

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.012

外周血 Th17/Treg、Hp 感染与反流性食管炎严重程度的关系

牛立锋

河南省许昌市中心医院南区医院检验科, 河南许昌 461000

摘要:目的 探究外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)、幽门螺杆菌(Hp)感染与反流性食管炎严重程度的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月于该院就诊的反流性食管炎患者 184 例,根据胃镜检查结果对患者病情严重程度进行分级(A、B、C、D 级)。采用¹⁴C 呼气试验检测患者 Hp 感染情况,采用流式细胞仪检测患者外周血 Th17、Treg,并计算 Th17/Treg。分析反流性食管炎严重程度与 Th17/Treg、Hp 感染的相关性。结果 经检查,184 例患者中 A 级 82 例,B 级 50 例,C 级 41 例,D 级 11 例,Hp 感染率为 52.72%。A、B、C、D 4 个等级反流性食管炎患者 Th17/Treg 及 Hp 感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。反流性食管炎严重程度分级与 Th17/Treg 呈显著正相关($r = 0.886, P < 0.05$),与 Hp 感染情况呈显著负相关($r = -0.786, P < 0.05$)。Th17/Treg 升高是影响患者反流性食管炎严重程度的危险因素($P < 0.05$),而 Hp 感染则为患者反流性食管炎严重程度的保护因素($P < 0.05$)。Th17/Treg 评估反流性食管炎严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.880,Hp 感染情况评估反流性食管炎严重程度的 AUC 为 0.693。结论 反流性食管炎严重程度与 Th17/Treg、Hp 感染情况有关,临床可参考 Th17/Treg 检测结果、Hp 感染情况对反流性食管炎患者病情严重程度进行评估。

关键词:反流性食管炎; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 幽门螺杆菌

中图分类号:R571

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0186-04

Relationship between peripheral blood Th17/Treg, Hp infection
and the severity of reflux esophagitis

NIU Lifeng

Department of Clinical Laboratory, Southern District Hospital, Xuchang
Central Hospital, Xuchang, Henan 461000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between peripheral blood helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg), Helicobacter pylori (Hp) infection and the severity of reflux esophagitis. **Methods** A total of 184 patients with reflux esophagitis treated in the hospital from March 2020 to March 2021 were selected. The severity of the patients graded (grade A, B, C and D) according to the results of gastroscopy. Hp infection was detected by ¹⁴C breath test, Th17 and Treg in peripheral blood were detected by flow cytometry, and Th17/Treg was calculated. The correlation between the severity of reflux esophagitis and Th17/Treg, Hp infection was analyzed. **Results** Among 184 patients, 82 were grade A, 50 were grade B, 41 were grade C and 11 were grade D, the Hp infection rate was 52.72%. Comparison of Th17/Treg and Hp infection rates among patients with reflux esophagitis of grade A, B, C, and D were statistically significant ($P < 0.05$). The severity of reflux esophagitis correlated significantly positively with Th17/Treg ($r = 0.886, P < 0.05$), and significantly negatively correlated with Hp infection ($r = -0.786, P < 0.05$). The increase of Th17/Treg was a risk factor affecting the severity of reflux esophagitis ($P < 0.05$), while Hp infection was a protective factor for the severity of reflux esophagitis ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of Th17/Treg for assessing the severity of reflux esophagitis was 0.880, and the AUC of p infection for assessing the severity of reflux esophagitis was 0.693. **Conclusion** The severity of reflux esophagitis relates to Th17/Treg and Hp infection. The clinical can use the results of Th17/Treg and Hp infection to evaluate the severity of reflux esophagitis.

Key words: reflux esophagitis; helper T cell 17; regulatory T cell; Helicobacter pylori

反流性食管炎是胃、十二指肠内容物反流进入食管引起的炎症性疾病,患者主要临床表现为反酸、胃

作者简介:牛立锋,男,主管技师,主要从事医学检验研究。

本文引用格式:牛立锋. 外周血 Th17/Treg、Hp 感染与反流性食管炎严重程度的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 186-188.

