦角硫因转运蛋白 2、TNF- α 、IL-23R、自噬相关 16 样蛋白 1、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 2、10q21、NKX2.3、免疫相关鸟苷三磷酸酶家族成员 M、哺乳动物 STE20 样激酶 1、胎盘和前列腺相关蛋白 5、5p31 等基因中^[44]。

一项关于基因与炎症性肠病临床表型相关性的研究显示^[44],PR 结构域蛋白 1 (rs7746082) 基因、NOD-2 变异型基因、IL-23R (rs11465804) 基因、男性、回肠结肠疾病位置与肠瘘表型患者的病理改变相关。NOD-2 位于染色体 16q12 上,是克罗恩病的最强易感基因。有研究发现^[45-49],NOD-2 突变与克罗恩病穿透性、狭窄性病理改变、并发症和手术风险增加相关,若 NOD-2 具有两个突变体,则对克罗恩病的特异性可达 98%。Schnitzler 等^[45]研究发现,在 3 种主要的 NOD-2 多态性缺失的情况下,NOD-2 变异体 rs72796353 与肛瘘的发展相关。Henckaerts 等^[46]分

析了西欧国家克罗恩患者的遗传特征,发现周期素依赖性激酶 5 调节蛋白 1 样蛋白 (rs6908425) 变异型的 C 等位基因和 NOD-2 变异型缺失与肛瘘具有相关性。还有研究显示,肿瘤坏死因子超家族成员 15 rs4574921CC 基因型与肛瘘的发展相关^[47]。IBD5 是 5 号染色体上的易感位点,有机阳离子转运蛋白的损伤会改变菌群环境并导致肠道炎症;免疫相关的鸟苷三磷酸酶家族 M 成员是细胞自噬途径的一部分,并且其多态性增加了肛周疾病的风险^[48]。Cleynen 等^[49]研究发现了与克罗恩病患者肛周疾病表型相关的特定位点,但是并没有对具体肛周疾病分型进行分析,如肛门狭窄、肛裂、肛周感染等。

目前已有大量的关于克罗恩病遗传易感位点的研究,但基因在不同人种、不同地区的患者中表达具有明显差异,我国仍需研究出与我国国民体质相关的遗传易感位点。由于目前尚缺乏对克罗恩肛瘘表型的易感位点的研究报道,这或可作为后继研究的新方向。但除非有高质量的研究表明基因变异可以预测疾病或疾病过程,否则目前基因研究可能存在过度解释和(或)过度警示的风险^[49]。

7 转录组学

随着生物分子学的发展以及检验方法的丰富,越来越多的研究表明转录组学在疾病发生过程中具有重要作用。Schaefer 等^[50]研究发现,微小 RNA 可以鉴别克罗恩病和溃疡性结肠炎,可能有助于发现克罗恩病发病新机制。克罗恩病患者组织活检中发现微小 RNA-215 表达,可能可预测其进展为瘘管型克罗恩病^[51]。微小 RNA 对于临床鉴别诊断肠道症状表现延迟的克罗恩病具有重要意义,微小 RNA 或可对克罗恩病的不同临床表型进行分类,甚至可能对疾病预后具有影响。但目前仍缺少对克罗恩肛瘘微小 RNA 的研究。

8 小结

克罗恩肛瘘作为复杂性肛瘘,具有难诊断、难治疗、难愈合的特点,目前关于克罗恩肛瘘的研究相对较少,该病在蛋白组学和基因组学方面的研究缺乏针对性,且缺乏对其转录组学和代谢组学的研究,关于 EMT 和 MMP 在其发病机制中的作用也有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical practice

- guideline for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, and rectovaginal fistula [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(12):117-133.
- [2] Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2012, 61(4):622-629.
- [3] Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4):875-880.
- [4] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428.
- [5] Bataille F, Klebl F, Rümmele P, et al. Morphological characterisation of Crohn's disease fistulae [J]. *Gut*, 2004, 53(9):314-321.
- [6] Maggi L, Capone M, Giudici F, et al. CD4⁺CD161⁺ T lymphocytes infiltrate Crohn's disease-associated perianal fistulas and are reduced by anti-TNF- α local therapy [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 161(1):81-86.
- [7] Plesec TP, Owens SR. Inflammatory and neoplastic disorders of the anal canal [M]// Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015: 887-920.
- [8] de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, et al. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(3):401-412.
- [9] Scharl M, Frei S, Pesch T, et al. Interleukin-13 and transforming growth factor β synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae [J]. *Gut*, 2013, 62(1):63-72.
- [10] Zhi Y, Mou Z, Chen J, et al. B7H1 expression and epithelial-to-mesenchymal transition phenotypes on colorectal cancer stem-like cells [J]. *PLoS One* 2015, 10(8):e0135528.
- [11] Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12):1776-1784.
- [12] Arias AM. Epithelial mesenchymal interactions in cancer and development [J]. *Cell*, 2001, 105(4):425-431.
- [13] Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(11):1514-1527.
- [14] Zavadil J, Böttlinger EP. TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transitions [J]. *Oncogene*, 2005, 24(37):5764-5774.
- [15] Kasai H, Allen JT, Mason RM, et al. TGF- β 1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT) [J]. *Respir Res*, 2005, 6:56.
- [16] Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, et al. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2):425-436.
- [17] Bates RC, Mercurio AM. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5):1790-1800.
- [18] Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor β -1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines; mechanisms for epithelial mesenchymal transitions [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(23):21113-21123.
- [19] Bates RC. Colorectal cancer progression; integrin α 5 β 1 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(10):1350-1352.
- [20] Bates RC, Bellovin DI, Brown C, et al. Transcriptional activation of integrin β 6 during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2):339-347.
- [21] Alves CC, Carneiro F, Hoefler H, et al. Role of the epithelial-mesenchymal transition regulator Slug in primary human cancers [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14:3035-3050.
- [22] Scharl M, Weber A, Fürst A, et al. Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1907-1916.
- [23] Frei SM, Pesch T, Lang S, et al. A role for tumor necrosis factor and bacterial antigens in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(13):2878-2887.
- [24] Frei SM, Hemsley C, Pesch T, et al. The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78882.
- [25] Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(5):1135-1149.
- [26] Baugh MD, Evans GS, Hollander AP, et al. Expression of matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 859:249-253.
- [27] von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2000, 47(1):63-73.
- [28] Castaneda FE, Walia B, Vijay-Kumar M, et al. Targeted deletion of metalloproteinase 9 attenuates experimental colitis in mice; central role of epithelial-derived MMP [J].

