

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.024

胃泌素、转化生长因子- α 、三叶因子 1 水平变化与幽门螺杆菌感染伴胃溃疡患者治疗反应性的关系

李 凯,宋秋环,王伟伟

许昌医院消化内分泌科,河南许昌 461000

摘要:目的 探讨胃泌素(Gas)、转化生长因子- α (TGF- α)、三叶因子 1(TFF1)水平变化与幽门螺杆菌(Hp)感染伴胃溃疡患者治疗反应性的关系。**方法** 选取该院 2020 年 7 月至 2022 年 6 月收治的 105 例 Hp 感染伴胃溃疡患者为研究对象,根据入院时炎症活动度将患者分为轻度组(31 例)、中度组(48 例)和重度组(26 例),根据抗 Hp 治疗 2 周后的治疗反应性,将患者分为有效组、无效组。比较轻度组、中度组和重度组入院时血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平,分析入院时血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平与炎症活动度相关性,比较有效组和无效组入院时、治疗 2 周后血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平,采用偏回归分析 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗 2 周后血清 Gas、TGF- α 、TFF1 检测对治疗反应性的评估价值。**结果** 入院时血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平在重度组、中度组、轻度组中依次降低,各组两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。入院时血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平与炎症活动度均呈正相关($r = 0.741, 0.684, 0.518, P < 0.05$)。入院时有效组和无效组血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2 周后无效组血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平均高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 周后血清 Gas $>46.79 \text{ ng/L}$ 、TGF- α $>8.53 \text{ mg/L}$ 、TFF1 $>3.40 \text{ ng/mL}$ 是 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的危险因素($P < 0.05$)。血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平联合检测评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的曲线下面积最大,为 0.921。**结论** Hp 感染伴胃溃疡患者血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平与治疗反应性有关,联合检测可为临床预测治疗反应性、改善预后提供参考。

关键词:胃溃疡; 幽门螺杆菌感染; 治疗反应性; 胃泌素; 转化生长因子- α ; 三叶因子 1

中图法分类号:R446.1; R573

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)22-3366-04

Relationships between changes in the levels of gastrin, transforming growth factor- α and trilobite factor 1 and therapeutic responsiveness in patients with gastric ulcer and Hp infection

LI Kai, SONG Qiuhuan, WANG Weiwei

Department of Gastroenterology and Internal Secretion, Xuchang Hospital, Xuchang, Henan 461000, China

Abstract: Objective To investigate the relationships between the levels of gastrin (Gas), transforming growth factor- α (TGF- α), trilobite factor 1 (TFF1) and the therapeutic responsiveness of patients with Helicobacter pylori (Hp) infection and gastric ulcer. **Methods** A total of 105 Hp-infected gastric ulcer patients admitted to Xuchang Hospital from July 2020 to June 2022 were selected as the study objects. According to the inflammatory activity at admission, the patients were divided into mild group (31 cases), moderate group (48 cases) and severe group (26 cases). According to the treatment reactivity after 2 weeks of anti-Hp treatment, the patients were divided into effective group and ineffective group. The serum Gas, TGF- α and TFF1 levels of the mild group, moderate group and severe group were compared at admission, and the correlations between the serum Gas, TGF- α , TFF1 levels and inflammatory activity were analyzed at admission. The serum Gas, TGF- α and TFF1 levels of the effective group and the ineffective group were compared at admission and 2 weeks after treatment. Partial regression analysis was used to analyze the influencing factors of treatment ineffectiveness in patients with gastric ulcer and Hp infection, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of serum Gas, TGF- α and TFF1 levels on treatment responsiveness after 2 weeks of treatment. **Results** The levels of serum Gas, TGF- α and TFF1 in severe group, moderate group and mild group decreased sequentially at admission, and pairwise comparison of each group showed statistically significant differences ($P < 0.05$). Serum Gas, TGF- α and TFF1 levels correlated positively with inflammatory activity at admission ($r = 0.741, 0.684, 0.518, P < 0.05$). There was no significant difference on serum Gas, TGF- α and TFF1 levels between the effective group and the ineffective group at admission ($P >$

作者简介:李凯,女,主治医师,主要从事消化内科临床疾病治疗研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231101.1342.012.html>(2023-11-01)