部不适及胸骨后烧灼感等^[1],此外患者食管黏膜还会出现溃疡,溃疡面愈合慢、易复发,且常在愈合后出现消化道狭窄的后遗症^[2]。在治疗方面,临床上常根据患者病情严重程度进行相应治疗,因此事先评估病情严重程度对于医师治疗反流性食管炎具有重要的指导意义。幽门螺杆菌(Hp)主要存在于人体胃部和十二指肠,其生存能力极强,主要通过粪口、口口等途径传播,由于我国居民有共餐习惯,因此人群 Hp 感染率较高^[3]。多数 Hp 感染患者并无明显症状。有研究表明 Hp 与胃癌等多种消化道疾病密切相关,且 Hp 感染的主要临床症状与反流性食管炎有较多类似之处^[4],故推测 Hp 感染可能与反流性食管炎具有一定关联。此外,辅助性 T 细胞 17(Th17)为人体促炎因子,调节性 T 细胞(Treg)可起到免疫抑制作用,正常状态下二者处于相对平衡状态,当机体出现炎症反应时,Th17/Treg 就会失衡^[5],而反流性食管炎属于炎症反应性疾病,因此其还可能与 Th17/Treg 密切相关,但目前相关研究较少,其具体关联尚不明确。本研究通过观察不同严重程度的反流性食管炎患者 Th17/Treg 表达情况和 Hp 感染情况,分析二者的关系,以期为该病病情严重程度评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月于本院就诊的反流性食管炎患者 184 例为研究对象,其中男 108 例,女 76 例;年龄 23~73 岁,平均(49.23±6.65)岁;病程 1~49 个月,平均(13.56±3.69)个月。纳入标准:(1)符合反流性食管炎诊断标准^[6];(2)伴有反酸、烧心等症状;(3)近期末服用过抑酸药物;(4)近期末服用过抗 Hp 感染药物。排除标准:(1)合并其他炎症反应性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并内分泌疾病。

1.2 方法 (1)食管检查:采用日本奥林巴斯电子胃镜为患者进行食管检查,患者取侧卧位,医师将胃镜插入患者食管,对患者食管进行全面仔细地观察。(2)Hp 感染检测:对患者进行¹⁴C 呼气试验,检查前 3 h 禁水、禁食,让患者吞服 1 粒¹⁴C 标记的尿素胶囊,15 min 后向集气卡吹气,集气完毕后,将集气卡插入测试仪中进行检测。检测所用¹⁴C 标记的尿素胶囊、集气卡和 HUBT-20A1 型 Hp 测试仪均为深圳中核海得威生物科技有限公司生产。(3)外周血 Th17、Treg 检测:抽取患者 5 mL 空腹静脉血,用 FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)进行检测,计算 Th17/Treg 值。

1.3 病情严重程度分级 根据胃镜检查结果对患者进行反流性食管炎严重程度分级,分级标准^[7]:A 级为食管黏膜破损长径≤5 mm;B 级为食管黏膜破损长径>5 mm;C 级为食管黏膜融合性破损,但非全周

性;D 级为食管黏膜全周性破损。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关;采用 Logistic 回归进行危险因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 反流性食管炎严重程度分级情况与 Hp 感染检测结果 经检查,184 例患者中 A 级 82 例,B 级 50 例,C 级 41 例,D 级 11 例,Hp 感染率为 52.72%(97/184)。

2.2 不同反流性食管炎严重程度患者 Th17/Treg、Hp 感染情况比较 A、B、C、D 4 个等级反流性食管炎患者 Th17/Treg 及 Hp 感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同反流性食管炎严重程度患者 Th17/Treg、Hp 感染情况比较

严重程度 分级(级)	<i>n</i>	Th17/Treg ($\bar{x} \pm s$)	Hp 感染 [<i>n</i> (%)]
A	82	0.45±0.11	55(67.07)
B	50	0.47±0.12	29(58.00)
C	41	0.67±0.17	12(29.27)
D	11	0.73±0.19	1(9.09)
<i>F</i> / χ^2		36.243	24.783
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 反流性食管炎严重程度分级与 Th17/Treg、Hp 感染情况的相关性分析 反流性食管炎严重程度分级与 Th17/Treg 呈显著正相关($r = 0.886$, $P < 0.05$),与 Hp 感染情况呈显著负相关($r = -0.786$, $P < 0.05$)。

