

• 论 著 •

血清 IL-17、IL-23 水平与溃疡性结肠炎患者 Hp 感染的相关性

孙 茜, 文 武, 蹇 贻, 刘小娟

(四川省成都市第二人民医院消化内科, 四川成都 610017)

摘 要:目的 探讨血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)与溃疡性结肠炎(UC)患者幽门螺杆菌(Hp)感染的相关性。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 4 月该院消化内科收治的 102 例 UC 患者作为 UC 组, 根据是否合并 Hp 感染分为 Hp 阳性组(47 例)和 Hp 阴性组(55 例)。选取同期该院收治的有消化道症状但经肠镜检查无异常的对照者 80 例作为对照组。比较各组血清 IL-17、IL-23 水平及 Hp 感染情况, 并进行 Spearman 相关分析和多因素 Logistic 回归分析。结果 相对于对照组, UC 组血清 IL-17、IL-23 水平更高($P<0.05$), Hp 阳性率更低($P<0.05$)。相对于 Hp 阴性的 UC 患者, Hp 阳性的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平更低($P<0.05$)。经 Spearman 相关分析, UC 患者 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染均呈负相关($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析, IL-17、IL-23 是 UC 患者发生 Hp 感染的独立影响因素。结论 Hp 感染可能对 UC 患者具有一定保护作用, 且合并 Hp 感染 UC 患者的血清 IL-17、IL-23 水平更低。

关键词: 白细胞介素-17; 白细胞介素-23; 溃疡性结肠炎; 幽门螺杆菌感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.017

中图法分类号: R574.1

文章编号: 1673-4130(2020)14-1729-04

文献标识码: A

Correlation between serum IL-17 and IL-23 levels with Hp infection in patients with ulcerative colitis

SUN Han, WEN Wu, JIAN Yi, LIU Xiaojuan

(Department of Gastroenterology, Chengdu Municipal Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum IL-17 (IL-17) and IL-23 (IL-23) with Helicobacter pylori (Hp) infection in the patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** One hundred and two patients with UC in the gastroenterology department of this hospital from June 2017 to April 2019 were selected as the UC group and divided into the Hp positive group ($n=47$) and Hp negative group ($n=55$) according to whether complicating Hp infection. Contemporaneous 80 control with digestive tract symptoms but no abnormality by colonoscopic examination were selected as the control group. The serum IL-17 and IL-23 levels and Hp infection were compared among the groups, and the Spearman correlation analysis and Logistic multiple regression analysis were performed. **Results** Compared with the control group, the levels of serum IL-17, IL-23 in the UC group were much higher and the Hp positive rate was much lower ($P<0.05$). Compared with the UC patients with Hp negative, the serum IL-17 and IL-23 levels in the UC patients with Hp positive were much lower ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the IL-17 and IL-23 levels in the UC patients were negatively correlated with the Hp infection ($P<0.05$). The Logistic multiple factors regression analysis showed that IL-17 and IL-23 were the independent influencing factors for Hp infection occurrence in the UC patients. **Conclusion** Hp infection may have a certain protective effect on the UC patients, and the serum IL-17 and IL-23 levels in the UC patients complicating Hp infection are lower.

Key words: interleukin-17; interleukin-23; ulcerative colitis; Helicobacter pylori infection

溃疡性结肠炎(UC)是一种累及结直肠的非特异性炎症疾病, 主要临床症状为腹泻、腹痛、脓血便等, 易反复发作^[1]。幽门螺杆菌(Hp)是一种常见的革兰阴性微需氧菌, 作为一种含多种致病因子的病原菌, Hp 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等多种消化道疾病

有密切关系^[2]。白细胞介素-17(IL-17)是由 Th17 细胞诱导产生的一种炎性因子, 其可刺激内皮细胞、上皮细胞产生其他炎性因子和趋化因子等, 引起炎性细胞的浸润和组织损伤^[3]。白细胞介素-23(IL-23)主要通过结合细胞表面分泌的 IL-23 受体(IL-23R), 刺激

作者简介: 孙茜, 女, 主治医师, 主要从事胃肠肠道疾病与肝病研究。

本文引用格式: 孙茜, 文武, 蹇贻, 等. 血清 IL-17、IL-23 水平与溃疡性结肠炎患者 Hp 感染的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1729-1731.

