

消化性溃疡患者 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞变化 及与 *Hp* 感染的关系*

刘旭¹ 管小倩² 郝迁³ 张彦² 齐红兵¹

(保定市第一中心医院 1. 内镜诊疗中心; 2. 消化内一科; 3. 检验科, 河北 保定 071000)

【摘要】 目的 探讨消化性溃疡患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、I 型原胶原 N 端前肽(PINP)和 CD₄⁺ T 细胞变化及与幽门螺杆菌(*Hp*)感染的关系。方法 选择 2019 年 9 月—2021 年 9 月我院收治的消化性溃疡患者 97 例作为研究对象,根据是否 *Hp* 感染分为 *Hp* 阳性组($n=63$)与 *Hp* 阴性组($n=34$);另选择同期我院健康体检者 60 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定 HMGB1 和 PINP 水平;采用流式细胞仪测定 CD₄⁺ T 细胞水平。比较消化性溃疡组与对照组 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平;不同 *Hp* 感染 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平;采用 Pearson 分析 *Hp* 感染与 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞与 *Hp* 感染的关系。结果 消化性溃疡组 HMGB1 水平高于对照组, PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平低于对照组($P<0.05$)。 *Hp* 阳性组 HMGB1 水平高于 *Hp* 阴性组, PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平低于 *Hp* 阴性组($P<0.05$)。经 Pearson 分析, HMGB1 与 *Hp* 感染呈线性正相关, PINP 和 CD₄⁺ T 细胞与 *Hp* 感染呈线性负相关($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞为影响 *Hp* 感染危险因素。结论 消化性溃疡患者 HMGB1 水平升高, PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平下降,且与 *Hp* 感染密切相关,为影响 *Hp* 感染的危险因素。

【关键词】 消化性溃疡;高迁移率族蛋白 B1; I 型原胶原 N 端前肽; CD₄⁺ T 细胞; 幽门螺杆菌

【中图分类号】 R573.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.026

Changes of HMGB1, PINP and CD₄⁺ T cells in patients with peptic ulcer and their relationship with *Hp*

LIU Xu¹, GUAN Xiaoqian², HAO Qian³, ZHANG Yan², QI Hongbing¹

(1. Department of Endoscopy Center, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China;

2. Department of Gastroenterology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China;

3. Department of Laboratory Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes of high mobility group protein B1 (HMGB1), procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and CD₄⁺ T cells in patients with peptic ulcer and their relationship with *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection. **Methods** Our hospital peptic ulcer 97 cases from September 2019 to September 2021 were collected as research objects, which were divide into *Hp* positive group ($n=63$) and *Hp* negative group ($n=34$) according to whether *Hp* infection occurs. The 60 cases of physical examination in our hospital from September 2019 to September 2021 were selected as the control group. The levels of serum HMGB1 and PINP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay; the CD₄⁺ T cells by flow cytometry. The levels of HMGB1, PINP and CD₄⁺ T cells in peptic ulcer group and control group were compared; The levels of HMGB1, PINP and CD₄⁺ T cells infected with different *Hp* were compared. Pearson was used to analyze the correlation between *Hp* infection and HMGB1, PINP and CD₄⁺ T cells; multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between HMGB1, PINP, CD₄⁺ T cells and *Hp* infection. **Results** The peptic ulcer group levels of HMGB1 were higher than control group, while the levels of PINP and CD₄⁺ T cells was lower than control group ($P<0.05$). The *Hp* positive group levels of HMGB1 were higher than *Hp*

基金项目:保定市科技计划项目(2041ZF075)

通讯作者:齐红兵, E-mail: qhb2236278@163.com

引用本文:刘旭,管小倩,郝迁,等.消化性溃疡患者 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺ T 细胞变化及与 *Hp* 感染的关系[J].西部医学,2024,36(7):1073-

1076. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.026

negative group, while the levels of PINP and CD4⁺ T cells was lower than *Hp* negative group ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that HMGB1 were linearly positively correlated with *Hp* negative, while PINP and CD4⁺ T cells were linearly negatively correlated with *Hp* infection ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HMGB1, PINP and CD4⁺ T cells were risk factors for *Hp* infection. **Conclusion** The expression of HMGB1 increases in patients with peptic ulcer, while the level of PINP and CD4⁺ T cells decreases, which is closely related to *Hp* infection, and is a risk factor for *Hp* infection.