0.05). After 2 weeks of treatment, the levels of Gas, TGF- α and TFF1 in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Gas $> 46.79 \text{ ng/L}$, TGF- $\alpha > 8.53 \text{ mg/L}$ and TFF1 $> 3.40 \text{ ng/mL}$ after 2 weeks of treatment were risk factors for ineffective treatment in patients with gastric ulcer and Hp infection. The area under the curve of serum Gas, TGF- α and TFF1 was the largest (0.921) in Hp-infected patients with gastric ulcer. **Conclusion** Serum Gas, TGF- α and TFF1 levels in Hp-infected patients with gastric ulcer relate to treatment reactivity, and combined detection can provide a reference for clinical prediction of treatment reactivity and improvement of prognosis.

Key words: gastric ulcer; Helicobacter pylori infection; therapeutic responsiveness; gastrin; transforming growth factor- α ; trilobal factor 1

胃溃疡是常见消化内科疾病,幽门螺杆菌(Hp)感染可引发胃黏膜损伤,是胃溃疡发生的重要因素^[1]。近年研究发现,转化生长因子- α (TGF- α)作为内源性细胞因子可促进胃黏膜上皮细胞迁移和增殖;三叶因子1(TFF1)表达于胃体黏膜上皮表面细胞,发挥黏膜防御、修复等作用;胃泌素(Gas)分泌于消化道G细胞,可刺激肠胃正常黏膜组织生长^[2-3]。有报道指出,胃溃疡患者血清Gas水平增加;另外TFF1、TGF- α 与胃癌的发生有一定关系,其水平可能与Hp感染伴胃溃疡病情有关,但鲜有Hp感染伴胃溃疡与Gas、TGF- α 、TFF1水平关系的研究^[4]。本研究分析了血清Gas、TGF- α 、TFF1单独及联合检测对Hp感染伴胃溃疡患者治疗反应性的评估价值,探讨其在Hp感染伴胃溃疡患者治疗及预后中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2020年7月至2022年6月收治的105例Hp感染伴胃溃疡患者为研究对象。纳入标准:(1)经内镜检查证实存在胃溃疡;(2)快速尿素酶试验显示Hp阳性;(3)溃疡直径3~20 mm;(4)存在反酸、上腹胀痛、恶心呕吐等典型胃溃疡症状;(5)1个月内无肾上腺皮质激素类药物、非甾体类抗炎药物用药史;(6)3个月内无抗菌药物、免疫调节剂、质子泵抑制剂等Hp感染治疗史。排除标准:(1)存在幽门梗阻、消化道大出血、穿孔等并发症;(2)既往有胃、十二指肠手术史;(3)预期生存期<12个月;(4)复合性溃疡、癌前病变或癌性溃疡;(5)存在重要脏器病变;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)存在精神异常。根据入院时炎症活动度将患者分为轻度组31例,中度组48例,重度组26例。高倍视野下观察组织中性粒细胞密集程度、浸润深度以进行炎症活动度评估,(1)无:无中性粒细胞浸润,单个核细胞<5个;(2)轻度:黏膜浅层存在中性粒细胞浸润,浸润范围<黏膜层1/3;(3)中度:黏膜层中性粒细胞浸润,黏膜层1/3≤浸润范围<2/3;(4)重度:中性粒细胞密集分布在黏膜全层,且有小凹脓肿。轻度组中男16例,女15例;年龄34~60岁,平均(46.57±6.20)岁;病程2~10个月,平均(6.25±1.82)个月;有饮酒史17例,有吸烟史13例。中度组中男26例,女22例;年龄33~62岁,平均(47.78±6.73)岁;病程3~11个月,平均(6.64±1.81)个月;有饮酒史30例,有吸烟史24例;

重度组中男15例,女11例;年龄33~62岁,平均(47.17±7.02)岁;病程2~12个月,平均(6.89±2.06)个月;有饮酒史18例,有吸烟史12例。3组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 给予铋剂四联方案[铋剂+奥美拉唑(天津君安生物制药有限公司,批准文号:H20184020)+克拉霉素(西安大恒制药有限责任公司,批准文号:H20100194)+阿莫西林(通化茂祥制药有限公司,批准文号:H22023467)],枸橼酸铋钾220 mg、奥美拉唑20 mg、克拉霉素500 mg、阿莫西林1 000 mg进行治疗,每天2次,10 d为1个疗程。

