

不同型别幽门螺杆菌感染的高血压患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平研究

孙萍, 盛家和, 许青霞, 周丽莉, 洪锡田

[摘要] **目的** 调查高血压患者的幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染率和细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin associated protein, CagA) 阳性率, 以及感染不同型别 HP 的高血压患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平。**方法** 以我院 90 例高血压住院患者 (高血压组) 及 65 例同期体检者 (健康对照组) 为研究对象, 调查 HP 感染率, 检测 HP 类型, 并采用酶联免疫吸附法检测高血压患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平, 对比不同类型 HP 感染的患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平。**结果** 高血压组 HP 感染率为 84.4%, 明显高于健康对照组的 52.3%; 高血压组中 HP 感染者 CagA-IgG 阳性率为 80.3%, 明显高于健康对照组中的 58.8%, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。高血压组中 HP-CagA-IgG (+) 患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显高于 HP-CagA-IgG (-) 和 HP (-) 高血压患者, 同时 HP-CagA-IgG (-) 高血压患者亦高于 HP (-) 高血压患者, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** 高血压患者有更高的 HP 感染率和 HP-CagA-IgG (+) 阳性率, HP-CagA-IgG (+) 高血压患者分泌 IL-6、IL-8、TNF- α 水平更高。HP 感染导致的慢性炎症可能参与了高血压形成的病理生理过程。

[关键词] 高血压; 幽门螺杆菌感染; 血清炎症因子

[中国图书资料分类号] R57; R446.5; R544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2018)02-0165-03

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.02.017

Serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in hypertensive patients with different types of *Helicobacter pylori* infection

SUN Ping*, SHENG Jia-he, XU Qing-xia, ZHOU Li-li, HONG Xi-tian

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, 450008, China

*Corresponding author, E-mail: zhangnian163@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) and positive rate of cytotoxin associated protein (CagA) in hypertensive patients and the levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in serum from different types of HP infected patients. **Methods** Ninety hypertensive patients hospitalized in our hospital (hypertension group) and 65 healthy examinees at the corresponding period (healthy control group) were included in this study. The infection rate of HP and the type of HP were investigated. The serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 were detected by enzyme linked immunosorbent assay, and the serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in patients with different types of HP infection were compared. **Results** The infection rate of HP in hypertension group was 84.4%, which was significantly higher than that of healthy control group (52.3%), and the positive rate of CagA-IgG in HP infected patients was 80.3%, which was significantly higher than that of healthy controls (58.8%). The difference was statistically significant between 2 groups ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in HP-CagA-IgG(+) group were significantly higher than those in HP-CagA-IgG(-) group and HP(-) group, and those in HP-CagA-IgG(-) group were also higher than those in HP(-) group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Hypertension patients have a higher HP infection rate and HP-CagA-IgG(+) positive rate. HP-CagA-IgG positive patients have higher levels of IL-6, IL-8 and TNF- α . Chronic inflammation induced by HP infection may be involved in the pathophysiology of hypertension.

[Key words] hypertension; *Helicobacter pylori* infection; serum inflammatory factors

高血压是临床常见疾病, 以体循环动脉压持续升高为主要临床特点, 可导致患者血管内皮功能损伤, 进一步诱发动脉粥样硬化、冠心病等^[1]。而血清中炎症因子水平增高可诱发血管内皮损伤, 进而诱发高血压及其并发症的发生^[2], 其在高血压发生、发展过程中具有重要的临床意义。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 是胃炎、消化性溃疡的主要病因, 也是胃癌的重要危险因素之一。HP 感染可导致血管内皮损伤, 目前越来越多的研究也证实 HP 在心血管疾病的病理生理过程中发挥重要作用。细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin

associated protein, CagA) 是 HP 主要毒力因子之一, 参与心血管损伤的病理生理过程^[3-5]。本研究调查了我院 90 例高血压患者的 HP 感染率, 以及不同型别 HP 感染的高血压患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 研究对象为 2017 年 5 月 1 日—5 月 30 日期间郑州大学附属肿瘤医院收治的 90 例高血压患者 (高血压组)。其中男 44 例, 女 46 例, 年龄为 28 ~ 63 岁, 平均为 (46.5 \pm 4.6) 岁。高血压的诊断标准参照中华医学会指定的《中国高血压防治指南 2010》^[6]。纳入标准: ①符合原发性高血压的诊断; ②获得知情同意; ③近半年未

