重庆维普 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)09-1029-05

重庆汉族儿童 IL-18 基因启动子-137G/C 多态性及蛋白表达与结核病易感性的关系

周 超[1,2],蒋利萍[1],王春燕[1],朱朝敏[1],解元元[1],刘 玮[1],陆 彪[2],杨锡强[1]

(1. 重庆医科大学附属儿童医院临床免疫室,重庆 400014;2. 宁夏医学院附属医院儿内科,银川 750021)

【摘 要】目的:探讨重庆汉族儿童白介素-18(Interleukin 18,IL-18)18 基因启动子单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism,SNP)与结核病易感性的关系及其对蛋白表达能力的影响。方法:序列特异性引物-聚合酶反应(Sequence specific primers-pdymerase chain reaotion,SSP-PCR)方法分析 113 名重庆汉族结核病患儿及 167 名健康儿童 IL-18 基因启动子(-607C/A 和 -137G/C)多态性;ELISA 检测 46 例重庆汉族健康儿童 PBMCs 培养上清中 IL-18 的表达水平。结果:结核患儿组 IL-18 -137GG 基因型的分布频率(81.4%)显著高于健康对照组(67.7%)(P=0.01),-137GC 基因型的分布频率(16.8%)显著低于健康对照组(28.7%)(P=0.02);结核患儿组 IL-18 -137 等位基因 C 分布频率(10.2%)明显低于健康对照(18.0%)(P=0.01);而结核患儿 IL-18 -607 位各基因型及等位基因频率与健康对照比较无显著性差异。携带 IL-18 -137GG 基因型儿童的 PBMCs 体外自发或经 PMA+A23187 活化后,表达 IL-18 蛋白的水平显著低于 -137GC 基因型者(P<0.01)。结论:IL-18 -137 位基因多态性可能与重庆儿童结核病易感性有关,等位基因 G 可能使 IL-18 蛋白低表达,是结核病的易感基因,而 IL-18 -607 位基因多态性则可能与结核病易感性无关。

【关键词】白细胞介素-18;单核苷酸多态性;蛋白表达;结核病;易感性

【中国图书分类法分类号】R529.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-01-08

Association of IL-18 promoter polymorphisms with susceptibility to tuberculosis and its protein production in Chongqing Han children

ZHOU Chao, et al

(*Department of Clinical Immunology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the association of IL-18 gene promoter SNPs with susceptibility to TB and its protein production in Chongqing Han children. *Methods*: Polymorphisms at -137 and -607 locus of IL-18 gene promoter in 113 TB child patients and 167 healthy controls were detected by SSP-PCR. The IL-18 productions in cultured supernatants of PBMCs from 46 healthy children were measured by ELISA. *Results*: The frequency of IL-18 -137GG genotype were significantly higher in TB patients(81.4%) than that in controls(67.7%)(P=0.01), while the frequencies of -137GC genotype(1.8% vs 3.6%) and -137C allele(10.2% vs 18.0%) were conversely lower(P<0.05), but the frequencies of alleles and genotypes at -607 were not statistically significant between the patients and the controls. Furthermore, -137GG genotype was significantly associated with lower IL-18 production compared with -137GC genotype when with or without PMA+A23187 stimulation for 24h. *Conclusions*: The results showed that IL-18 gene promoter polymorphisms at position -137 confer susceptibility to TB in Chongqing Han children. Subjects carrying -137G allele at the promoter of IL-18 gene, which is associated with lowered IL-18 level, may be a high risk population of TB development.

【Key words】 Interleukin-18; Single nucleotide polymorphism; Protein expression; Tuberculosis; Susceptibility

结核病是严重危害人类健康、仅次于艾滋病的第二大致死性感染性疾病。研究表明宿主遗传背景差异影响着机体对结核的抵抗力和易感性。IL-18 是一种多效能的促炎症细胞因子,与结核病的发生和发展密切相关。目前研究发现,IL-18 基因启动子区