1.2.2 血清指标检测 受检者均于入院时、治疗2周后采集5 mL空腹静脉血,以3 500 r/min离心10 min,以放射免疫分析法检测血清TGF- α 、Gas水平,以酶联免疫吸附试验检测血清TFF1水平。

1.2.3 治疗反应性分组 抗Hp治疗2周后进行碳14呼气试验(14C-UBT)检测,检测结果为阴性者纳入有效组,检测结果为阳性者纳入无效组。

1.3 观察指标 (1)比较3组血清Gas、TGF- α 、TFF1水平。(2)分析各项血清指标水平与炎症活动度的相关性。(3)比较治疗有效、无效患者各项血清指标水平。(4)分析Hp感染伴胃溃疡患者治疗无效的影响因素。(5)分析各项血清指标联合检测评估Hp感染伴胃溃疡患者治疗无效的价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间中的两两比较采用SNK-q检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Spearman相关分析血清Gas、TGF- α 、TFF1水平与炎症活动度的关系;采用偏回归分析Hp感染伴胃溃疡患者治疗无效的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Gas、TGF- α 、TFF1单独及联合检测评估Hp感染伴胃溃疡患者治疗无效的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组入院时各项血清指标水平比较 入院时血

清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平在重度组、中度组、轻度组中依次降低,各组两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 相关性分析 对炎症活动度进行赋值(轻度=1;中度=2;重度=3),Spearman 相关分析结果表明,入院时血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平与炎症活动度均呈正相关($r=0.741, 0.684, 0.518, P<0.05$)。

2.3 有效组和无效各项血清指标水平比较 根据治疗 2 周后治疗反应性将患者分为有效组(76 例)和无效组(29 例)。入院时有效组和无效组血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 周后无效组血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水

平均高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组入院时各项血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Gas(ng/L)	TGF- α (mg/L)	TFF1(ng/mL)
重度组	26	74.65±5.38	22.35±3.47	9.44±2.25
中度组	48	65.03±4.79*	16.71±3.29*	7.82±2.31*
轻度组	31	52.26±4.12**	9.74±2.68**	5.97±1.78**
F		160.182	113.774	18.582
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,** $P<0.05$ 。

表 2 有效组与无效组各项血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Gas(ng/L)		TGF- α (mg/L)		TFF1(ng/mL)	
		入院时	治疗 2 周后	入院时	治疗 2 周后	入院时	治疗 2 周后
无效组	29	64.01±5.78	62.79±5.88	16.33±3.07	15.58±3.42	7.84±1.36	7.39±1.58
有效组	76	63.50±5.24	40.68±4.63	15.94±4.12	5.84±1.76	7.61±1.45	1.88±0.56
t		0.433	20.256	0.463	19.141	0.739	26.507
P		0.666	<0.001	0.645	<0.001	0.462	<0.001

2.4 偏回归分析 将治疗 2 周后治疗反应性作为因变量,对因变量进行赋值,有效=0,无效=1;将患者治疗 2 周后血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平作为自变量,对自变量进行赋值(以平均值为界: \leq 平均值=1, $>$ 平均值=2),Gas \leq 46.79 ng/L=1, $>$ 46.79 ng/L=2;TGF- α \leq 8.53 mg/L=1, $>$ 8.53 mg/L=2;TFF1 \leq 3.40 ng/mL=1, $>$ 3.40 ng/mL=2。偏回归分析结果显示,治疗 2 周后血清 Gas $>$ 46.79 ng/L、TGF- α $>$ 8.53 mg/L、TFF1 $>$ 3.40 ng/mL 是 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 偏回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Gas	2.011	0.506	15.794	<0.05	7.470	3.617~15.429
TGF- α	1.707	0.395	18.667	<0.05	5.410	2.538~19.742
TFF1	2.160	0.484	19.919	<0.05	8.672	4.268~17.622

2.5 各项血清指标联合检测评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的价值 以治疗无效 Hp 感染伴胃溃

