

# 幽门螺杆菌感染者IL-1 $\beta$ 分泌与糜烂性食管炎的关系

章菲菲, 瞿玲玲, 曹广亚, 许子倩, 吕鸣, 吕有灵

章菲菲, 瞿玲玲, 许子倩, 吕鸣, 吕有灵, 武警上海总队医院消化科 上海市 201103

曹广亚, 武警上海总队医院检验科 上海市 201103

作者贡献分布: 章菲菲与瞿玲玲对本文贡献均等; 本课题由章菲菲与瞿玲玲设计; 病例收集和内镜检查由章菲菲、瞿玲玲、许子倩、吕鸣及吕有灵完成; 曹广亚负责实验室检测和质控; 数据分析由章菲菲完成; 本论文写作由章菲菲与瞿玲玲完成。

通讯作者: 章菲菲, 副主任医师, 201103, 上海市, 武警上海总队医院消化科. florafeitwo@sina.com

收稿日期: 2010-01-10 修回日期: 2010-03-30

接受日期: 2010-04-07 在线出版日期: 2010-05-18

## Association between interleukin-1 $\beta$ production and erosive esophagitis in *Helicobacter pylori*-infected patients

Fei-Fei Zhang, Ling-Ling Qu, Guang-Ya Cao, Zi-Qian Xu, Ming Lv, You-Ling Lv

Fei-Fei Zhang, Ling-Ling Qu, Zi-Qian Xu, Ming Lv, You-Ling Lv, Department of Gastroenterology, Shanghai Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Shanghai 201103, China

Guang-Ya Cao, Department of Clinical Laboratory, Shanghai Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Shanghai 201103, China

Correspondence to: Fei-Fei Zhang, Department of Gastroenterology, Shanghai Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Shanghai 201103, China. florafeitwo@sina.com

Received: 2010-01-10 Revised: 2010-03-30

Accepted: 2010-04-07 Published online: 2010-05-18

## Abstract

**AIM:** To explore the mechanism underlying the lower prevalence of gastroesophageal reflux disease in *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-infected patients by analyzing the association between interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) production and erosive esophagitis (EE) in *H.pylori*-infected patients.

**METHODS:** A total of 456 consecutive dyspeptic patients without peptic ulcer or cancer were included in the study. EE was assessed endoscopically. *H.pylori* infection was diagnosed by <sup>14</sup>C-urea breath test, rapid urease test and histological examination. The level of IL-1 $\beta$  production in gastric mucosa was detected by radioimmunoassay.

**RESULTS:** Three hundred and two patients were positive and 154 were negative for *H.pylori*. One hundred and forty-one patients were found to have EE according to endoscopic criteria (Los Angeles classification of esophagitis). The prevalence of EE in *H.pylori*-positive patients (39/302, 12.9%; 95%CI: 9.1%-16.9%) was significantly lower than that in *H.pylori*-negative ones (102/154, 66.2%; 95%CI: 58.4%-73.0%;  $P = 0.000$ ). The level of IL-1 $\beta$  in *H.pylori*-positive patients was higher than that in *H.pylori*-negative ones ( $P = 0.007$ ). In *H.pylori*-positive patients, the level of IL-1 $\beta$  production in EE patients was lower than that in those without EE ( $P = 0.032$ ).

**CONCLUSION:** The "protective" mechanism of *H.pylori* infection against EE is probably associated with IL-1 $\beta$  production.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Esophagitis; Interleukin-1

Zhang FF, Qu LL, Cao GY, Xu ZQ, Lv M, Lv YL. Association between interleukin-1 $\beta$  production and erosive esophagitis in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(14): 1489-1491

## 摘要

**目的:** 分析*H.pylori*感染者中IL-1 $\beta$ 表达与糜烂性食管炎(EE)发生的关系, 探索*H.pylori*感染者中EE发生减少的机制。

**方法:** 收集2007-05/2009-05武警上海总队医院行胃镜检查者(排除消化性溃疡和消化系统肿瘤患者)共456例, 行*H.pylori*和胃窦黏膜活检组织IL-1 $\beta$ 检测。

**结果:** 根据Los Angeles食管炎分级系统诊断反流性食管炎141例。*H.pylori*阳性组中EE的发生率(39/302, 12.9%, 95%CI: 9.1%-16.9%)显著低于*H.pylori*阴性组(102/154, 66.2%, 95%CI: 58.4%-73.0%)( $P = 0.000$ )。*H.pylori*阳性组胃窦活检组织中IL-1 $\beta$ 表达明显高于*H.pylori*阴性组( $P = 0.007$ ), 而且*H.pylori*阳性组中合并EE患者的IL-1 $\beta$ 表达量较不合并EE者低( $P = 0.032$ )。