[作者单位] 450008, 郑州大学附属肿瘤医院检验科 (孙萍、盛家和、许青霞、周丽莉、洪锡田)

[通信作者] 孙萍, E-mail: zhangnian163@126.com

进行抗 HP 感染治疗,近3个月未使用抗生素。排除标准:①合并其他系统疾病,如糖尿病、肿瘤、自身免疫性疾病的患者;②合并妊娠、哺乳的患者;③近期出现心血管事件的患者;④合并可能导致患者血清中炎症因子水平增高的情况包括输血或感染。以同期在我院门诊进行健康体检的65例年龄、性别相仿的体检者为健康对照组,其中男38例,女27例,年龄为24~61岁,平均为(42.3±7.6)岁。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 HP 及 CagA-IgG 抗体检测 所有患者均行碳14呼气试验及尿素酶试验检测 HP,2种方法均为阳性判断为 HP 阳性感染。采用酶联免疫吸附法检测患者血清中 CagA-IgG 型抗体。本研究中试剂均购自上海生工生物制剂有限公司。

1.2.2 血清中炎症因子水平的检测 采集外周静脉血2ml,采用湘仪台式高速离心机(H1850)进行离心,离心半径为5cm,速度为2000r/min。采用酶联免疫吸附法测定炎症因子水平,包括IL-6、IL-8、TNF-α,具体方法参照试剂盒说明,酶标仪为DR-200Bn酶标分析仪,试剂盒均购自美国 ABCAM 有限公司。

1.3 统计学处理 用 CHISS 2004 统计软件对资料进行统计分析。定量资料呈正态分布或近似正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析(组间方差齐)。组间定性资料比较采用四格表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组 HP 感染率 高血压组 HP 感染率为84.4%(76/90),明显高于健康对照组的52.3%(34/65),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。高血压组 HP 感染者的 CagA-IgG 阳性率为80.3%,明显高于健康对照组中 HP 感染者的58.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 2组 HP 阳性情况比较(例)

Table 1 Comparison of HP positive rates in 2 groups (cases)

组别	HP		合计
	阳性	阴性	
高血压组	76	14	90
健康对照组	34	31	65
合计	110	45	155

注: $\chi^2=18.919, P=0.000$

2.2 高血压组患者血清中 TNF-α、IL-6、IL-8 水平的分析 HP-CagA-IgG(+) 高血压患者 TNF-α、IL-6、IL-8 水平明显高于 HP-CagA-IgG(-) 和 HP(-) 高血压患者,HP-CagA-IgG(-) 高血压患者亦高

于 HP(-) 高血压患者,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表3。

表2 2组 HP 感染者 CagA-IgG 阳性情况比较(例)

Table 2 Comparison of CagA-IgG positive rates of HP infected patients in 2 groups(cases)

组别	CagA-IgG(+)	CagA-IgG(-)	合计
高血压组	61	15	76
健康对照组	20	14	34
合计	81	29	110

注: $\chi^2=5.562, P=0.018$

表3 3组血清中炎症因子水平的比较 [$\bar{x} \pm s, (\mu\text{g/L})$]

Table 3 Comparison of serum levels of inflammatory factors in 3 groups [$\bar{x} \pm s, (\mu\text{g/L})$]

组别	n	TNF-α	IL-6	IL-8
HP(-)	14	9.32±1.25	6.35±1.63	5.74±1.21
HP-CagA-IgG(-)	15	12.39±1.87 ^a	19.92±2.82 ^a	19.22±1.39 ^a
HP-CagA-IgG(+)	61	16.54±1.73 ^{ab}	26.96±2.31 ^{ab}	28.54±1.58 ^{ab}
F 值		120.920	463.354	1385.795
P 值		0.000	0.000	0.000