作者介绍:周 超(1982-),男,硕士,研究方向:小儿感染免疫。

通讯作者:蒋利萍,女,教授,E-mail: jianglp2005@hotmail.com。

基金项目:重庆市卫生局科研基金(NO:05-2-096),重庆医科大学创新基金(NO:CX200516)。

重庆维普 http://www.cqvip.com

存在 SNP 并有可能影响其蛋白的表达能力[1]。本研究采用 SSP-PCR 法检测 113 名重庆汉族结核病儿童和 167 名健康对照 IL-18 -137、-607 两个位点的基因型，双抗夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 PBMCs 培养上清中 IL-18 的水平，试图阐明 IL-18、-137、-607 两个位点的基因多态性与结核病易感性的关系及其对蛋白表达能力的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2005 年 12 月至 2007 年 4 月重庆医科大学附属儿童医院住院结核病儿童 113 例，年龄(8.6 ± 5.6)岁，男女比例 1 : 1。所有病例的诊断均根据中华人民共和国卫生部结核病分类国家标准，并排除 HIV 感染者、免疫缺陷病患者及其他可能引起机体免疫力低下的疾病患者。健康对照是同期随机选取重庆医科大学附属儿童医院儿童保健科健康体检儿童 167 例，年龄(4.7 ± 2.9)岁，男女比例 1.1 : 1，在近 1 月内均无用药史和感染史，并排除过敏性疾病史、肝炎结核等传染病史、肿瘤病史及自身免疫性疾病史等。

1.2 研究方法

1.2.1 DNA 提取 取外周静脉血 300μl，肝素抗凝，提取基因组 DNA(Puregene Blood kit, Gentra)，-20℃保存备用。

1.2.2 PCR-SSP 引物设计与合成 根据 IL-18 启动子区 -137G/C、-607C/A 位点多态性和已知的 DNA 序列，参照文献[1,2]分别设计 1 对序列特异性正向引物：F1(3'末端 -137 为 G/-607 为 C)、F2(3'末端 -137 为 C/-607 为 A)；以及目的产物包含此 SNP 位点的对照正向引物 C；R 为上述 3 条引物的通用反向引物(如表 1)。所有引物由上海英骏公司合成。

1.2.3 PCR-SSP 反应 总体积 25μl，包括 3μl基因组 DNA(约 30ng)，2.5μl 10×缓冲液，0.2mmol/L dNTPs，1.5mmol/L $MgCl_2$，对照正向引物 C 和特异性正向引物 F1(或 F2)各 0.5μmol/L，通用反向引物 R 1μmol/LDNA 聚合酶 0.3U，用灭菌双蒸水补充至 25μl。所有试剂均购自 Takara 公司。-137位的 PCR 反应参数为：94℃预变性 2min；94℃变性 20s，68℃退火延伸 1min，5 个循环；94℃变性 20s，62℃退火 40s，72℃延伸 40s，25 个循环；72℃延伸 5min。-607 位的 PCR 反应参数为：94℃预变性 2 min；94℃变性 20s，64℃退火 40s，72℃延伸 40s，7 个循环；94℃变性 20s，57℃退火 40s，72℃延伸 40s，35 个循环；72℃延伸 7min。以上反应均在 Mycycler (Bio-Rad，美国)热循环仪上进行。

1.2.4 PCR 产物电泳分析 取 5μl PCR 产物和 1μl 6× Loading Buffer 混匀加入含 0.1% GoldviewDNA 染料(购自北京赛百盛基因技术公司)的 1.5%琼脂糖凝胶上样孔中，电压 140V 室温电泳 40min。紫外透射仪下观察判断结果，并在凝胶自动成像仪中记录电泳图谱。

1.2.5 PCR 产物序列分析 将初步确定了基因型的样本用内参引物(C,R)进行 PCR 扩增后，产物送重庆医科大学感染性疾病分子生物学实验室进行 DNA 序列分析，以验证 PCR-SSP 检测 IL-18 基因启动子多态性的可靠性。

1.2.6 健康儿童 PMBCs 培养上清中 IL-18 水平检测 取健康对照肝素抗凝静脉血 3ml，用淋巴细胞分离液(天津 TBD)分离 PBMCs，培养基调整细胞浓度至 2.5×10^6 个/ml，铺 2孔，每孔 400μl，分别为 PMA(5ng/ml)(Sigma)+A23187 (0.5μmol/L)(Sigma)刺激组和空白对照组。置 5% CO_2 培养箱 37℃培养，24h 时收集上清，-20℃冻存。采用 ELISA 法定量检测 PBMCs 培养上清中 IL-18 的水平(试剂盒购自上海森雄公司)。

