

# 慢性活动性胃炎患者血清 IL-6、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 的水平与幽门螺杆菌的关系及临床意义

马健 孟欣颖 王涛 江晨 纪萍 周长宏

**【摘要】** 目的 从细胞因子水平探讨幽门螺杆菌(HP)对慢性活动性胃炎发生发展的作用及其临床意义。方法 收集91例慢性活动性胃炎患者,其中轻-中度慢性活动性胃炎患者51例,重度慢性活动性胃炎患者40例和健康对照组40例,采用ELISA法检测以上三组患者外周血中IL-6、TGF- $\beta$ 1及IL-17的浓度,并分析其与HP感染的关系。结果 慢性活动性胃炎轻-中度组IL-6的浓度与对照组无统计学差异;TGF- $\beta$ 1、IL-17的浓度显著高于对照组( $P < 0.01$ )。重度组三种细胞因子的浓度均显著高于轻-中度组和对照组( $P < 0.01$ )。HP阳性患者IL-6、TGF- $\beta$ 1、IL-17的浓度均高于阴性患者( $P < 0.01$ )。结论 细胞因子IL-6、TGF- $\beta$ 1及IL-17参与慢性活动性胃炎的发生发展;HP感染对炎症的发生发展有促进作用,通过检测上述细胞因子为临床评价治疗效果、判断预后以及进行免疫治疗提供一定的理论依据。

**【关键词】** 白细胞介素6; 转化生长因子 $\beta$ 1; 白细胞介素17; 螺杆菌,幽门; 慢性活动性胃炎

**The relationship between *helicobacter pylori* and the concentration of serum IL-6, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 in chronic active gastritis and its clinical significance** MA Jian, MENG Xin-ying, WANG Tao, JIANG Chen, JI Ping, ZHOU Chang-hong. Department of Health Care, Qingdao Municipal Hospital(East), Qingdao 266071, China  
Corresponding author: ZHOU Chang-hong, Email: zchchanghong@163.com

**【Abstract】** **Objective** From the level of cytokines, analyze the affection of *helicobacter pylori* in chronic active gastritis development and its clinical significance. **Methods** 91 cases of chronic active gastritis patients (51 patients with mild-moderate chronic active gastritis, 40 patients with severe chronic active gastritis, and 40 healthy controls) were detected by ELISA with peripheral blood IL-6, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 concentrations, and analyzed its relationship with *helicobacter pylori* infection. **Results** Compared with the control group, IL-6 concentration of mild-moderate group showed no significant difference. The TGF- $\beta$ 1 and IL-17 concentration of mild-moderate group was significantly higher than the control group ( $P < 0.01$ ). The concentration of three cytokines in severe group were significantly higher than the mild-moderate group and the control group ( $P < 0.01$ ). The IL-6, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 concentration in the positive group of *helicobacter pylori* infection patients were significantly higher than negative group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Cytokines IL-6, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 participate in the incidence of chronic active gastritis development. *Helicobacter pylori* infection could promote the development of inflammation. By detecting these cytokines can provide a theoretical basis for clinical evaluation of treatment, prognosis, and immunotherapy.

**【Key words】** Interleukin 6; Transforming growth factor beta 1; Interleukin 17; *Helicobacter pylori*; Chronic active gastritis

慢性浅表性胃炎是临床上常见的慢性疾病,并且发病率有逐年上升趋势,大多数慢性浅表性胃炎与幽门螺杆菌(HP)感染有关。HP虽为非侵袭性细菌,但是可以引起强烈炎症反应,并刺激免疫细胞引起黏膜一系列免疫反应。本研究旨在探讨IL-6、TGF- $\beta$ 1及IL-

17三种细胞因子在慢性浅表性胃炎发生发展中的作用,以及HP感染对三种细胞因子表达的影响,从而在临床中通过检测血清相关细胞因子为评估治疗效果、判断预后以及应用免疫治疗这类疾病等提供一定的指导意义。

## 对象与方法

### 一、研究对象

2009年1月至2010年1月,我院消化内科经胃镜

检查证实为慢性活动性胃炎的住院患者 91 例,男 65 例,女 26 例,平均年龄(57.06 ± 12.14)岁,按照新悉尼系统,将入选患者分为轻-中度慢性活动性胃炎组和重度慢性活动性胃炎组,其中轻-中度组 51 例,男 34 例,女 17 例;重度组 40 例,男 23 例,女 17 例。对照组 40 例,男 22 例,女 18 例,平均年龄(55.86 ± 9.10)岁,为我院体检中心健康查体人员,无胃肠道症状及其他并发疾病。所有受检者均知情并签署知情同意书,本研究方案由青岛市市立医院伦理委员会审批通过。