2.4 影响反流性食管炎严重程度的多因素分析 以严重程度分级为因变量(0=A/B 级,1=C/D 级),以 Th17/Treg 及是否存在 Hp 感染为自变量,分析得出 Th17/Treg 升高是影响患者反流性食管炎严重程度的危险因素($P < 0.05$),而 Hp 感染则为患者反流性食管炎严重程度的保护因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 影响反流性食管炎严重程度的多因素分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
Th17/Treg	1.023	0.278	13.541	2.782	1.613~4.796	<0.001
是否存在 Hp 感染	-0.923	0.326	8.016	0.397	0.210~0.753	0.004

2.5 Th17/Treg、Hp 感染情况对于反流性食管炎严重程度的评估价值 以 Th17/Treg、Hp 感染情况作

为 ROC 曲线的检验变量,以反流性食管炎严重程度分级作为状态变量(0=A/B 级,1=C/D 级),经 ROC 曲线分析得出,Th17/Treg 评估反流性食管炎严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.880(95%CI:0.826~0.934, $P<0.05$),Hp 感染情况评估反流性食管炎严重程度的 AUC 为 0.693(95%CI:0.609~0.777, $P<0.05$),见图 1。

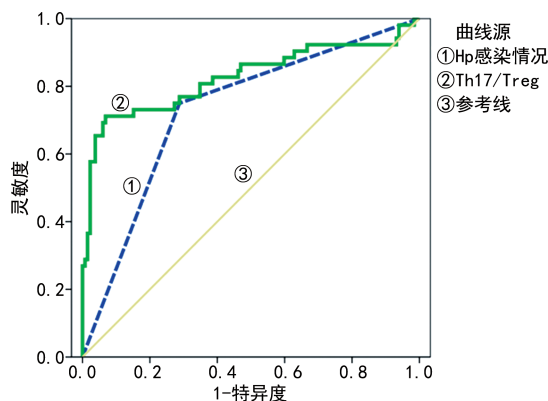


图 1 Th17/Treg、Hp 感染情况评估反流性食管炎严重程度的 ROC 曲线

3 讨 论

反流性食管炎主要是由于胃和食管之间的屏障功能受损,胃液反流进入食管所致,因此抑制患者胃酸分泌属于“治标”,恢复胃与食管之间的括约肌屏障功能才是“治本”^[8],临床上常需结合反流性食管炎患者的病因和病情进行针对性治疗,胃镜检查可清晰地反映患者食管内糜烂和炎症情况,但检查过程较痛苦,多数患者会有排斥心理^[9],因此寻找简单有效的检查方式明确患者病情严重程度,对于反流性食管炎的治疗具有重要作用。

本研究结果显示,A、B、C、D 4 个等级患者 Hp 感染率分别为 67.07%、58.00%、29.27%、9.09%,表明病情越严重 Hp 感染率反而越低,分析原因可能有以下两点:(1)有研究表明 Hp 感染可能会导致人体血清胃泌素(Gas)水平升高,Gas 具有增加食管下端括约肌压力(LESP)的作用^[10],李万瑀^[11]在研究中指出 Gas 可增加患者 LESP,同时还能促进患者胃肠蠕动功能,加速胃排空,有助于减少胃内容物反流,从根本上对反流性食管炎起到保护作用;(2)Hp 存在于人体胃部,胃部为 pH<2.0 的强酸性环境,为适应强酸性环境 Hp 能分泌尿素酶,该酶占 Hp 分泌的可溶性蛋白的 5%左右^[12],其在胃部可与胃酸发生化学反应,生成碱性物质 NH₃,中和胃酸,从而减轻胃内容物的腐蚀性,对患者食管起到保护作用^[13]。但尿素酶裂解物还能作为白细胞的趋化因子,当尿素酶裂解物随胃内容物反流进入食管时,会引起食管黏膜的炎症反应,损伤食管黏膜,从而导致患者病情加重^[14],故有研究表明 Hp 感染也可能导致反流性食管炎病情加

