

# 三联疗法对老年幽门螺杆菌胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平的影响

张国胜

(江汉油田总医院大内科,湖北潜江 433100)

**摘要:**目的 观察三联疗法对老年幽门螺杆菌胃炎患者血清白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)及 IL-17 水平的影响。方法 将入选的 90 例老年幽门螺杆菌胃炎患者分为观察组和对照组,每组 45 例,观察组患者给予标准三联疗法进行治疗,对照组患者单独给予奥美拉唑治疗,治疗 14 d 后,采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平显著降低更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组治疗后比较,观察组治疗后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗后幽门螺杆菌阴性与幽门螺杆菌阳性患者比较,血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。直线相关分析结果显示,两组患者治疗前血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 三联疗法能够明显降低老年幽门螺杆菌胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平,有较好的治疗作用。

**关键词:**螺杆菌;幽门;胃炎;白细胞介素 10;转化生长因子  $\beta$ 1;白细胞介素 17

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)07-0821-02

## The effect of triple therapy to the levels of serum IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 in elderly patients with helicobacter pylori associated gastritis

Zhang Guosheng

(Department of Internal Medicine, Jiangnan Oilfield General Hospital, Qianjiang, Hubei 433100, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of triple therapy to the levels of serum interleukin 10(IL)-10, transforming growth factor beta 1(TGF- $\beta$ 1) and IL-17 in elderly patients with helicobacter pylori associated gastritis. **Methods** 90 elderly patients with helicobacter pylori associated gastritis were randomly divided into observation group and control group, 45 cases in each group, the observation group was given standard triple therapy, the control group was separately given omeprazole treatment, after 14 days, ELISA method was used to detect the levels of serum IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17. **Results** Compared with before treatment, the levels of IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 in of the two groups had significantly reduced after treatment( $P < 0.05$ ); compared with the control group after treatment, the levels of IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 in observation group after treatment had significantly reduced( $P < 0.05$ ). Compared with helicobacter pylori negative and helicobacter pylori positive patients of the experimental group after treatment, the levels of IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 had significantly reduced( $P < 0.05$ ). The levels of IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 in serum of patients of two groups before treatment showed significantly positive correlation( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The triple therapy could significant decrease the levels of serum IL-10, TGF- $\beta$ 1 and IL-17, it has good treatment effect.

**Key words:** helicobacter pylori; gastritis; interleukin 10; transforming growth factor beta 1; interleukin 17

幽门螺杆菌(Helicobacter, Hp)在慢性胃炎发病过程中起着重要的作用, Hp 感染与胃黏膜炎性反应损伤程度密切相关, Hp 感染可引起胃黏膜发生炎性反应, 进而刺激机体免疫系统引起一系列的免疫反应, 对 Hp 胃炎患者进行 Hp 根除治疗后, 其临床症状有不同程度的减轻<sup>[1]</sup>。研究表明, Hp 感染引起的血清白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)和 IL-17 水平升高在 Hp 胃炎的发病过程中起到重要的作用<sup>[2-3]</sup>。本研究旨在观察三联疗法对老年 Hp 胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平的影响, 现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 1 月至 2013 年 4 月本院消化科门诊收治的符合老年 Hp 胃炎诊断标准的患者 90 例。所有入选患者均符合以下条件: (1)具有上腹部腹痛、返酸及食欲减退等临床表现; (2)胃镜检查确诊为胃炎; (3)快速尿素酶试验检查 Hp 阳性; (4)治疗前 4 周内未服用治疗 Hp 胃炎的药物; (5)无青霉素药物过敏史; (6)排除合并有严重的肝、肾功能不全及全身性疾病的患者。入选的 90 例患者均签署知情同意书, 分为对照组和观察组, 每组 45 例。对照组中男 27 例, 女

18 例, 年龄 60~78 岁, 平均(67.9 $\pm$ 6.1)岁, 病史 8 个月至 12 年。观察组中男 25 例, 女 20 例, 年龄 61~77 岁, 平均(68.3 $\pm$ 7.5)岁, 病史 6 个月至 11 年。两组患者年龄、性别及病史等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 观察组患者给予标准三联疗法进行治疗, 口服奥美拉唑 20 mg, 2 次/d, 阿莫西林 1 g, 2 次/d, 克拉霉素 500 mg, 2 次/d, 连续服用 14 d; 单独给予对照组患者奥美拉唑 20 mg, 2 次/d, 连续服用 14 d。治疗 14 d 后检查研究组患者 Hp 根除情况, 嘱患者治疗期间严格遵医嘱, 不得改用其他药物治疗, 治疗期间注意规律饮食。