1.3 统计方法

采用 SPSS11.0 进行统计学处理。直接记数两组人群 IL-18 基因启动子 -137、-607 位点各基因型和等位基因频率，Hardy-Weinberg 遗传平衡检验，基因型和等位基因在各组中分布差异用 χ^2 检验。各基因型组 PBMCs 培养上清 IL-18 水平以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间 IL-18 水平比较采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 IL-18 基因启动子-137G/C、-607C/A SNPs 检测结果分析

表 1 IL-18 -137 位及-607 位引物序列

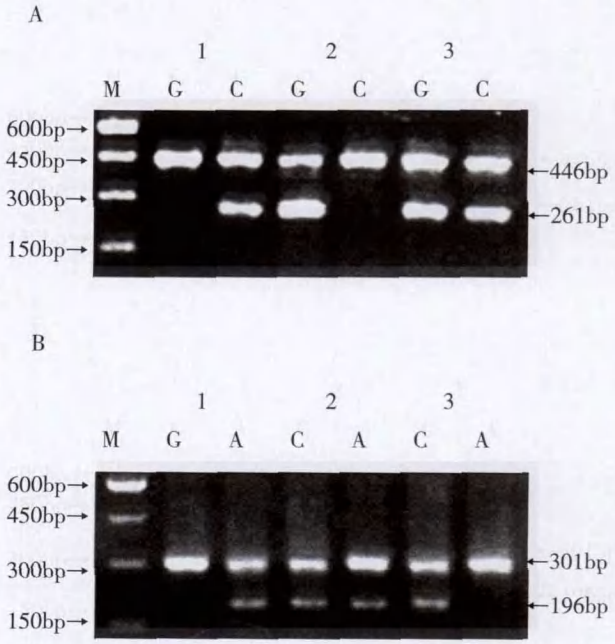
引物	正义链 / 反义链	序列(5'→3')	PCR 产物(bp)
-137 C	正义链	-CCAATAGGACTGATTATTCCGCA -	446
-137 R	反义链	-AGGAGGGCAAAATGCACTGG-	
-137F1	正义链	-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAG-	261
-137F2	正义链	-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAC-	261
-607 C	正义链	-CTTTGCTATCATTCCAGGAA-	301
-607 R	反义链	-TAACCTCATTCAGGACTTCC-	
-607F1	正义链	-GTTGCAGAAAGTGTA AAAATTATTAC-	196
-607F2	正义链	-GTTGCAGAAAGTGTA AAA ATT ATT AA-	196

重庆维普 http://www.cqvip.com

随机选取电泳结果(见图 1)为杂合子型的 3 份 PCR 产物进行测序,测序结果与 IL-18 基因 Genebank AB095532 正常序列比对,两者序列完全一致,这表明该 SSP-PCR 反应体系分析 IL-18 基因启动子 SNP 的方法是可靠的。

2.2 结核患者组与正常对照组 IL-18 基因启动子 SNP 比较

本研究对 113 名结核患儿和 167 名健康对照 IL-18 基因启动子-137、-607 两个位点进行 PCR-SSP 基因型分析。结核患儿组和健康对照组 IL-18基因启动子-137、-607 位点的基因型及等位基因频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,说明具有群体代表性。2 组人群中,-137 位的基因型分布以 GG 型最常见,GC 型和 CC 型次之;其等位基因以 G 型最为常见。-607 位点的基因型分布以 CA 型最多见,CC 型和 AA 型次之;其等位基因以 C 型多见。结核患儿组与健康对照组间,IL-18 基因启动子-607 位的各基因型和等位基因分布频率均无统计学差异(P>0.05)。结核患儿组-137GG 基因型分布频率(81.4%)显著高于正常对照组(67.7%),P=0.01,优势比(Odds ratio,OR)=2.09;结核患儿组-137G/C 基因型分布频率(16.8%) 显著低于正常对照组(28.7%),P=0.02,OR=0.50; 等位基因-137C 的分布频率在结核患儿组(10.2%)显著低于正常对照组(18.0%),差异有统计学意义(P=0.01,OR=1.93);而-137CC 基因型的分布频率在两组间没有差别。