疡患者为阳性样本,以治疗有效 Hp 感染伴胃溃疡患者为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 Gas、TGF- α 、TFF1 水平联合检测评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.921,灵敏度、特异度分别为 79.31%、88.16%。见表 4,图 1。

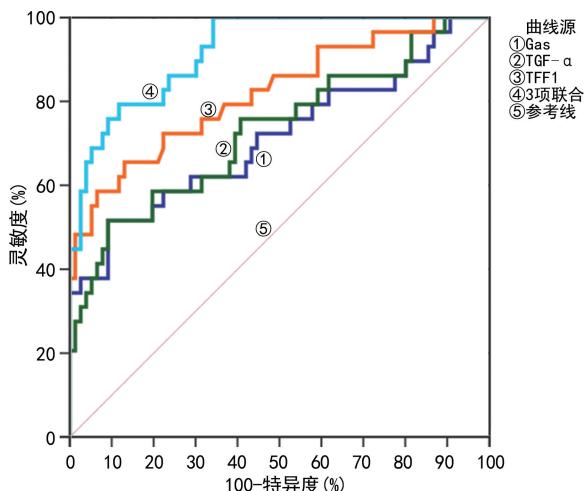


图 1 各项血清指标水平联合评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的 ROC 分析

表 4 各项血清指标联合检测评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的价值

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
Gas	0.712	0.616~0.797	>63.62 ng/L	51.72	90.79	<0.001
TGF- α	0.730	0.634~0.812	>15.20 mg/L	51.72	90.79	<0.001
TFF1	0.818	0.731~0.887	>7.33 ng/mL	65.52	86.84	<0.001
3 项联合	0.921	0.852~0.965	—	79.31	88.16	<0.001

注:—为无数据。

3 讨 论

现阶段研究认为,胃溃疡主要病因包括胃酸分泌增多、Hp 感染、胃肠激素异常等,其中 Hp 感染为主要诱因^[5]。Hp 感染可产生黏附因子、脂多糖等大量毒力因子,激活炎症反应,导致白细胞介素-6 等炎症趋化因子聚集大量炎症因子,并释放入血,介导多种炎症细胞、免疫细胞分化,胃黏膜表面受中性粒细胞浸润,诱导炎症发生^[6]。

本研究结果显示,入院时血清 TGF-α 水平在重度组、中度组、轻度组中依次降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),可见 TGF-α 参与 Hp 感染伴胃溃疡患者溃疡形成、病情进展。TGF-α 高表达于胃窦部黏膜,是参与受损胃黏膜修复的主要物质^[7]。胃肠黏膜受损可引起 TGF-α 快速反应性表达,可对胃肠道上皮细胞、黏膜组织、内皮细胞及纤维组织等发挥促有丝分裂作用,促进分化的表皮细胞向肉芽组织迁移,并重建黏膜腺体,有利于修复 Hp 感染伴胃溃疡患者溃疡边缘^[8-9]。本研究中,入院时重度组血清 TFF1 水平明显高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),TFF1 主要表达于胃体、胃窦黏膜上皮表面细胞,一方面发挥黏膜防御屏障功能,在黏膜表面形成黏液凝胶覆盖层,结合糖蛋白及转运蛋白提高黏膜屏障作用,降低有害物质对黏膜的损伤;另一方面 TFF1 作为保护性因子具有抗凋亡和抑制增殖作用,可通过调节细胞凋亡等促进血管生成、修复,以细胞迁移的方式促进黏膜重建。若胃黏膜损伤,TFF1 表达专一性消失,可高表达于整个胃肠道黏膜损伤处,其 TFF1 水平高低可反映 Hp 感染伴胃溃疡患者溃疡程度和病情^[10-11]。Gas 主要分泌于十二指肠、胃窦中的 G 细胞,具有营养胃黏膜作用,作为重要的胃肠激素,参与胃肠道组织正常或恶性生长,在消化道炎症及溃疡发生过程中发挥重要作用^[12]。庄肇朦等^[13]研究表明,Gas 水平改变可影响结直肠肿瘤患者预后。本研究中治疗 2 周后无效患者血清 Gas 水平均高于有效患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),经分析 Gas 一方面可直接作用于壁细胞,刺激胃酸产生,另一方面通过促进嗜铬样细胞产生组胺,间接刺激胃酸产生^[14]。Hp 感染后胃内 pH 升高,刺激 G 细胞大量分泌 Gas, Gas 水平升高后造成胃酸分泌过量,造成消化道黏膜屏障损伤,促进胃黏膜上皮细胞增生,增加胃内炎症,进而加重胃溃疡^[15]。另外本研究发现,入院时血清 Gas、TGF-α、TFF1 水平与炎症活动度均呈正相关,治疗 2 周后血清 Gas、TGF-α、TFF1 水平升高可增加治疗无效风险,证实 Gas、TGF-α、TFF1 可作为预测 Hp 感染伴胃溃疡治疗反应性的指标。且血清 Gas、TGF-α、TFF1 水平联合检测评估 Hp 感染伴胃溃疡患者治疗无效的 AUC 最大,为 0.921,因此,临床联合检测 3 项血清指标有利于提高预测治疗反应性的准确率。