**1.3 血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平测定** 分别于治疗前和治疗 14 d 后空腹采集患者前臂静脉血 3 mL, 在室温下静置 1 h, 1 500 r/min 离心 15 min 后分离出血清, 然后放置在一 80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法对患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平进行检测, 试剂盒购自中美合资海南华美生化有限公司, 试验操作严格按照试剂盒说明书执行, 采用美国 Biorad 公司生产的 Model 550 酶标仪测吸光度值, 根据标准曲线计算血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间行直线相关分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者治疗前后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平变化比较** 与治疗前比较, 两组患者治疗后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平显著更低更显著, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组治疗后比较, 观察组治疗后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平降低更显著, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L,  $n = 45$ )

组别	时间	IL-10	TGF- $\beta$ 1	IL-17
对照组	治疗前	107.48 ± 12.61	1467.54 ± 164.07	138.12 ± 12.75
	治疗后	89.17 ± 9.81 <sup>a</sup>	1224.28 ± 97.52 <sup>a</sup>	114.67 ± 8.94 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	110.56 ± 10.24	1504.39 ± 182.52	136.52 ± 9.28
	治疗后	62.82 ± 7.28 <sup>ab</sup>	812.61 ± 84.28 <sup>ab</sup>	71.94 ± 6.85 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

**2.2 观察组患者 Hp 根除对血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平的影响** 观察组患者治疗后 Hp 检查, 其中 17 例患者 Hp 阴性, 28 例患者 Hp 阳性, 与 Hp 阳性患者比较, Hp 阴性患者治疗后血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 观察组患者 Hp 根除对血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-10	TGF- $\beta$ 1	IL-17
Hp 阳性	17	91.17 ± 10.27	1102.82 ± 158.36	104.02 ± 10.39
Hp 阴性	28	56.32 ± 8.17 <sup>a</sup>	765.52 ± 89.94 <sup>a</sup>	64.58 ± 7.94 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 Hp 阳性比较。

**2.3 两组患者治疗前血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间直线相关分析** 直线相关分析结果显示, 两组患者治疗前血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间直线相关分析

项目	IL-10	TGF- $\beta$ 1	IL-17
IL-10	1.000	0.435 <sup>a</sup>	0.526 <sup>a</sup>
TGF- $\beta$ 1	0.484 <sup>a</sup>	1.000	0.482 <sup>a</sup>
IL-17	0.549 <sup>a</sup>	0.394 <sup>a</sup>	1.000

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 相关性有统计学意义。

## 3 讨 论

流行病学资料表明, Hp 感染和慢性胃炎的发病密切相关, 随着年龄增加, 慢性胃炎患者 Hp 检出率呈增高趋势, 在老年患者中 Hp 检出率可高达 95%<sup>[4]</sup>。Hp 可分泌多种不同功能的酶, 尿素酶能够反应产生氨, 对胃黏膜上皮细胞造成直接损伤, Hp 具有较强的黏附活性, 与胃黏液中的糖蛋白紧密结合后破坏胃黏膜屏障<sup>[5]</sup>。此外, Hp 感染后可引起胃黏膜免疫损伤, Hp 介导的炎性反应可造成胃黏膜炎性反应损伤, 引起胃黏膜萎缩。IL-10 是 Th2 细胞分泌的重要细胞因子, 在胃黏膜炎性反应过程中起重要的免疫调节作用, 可与多种细胞因子共同参与炎性反应<sup>[6]</sup>。IL-17 在促进炎性反应的发生过程中起着重要的调节作用, 在胃黏膜局部炎性反应过程中促使机体产生趋化因子, 促进炎性细胞迅速增多, 也可刺激机体分泌 IL-1 和前列腺素 E2 等炎性因子, 增强局部炎性反应<sup>[7]</sup>。研究发现, IL-10 和 IL-17 共同参与胃黏膜损伤的炎性反应<sup>[8]</sup>。TGF-

$\beta$ 1 是一种重要的能够抑制免疫活性细胞的细胞因子, 普遍认为 TGF- $\beta$ 1 是一种抗感染因子, 直接影响抗体的产生<sup>[9]</sup>。有研究报道, 胃炎的病情发展与 TGF- $\beta$ 1 密切相关, 慢性胃炎患者根治 Hp 后胃黏膜局部 TGF- $\beta$ 1 水平明显降低, 他可缓解慢性胃炎患者胃黏膜局部炎性反应<sup>[10-11]</sup>。也有研究认为 Hp 感染后, TGF- $\beta$ 1 可参与 Hp 在胃黏膜局部定植和维持局部炎性反应<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 两组患者治疗前血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间呈正相关, 说明老年 Hp 胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平间密切相关, 他们共同参与老年 Hp 胃炎的发病, 这与以往的研究一致。