M. DNA 分子量标准;1、2、3. 分别为 3 个标本的 PCR 产物;A 图为 IL-18、-137 位产物电泳图,446bp 为对照条带,261bp 为目的条带;1. -137CC 基因型;2. -137GG 基因型;3. -137GC 基因型;B 图为 IL-18、-607 位电泳图,301bp 为对照条带,196bp 为目的条带,1.-607AA 基因型;2.-607CA 基因型;3.-607CC 基因型。

图 1 IL-18 基因启动子 PCR-SSP 产物电泳图

此外,还进行了 IL-18 基因-137G/C 和-607C/A

表 2 IL-18 基因启动子-137G/C、-607C/A 基因型及等位基因频率分布频率的比较

多态性	对照组(n=167)	结核患儿组(n=113)	P 值	OR(95%可信区间)
-137G/C				
基因型				
GG	113 (67.7%)	92 (81.4%)	0.01	2.09(1.18~3.72)
GC	48 (28.7%)	19 (16.8%)	0.02	0.50(0.28~0.91)
CC	6 (3.6%)	2 (1.8%)	0.37	0.48(0.10~2.44)
等位基因				
G	274 (82.0%)	203 (89.8%)	0.01	1.93(1.16~3.23)
C	60 (18.0%)	23 (10.2%)		
-607C/A				
基因型				
CC	43 (25.7%)	30 (26.5%)	0.88	1.04(0.61~1.79)
CA	87 (52.1%)	57 (50.4%)	0.79	0.94(0.58~1.51)
AA	37 (22.2%)	26 (23.0%)	0.87	1.05(0.59~1.86)
等位基因				
C	173(51.8%)	117(51.8%)	1.0	1.0 (0.71~1.40)
A	161(48.2%)	109(48.2%)		

重庆维普 http://www.cqvip.com

表 3 IL-18 基因启动子-137G/C 与-607C/A 单倍体型频率的比较

单倍体型	对照组	结核患儿组	*P* 值	OR(95%可信区间)
-137G/-607C	39.2%	42.9%	0.12	1.17(0.96~1.42)
-137G/-607A	36.3%	38.5%	0.34	1.10 (0.90~1.35)
-137C/-607C	11.7%	8.2%	0.02	0.68(0.49~0.94)
-137C/-607A	12.9%	10.3%	0.11	0.78(0.58~1.06)

表 4 健康儿童 IL-18 启动子-137 位点基因多态性对 PBMCs IL-18 蛋白表达水平的影响

基因型	*n*	IL-18 含量 (pg/ml)	
		未干预	PMA+A23187
-137GG	29	53.12 ± 11.29	86.06 ± 24.18
-137GC+CC	17	64.32 ± 13.56	122.24 ± 39.98
t 值		-3.01	-3.39
P 值		0.004	0.003

单倍体型分布频率在结核患儿组与正常对照组间的比较,结果发现:IL-18 基因-137C/-607C 单倍体型的分布频率在结核患儿组(8.2%)明显低于正常对照组(11.7%),*P*=0.02,OR=0.68。以上结果提示,IL-18 基因启动子-137C 等位基因可能对结核分枝杆菌感染具有保护作用,而 IL-18 基因启动子-137G可能是结核感染的危险因素。

2.3 IL-18 基因启动子-137G/C 多态性对其蛋白表达能力的影响

为了研究 IL-18 基因启动子多态性对其蛋白表达能力的影响,将 46 例健康儿童的 PBMCs 进行体外分离培养,并用 PMA+A23187 进行干预活化。46 例研究对象,包括-137GG 基因型 29 例、-137GC 基因型 16 例、-137CC 基因型仅 1 例。将 PBMCs 表达IL-18 的水平按照-137 位点不同基因型进行比较,结果发现,-137GG 基因型组 PBMCs 自发表达 IL-18 的水平(53.12pg/ml)明显低于-137GC+CC 基因型组(64.32pg/ml),*P*=0.004。为了最大程度地刺激 IL-18 表达,我们用 PMA+A23187 将 PBMCs 进行活化干预后培养 24h,结果发现上清中 IL-18 的表达量明显增高,-137GG 基因型组 PBMCs 表达 IL-18 蛋白的水平(86.06pg/ml)仍明显低于-137GG+CC 基因型组(122.24pg/ml),*P*=0.003(见表 4)。