重^[15]。此外,也有研究表明 Hp 感染与反流性食管炎并不存在相关性^[16]。由于各研究结果差异较大,因此有关 Hp 感染与反流性食管炎的关系还有待日后深入研究。

本研究结果显示,Th17/Treg 升高是导致患者反流性食管炎病情加重的危险因素。反流性食管炎是一种炎症疾病^[17]。Th17 是 T 淋巴细胞的一种,其具有特殊的分化调节能力,能提高细胞通透性,加速炎症细胞的活化,同时还可释放白细胞介素-17 等促炎因子,加剧炎症反应;而 Treg 属于 T 淋巴细胞亚群,在人体中起到免疫调节作用,正常情况下其与 Th17 处于相对平衡状态,可调节人体炎症反应^[5]。唐庆等^[18]在研究中发现,Th17/Treg 失衡,Th17 增加,Treg 降低参与了小鼠结肠炎的进展,具有加重结肠黏膜炎症反应的作用,Th17/Treg 与人体胃肠道炎症反应具有密切关联。本研究发现,反流性食管炎严重程度分级与 Th17/Treg 呈显著正相关($r=0.886$, $P<0.05$),与 Hp 感染情况呈显著负相关($r=-0.786$, $P<0.05$)。经 ROC 曲线分析得出,Th17/Treg 对反流性食管炎严重程度具有较高的评估价值;此外,Hp 感染情况对反流性食管炎严重程度也具有一定评估价值。上述结果表明,Th17/Treg 与 Hp 感染情况与反流性食管炎具有一定关联,且可作为反流性食管炎严重程度的评估指标。相较于常规胃镜检查,Th17/Treg 与 Hp 感染检测十分便捷、痛苦小,且具有较高评估价值,值得临床重点监测。但本研究局限于样本量较小、来源集中,未对患者病情进展情况进行随访分析,且目前国内相关研究报道较少,因此所得结论及 Th17/Treg、Hp 感染情况与患者病情进展及预后的关系有待后续进一步分析。

综上所述,反流性食管炎严重程度与 Th17/Treg 呈正相关,与 Hp 感染情况呈负相关,临床可参考 Th17/Treg 检测结果、Hp 感染情况对反流性食管炎患者病情严重程度进行评估。

参考文献

- [1] 王三强,许敏光,魏会珍,等.反流性食管炎中医学研究进展[J].陕西中医,2020,41(2):132-134.
- [2] 赵晓晓,谢佳平,赵景润,等.复发性反流性食管炎内镜特征的临床对比研究[J].中华消化内镜杂志,2020,37(1):45-47.
- [3] 何媛,林泳,聂玉强,等.消化性溃疡出血严重程度与幽门螺杆菌分型的相关性[J].中华消化杂志,2019,39(11):735-740.
- [4] 夏淑晶,朱梅林,张秀梅,等.胃癌和癌前病变组织中 PS-MA7 的表达与幽门螺旋杆菌的相关性[J].江苏医药,2020,46(11):78-82.
- [5] 高丽萍,毛小荣.Th17 和 Treg 细胞可成为自身免疫性疾病治疗的新靶点[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(3):341-344.

(下转第 192 页)