Hp 感染与慢性胃炎患者病情严重程度密切相关, 他直接参与胃黏膜炎性反应损伤的反应过程, 因此, 治疗慢性胃炎的关键是根治 Hp, 不仅可以有效控制症状, 而且对于预防慢性胃炎复发具有重要的临床意义<sup>[13]</sup>。研究发现, 对于老年慢性胃炎患者, 根除 Hp 治疗后胃镜组织学检查慢性炎性反应和活动性炎性反应程度均明显好转<sup>[14]</sup>。质子泵抑制剂奥美拉唑可有效抑制胃酸分泌, 通过抑制胃壁氢离子泵减少氢离子产生, 也可起到清除 Hp 的作用<sup>[15]</sup>。口服阿莫西林后在胃黏膜局部获得较高的药物浓度, 可有效清除 Hp。克拉霉素在胃黏膜局部药物浓度高, 其药效稳定, 抗菌活性较强, 单独使用可产生较强抗 Hp 作用, 但是容易产生耐药性<sup>[16]</sup>。因此, 三者联合应用可以增加 Hp 的清除率, 临床疗效显著。本研究采用三联疗法治疗老年 Hp 胃炎, 结果发现三联疗法和奥美拉唑单独治疗均能降低老年 Hp 胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-17 水平, 但是三联疗法治疗老年 Hp 胃炎后患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平降低更显著。此外, 三联疗法治疗后 Hp 根除患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平降低更明显。

总之, 三联疗法能够明显降低老年 Hp 胃炎患者血清 IL-10、TGF- $\beta$ 1 及 IL-17 水平, 起到较好的治疗作用。

## 参考文献:

- [1] 隋昕珂, 吴本俨, 李园. 老年幽门螺杆菌相关性胃炎患者抗幽门螺杆菌根除治疗前后的病理学研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(5): 341-344.
- [2] 马健, 孟颖, 王涛, 等. 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[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(11): 2908-2910.
- [3] 张小艳, 宋瑛, 楚有良, 等. IL-10、COX-2 在幽门螺杆菌相关性胃炎组织中的表达及相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(9): 804-808.
- [4] 杨俊, 程家欣, 管小娟, 等. 老年人慢性胃炎程度与幽门螺杆菌的关系[J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(8): 474-476.
- [5] 林春香, 顾雁, 李玉红, 等. 放大胃镜对幽门螺杆菌相关性胃炎的诊断价值[J]. 中国内镜杂志, 2007, 13(8): 789-791.
- [6] 杨玉宇. IL-12、IL-10 及 CRP 水平在幽门螺杆菌阳性胃炎患者中的表达[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(1): 13-15.
- [7] Venken K, Hellings N, Hensen K, et al. Memory CD4+ CD127high T cells from patients with multiple sclerosis produce IL-17 in response to myelin antigens[J]. J Neuroimmunol, 2010, 226(1/2): 185-191.
- [8] 吴娟. 白细胞介素-10 和白细胞介素-17 在急性胃炎患者血清中的水平及临床意义[J]. 中国医师(下转第 825 页)

界值有 0.75 和 0.80 两个值,然而对于二者指导 PCI 治疗多支血管病变的疗效如何未见报道。目前以 0.75 为界值的应用研究较多<sup>[13]</sup>,本研究纳入的 7 篇文献使用 0.75 作为 PCI 标准的有 5 篇,0.80 有 2 篇,与整体分布一致。本次合并并未发现 MACE 发生风险显著降低,可能与纳入的 2 篇以 0.80 为界值的文献有关<sup>[8-9]</sup>,以 0.80 为界值有治疗过度之嫌,可能会影响预后。本研究结果显示 FFR 指导 PCI 患者治疗后死亡风险和 MACE 风险降低差异无统计学意义,但至少表明 FFR 指导 PCI 预后不比其他传统方式低。

Meta 分析合并结果的可靠性受到纳入文献质量、文献之间异质性、个别文献样本量较大以及发表偏倚等方面的影响<sup>[15]</sup>。本研究纳入文献均来自英文文献,异质性较小,采用固定效应模型合并,并且经过文献质量评价,本次所纳入的文献中无低质量文献,证实本次结果可靠。经漏斗图和 Egger 检验本研究纳入的文献也未发现发表偏倚存在。因此本研究所得出的使用 FFR 指导 PCI 治疗多支血管病变患者受益较好的结果是可靠的。