3 讨 论

全球约有 1/3 的人口感染过结核菌,每年新发活动性结核患者约 870 万人,死亡约 170 万人,结核病仍是人类面临的严重健康威胁。感染了结核菌的人群中,只有 10%最终发展为结核病,同卵双胞胎同时患结核机会明显大于异卵双胞胎,不同种族之间结核感染率不同,均提示宿主遗传背景差异影响着机体对结核的抵抗力和易感性[3]。迄今为止,许多病例对照研究结果显示,参与机体抗结核分枝杆菌感染免疫应答的生物活性分子如自然抗性相关巨噬细胞蛋白 1、HLA、维生素 D 受体、甘露聚糖凝集素、IL-1、IFN-γ、IL-10、IL-8、IL-12 及其受体等的基因多态性与结核病的易感性或临床表型有关。

IL-18 主要由活化的单核/巨噬细胞产生,最初被称为 IFN-γ 诱生因子,除能诱导 T 细胞、B 细胞、NK 细胞以及单核/巨噬细胞产生 IFN-γ 外,还能诱导新生 CD_4^+ T 细胞极化为 Th1 细胞, 增加 Th1 细胞及 NK 细胞 Fas-FasL 介导的细胞毒作用。Bridget Vesosky 等人[4]发现,在体外用 IL-12 联合 IL-18 能明显增加小鼠肺组织细胞中 IFN-$\gamma^+CD_8^+$T 细胞的比例。在 IL-18 基因敲除的小鼠,IFN-γ 与 IL-12 的合成减少并且对分枝杆菌感染的抵抗力降低,而用外源性的 rIL-18 或转入 IL-18 基因治疗能降低小鼠体内分枝杆菌数量,增强抵抗结核分枝杆菌感染的能力[5]。结核病患者循环、肺泡灌洗液及结核性胸腔积液中 IL-18 和 IFN-γ 的水平明显高于健康对照,且与肺组织病变程度以及肺结核患者发热的程度相平行[6-8]。由此可见,IL-18 在人体抗结核免疫过程中发挥着重要作用。

编码 IL-18 的基因在人类位于 11q22.2~q22.3 上,包含 6 个外显子和 5 个内含子。Giedraitis 等[1]研

重庆维普 http://www.cqvip.com

究发现,在 IL-18 基因第 2 外显子上游启动子区域-137、-607 和-656 位点存在 SNP,其中-607C/A 和-137G/C 位点分别位于核因子 cAMP 应元件结合蛋白和组蛋白 H4 转录因子结合区。

应用 PCR-SSP 技术检测 IL-18 基因启动子-137 和-607 两个位点 SNP,经序列分析验证,该方法是可靠的。通过对 113 例重庆汉族结核患儿和167 例健康对照的检测分析发现,IL-18 基因启动子-607 位点的基因型和等位基因频率分布在结核患儿组和健康对照组之间差异无统计学意义;而结核患儿-137GG 基因型分布频率显著高于健康对照组(P=0.01),携带-137GG 基因型的个体患结核病的机率为携带-137GC 基因型个体的 2.09 倍;结核患儿-137GC 基因型分布频率显著低于健康对照组 (P=0.02)。同时,对 IL-18 基因启动子-607C/A 和-137G/C 单倍型联合分析发现,结核患儿组-137C/-607C 单倍型频率显著低于健康对照组(P=0.02)。克隆和基因表达分析表明,IL-18 基因启动子-607 和-137 位点多态性影响 IL-18 和 IFN-γ 的表达;-137 位点为 CC 基因型的个体,IL-18 mRNA 的表达水平高于其他基因型个体,而且 IL-18 和 IFN-γ mRNA 的表达水平呈正相关[11]。Imboden M 等[9]报道:过敏性哮喘患者 IL-18-137 位等位基因 G 明显高于正常对照,等位基因 G 是过敏性哮喘的遗传危险因素。Zhang PA 等[10]发现:乙肝患者 IL-18-137 位等位基因 C 及-607C/-137C 和-607A/-137C 单倍体分布频率均明显低于健康对照,提示 IL-18-137 位等位基因 C 可能有阻止乙型肝炎发展的作用,这实质上与我们的结论相一致。M. HarishankarM[11]报道:印度人群中 IL-18 -137、-607 两个位点的基因多态性在结核患者组与健康对照组间均无差别,这种不一致的结论的产生可能是由于研究人群的不同引起的。