示,血清 OPG、TNF- α 水平均与 IL-6 水平呈正相关。PACIFICO 等^[13]研究发现,OPG 有强大的抗炎能力,与炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达呈正相关,与本研究结果类似。Logistic 回归分析结果显示,血清 IL-6、OPG、TNF- α 水平升高是引起 DN 发生的危险因素($P < 0.05$),进一步提示上述 3 项指标与 DN 的发生有关。本研究存在一定的不足之处,纳入的样本量较少,且未对 3 项指标对 DN 的预测价值、预后评估价值等进行分析,后期将进行大样本量的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] COLLINS A J, FOLEY R N, GILBERTSON D, et al. United states renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease [J]. Kidney Int Suppl, 2015, 5: 2-7.
- [2] 郑绍同, 付启云, 杨士军, 等. 糖尿病患者炎症及免疫学指标水平与其肾脏病变的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 44-50.
- [3] RICCARDO C. The osteoprotegerin/tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand axis in the kidneys [J]. Curr Opin Nephrol Hyperten, 2014, 23: 69-74.
- [4] ANWAR A J, GHULAM M J, AMEER A J, et al. Association of low serum magnesium levels in type 2 diabetes mellitus with & without hypertension [J]. Open J Pre Med, 2018, 8(3): 57-69.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-794.
- [6] 李雪英, 杨丽霞, 姜良恩, 等. 炎症因子在糖尿病肾病发病机制中的中西医研究述评 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 572-575.
- [7] 金徽, 陶凤, 唐彦萍. 金叉石斛对糖尿病大鼠肾组织 NK- κ B、IL-6 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 946-948.
- [8] CHANG W W, LIANG W, YAO X M, et al. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand expression in patients with diabetic nephropathy [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2018, 19(3): 1470320318785744.
- [9] 张军峰, 孙岗. 血液灌流联合血液透析治疗糖尿病肾病对患者营养状态及 IL-6、TNF- α 的影响 [J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(14): 74-76.
- [10] 张成伟, 樊晓东, 陆兴热, 等. 血清 CysC、HbA1c、IL-6 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 1007-1009.
- [11] 胡爽, 辛传伟, 余霞丽, 等. 消渴平合剂对糖尿病肾病 db/db 小鼠 NF- κ B、IL-6 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(1): 21-24.
- [12] WANG S T, XU J M, WANG M, et al. Increased plasma osteoprotegerin concentrations in type 1 diabetes with albuminuria [J]. Clin Nephrol, 2013, 79(3): 192-198.
- [13] PACIFICO L, ANDREOLI G M, ANDREOLI G M, et al. Role of osteoprotegerin receptor activator of nuclear factor kappa B ligand axis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(19): 31-39.
- [13] 孙彬, 王生, 张丽敏. 老年幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(6): 542-544.
- [14] 陈坚强, 奥美拉唑对大鼠反流性食管黏膜损伤后氧化应激及细胞增殖相关蛋白表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 536-538.
- [15] 李玉龙, 吕勇焕, 方欢欢. 幽门螺杆菌毒力基因表达与反流性食管炎发病率及病情严重程度的相关性 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(18): 2264-2266.
- [16] 熊德山, 王用兵. Hp 感染与反流性食管炎发病的关系及根除 Hp 治疗对患者预后的影响 [J]. 贵州医药, 2018, 42(6): 696-698.
- [17] 黎妍, 罗伟生, 吴姗姗, 等. 老年反流性食管炎的临床研究进展 [J]. 广西医学, 2020, 42(15): 2005-2007.
- [18] 唐庆, 范恒, 张丽娟, 等. 小檗碱对结肠炎小鼠 Th17/Treg 细胞分化及 IL-35 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 1-5.
- [12] 周丽丽, 魏良洲. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎关系的研究 [J]. 广州医药, 2016, 47(1): 46-48.

(收稿日期: 2021-05-19 修回日期: 2021-09-27)

(收稿日期: 2021-05-26 修回日期: 2021-10-09)

(上接第 188 页)

- [6] 陆星华, 张泰昌. 反流性食管炎诊断及治疗指南: 2003 年 [J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(4): 221-222.
- [7] HU Z Y, ZHOU Y L, LIN S R, et al. Analysis of clinical characteristics in 2008 patients with refluxesophagitis during past decade [J]. Chin J Dig, 2005, 25(12): 717-719.
- [8] 孙益峰, 姜皓耀, 顾海勇, 等. 磁性括约肌增强器治疗胃食管反流病 19 例初步临床结果分析 [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(9): 691-696.
- [9] 陈莹, 周炳喜, 李亚其, 等. 上消化道内镜治疗致医源性食管贲门黏膜撕裂症的影响因素 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 56-58.
- [10] 陈瑾, 丁希云, 王国平, 等. 消化性溃疡患者 Hp 感染影响因素及胃蛋白酶水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2970-2974.
- [11] 李万瑀. 胃酸中和剂联合康复新液对反流性食管炎患者血清胃泌素、胃动素及炎性因子的影响 [J]. 贵州医药, 2019, 43(3): 405-407.
- [12] 周丽丽, 魏良洲. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎关系的研究 [J]. 广州医药, 2016, 47(1): 46-48.