## 二、标本采集

1. 胃黏膜组织的采集:所有受检者在胃镜直视下,距幽门口 2~3 cm 范围内区域钳取胃黏膜组织 4 块,1 块采用快速尿素酶检测,其余用作常规病理学诊断及特殊染色检测 HP,2 项检查结果均为阳性者判为 HP(+),2 项均为阴性者判为 HP(-)。

2. 血清的采集:各组受检者均于清晨采集空腹静脉血 5 ml,3000 r/min,取血清于 -70 °C 保存备检。

## 三、血清 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的检测

采用 ELISA 法检测受检者血清中 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的浓度。试剂盒购自晶美生物工程有限公司,具体步骤严格按照操作说明进行。

## 四、统计学处理

应用 SPSS 11.5 统计软件,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组独立样本采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 慢性活动性胃炎患者与对照组血清 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的浓度(表 1):轻-中度慢性活动性胃炎患者血清 TGF-β1、IL-17 浓度均高于对照组,两者差异有统计学意义( $P < 0.01$ );重度慢性活动性胃炎患者血清

三种细胞因子浓度均高于对照组和轻-中度组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2. HP 阳性组和阴性组患者外周血 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的浓度(表 2):HP 阳性组血清 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 浓度均明显高于 HP 阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

## 讨 论

HP 感染是引起胃炎、胃溃疡、胃癌等胃肠疾病的重要病原菌,尽管有 50% 以上的人群感染 HP,但是仅有少数人发展为胃癌,HP 感染导致的临床转归与 HP 菌株类型、患者的遗传易感性、以及宿主的免疫状态密切相关<sup>[1]</sup>。与胃肠道免疫有关的细胞因子包括介导炎症的细胞因子(如 IL-1、IL-6、TNF 等)和免疫调节因子(如 IL-2、IL-4、IL-5 等)。

IL-6 是一种多功能细胞因子,由激活的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞分泌,可作用于多种效应细胞,具有免疫增强作用以及造血功能,参与炎症反应,可影响特异性抗原抗体免疫反应。作为一种多效细胞因子,其参与了诸多病理生理过程。有研究<sup>[2]</sup>报道 HP 阳性患者胃黏膜活检组织上清液中 IL-6 含量明显高于 HP 阴性者,并且 HP 阳性者胃窦黏膜 IL-6 mRNA 表达也明显高于对照组。本研究发现重度慢性活动性胃炎组血清 IL-6 水平明显高于轻-中度组和对照组,HP 阳性组明显高于 HP 阴性组。

TGF-β1 是一种重要的免疫调节因子,能够抑制免疫活性细胞的增殖与分化,从而影响细胞因子和抗体的表达。通常认为 TGF-β1 是抗炎因子,在 TGF-β1 基因敲出鼠中和消减 T 细胞中 TGF-β1 信号转导小鼠中可见到严重免疫病理发生,提示 TGF-β1 具有抗炎作用。本研究发现 TGF-β1 在 HP 感染患者的血清浓度显

表 1 慢性活动性胃炎患者外周血 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的浓度 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6	TGF-β1	IL-17
对照组	40	4.889 ± 0.723	726.435 ± 161.401	3.326 ± 0.666
轻-中度组	51	5.254 ± 1.440	1031.928 ± 353.945 <sup>a</sup>	8.698 ± 7.445 <sup>a</sup>
重度组	40	6.845 ± 1.970 <sup>ab</sup>	1668.490 ± 569.178 <sup>ab</sup>	13.699 ± 0.655 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与轻-中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

表 2 HP(+)组和 HP(-)组患者外周血 IL-6、TGF-β1 及 IL-17 的浓度 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6	TGF-β1	IL-17
HP(-)组	52	4.999 ± 1.178	756.902 ± 122.553	5.257 ± 2.216
HP(+)组	39	6.630 ± 1.970 <sup>a</sup>	1475.369 ± 570.629 <sup>a</sup>	9.921 ± 3.971 <sup>a</sup>