- Gastroenterology,2005,129(6):1 991 - 2 008.
- [29] Santana A, Medina C, Paz-Cabrera MC, et al. Attenuation of dextran sodium sulphate induced colitis in matrix metalloproteinase-9 deficient mice [J]. World J Gastroenterol, 2006,12(40):6 464 - 6 472.
- [30] Liu H, Patel NR, Walter L, et al. Constitutive expression of MMP9 in intestinal epithelium worsens murine acute colitis and is associated with increased levels of proinflammatory cytokine Kc [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013,304(9):G793 - G803.
- [31] Pender SL, Tickle SP, Docherty AJ, et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut [J]. J Immunol, 1997,158(4):1 582 - 1 590.
- [32] Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, et al. Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease [J]. Gut, 2004,53(5):701 - 709.
- [33] Frei SM, Lang S, Jehle EC, et al. Su 1261 expression of interleukins 22 and 33, matrix metalloproteinases 9 and 13, mast cell markers and hypoxia-inducible factor 1 α in Crohn's disease associated fistulae [J]. Gastroenterology, 2013,144(5/Suppl 1):S441 - S442.
- [34] Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the fifth scientific workshop of the ECCO (II): pathophysiology of perianal fistulizing disease [J]. J Crohns Colitis, 2016,10(4):377 - 386.
- [35] van Onkelen RS, Mitalas LE, Gosselink MP, et al. Assessment of microbiota and peptidoglycan in perianal fistulas [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,75(1):50 - 54.
- [36] Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease [J]. Cell, 2015,160(3):447 - 460.
- [37] Ruffolo C, Scarpa M, Faggian D, et al. Cytokine network in chronic perianal Crohn's disease and indeterminate colitis after colectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2007,11(1):16 - 21.
- [38] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. Annu Rev Immunol, 2001,19:683 - 765.
- [39] Vernier - Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study [J]. Gastroenterology, 2008,135(4):1 106 - 1 113.
- [40] Finbloom DS, Winestock KD. IL-10 induces tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes [J]. J Immunol, 1995,155(3):1 079 - 1 090.
- [41] Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease [J]. Gut, 1996,39(5):684 - 689.
- [42] Kolls JK, Lindén A. Interleukin - 17 family members and inflammation [J]. Immunity, 2004,21(4):467 - 476.
- [43] Shioya M, Nishida A, Yagi Y, et al. Epithelial overexpression of interleukin-32 α in inflammatory bowel disease [J]. Clin Exp Immunol, 2007,149(3):480 - 486.
- [44] Cleyneen I, González JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project [J]. Gut, 2013,62(11):1 556 - 1 565.
- [45] Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, et al. The NOD2 single nucleotide poly-morphism rs72796353 (IVS4 + 10 A > C) is a predictor for perianal fistulas in patients with Crohn's disease in the absence of other NOD2 mutations [J]. PLoS One, 2015,10(7):e0116044.
- [46] Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009,7(9):972 - 980. e2.
- [47] Yang DH, Yang SK, Song K, et al. TNFSF15 is an independent predictor for the development of Crohn's disease-related complications in Koreans [J]. J Crohns Colitis, 2014,8(10):1 315 - 1 326.
- [48] Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, et al. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease [J]. Am J Gastroenterol, 2009,104(1):110 - 116.
- [49] Cleyneen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study [J]. Lancet, 2016,387(10 014):156 - 167.
- [50] Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, et al. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis [J]. BMC Immunol, 2015,16:5.
- [51] Peck BC, Weiser M, Lee SE, et al. MicroRNAs classify different disease behavior phenotypes of Crohn's disease and may have prognostic utility [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015,21(9):2 178 - 2 187.