

• 临床检验研究论著 •

幽门螺杆菌感染患者外周血 Th17 与 Th22 细胞的改变

杨春香¹, 张晴菊¹, 姜东林^{2△}

(南通大学第三附属医院:1. 检验科;2. 中心实验室, 江苏无锡 214041)

摘要:目的 探讨幽门螺杆菌(HP)感染患者外周血中 Th17 及 Th22 细胞的改变。方法 收集 HP 感染者 66 例(HP 感染组)及体检健康者 30 例(对照组),采用流式细胞术检测外周血中 Th17 与 Th22 细胞水平,同时采用 ELISA 法检测血清中 IL-17 与 IL-22 的表达水平。结果 与对照组比较,HP 感染组 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析显示,HP 感染患者的 HP 感染者活度值(DPM)与 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均呈正相关($P < 0.01$)。结论 HP 感染患者体内存在 Th17 与 Th22 细胞的激活,同时引起相关免疫效应分子 IL-17、IL-22 的高表达,促进免疫损害的进展。

关键词:幽门螺杆菌; Th17; Th22; IL-17; IL-22

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)21-2901-02

The changes of Th17 and Th22 cells in patients with Helicobacter pylori infection

Yang Chunxiang¹, Zhang Qingju¹, Jiang Donglin^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Central Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Nantong University, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of Th17 and Th22 cells in patients with Helicobacter pylori(HP)infection. **Methods** 66 cases of HP infection (HP infection group) and 30 cases of healthy people (control group) were selected. The levels of Th17 and Th22 cells in peripheral blood were measured by flow cytometry and the level of IL-17 and IL-22 in serum were measured by ELISA. **Results** Comparing with the control group, the levels of Th17, Th22, IL-17 and IL-22 were significantly increased in HP infection group($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the levels of Th17, Th22, IL-17 and IL-22 were significantly positive correlated with DPM($P < 0.01$). **Conclusion** Th17 and Th22 cells were activated in patients with HP infection, which caused the high expression of immune effector molecules, and promoted the progress of immune damage.

Key words: Helicobacter pylori; Th17; Th22; IL-17; IL-22

幽门螺杆菌(HP)感染是胃炎乃至胃癌发生、发展的重要病因^[1]。Th17 及 Th22 细胞是分别产生 IL-17 和 IL-22 对抗细胞外细菌及真菌感染的效应性辅助性 T 细胞(Th 细胞)亚群。本研究通过探讨 HP 感染是否引起外周血 Th17 及 Th22 细胞的免疫激活以及是否引起其相关免疫效应分子 IL-17、IL-22 的高表达,研究 HP 感染诱发胃炎患者免疫损害进展的内在因素,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HP 感染组:选择 2013 年 6~12 月在本院内科门诊治疗的 HP 感染患者 66 例,均以¹⁴C 尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)及胶体金法确认为 HP 现证感染,年龄 41~75 岁,平均(48.4±6.8)岁,其中感染后有症状者 40 例(有症状组),感染后无症状者 26 例(无症状组)。对照组:选择相同年龄段的 30 例本院体检健康者,平均(46.9±7.2)岁,无胃肠道症状及其并发症。所有研究对象 1 个月内未使用抗菌药物、铋剂,2 周内未服硫糖铝或质子泵抑制剂。

1.2 方法 ¹⁴C-UBT:¹⁴C-UBT 试剂由安徽养和医疗器械设备有限公司生产,按试剂说明书进行检测,嘱患者空腹服用¹⁴C 尿素胶囊,20 min 后收集呼出气,进行液闪测定,HP 感染者活度值(DPM)≥200 则判为阳性。HP 抗体检测(胶体金法):严格按照检测试剂盒的说明操作,试剂由 MP 生物医学亚太私人

有限公司生产。Th17 及 Th22 细胞检测:所有受试对象清晨空腹抽血 2 管(各 3 mL),1 管用于流式细胞术检测 Th17 及 Th22,仪器为 FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)及配套试剂盒;另外 1 管分离血清后,采用 ELISA 法检测 IL-17、IL-22 水平,检测用仪器为 SpectraMax 340 酶标仪,试剂盒为晶美生物工程有限公司产品。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10.0 软件包进行统计学处理,经检验各组数据服从正态分布,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与对照组比较,HP 感染组的 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。66 例 HP 感染患者的 DPM 为 760.44±297.94, DPM 与 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均呈正相关(r 分别为 0.353、0.334、0.470、0.425, $P < 0.01$)。

表 1 各组间 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Th22(%)	IL-17(ng/L)	IL-22(ng/L)
对照组	30	1.73±1.15	1.47±0.96	3.33±0.67	5.28±2.66
HP 感染组					

续表 1 各组间 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平比较(±s)

组别	n	Th17(%)	Th22(%)	IL-17(ng/L)	IL-22(ng/L)
无症状组	40	1.94±1.09*	1.90±1.73*	5.26±2.21*	6.35±2.48*
有症状组	26	2.53±1.82*	2.30±1.63*	9.92±3.97*	8.46±6.23*