细胞内的信号传导通路,诱导炎症反应和免疫应答^[4]。有研究表明,IL-17/IL-23 轴是引起肠道炎症反应的重要的炎症轴,其可通过一系列作用引起肠道慢性炎症和免疫应答,破坏肠黏膜屏障,导致 UC 的发生^[5]。为了探讨 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染的相关性,本研究选取 2017 年 6 月至 2019 年 4 月本院消化内科收治的 102 例 UC 患者作为研究对象,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 4 月本院消化内科收治的 102 例 UC 患者(UC 组)作为研究对象,均经胃肠镜检查及病理检查确诊,根据是否合并 Hp 感染分为 Hp 阳性组(47 例)和 Hp 阴性组(55 例)。纳入标准:均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共

识意见(2012 年,广州)》中关于 UC 的诊断标准^[6];均进行 Hp 检测;患者知情同意;经医院伦理委员会批准。排除标准:阿米巴痢疾、细菌性痢疾等需要鉴别的疾病;近 1 周服用过抗菌药物;合并严重炎症及心肝肾等脏器功能障碍;恶性肿瘤。Hp 阳性组中男 20 例,女 27 例;年龄 20~64 岁,平均(41.25±6.37)岁;病程 7 个月至 10 年,平均(4.34±1.26)年。Hp 阴性组中男 23 例,女 32 例;年龄 21~63 岁,平均(41.57±6.05)岁;病程 8 个月至 9 年,平均(4.15±1.31)年。选取同期本院收治的有消化道症状但经肠镜检查无异常的 80 例对照者作为对照组,其中男 34 例,女 46 例;年龄 19~64 岁,平均(41.06±7.23)岁。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

项目	Hp 阳性组($n=47$)	Hp 阴性组($n=55$)	对照组($n=80$)	F/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	41.25±6.37	41.57±6.05	41.06±7.23	0.374	0.685
消化道疾病病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.34±1.26	4.15±1.31	—	0.006	0.945
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.04±3.25	22.10±3.76	22.14±3.15	0.246	0.763
吸烟史[n (%)]	6(12.8)	12(21.8)	26(32.5)	5.013	0.041
病变范围(n)			—		
直肠	11	13	—	0.287	0.651
左半结肠	15	16	—		
广泛结肠	21	26	—		

注:—表示无数据。

1.2 方法 (1)血清 IL-17、IL-23 检测。于清晨抽取所有研究对象空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,获得血清。IL-17、IL-23 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒均购自上海羽朵生物科技有限公司,检测设备为美国 THERMO Varioskan Flash 4.00.52 多功能酶标仪。(2)Hp 感染检测。①采用快速尿素酶试验方法检测:通过胃镜活检取得胃黏膜标本,将标本放置于检测试纸上,试纸中含尿素酶和酚红指示剂,在 1~2 min 黄色试纸变成樱红色,即为 Hp 阳性。②采用组织学方法检查:以 Giemsa 法染色,在显微镜下观察到胃黏膜标本变为紫红色即为 Hp 阳性。以上两种检测结果均为阳性,患者即确诊为 Hp 感染。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理和分析。血清 IL-17、IL-23 水平为计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用 t 检验;Hp 阳性率为计数资料,以率表示,组间比较采用 χ^2 检验方法。IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染的相关性采用 Spearman 相关进行分析,并对 UC 患者 Hp 感染的相关因素进行 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 UC 组与对照组血清 IL-17、IL-23 水平及 Hp 阳性率比较 相对于对照组,UC 组血清 IL-17、IL-23 水平更高($P<0.05$),Hp 阳性率更低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 UC 组与对照组血清 IL-17、IL-23 水平及 Hp 阳性率比较

组别	n	IL-17 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	IL-23 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	Hp 阳性率 [%(n/n)]
UC 组	102	302.57±42.71	506.28±65.43	46.1(47/102)
对照组	80	166.49±21.86	203.46±40.51	63.8(51/80)
t/χ^2		25.946	36.287	5.634
P		<0.001	<0.001	0.020

2.2 Hp 阳性与 Hp 阴性 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平比较 相对于 Hp 阴性的 UC 患者,Hp 阳性的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平更低($P<0.05$)。见表 3。

2.3 UC 患者 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,UC 患者 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染均呈负相关($P<0.05$),与吸烟史无关($P>0.05$)。见表 4。