综上所述,血清 Gas、TGF-α、TFF1 水平与 Hp 感

染伴胃溃疡患者治疗反应性密切相关,3 项指标联合检测对临床预测治疗反应性、改善预后均具有一定临床价值。

参 考 文 献

- ANSARI S, YAMAOKA Y. Helicobacter pylori virulence factor Cytotoxin-Associated Gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7430.
- 李欢,刘超,宋媛媛,等.血清胃泌素水平与肝硬化合并胃溃疡患者疼痛程度的相关性[J].临床和实验医学杂志,2022,21(6):605-608.
- 蔡兴炎,黄胜,黄律,等.兰索拉唑联合自拟安胃汤治疗老年胃溃疡效果及对血清 MTL、TFF1 水平的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(17):3662-3665.
- 石婷娟.兰索拉唑联合丹参注射液治疗胃溃疡效果及对血清胃泌素胃蛋白酶原水平的影响[J].中国药物与临床,2020,20(12):2002-2004.
- WU Y, MURRAY G K, BYRNE E M, et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates Helicobacter pylori infection, other gastrointestinal disorders and depression [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1146.
- 赵艳,王万里,李宾,等.幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者 COX-2、NF-κB p65 和 MMP-9 及 TIMP-1 水平变化及临床意义[J].热带医学杂志,2021,21(12):1548-1552.
- 邵建富,李兴海,马文杰,等.胃癌患者组织中 TGF-α、TGF-β1 和 miR-302a 的表达及其与胃癌的相关性研究[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(5):629-633.
- 吴琼,薛倩,吴茂永,等.平消胶囊联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的疗效及其对外周血 TGF-α、ARK5 水平的影响[J].药物评价研究,2021,44(7):1495-1501.
- 王惠枫,沈静,张甜甜.消癌平片联合常规化疗对胃癌患者血清 TGF-α、VEGF 水平的影响[J].海南医学,2020, 31(2):181-183.
- 张冬黎,邓玉江,全萍.血清 TFF1 和 miR-505 在胃癌中的表达及诊断价值[J].热带医学杂志,2022,22(1):70-74.
- 宋铁英,李莹莹,郭娟.胃癌组织中溶酶体相关四次跨膜蛋白 B、三叶因子家族 1 表达与胃癌的关系[J].安徽医药,2021,25(11):2219-2222.
- 吴苏亚,陈醒,李敏利,等.胃苏颗粒改良四联疗法对老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者血清炎症因子与胃泌素的影响[J].中国现代医学杂志,2020,30(23):16-21.
- 庄肇朦,陈怡,余炳取,等.高毒力幽门螺杆菌感染对结直肠肿瘤患者血清胃泌素、胃动素表达及预后的影响[J].重庆医学,2022,51(13):2203-2207.
- 张旭.埃索美拉唑联合莫沙必利对反流性食管炎患者血清胃泌素和胃蛋白酶原及炎症因子水平的影响[J].中国医药,2020,15(12):1905-1908.
- 陈明干,龚庆豪,戴刚,等.血清胃泌素含量与胃癌患者病灶内上皮间质转化特征、JAK2/STAT3 信号通路活化相关性[J].疑难病杂志,2022,21(4):333-337.