注: a. 与 HP(-) 组比较, $P < 0.05$; b. 与 HP-CagA-IgG(-) 组比较, $P < 0.05$

3 讨 论

HP 是革兰阴性螺旋形微需氧菌,全世界近50%的人感染 HP,越来越多的研究已证实 HP 感染与心血管系统疾病密切相关,HP 具有较强的侵袭性,可以直接作用于血管内皮诱发内皮损伤,还可以进一步促进血管平滑肌增殖,导致血管内狭窄形成,最终促进高血压的发生、进展^[4, 7]。

本研究表明,高血压组 HP 感染率为84.4%,明显高于健康对照组的52.3%;高血压组中 HP 感染者的 CagA-IgG 阳性率为80.3%,明显高于健康对照组 HP 感染者的58.8%。与杨光等^[3]的研究结果相近。研究表明, CagA(+) 的 HP 感染者血液循环中的非特异性炎症因子如 IL-6、IL-8、TNF-α 等水平明显升高,动脉粥样硬化发生风险明显增加,提示 HP 可通过诱发系统性炎症促进动脉粥样硬化发生。高水平的纤维蛋白原直接参与血管内微血栓的形成^[2, 6]。

高血压是临床常见疾病,以体循环动脉压升高为主要临床表现,可导致患者血管内皮细胞损伤,诱发各种临床并发症。持续高血压刺激可以导致患者血管内皮损伤,诱发微炎症状态,导致患者多器官功能损伤^[8]。炎症因子活化可能是患者器官功能衰竭的主要原因之一,高血压患者持续存在微炎症状态,该类患者血清中 TNF-α 水平持续升高可诱发淋巴细胞分泌淋巴因子,引起 IL-6、IL-8 水平升高。趋化大量炎症因子诱发血管内皮损伤^[9-10]。导致高血压患者血清中淋巴因子水平增高的原因与机体反复的高血压刺激有关,HP

感染是导致高血压患者微炎症状态的另一重要原因, HP 感染释放毒素可以诱发微炎症状态^[10-11]。

本研究对比不同类型 HP 感染的高血压患者血清中炎症因子水平, 结果发现 HP-CagA-IgG (+) 高血压患者血清中炎症因子水平更高, 这可能是由于毒力型高的 HP 分泌大量毒素, 进而诱发机体淋巴细胞活化, 导致大量炎症因子分泌, 促进血管损伤, 参与高血压及相关并发症的发生。

高血压的发生是一个系统性疾病, 与多种因素都有关系, 如饮食、体质量、血脂、饮酒、吸烟等, 近年来研究表明 HP 感染导致的慢性炎症参与了血管损伤, 参与了高血压形成的病理过程。本研究只是一个横断面调查, 结果发现高血压患者有更高的 HP 感染率和 HP-CagA-IgG 阳性率, 同时发现 HP-CagA-IgG (+) 患者 IL-6、IL-8、TNF- α 水平更高。关于 HP 感染、HP-CagA 对高血压患者的具体影响, 在以后的前瞻性、大样本量的研究中将继续探索。

【参考文献】

[1] 王艳军, 何冰, 李晓东. TNF- α 、IL-6、NO 在高血压胰岛素抵抗患者血浆中的变化及意义 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(5):525-526, 529.
 [2] 苗永国, 陈洪涛, 侯文华, 等. 高血压伴左心室肥厚患者

TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平变化及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12):1405-1407.
 [3] 杨光, 王前胜, 吕云霞, 等. 原发性高血压患者幽门螺杆菌感染及 C-反应蛋白变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12):2735-2737.
 [4] 芦燕玲, 潘伟琦. 老年高血压患者幽门螺杆菌感染与新发心脑血管事件关系的研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2):130-132.
 [5] 邓东波, 袁斌. 阿托伐他汀对血脂正常高血压患者血清 TNF- α 和 IL-6 的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(4):403-405.
 [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-703.
 [7] 谢传珍, 胡小佳, 刘飞. 高血压患者中幽门螺杆菌感染引起胃蛋白酶原改变 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8):1220-1223.
 [8] 张华, 刘利祥, 刘智. 糖尿病合并高血压患者血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(19):79-80.
 [9] 陈晨, 朱千里, 叶渤之, 等. 高血压合并糖尿病前期炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平的研究 [J]. 心电与循环, 2016, 35(3):170-173, 180.
 [10] 童明宏, 孙晨光, 贺士平. 幽门螺杆菌感染患者血清 IL-8 和 TNF- α 的水平变化及临床意义探讨 [J]. 检验医学, 2004, 19(2):106-108.
 [11] 槐永军, 张桂驰, 柳惠玲. 幽门螺杆菌感染与原发高血压及高血压心脏病的关系 [J]. 临床军医杂志, 2014, 42(11):1113-1114, 1121.

(2018-03-20 收稿 2018-04-17 修回)

(本文编辑 张云辉)

(上接第 153 页)

[3] 杨鸿鸽, 焦艳梅, 王福生. 滤泡细胞毒性 T 细胞参与 HIV 感染进程的研究进展 [J]. 传染病信息, 2016, 29(6):321-323.
 [4] Ym J, Hg Y, Hh H, et al. Dichotomous roles of programmed cell death 1 on HIV-specific CXCR5⁺ and CXCR5⁻ CD8⁺ T cells during chronic HIV infection [J]. Front Immunol, 2017, 8:1786.
 [5] Kohler SL, Pham MN, Folkvord JM, et al. Germinal center T follicular helper cells are highly permissive to HIV-1 and alter their phenotype during virus replication [J]. J Immunol, 2016, 196(6):2711-2722.
 [6] Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease [J]. Immunity, 2014, 41(4):529-542.
 [7] Brodie M, Miller SM, Folkvord JM, et al. Follicular regulatory CD8 T cells impair the germinal center response in SIV and *ex vivo* HIV infection [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(10):e1005924.
 [8] Kuchroo VK, Anderson AC, Petrovas C. Coinhibitory receptors and CD8 T cell exhaustion in chronic infections [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2014, 9(5):439-445.
 [9] Brockman MA, Kwon DS, Tighe DP, et al. IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells [J]. Blood, 2009, 114(2):346-356.
 [10] Elrefaei M, Ventura FL, Baker CA, et al. HIV-specific IL-10-positive CD8⁺ T cells suppress cytotoxicity and IL-2 production by CD8⁺ T cells [J]. J Immunol, 2007, 178(5):3265-3271.
 [11] Miles B, Miller SM, Folkvord JM, et al. Follicular regulatory T cells

impair follicular T helper cells in HIV and SIV infection [J]. Nat Commun, 2015, 6:8608
 [12] Endharti AT, Rifa'i M, Shi Z, et al. Cutting edge: CD8⁺CD122⁺ regulatory T cells produce IL-10 to suppress IFN- γ production and proliferation of CD8⁺ T cells [J]. J Immunol, 2005, 175(11):7093-7097.
 [13] Leber A, Bassaganya-Riera J, Tubau-Juni N, et al. Lanthionine synthetase C-Like 2 modulates immune responses to influenza virus infection [J]. Front Immunol, 2017, 8(4):178.
 [14] Miles B, Connick E. Tfh in HIV latency and as sources of replication competent virus [J]. Trends Microbiol, 2016, 24(5):338-344.
 [15] Folkvord JM, Armon C, Connick E. Lymphoid follicles are sites of heightened human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication and reduced antiretroviral effector mechanisms [J]. AIDS Res Hum Retrov, 2005, 21(5):363-370.
 [16] Moldt B, Rakasz EG, Schultz N, et al. Highly potent HIV-specific antibody neutralization *in vitro* translates into effective protection against mucosal SHIV challenge *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(46):18921-18925.
 [17] Shingai M, Nishimura Y, Klein F, et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia [J]. Nature, 2013, 503(7475):277-280.

(2018-01-25 收稿 2018-03-09 修回)

(本文编辑 闫晶晶)