【Key words】 Peptic ulcer; High mobility group protein B1; Type I procollagen N-terminal propeptide; CD4⁺ T cells; *Helicobacter pylori*

消化性溃疡是一种常见疾病,胃酸分泌异常和胃粘膜屏障受损是其主要发病机制^[1-3]。消化性溃疡还与非甾体类抗炎药长期应用、不良习惯及遗传等多因素有关,如果不及时治疗,会导致一些并发症,例如溃疡穿孔、出血和癌变^[4-9]。因此,采取及时有效的诊治方法尤为关键。消化性溃疡发病与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)感染有关,*Hp*感染后可损伤消化道黏膜,造成胃酸分泌过多,对消化道黏膜产生攻击,胃液中胃蛋白酶消化自身黏膜组织。血清能够有效提示胃黏膜的病理改变,且检查方便,现已应用于临床消化性溃疡的筛查与诊断当中。有研究证明,*Hp*感染相关疾病中有一些是通过高迁移率族蛋白 B1(High mobility group protein B1, HMGB1)来介导的^[10]。近年来,免疫因素是否参与了消化性溃疡发生、发展是研究的焦点之一,CD4⁺ T 细胞亚群能够反映消化性溃疡免疫功能^[11]。研究报告显示,消化性溃疡骨代谢异常发生率较高,而其中 I 型原胶原 N 端前肽(Type I procollagen N-terminal propeptide, PINP)是反映骨细胞功能的一种重要指标^[12]。本研究旨在探讨消化性溃疡患者 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞变化及与 *Hp* 感染的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 9 月—2021 年 9 月我院收治的消化性溃疡患者 97 例为研究对象。根据是否 *Hp* 感染分为 *Hp* 阳性组($n=63$)与 *Hp* 阴性组($n=34$)。纳入标准:①符合《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)》^[13]关于消化性溃疡诊断标准。②均为首次发病。③近期末接受根除 *Hp* 治疗。④近期末服用抗生素和酸抑制剂。⑤患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①有胰腺或胃肠道基础疾病者。②接受过胃肠道手术者。③合并肿瘤、结核患者。④妊娠或哺乳期妇女。⑤严重精神疾病者。另选择同期我院健康体检者 60 例作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在空腹状态下采集受试者静脉血 6 mL,以 10 cm 离心半径、3 000 r/min 离心转速,离心 8 min,收集血清,于 -70 °C 下保存待测。

1.2.2 主要仪器及试剂 美国伯乐 Bio-rad Beckman 酶标仪,美国 BD 公司 Counter 流式细胞仪;HMGB1 试剂盒(北京佳科生物技术公司),PINP 试剂盒(北京佳科生物技术公司)。

1.2.3 血清 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平测定 取上述血清标本,采用酶联免疫吸附法测定血清 HMGB1 和 PINP 水平,严格按照试剂盒说明书标准测定;采用流式细胞仪测定 CD4⁺ T 细胞水平。

1.3 观察指标 ①比较消化性溃疡组与对照组 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平。②比较不同 *Hp* 感染 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平。③分析 *Hp* 感染与 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞相关性。④分析 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞与 *Hp* 感染的关系。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 26.0 软件进行数据处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间行 t 检验;计数资料采用例数(%)表示,组间行 χ^2 检验;采用 Pearson 分析 *Hp* 感染与 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞与 *Hp* 感染的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 消化性溃疡组与对照组一般资料比较 纳入的 97 例消化性溃疡患者中,男 57 例,女 40 例;年龄 23~61 岁,平均(48.98±7.41)岁;BMI 17~28 kg/m²,平均(22.17±1.95) kg/m²。对照组中男 37 例,女 23 例;年龄 21~60 岁,平均(49.43±6.56)岁;BMI 17~29 kg/m²,平均(22.37±1.89) kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 消化性溃疡组与对照组 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平比较 消化性溃疡组 HMGB1 水平高于对照组,而 PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.3 *Hp* 阳性组与 *Hp* 阴性组患者 HMGB1、PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平比较 *Hp* 阳性组 HMGB1 水平高于 *Hp* 阴性组,而 PINP 和 CD4⁺ T 细胞水平低于 *Hp* 阴性组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 消化性溃疡组与对照组 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of the levels of HMGB1, PINP and CD₄⁺T cells between the peptic ulcer group and the control group

组别	n	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	PINP (ng/mL)	CD ₄ ⁺ T 细胞 (%)
消化性溃疡组	97	6.36 \pm 2.13	12.19 \pm 3.45	35.21 \pm 4.73
对照组	60	2.31 \pm 0.54	31.08 \pm 7.53	42.87 \pm 3.24
<i>t</i>		14.428	21.374	11.038
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 *Hp* 阳性组与 *Hp* 阴性组 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of *Hp*-positive and *Hp*-negative HMGB1, PINP and CD₄⁺T cell levels

组别	n	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	PINP (ng/mL)	CD ₄ ⁺ T 细胞 (%)
<i>Hp</i> 阳性组	63	7.48 \pm 1.56	8.37 \pm 2.43	33.46 \pm 3.87
<i>Hp</i> 阴性组	34	4.36 \pm 1.21	19.15 \pm 4.49	38.96 \pm 3.34
<i>t</i>		10.125	15.374	6.996
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 Pearson 分析 *Hp* 感染与 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞相关性 经 Pearson 分析, HMGB1 与 *Hp* 感染呈线性正相关, 而 PINP 和 CD₄⁺T 细胞与 *Hp* 感染呈线性负相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 Pearson 分析 *Hp* 感染与 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞相关性
Table 3 Pearson analysis of the correlation between PG and HMGB1, PINP and CD₄⁺T cells