注:与 HP(-)组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$

著高于HP阴性患者,有研究报道根除HP治疗后可以使消化性溃疡患者胃黏膜局部TGF- $\beta$ 1水平显著下降<sup>[3]</sup>。此外胃癌的发生发展与TGF- $\beta$ 1也密切相关<sup>[4]</sup>。本研究发现,轻-中度慢性活动性胃炎患者血清TGF- $\beta$ 1水平显著高于对照组,重度慢性活动性胃炎患者血清TGF- $\beta$ 1的水平明显高于轻-中度组和对照组,提示TGF- $\beta$ 1在疾病进展过程中发挥一定的作用。此外有报道<sup>[5]</sup>HP感染胃黏膜后诱导TGF- $\beta$ 1的产生是一把双刃剑,一方面可以减轻局部免疫病理损伤,另一方面为HP在胃黏膜局部定植并维持其在局部持续感染方面有一定意义。

IL-17是一种促进炎症发生的重要的可溶性因子<sup>[6-7]</sup>,是介导获得性免疫和先天性免疫的关键细胞因子<sup>[8-9]</sup>,存在于多种慢性炎症性疾病中。IL-17能促进机体局部产生趋化因子,从而有利于单核细胞和中性粒细胞迅速增多,刺激产生IL-1和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)等,增强局部炎症。目前已有研究发现IL-17与多种疾病相关,如类风湿性关节炎、哮喘、器官移植以及肿瘤等。HP感染者胃黏膜IL-17的mRNA及蛋白水平均显著升高,并且HP治疗后IL-17水平下降<sup>[10]</sup>。本研究发现,HP感染可致血清IL-17水平升高,与以往研究结果一致<sup>[11]</sup>。本研究还发现,慢性活动性胃炎患者血清IL-17水平在轻-中度组明显高于对照组,重度组明显高于轻-中度组和对照组,入选患者中无论炎症轻重均有血清IL-17升高,考虑IL-17在炎症早期就出现血清水平升高,提示其具有强大的致炎性。

综上所述,慢性胃炎的发生是由于胃黏膜的保护因素和损害因素失衡的结果。在损害因素中,除胃酸、胃蛋白酶的作用外,与HP感染密切相关。近年来由于HP耐药菌株的增多使根除HP变得十分困难,致使其疗效降低、根除率下降。HP感染后能激发多种细胞因子产生免疫应答,它们之间相互促进或抑制,在这些细胞因子持续作用下导致感染慢性持续化,甚至由慢性

炎症逐渐发展为肿瘤。因此根除HP,并且通过研制相关细胞因子抗体进行免疫治疗,以减轻细胞因子导致的一系列炎症反应会为治疗提供新的靶点,而要真正弄清细胞因子在胃肠黏膜损伤和修复中的作用仍然是一个重要课题。

#### 参 考 文 献

- [1] Romero-Adrián TB, Leal-Montiel J, Monsalve-Castillo F, et al. *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. *Curr Microbiol*, 2010, 60: 143-155.
- [2] Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1996, 110: 1744-1752.
- [3] Messa C, DiLeo A, Greco B, et al. Successful eradicating treatment of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis: gastric levels of cytokines, epidermal growth factor and polyamines before and after therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1996, 18: 1-13.
- [4] Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta$ 1) in autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2000, 14: 23-42.
- [5] Streilein JW, Masli S, Takeuchi M, et al. The eye's view of antigen presentation. *Hum Immunol*, 2002, 63: 435-443.
- [6] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1910-1914.
- [7] Cai L, Yin JP, Starovasnik MA, et al. Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown *in vitro* and *in vivo*. *Cytokine*, 2001, 16: 10-21.
- [8] Sarra M, Pallone F, Macdonald T, et al. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1808-1813.
- [9] Venken K, Hellings N, Hensen K, et al. Memory CD4<sup>+</sup> CD127 high T cell from patients with multiple sclerosis produce IL-17 in response to myelin antigens. *J Neuroimmunol*, 2010, 226: 185-191.
- [10] Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, et al. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 470-478.
- [11] 彭素芳,王胜军,陈建国,等.胃癌患者外周血Th17和Treg细胞的特异性转录因子与相关细胞因子的检测及临床意义. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32: 185-189.

(收稿日期:2011-12-31)

(本文编辑:马超)