*: P<0.05, 与对照组比较。

3 讨 论

Th 细胞在免疫反应中起重要的免疫辅助性作用,其中 Th17 细胞亚群是在研究实验性自身免疫性脊髓炎时发现的,这类细胞以分泌 IL-17 为特征,具有很强的促炎症作用,参与机体内多种自身免疫性疾病的发生、发展^[2]。而 Th22 细胞亚群是在炎症性皮肤病的研究中发现的,该亚群能特征性分泌 IL-22,已有越来越多的证据表明 Th22 在多种自身免疫性疾病、感染性疾病及肿瘤中都发挥着重要作用^[3]。HP 是一种常见的致病菌,是胃炎的重要致病因素之一,同时胃癌的发生与慢性 HP 感染也密切相关。研究表明,在胃癌患者的血清和癌组织中 IL-17 表达水平明显高于健康人^[4]。胃组织中分泌 IL-22 的 T 淋巴细胞增多是 HP 感染的重要特征^[5],IL-17 还在乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌中表达增强^[6-9]。

在幽门螺杆菌感染性胃炎的发生和发展过程中存在多种细胞因子的紊乱^[10],本研究应用流式细胞术对 HP 感染患者的 Th17、Th22 细胞进行检测,同时分析了其表达的 IL-17 和 IL-22 水平,发现 HP 感染组与对照组比较,Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均出现显著升高(P<0.05),说明患者感染 HP 后,机体产生了显著的细菌性免疫应答,外周血 Th17、Th22 细胞作为效应性 T 细胞被激活,大量分泌促进胃部炎症反应病理进展的 IL-17、IL-22 细胞因子。Th17 细胞通过分泌炎症介质 IL-17 诱导严重的自身免疫反应,通过刺激胃上皮细胞产生 IL-6 等促炎症介质,介导并放大炎症反应,同时还募集单核细胞、中性粒细胞等髓样细胞到炎症部位,促进局部炎症环境的产生^[11-13]。Th22 细胞同样分泌 IL-22 介导炎症反应,通过调控局部炎症反应及刺激胃上皮细胞分泌抗菌肽等,在宿主对抗细菌的黏膜免疫防御反应中发挥重要的作用^[14-16]。本研究还发现患者的 DPM 与 Th17、Th22、IL-17、IL-22 水平均呈正相关(P<0.01),说明患者胃部 HP 感染的活跃程度与机体的免疫紊乱息息相关,临床对于 HP 感染的控制,可让患者机体内环境回稳,减缓或逆转胃病理损害的进展^[17-18]。

综上所述,HP 感染能够引起机体较强的免疫应答,主要表现在 Th 细胞的激活以及相应的细胞因子表达水平提高,相关免疫学研究将为深入认识 HP 感染免疫机制提供新的线索和思路。

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[J]. Curr Microbiol, 2010, 60(2): 143-155.

[2] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 485-517.

[3] 黎翠翠, 蒋莉, 陈曲波, 等. Th22 及其效应因子生物学特性相关研究[J]. 现代免疫学, 2011, 31(3): 258-261.

[4] Yamada Y, Saito H, Ikeguchi M. Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer[J]. J Surg Res, 2012, 178(2): 685-691.

[5] 刘晓斐, 石云, 郭红, 等. IL-22 在幽门螺杆菌感染中的表达研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(4): 252-257.

[6] Zhang GQ, Han F, Fang XZ, et al. CD4⁺, IL17 and Foxp3 expression in different pTNM stages of operable non-small cell lung cancer and effects on disease prognosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(8): 3955-3960.

[7] Du JW, Xu KY, Fang LY, et al. Interleukin-17, produced by lymphocytes, promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of breast cancer[J]. Mol Med Report, 2012, 6(5): 1099-1102.

[8] Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J]. Nature, 2012, 491(7423): 254-258.

[9] Li J, Lau GK, Chen L, et al. Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF-κB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21816.

[10] 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.

[11] 刘亚普, 张艳. 白细胞介素-17 与幽门螺杆菌感染所致胃疾病的相关性研究[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(4): 273-276.

[12] 杨青梅, 鲍晓荣. 幽门螺杆菌及 IL-17 高表达与原发 IgA 肾病的关系[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(2): 95-97.

[13] 季春玮, 杨力. 幽门螺杆菌 oipA 基因与胃黏膜组织中 IL-17 表达的关系[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(3): 228-230.

[14] 刘晓斐. IL-22 在幽门螺杆菌感染中的表达特性及作用机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.

[15] Chen JP, Wu MS, Kuo SH, et al. IL-22 Negatively regulates Helicobacter pylori-induced CCL20 expression in gastric epithelial cells[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97350.

[16] Zhuang Y, Peng L, Zhao Y, et al. Increased intratumoral IL-22-producing CD4⁺ T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(11): 1965-1975.

[17] Liu T, Peng L, Yu P, et al. Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1332-1339.

[18] Wen Z, Liao Q, Zhao J, et al. High expression of interleukin-22 and its receptor predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1): 125-132.

(收稿日期: 2014-10-20)