

· 经验交流 ·

慢性胃炎Hp感染与IL-18、hs-CRP、TNF- α 因子表达的相关性研究

吕华军 金盛锋 何国栋

幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)是多种胃病的致病菌,是引起慢性胃炎和消化性溃疡的罪魁祸首,也是世界卫生组织认定的胃癌第一类致癌原,它已经感染了世界范围内一半以上的人口^[1]。我国Hp的平均感染率已接近60%^[2],但是目前Hp引起感染的发病机制尚不确定,主流研究集中在两方面:一方面是Hp自身鞭毛、黏附素、尿素酶、蛋白酶、空泡毒素等协同作用的结果;另一方面是Hp感染后产生的胃黏膜上皮的免疫和炎症反应损伤作用^[3]。国内外文献资料显示Hp感染患者血清细胞因子水平明显改变,目前有关研究的细胞因子主要有白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-10,干扰素(interferon, IFN)- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[4],而关于IL-18、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和TNF- α 与Hp的相关性研究较少。本次研究旨在阐述慢性胃炎Hp感染与IL-18、hs-CRP及TNF- α 的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年8月至2019年8月在诸暨市第二人民医院进行Hp监测的慢性胃炎患者3 956例,其中男性为2 227例、女性1 729例;年龄40~65岁,平均年龄(42.67 $\pm$ 8.90)岁;病程2~10年,平均(7.61 $\pm$ 2.25)年;有慢性病史(包括心脑血管疾病、糖尿病、慢性呼吸系统疾病)的1 182例,胃病史(包括曾患有急性胃炎、慢性胃炎、胃溃疡、胃息肉、十二指肠溃疡、胃十二指肠复合溃疡、胃结石的患者)2 210例。所有患者均经胃镜检查及胃黏膜活组织检查确诊为慢性胃炎;所有患者知情同意,自愿

参与本次研究,且本次研究得到医学伦理委员会批准;并剔除:①临床资料不完善者;②妊娠期及哺乳期者;③免疫系统疾病、凝血功能异常者;④无法耐受本次用药者。

1.2 方法 采用尿素^[13C]呼气试验诊断试剂盒收集3 956例患者的2次呼出气体,并加入Hp测试仪器进行检测,将检测结果 $\geq 4.0 \pm 0.4$ 判为Hp感染阳性。两组患者均进行常规流质饮食及四联治疗,即奥美拉唑钠肠溶片(由苏州中化药品工业有限公司生产)20 mg餐前30 min口服,每12小时一次;克拉霉素缓释片(由广东东阳光药业有限公司生产)500 mg餐中口服,每日1次;阿莫西林胶囊(由福建延年药业有限公司生产)500 mg餐前30 min口服,每12小时一次;复方铝酸铋颗粒(由辽宁奥达制药有限公司生产)1.3 g餐后口服,每日3次。治疗三个月,并且停药一个月后,在空腹状态或餐后2 h进行呼气试验复查。hs-CRP、IL-18、TNF- α 水平采用酶联免疫吸附测定法检测,具体步骤按试剂盒中所述进行。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp感染情况 进行Hp监测的3 956例慢性胃炎患者中Hp感染阳性的1 474例为观察组,感染率37.26%,Hp感染阴性的2 482例为对照组。两组患者一般资料比较见表1。

由表1可见,两组患者在性别、年龄、慢性病史构成上比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.16、4.18、2.41, P 均 > 0.05),观察组患者有胃病史的比例明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.55$, $P < 0.05$)。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.018

作者单位: 311801 浙江诸暨, 诸暨市第二人民医院内科(吕华军), 胃镜室(金盛锋), 老年病科(何国栋)

表1 两组患者一般资料比较/例(%)

一般资料		观察组(n=1474)	对照组(n=2482)
性别	男	846(57.39)	1381(55.64)
	女	628(42.61)	1101(44.36)
年龄	<40岁	709(48.10)	1277(51.45)
	40~60岁	592(40.16)	936(37.71)
	>60岁	173(11.74)	269(10.84)
慢性病史	有	462(31.34)	720(29.01)
	无	1012(68.66)	1762(70.99)
胃病史	有	859(58.28)	1351(54.43)
	无	615(41.72)	1131(45.57)

2.2 两组患者治疗前血清IL-18、hs-CRP、TNF-α水平比较见表2

表2 两组治疗前血清IL-18、hs-CRP、TNF-α水平比较

组别	IL-18/ng/L	hs-CRP/mg/L	TNF-α/pg/ml
观察组	117.85 ± 37.42*	1.52 ± 0.48*	39.26 ± 7.54*
对照组	89.26 ± 17.59	1.12 ± 0.26	29.31 ± 5.82

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,观察组患者治疗前IL-18、hs-CRP和TNF-α水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=32.50、33.97、45.45, P 均 <0.05)。

2.3 观察组经治疗后,有1203例患者Hp转阴,转阴率81.61%。Hp转阴者治疗前后IL-18、hs-CRP、TNF-α比较见表3。

表3 观察组Hp转阴者治疗前后IL-18、hs-CRP、TNF-α比较

时间	IL-18/ng/L	hs-CRP/mg/L	TNF-α/pg/ml
治疗前	113.51 ± 36.16	1.46 ± 0.45	38.14 ± 6.68
治疗后	91.59 ± 23.86*	1.31 ± 0.38*	32.42 ± 5.33*

注:*,与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, Hp转阴患者治疗后IL-18、hs-CRP、TNF-α水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=17.55、8.83、23.22, P 均 <0.05)。