表 3 Hp 阳性与 Hp 阴性的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

项目	<i>n</i>	IL-17	IL-23
Hp 阳性	47	261.65±32.86	465.21±62.14
Hp 阴性	55	330.74±47.92	546.28±72.39
<i>t</i>		11.516	8.122
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 UC 患者 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
吸烟史	0.462	0.561
IL-17	-0.612	<0.001
IL-23	-0.537	<0.001

2.4 UC 患者 Hp 感染的 Logistic 回归分析 以是否合并 Hp 感染为因变量,以 IL-17、IL-23 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,IL-17、IL-23 是 UC 患者发生 Hp 感染的独立影响因素。见表 5。

表 5 UC 患者 Hp 感染的 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数β	标准误	Wald χ ²	<i>P</i>	OR	95%CI
IL-17	-1.169	0.421	7.710	0.005	0.311	0.136~0.709
IL-23	-0.413	0.127	10.575	0.001	0.662	0.516~0.849

3 讨 论

目前 UC 是一种原因不明的肠道慢性非特异性炎症,主要发生于结肠、直肠等小消化道,病情易反复发作。其发病与环境、免疫、遗传、肠道微生态、一氧化氮等均有关,是多种因素共同作用的结果^[7]。Hp 感染后在胃黏膜定植,可产生尿素酶、空泡形成毒素、细胞毒素相关蛋白,对肠道产生直接毒性作用,还通过诱导炎性反应对肠道产生间接损害作用^[8]。Hp 感染和 UC 发生的关系仍存在争议。Hp 能够引起 Th1 细胞为主的细胞免疫,进而影响肠道免疫反应,改变机体对外来抗原的免疫反应,减少免疫损害;Hp 感染后的胃黏膜提高了其对于其他抗原的特异性黏膜抗体反应,可减少其他病原微生物感染。此外, Hp 的脂多糖可诱发潘氏细胞产生抗菌肽,可以杀灭其他细菌,抑制其他致病菌引起的炎症性肠病^[9]。

IL-23 主要由抗原提呈细胞分泌,其可与 Th17 细胞表面的 IL-23R 结合,使 Th17 细胞稳定增殖,并大量表达 IL-17,而 IL-17 是 UC 患者黏膜组织炎症反应的重要促炎因子,其可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和 NF-κB 炎症通路,诱导细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的表达,引起炎症的级联放大,导致肠道炎症和肠黏膜损伤^[10-11]。QIAN 等^[12]研究表明,IL-17、IL-23 在 UC 患者中高表达,可能与慢性炎症有关。FITZ-PATRICK 等^[13]研究表明,IL-17/IL-23 炎症轴在肠道炎症疾病中有重要作用。

本研究结果表明,相对于对照组,UC 组血清 IL-17、IL-23 水平更高($P<0.05$),Hp 阳性率更低($P<0.05$)。这提示炎性因子 IL-17、IL-23 对 UC 病情可能起促进作用,而 Hp 感染可能对 UC 起保护作用。本研究还发现,相对于 Hp 阴性的 UC 患者, Hp 阳性的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平更低($P<0.05$)。Hp 感染的 UC 患者 IL-17、IL-23 水平更低,提示 Hp 感染可以减轻肠黏膜局部炎性反应。另外,经 Spearman 相关分析发现,UC 患者 IL-17、IL-23 水平与 Hp 感染均呈负相关($P<0.05$)。这进一步提示 Hp 感染的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平更低。Hp 感染可能通过抑制肠黏膜局部的炎性反应来降低炎性因子 IL-17、IL-23 等的释放,从而对 UC 产生保护作用。经多因素 Logistic 回归分析,IL-17、IL-23 是 UC 患者发生 Hp 感染的独立影响因素。IL-17、IL-23 水平与 UC 患者发生 Hp 感染之间的关系:Hp 感染影响 Th1 细胞的免疫反应,继而影响肠道的免疫反应,降低血清 IL-17、IL-23 水平,增强机体对其他外源性抗原的抗体反应,减少其他病原菌的感染,从而降低免疫损害。另外, Hp 产生的脂多糖可诱导抗菌肽的产生,起到杀菌和调节肠道菌群的作用。

本研究的不足之处在于样本量较少,未探讨 IL-17、IL-23 水平与 UC 患者发生 Hp 感染之间的具体信号通路,推测 IL-17、IL-23 与 Hp 感染之间还存在一定相互作用机制,因此本研究下一步将深入探讨三者之间的信号通路。

4 结 论

Hp 感染可能对 UC 患者具有一定的保护作用,且合并 Hp 感染的 UC 患者血清 IL-17、IL-23 水平更低。

参考文献

[1] 孙显军. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(10): 1138-1140.