## ■背景资料

幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染与胃食管反流病的关系仍然有争议, 目前认为*H.pylori*感染可能是胃食管反流病的一个保护因素, 其中IL-1 $\beta$ 可能起了很重要的作用。

## ■同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

## ■相关报道

Ando等均报道IL-1 $\beta$ 基因型与GERD之间存在联系。

结论: *H.pylori*感染对EE发生的“保护”机制可能与IL-1 $\beta$ 表达有关。

关键词: 幽门螺杆菌; 食管炎; 白介素-1

章菲菲, 瞿玲玲, 曹广亚, 许子倩, 吕鸣, 吕有灵. 幽门螺杆菌感染者IL-1 $\beta$ 分泌与糜烂性食管炎的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1489-1491

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1489.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)与食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的关系仍存在争议, 但对GERD与胃酸过多暴露有关已获得共识. 白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )是机体对*H.pylori*免疫炎症反应中最关键的功能细胞因子, 能抑制胃酸的分泌<sup>[1]</sup>. 国外报道IL-1 $\beta$ 基因型与GERD之间存在联系<sup>[2]</sup>, 最近国内也有类似发现<sup>[3]</sup>. 本研究拟通过检测反流性食管炎患者*H.pylori*感染、胃黏膜组织中IL-1 $\beta$ 表达, 分析反流性食管炎中*H.pylori*感染与IL-1 $\beta$ 表达的关系, 了解*H.pylori*感染是否通过IL-1 $\beta$ 表达从而减少糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)的发生, 探索EE的发病机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-05/2009-05间来我院行胃镜检查所有诊断慢性胃炎(包括浅表性和萎缩性)者. 排除标准: 诊断消化性溃疡、消化系恶性肿瘤或胃大部切除术后; 既往曾行抗*H.pylori*治疗; 检查前1 mo内服用过非甾体消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、质子泵抑制剂、抗菌素或铋剂。

## 1.2 方法

1.2.1 EE的诊断标准: 通过内镜诊断, 采用Los Angeles食管炎分级系统。

1.2.2 *H.pylori*感染的判断方法: <sup>14</sup>C-尿素酶呼气试验(<sup>14</sup>C urea breath test, <sup>14</sup>C-UBT)、快速尿素酶试验和胃窦活检Giemsa染色任意二者结果均为阳性。

1.2.3 胃组织病理学检查: 经胃镜分别从胃窦和胃体获取两块活检标本, 行常规HE染色, 由病理科医师根据改良悉尼系统完成病理诊断。

1.2.4 IL-1 $\beta$ 表达的原位检测: 取材后的2块黏膜组织经孵育、匀浆、离心后取上清液放-80℃低温冰箱中冻存以备检测细胞因子含量. 以上所得上清液中IL-1 $\beta$ 浓度采用放免法测定. 检测

严格按说明书操作。

1.2.5 根据*H.pylori*检测结果将研究对象分为两组: *H.pylori*阳性组和阴性组. 比较两组中EE的发生率和IL-1 $\beta$ 表达的差异; 分析EE发生率与IL-1 $\beta$ 表达量的相关性. EE的诊断、*H.pylori*和IL-1 $\beta$ 的测定以及病理诊断均采用独立、盲法进行。

统计学处理 组间差异的显著性比较采用方差分析, 相关性采用Spearman相关分析. 使用SPSS11.0软件完成统计分析。

## 2 结果

连续入选456例慢性胃炎患者. 其中EE 141例, 男92例, 女49例. 根据Los Angeles食管炎分级标准, A级: 110例, B级: 23例, C级6例, D级: 2例. 根据<sup>14</sup>C-UBT、尿素酶和胃窦活检标本Giemsa染色结果判断, *H.pylori*阳性302例(66.2%), *H.pylori*阴性154例(33.8%). 141例EE患者中*H.pylori*阳性者39例(27.7%), 阴性者102例(72.3%)。

2.1 *H.pylori*阳性和阴性组中EE的发生率 *H.pylori*阳性组中诊断EE者39例(39/302, 12.9%, 95%CI: 9.1%-16.9%), *H.pylori*阴性组中诊断EE者102例(102/154, 66.2%, 95%CI: 58.4%-73.0%), 在*H.pylori*阴性组与*H.pylori*阳性组中EE发生率的差异具有统计学意义( $P=0.000$ )。

2.2 *H.pylori*阳性和阴性组中胃窦活检组织中IL-1 $\beta$ 表达量 *H.pylori*阳性组中胃窦活检组织IL-1 $\beta$ 表达水平( $0.223 \mu\text{g/g} \pm 0.032 \mu\text{g/g}$ )明显高于*H.pylori*阴性组( $0.059 \mu\text{g/g} \pm 0.007 \mu\text{g/g}$ )( $P=0.007$ ), 而且*H.pylori*阳性组中EE患者( $0.167 \mu\text{g/g} \pm 0.084 \mu\text{g/g}$ )的IL-1 $\beta$ 表达量较非EE者( $0.231 \mu\text{g/g} \pm 0.026 \mu\text{g/g}$ )低( $P=0.032$ )。