为了进一步揭示和明确 IL-18 基因启动子-137G/C 多态性对其蛋白表达能力的影响,本研究对 46 例重庆健康儿童 PBMCs 体外表达 IL-18 的水平在不同基因型组间进行了比较。结果发现,携带-137GG 基因型个体的 PBMCs 在自发或经 PMA+A23187 刺激活化后 24h 表达 IL-18 的水平明显低于-137GC+CC 基因型个体。IL-18 -137 由 C 变为 G 虽然不能改变 IL-18 蛋白的氨基酸序列,但是它能改变核因子组蛋白 H4 基因独特性转录因子(H4TF-1)的结合位点,从而阻断受 H4TF-1 调控的 IL-18 基因转录[1]。因此,我们推测 IL-18 -137 位 SNP 将影响转录因子与 IL-18 基因启动子的结合能力,携带-137G 等位基因的个体 IL-18 表达水平低,而携带-137C 等位基因的个体 IL-18 的产生能力强,从而促进 IFN-γ 分泌,增强 NK、细胞毒 T 淋巴细胞活性,更利于感染早期结核分枝杆菌的清除。此外,我们发现,PBMCs 表达 IL-18 的水平在-137GG 基因型组个体与 GC+CC 基因型组个体之间有着明显的重叠,即使是在相同基因型的个体之间,PBMCs 表达 IL-18 的量也存在着很大的变异,这可能是由 IL-18 复杂的调控机制所引起的。因此,要确定基因型与其表型之间的关系,还需要采取更加精确的研究方法。

总之,本研究分析了 IL-18 -137、-607 两个SNP 位点多态性与结核病易感性之间的关系,结核患儿组 IL-18 -137 位 GG 基因型分布频率明显高于健康对照组,GC 基因型分布频率明显低于健康对照组,等位基因 C 分布频率明显低于健康对照组,而 IL-18-607 位各基因型及等位基因频率与对照组比较均无显著差别。由于炎症反应中各种细胞因子调节网络的复杂性,要揭示各 SNP 位点的功能以及与炎症表型之间的相关关系,还需要进行更加深入的遗传学和生物学研究,但本研究为 IL-18SNP 是结核病易感的重要因素提供了依据。

参 考 文 献

[1] Giedraitis V,He B,Huang WX,et al. Cloning and mutation analysis of the human IL-8 promoter:a possible role of polymorphisms in expression regulation[J]. J Neuroimmunology,2001;112(1-2):146-152.

[2] Mojtahedi Z,Naeimi S,Farjadian S,et al. Association of IL-18 promoter polymorphisms with predisposition to Type 1 diabetes[J]. Diabet Med,2006;23(3):235-239.

[3] Bellamy R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis[J]. Microbes Infect,2006;8(4):1119-1123.

[4] Vesosky B,Flaherty DK,Turner J. Th1 Cytokines Facilitate CD8-T-Cell-Mediated early resistance to infection with mycobacterium tuberculosis in old mice[J]. Infect Immun,2006;74(6):3314-3324.

[5] Kinjo Y,Kawakami K,Uezu K,et al. Contribution of IL-18 to Th1 response and host defense against infection by mycobacterium tuberculosis:a comparative study with IL-12p40 [J]. J Immunol,2002;169(1):323-329.