[2] 邹娅, 黄丽春. 幽门螺杆菌与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 21(23): 4306-4308.

[3] 郑波, 闵小彦, 裴继华, 等. 血浆白细胞介素 23 和白细胞介素 17 水平与溃疡性结肠炎的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(3): 222-224.

[4] ZHU Q, ZHENG P, CHEN X, et al. Andrographolide presents therapeutic effect on ulcerative colitis through the inhibition of IL-23/IL-17 axis[J]. Am J Transla Res, 2018, 10(2): 465-473.

[5] BRUNNER P M, KOSZIK F, REININGER B, et al. Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac(slan)⁺ dendritic cells and macrophages [J]. J Aller Clin Immunol, 2013, 132(5): 1184-1193.

[6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年, 广州)[J]. 中华内科杂志, 2012, 32(12): 796-813. (下转第 1736 页)

- impact of glycemic variability on length of stay and mortality in diabetic patients admitted with community-acquired pneumonia or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):149-153.
- [4] FAISAL M, HOWES R, STEYERBERG E W, et al. Using routine blood test results to predict the risk of death for emergency medical admissions to hospital: an external model validation study[J]. *Int J Med*, 2017, 110(1):27-31.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 30(3):26-89.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253-279.
- [7] CHEN P C, LIAO W I, WANG Y C, et al. An elevated glycemic gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with community-acquired pneumonia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(34):e1456.
- [8] POPOVIC M, BLUM C A, NIGRO N, et al. Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12):2552-2560.
- [9] SAIZ L C, GARJON J, GORRICHIO J, et al. Validation and incidence of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes in the BIFAP database[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(14):3056-3064.
- [10] SUN X N, LUO L M, ZHAO X Q, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):167-172.
- [11] WANG F, HU S, DING Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and 30-Day mortality in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(1):182-187.
- [12] YILMAZ H, CAKMAK M, INAN O, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(2):225-229.
- [13] PAN Y P, FANG Y P, XU Y H, et al. The diagnostic value of procalcitonin versus other biomarkers in prediction of bloodstream infection[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2):277-285.
- [14] KIM Y G, HAHN S, OH T J, et al. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(10):900-909.
- [15] ZHANG Q R, CHEN H, LIU B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(12):1429-1434.
- [16] WANG J A, WU X C, TIAN Y F, et al. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and S-100 protein in central nervous system infection[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):5156-5160.
- [17] GAO D, SHAO J, JIN W S, et al. Correlations of serum cystatin C and hs-CRP with vascular endothelial cell injury in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Panminerva Med*, 2018, 60(4):151-155.
- [18] 艾秀才. 血清 PCT、CRP 联合检测对老年肺炎病情诊疗及预后的价值探究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6):1045-1048.
- [19] 葛神永, 孙伟. 不同病原体感染小儿肺炎降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数变化情况[J]. 安徽医学, 2017, 38(7):904-906.

(收稿日期:2019-08-12 修回日期:2020-03-05)

(上接第 1731 页)

- [7] 孙健, 高文艳, 林一帆. 溃疡性结肠炎病因和发病机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4):94-97.
- [8] 聂琳, 章礼久. 中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(5):860-862.
- [9] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2018, 390(10114):2769-2778.
- [10] 张曙铃, 江昌明, 张卫. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 IL-17 及 IL-23 表达的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(7):1024-1027.
- [11] 马旭园, 代志峰, 王慧超, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与 IL-23/IL-17 轴的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(5):884-892.
- [12] QIAN C, JIANG T, ZHANG W, et al. Increased IL-23 and IL-17 expression by peripheral blood cells of patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Cytokine*, 2013, 64(1):172-180.
- [13] FITZPATRICK L R. Novel pharmacological approaches for inflammatory bowel disease: targeting key intracellular pathways and the IL-23/IL-17 axis[J]. *Int J Inflam*, 2012, 2012:389404.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-03-25)