2.3 *H.pylori*阳性组中EE与IL-1 $\beta$ 表达量的相关性 *H.pylori*阳性组中EE严重程度与IL-1 $\beta$ 表达量呈负相关( $n=39, r=-0.330, P=0.041$ )。

## 3 讨论

*H.pylori*是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因, 是胃癌的危险因素. 根治*H.pylori*可促进溃疡愈合, 明显减少溃疡病的复发. 随着对*H.pylori*研究的深入, GERD与*H.pylori*感染之间的联系成为争论的热点, 目前多数报道认为GERD患者中*H.pylori*感染率低于普通人群和该地区平均*H.pylori*感染率, 且*H.pylori*感染与食管疾病严重程度负相关. 欧洲一项连续10年的观察研究<sup>[4]</sup>结果表明, 与自然人群相比, 食管炎或Barrett食管患者*H.pylori*感染率较低. 日本学者的研

究<sup>[5]</sup>发现食管炎患者的*H.pylori*感染率远低于对照(24.1% vs 71.2%), 合并Barrett's食管的患者*H.pylori*感染率更低。

*H.pylori*感染对胃酸分泌的影响存在较大差异, 这在很大程度上取决于胃炎的类型和严重程度。*H.pylori*感染的胃黏膜内有许多促炎症因子和抗炎因子表达<sup>[6]</sup>。其中IL-1 $\beta$ 是机体对*H.pylori*免疫炎症反应中最关键的功能细胞因子<sup>[1]</sup>。在生理条件下, IL-1 $\beta$ 还可以调节全部类型的胃黏膜上皮功能, 抑制胃酸的分泌, 并且在其调控基因序列上存在多态性, 对*H.pylori*感染后胃黏膜的IL-1 $\beta$ 表达有显著影响。Ando等<sup>[7]</sup>报道IL-1 $\beta$ 基因型与GERD之间存在联系, 前者可能通过调控胃体萎缩从而发挥对GERD的保护作用。国内研究<sup>[3]</sup>证实; IL-1 $\beta$ 基因多态性与GERD发生有关, 其中IL-1RN\*2和IL-1 $\beta$ -31C/C纯合子基因型是GERD的保护性因素。IL-1 $\beta$ 基因多态性决定了IL-1 $\beta$ 表达量。我们通过此次研究发现*H.pylori*阳性组中胃窦活检组织中IL-1 $\beta$ 表达明显高于*H.pylori*阴性组, 而且*H.pylori*阳性组EE患者的IL-1 $\beta$ 表达量较非EE者低, 说明*H.pylori*感染后可能通过IL-1 $\beta$ 表达、降低胃酸的分泌从而减少EE的发生。但仍有部分*H.pylori*阳性者发生EE, 其胃窦组织中IL-1 $\beta$ 表达相对较低, 提示这一作用可能受到遗传背景和环境因素的双重影响, 前者根据现有资料推测可能与IL-1 $\beta$ 基因多态性有关, 后者可能与感染的菌株不同相关。

GERD的发病机制复杂, 不同人群感染*H.pylori*后, 其对食管、胃动力及胃酸分泌的影响也各有不同, 宿主因素也参与其中。关于

*H.pylori*与GERD之间的关系尚无定论<sup>[8]</sup>, 仍需进一步研究证实。

#### 4 参考文献

- 1 El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48: 743-747
- 2 Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Santos A, De Oliveira AG, Cabral MM, Nogueira AM, De Oliveira CA. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 2004; 127: 73-79
- 3 李煜, 张志广, 闻淑军. 天津地区胃食管反流病患者IL-1 $\beta$ 基因多态性的研究. *天津医药* 2007; 35: 893-896
- 4 Heikkinen M, Vornanen M, Hollmén S, Färkkilä M. Prognostic significance of antrum-predominant gastritis in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 227-231
- 5 Abe Y, Ohara S, Koike T, Sekine H, Iijima K, Kawamura M, Imatani A, Kato K, Shimosegawa T. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1213-1221
- 6 Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997; 41: 442-451
- 7 Ando T, El-Omar EM, Goto Y, Nobata K, Watanabe O, Maeda O, Ishiguro K, Minami M, Hamajima N, Goto H. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut* 2006; 55: 158-164
- 8 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### ■同行评价

本文主要研究内镜检查的EE患者的*H.pylori*感染情况、及IL-1 $\beta$ 表达变化, 探讨两者之间的关系, 而且病例样本数比较大, 研究结果对进一步理解*H.pylori*与胃食管反流病的关系有一定的帮助。

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。