[6] Morosini M,Meloni F,Marone Bianco A,et al. The assessment of IFN-gamma and its regulatory cytokines in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary

(下转第 1037 页)

重庆维普 http://www.cqvip.com

能,在应激反应中,下丘脑分泌的 CRH 在调节下丘脑神经元的激活过程中可能起了重要的作用。

参 考 文 献

[1] Imaki T,Katsumata H,Miyata M,et al. Expression of corticotropin-releasing hormone type 1 receptor in paraventricular nucleus after acute stress[J]. Neuroendocrinology,2001;73(1):293-301.

[2] Wilkinson M,Gibson CJ,Bresslev BH,et al. Hypothalaminc neurons in dissociated cell culture[J]. Brain Res,1974;82(3):129-133.

[3] Michikawa T,Miyawaki A,Furuichi T,et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and calcium signaling[J]. Crit Rev Neurobiol,1996;10(1):39-55.

[4] Yamamori F,Asai M,Yoshida M,et al. Calcium/calmodulin kinase IV pathway is involved in the transcriptional regulation of the corticotropin-releasing hormone gene promoter in neuronal cells[J]. J Mol Endocrinol.2004;33(3):639-649.

[5] Imaki T,Nahan JL,Rivier C,et al. Differential regulation of CRH mRNA in rat brain regions by glucocorticorticoids and stress [J]. J Neurosci,1991;11(3):585-599.

[6] Lalmansingh AS,Uht RM.Estradiol(E2) Regulates corticotropin releasing hormone gene(crh) expression in a rapid and phasic manner that parallels estrogen receptor -alpha(ER {alpha}) and -beta ({beta}) recruitment to a cAMP regulatory element(CRE) in the proximal crh promoter[J]. Endocrinology,2007;181(3):4213-4226.

[7] Chen Y,Hatalski CG,Brunson KL,et al. Rapid phosphorylation of the CRE binding protein precedes stress-induced activation of the corticotropin releasing hormone gene in medial parvocellular hypothalamic neurons of the immature rat[J]. Brain Res Mol Brain Res,2001;96(1-2):39-49.

[8] Dimitrov EL,DeJoseph MR,Brownfield MS,et al. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptors in the regulation of neuroendocrine corticotropin-releasing hormone neuronal activity[J]. Endocrinology,2007;148(8):3666-3673.

[9] Bayatti N, Behl C.The neuroprotective actions of corticotropin releasing hormone[J]. Ageing Res Rev,2005;4(2):258-270.

[10] Boutillier AL,Gaiddon C,Lorang D,et al. Transcriptional activation of the proopiomelanocortin gene by cyclic AMP-responsive element binding protein[J]. Pituitary,1998;1(1):33-43.

[11] Nicholson RC,King BR,Smith R. Complex regulatory interactions control CRH gene expression[J]. Bioscience,2004;1(9):32-39.

(责任编辑:关蕴良)

(上接第 1033 页)

tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2003;7(10):994-1000.

[7] Inomata S,Shijubo N,Kon S,et al. Circulating interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis[J]. Cytokine,2005;30(4):203-211.

[8] Okamoto M,Kawabe T,Iwasaki Y,et al. Evaluation of interferon-gamma,interferon-gamma-inducing cytokines,and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculous pleural effusions[J]. J Lab Clin Med,2005;145(2):88-93.

[9] Imboden M, Nicod L, Nieters A, et al. The common G-allele of interleukin-18 single-nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for atopic asthma[J]. Clin Exp Allergy,2006;36(2):211-218.

[10] Zhang PA,Wu JM,Li Y,et al. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with chronic hepatitis B in Chinese Han population[J]. World J Gastroenterol,2005;11(11):1594-1598.

[11] Harishankar M,Selvaraj P,Rajeswari DN,et al. Promoter polymorphism of IL-18 gene in pulmonary tuberculosis in South Indian population[J]. Int J Immunogenet,2007;34(5):317-320.

(责任编辑:冉明会)

本刊被美国《化学文摘》(CA)收录为来源期刊

中国高等学校自然科学学报研究会对外联络委员会、中国科学技术期刊编辑学会国际交流工作委员会近期通告,《重庆医科大学学报》已经通过美国化学文摘社《化学文摘》(CA)的评估,正式收录为来源期刊。