本研究的不足之处在于,虽然已有多篇文献报道,然而其总的研究人群数仍比较小,本次研究观察组总的人数为 2 024 人;其次不同的研究对 FFR 指导 PCI 的界值选择标准不统一,这可能是轻微异质性存在的原因之一;第三,未见中国人群研究报告,不同人群由于生活习惯、卫生条件等不同可能会导致不同的结果,因此本研究的结果不一定适用于中国人群。

总之,尽管存在不足之处,仍可以得出结论:FFR 指导 PCI 治疗冠脉多支血管病变是一种值得推广的有效手段。但是由于未见在中国人群中的研究报告,尚需要前瞻性的临床研究评估其界值的选取和临床疗效。

#### 参考文献:

- [1] 林鸿. 脂联素与冠状动脉粥样硬化性心脏病临床研究进展[J]. 医学综述,2012,18(3):354-356.
- [2] 贾洪顺,刘磊,杨建明,等. CT 冠状动脉造影在冠心病诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志,2011,27(2):213-214.
- [3] 罗俊. 经皮冠状动脉介入治疗相关性心肌梗死研究进展[J]. 心血管病学进展,2011,32(5):666-671.
- [4] 王林林. 血流储备分数在冠状动脉介入策略选择中的应用价值[J]. 心血管病学进展,2010,31(4):521-524.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [6] Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coro-

nary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63(2):184-191.

- [7] Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(3):438-442.
- [8] Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(7):877-884.
- [9] Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Meuwissen M, et al. Long-term prognostic value of CFVR and FFR versus perfusion scintigraphy in patients with multivessel disease [J]. Neth Heart J, 2007, 15(11):369-374.
- [10] Angkananard T, Wongpraparut N, Tresukosol D, et al. Fractional flow reserve guided coronary revascularization in drug-eluting era in Thai patients with borderline multivessel coronary stenoses[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94 Suppl 1:S25-S32.
- [11] Kim HS, Tonino PA, De Bruyne B, et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(10):1037-1042.
- [12] Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice[J]. Eur Heart J, 2013, 34(18):1375-1383.
- [13] 刁佳宇,叶红华,陈晓敏. 血流储备分数在评估冠状动脉病变及指导介入治疗的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(10):787-793.
- [14] Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses; can we live without it? [J]. Eur Heart J, 2013, 34(18):1335-1344.
- [15] Borenstein M, Higgins JP. Meta-analysis and subgroups [J]. Prev Sci, 2013, 14(2):134-143.

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2013-11-22)

(上接第 822 页)

- 进修杂志,2012,35(34):32-34.
- [9] 孙宇,刘毅强,冯国双,等. 转化生长因子  $\beta 1$  在萎缩性胃炎发生中的作用[J]. 北京大学学报:医学版,2009,41(6):635-639.
- [10] 万晓华,古强. 转化生长因子  $\beta 1$  与结缔组织生长因子在幽门螺杆菌相关性胃炎中的研究[J]. 临床荟萃,2008,23(9):625-627.
- [11] 刘欣,张晓敏,董蕾. 转化生长因子- $\beta 1$ 、Smad3、结缔组织生长因子在慢性萎缩性胃炎中的表达及意义[J]. 山西医科大学学报,2012,43(8):567-570.
- [12] 余玉红,陈出新,黄巧梅,等. TGF- $\beta 1$ -509C/T 基因多态性与胃十二指肠疾病幽门螺杆菌感染的关系[J]. 临床消化

病杂志,2010,22(5):273-276.

- [13] 曾耀明,祝梅君. 奥美拉唑、阿莫西林、左氧氟沙星/克拉霉素 1 周三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较[J]. 重庆医学,2007,36(13):1317-1318.
- [14] 刘艳,胡红松,李学锋,等. 含左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性残胃炎的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(2):84-88.
- [15] 唐建林. 标准三联疗法治疗幽门螺杆菌胃炎的临床研究[J]. 中国临床保健杂志,2011,14(5):498-499.
- [16] 陈远忠,郭健,陈大勇. 阿奇霉素三联与克拉霉素三联疗法根除 Hp 的疗效比较[J]. 重庆医学,2005,34(9):1403-1404.

(收稿日期:2013-10-09 修回日期:2013-12-05)