3 讨论

Hp是一种革兰氏阴性微需氧菌,生存能力极强,定植于胃中,能够在胃中强酸性环境中生存,也是目前发现的唯一能够在胃里生存的细菌。由于我国没有实行分餐,公筷使用较少,导致Hp感染率逐年升高。Hp感染与胃癌发病关系呈漏斗形,先由Hp感染到慢性浅表性胃炎再逐步形成慢性萎缩性胃炎进而造成胃出血、胃溃疡等最终发展成为

胃癌。

本次研究结果显示,感染Hp的患者中有胃病史的比例明显高于未感染Hp的患者($P < 0.05$),表明Hp的感染情况和患者有无胃病史密切相关。一般认为Hp是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病原因,引起腹胀、腹痛、嗝气、反酸、恶心、口臭等症状。Hp的传播途径较为广泛,一般包括口口传播、飞沫传播、共餐、生吃膳食、刺激性食物导致Hp入侵等,易感人群在发生相应症状时应当及时就医,检查Hp;而在有过胃病史的患者也应当定期检查Hp,降低胃病加重风险。

目前已知IL家族包括12个成员,IL-18便是其中一员。IL-18是一种重要的免疫调节因子,其功能是通过与细胞因子表面的IL-18受体结合而实现^[5],由Gong等^[6]对感染疮疱棒状杆菌小鼠肝脏提取物用脂多糖刺激,而产生的能诱导干扰素-γ产生的促炎细胞因子。但随着研究的深入发现,单独的IL-18仅诱导产生少量的干扰素-γ,而与IL-12协同作用,可以诱导T细胞产生高水平的干扰素-γ和Th1细胞分化,引发强烈的Th1炎症反应,且能够增强自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞细胞活性、增强Fas介导的细胞毒作用^[7]。IL-18还可能与肿瘤、自身免疫性疾病、变态反应疾病及移植抗宿主病毒等许多疾病相关^[8]。本次研究显示,感染Hp的患者IL-18水平明显高于未感染Hp患者,经过治疗后Hp转阴患者IL-18水平明显低于治疗前(P 均 <0.05),说明了Hp感染与IL-18水平呈正相关。Hp能够诱导IL-18的产生,通过各种通路激发炎症反应过程加强组织损伤。IL-18在Hp的致病过程中起到重要作用,进一步了解IL-18在致病机制中的作用,能够加深对Hp致病本质的认识,也能对Hp感染的胃相关疾病的治疗提供有力依据^[9]。

TNF-α虽然在稳态条件下与B细胞的生理增殖和分化有关,但也与各种各样的疾病,包括癌症、心血管、神经系统、肺、自身免疫和代谢紊乱有关。TNF-α是炎症过程中的重要介质,也是关键的肿瘤启动因子^[10],在慢性胃炎患者中TNF-α在Hp阳性组过度表达,明显高于Hp阴性组,在胃癌的发展过程中也会持续高表达。CRP是一种结构为正五聚体的急性时相蛋白,具有很好的稳定性及准确性,是炎症和组织损伤的非特异性标志物。机体发生炎症或组织损伤时,IL-6、IL-1、TNF、IFN因子的调控作用下,由肝脏细胞及时生成CRP,并迅速提高,在

48 h左右达到峰值,hs-CRP是指相对于常规CRP能测到可达0.005~0.1 mg/L的浓度。本次研究结果显示,治疗前感染Hp患者hs-CRP水平明显高于未感染Hp患者,治疗后Hp转阴患者hs-CRP水平明显降低并低于治疗前(P 均 <0.05),虽然Hp感染诱导CRP合成的机制尚不明确,但是血清中hs-CRP水平与Hp感染是密切相关的。

综上所述,慢性胃炎患者中IL-18、hs-CRP、TNF- α 在Hp阳性患者中异常表达,而Hp根治后数值降低,表明慢性胃炎伴Hp感染患者炎症反应程度重,而免疫调节功能受损提示IL-18、hs-CRP、TNF- α 等指标的检测可作为该类患者早期诊断和防治的关键因子。

参考文献

- 1 崔璨璨,李长锋,张斌.幽门螺旋杆菌感染治疗方案的研究现状和进展[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(6):1287-1290.
- 2 肖春蓉.胃癌患者抑郁情绪对幽门螺杆菌感染的影响及其与癌基因表达的相关性研究[J].海南医学院学报,2017,23(22):3120-3123.
- 3 寿晓玲,胡芬,朱利月,等.幽门螺旋杆菌感染与原发高血压患者靶器官功能损害相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(12):1819-1822.
- 4 Gu H.Role of flagella in the pathogenesis of helicobacter pylori[J].Curr Microbiol,2017,74(7):863-869.
- 5 宋培培,田月强,董圆圆,等.幽门螺旋杆菌感染与慢性胃炎相关性研究[J].中国妇幼健康研究,2017,28(2):125-126.
- 6 Gong Y,Yuan Y.Resistance mechanisms of Helicobacter pylori and its dual target precise therapy[J].Crit Rev Microbiol,2018,44(3):371-392.
- 7 黄懋敏,董丹丹,亓丹丹,等.慢性萎缩性胃炎患者Hp感染与TGF- β R II、IL-6和TNF- α 的表达研究[J].中国免疫学杂志,2018,34(5):751-756.
- 8 Ma J,Hiratsuka T,Etoh T,et al.Anti-proliferation effect of blue light-emitting diodes against antibiotic-resistant Helicobacter pylori[J].J Gastroenterol Hepatol,2018,33(8):1492-1499.
- 9 徐春红,沈丽萍,吉春风.幽门螺杆菌感染对冠心病患者血清hs-CRP水平及其疾病进展的影响[J].标记免疫分析与临床,2016,23(8):867-869.
- 10 董启超,梁晖,胡聪,等.脾多肽对幽门螺旋杆菌脂多糖诱导RAW264.7巨噬细胞TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及IL-17的作用[J].海南医学,2018,29(1):1-3.

(收稿日期 2020-01-10)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订