指标	<i>Hp</i> 感染	
	<i>r</i>	<i>P</i>
HMGB1	0.587	<0.001
PINP	-0.501	<0.001
CD ₄ ⁺ T 细胞	-0.662	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞与 *Hp* 感染的关系 经多因素 Logistic 回归分析显示, HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞为影响 *Hp* 感染的危险因素, 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 HMGB1、PINP 和 CD₄⁺T 细胞与 *Hp* 感染的关系Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between HMGB1, PINP and CD₄⁺T cells and *Hp* infection

因素	<i>B</i>	<i>S.E</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
HMGB1	1.656	0.564	8.621	0.003	5.238	1.734~15.823
PINP	1.435	0.618	5.392	0.020	4.200	1.251~14.101
CD ₄ ⁺ T 细胞	1.717	0.501	11.745	0.001	5.568	2.086~14.864

3 讨论

消化性溃疡病因复杂, 若治疗不及时则易发生穿孔、出血、梗死, 甚至癌变, 威胁患者的生命健康^[14-17]。

在中国, 诊断消化性溃疡的金标准是胃镜检查, 但胃镜检查具有侵入性, 一般人较难接受, 故不利于消化性溃疡的早期诊断和治疗, 且胃镜检查不适用于耐受性较差的患者^[18-20]。消化性溃疡发生、发展与 *Hp* 感染密切相关, 因此早期评估消化性溃疡 *Hp* 感染方法尤为重要。

HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白, 在哺乳动物体内广泛存在, 并参与细胞核基因转录的核小体的构建和稳定性。近年来, 研究发现 HMGB1 在机体遭受感染或损伤时被释放出来, 充当一种警报素, 其具有双向作用, 既具有促炎作用也有促进组织修复作用^[21]。细胞外 HMGB1 可能通过有丝分裂原活化的蛋白激酶磷酸化和核因子 NF- κ B 途径促进多种炎症介质的表达, 从而介导或加剧炎症反应。随着 HMGB1 研究的逐步深入, 其作用机理已得到不断阐明, 有望成为诊断及治疗胃肠疾病的新靶标。目前鲜有关于 HMGB1 与消化性溃疡关系方面研究。本研究显示, 消化性溃疡组 HMGB1 水平高于对照组, 说明消化性溃疡患者 HMGB1 水平明显升高; *Hp* 阳性组 HMGB1 水平高于 *Hp* 阴性组, 说明消化性溃疡 *Hp* 阳性患者 HMGB1 水平明显升高。此外, 经 Pearson 分析, HMGB1 与 *Hp* 感染呈线性正相关; 且经多因素 Logistic 回归分析 HMGB1 为影响 *Hp* 感染的危险因素。但 HMGB1 与消化性溃疡具体机制尚未完全明确, 还需后续深入研究, 以期提供可靠的临床参考价值。

PINP 是反映骨细胞活性和骨细胞合成骨胶原功能的一种指标, 在反映骨形成和骨转换中具有重要作用。消化性溃疡患者伴骨代谢异常, 容易骨质疏松。目前, 临床上关于 PINP 与消化性溃疡 *Hp* 感染方面研究甚少, 缺乏可靠的临床参考依据。本研究结果显示, 消化性溃疡组 PINP 水平低于对照组, 经 Pearson 分析, PINP 与 *Hp* 感染呈线性负相关; 且经多因素 Logistic 回归分析 PINP 为影响 *Hp* 感染的危险因素, 提示 PINP 水平越低 *Hp* 感染风险越大。与周志天等^[22]研究结果一致, 表明 PINP 为评估消化性溃疡患者患病及发生 *Hp* 感染的有效指标。

淋巴细胞在免疫应答中具有核心作用, 而其中 CD₄⁺T 淋巴细胞亚群是构成免疫系统的重要细胞, 目前关于免疫功能与消化性溃疡关系尚未完全明确。现代医学认为, *Hp* 感染可造成宿主发生 T 淋巴细胞耐受, 且 *Hp* 感染可抑制 T 淋巴细胞增殖, 从而使感染持续发生^[23]。本研究结果显示, 消化性溃疡组 CD₄⁺T 细胞水平低于对照组, 与吴蓉等^[24]研究一致, 说明消化性溃疡患者 CD₄⁺T 细胞水平明显降低; *Hp*

阳性组 CD₄⁺ T 细胞水平低于 Hp 阴性组,说明消化性溃疡 Hp 阳性患者 CD₄⁺ T 细胞水平更低,其原因可能是由于机体感染 Hp 后, T 淋巴细胞结构遭破坏,从而导致 CD₄⁺ T 细胞水平相应减少。此外,经 Pearson 分析, CD₄⁺ T 细胞与 Hp 感染呈线性负相关;且经多因素 Logistic 回归分析 CD₄⁺ T 细胞为影响 Hp 感染的危险因素。

4 结论

消化性溃疡患者 HMGB1 水平升高, PINP 和 CD₄⁺ T 细胞水平下降,且与 Hp 感染密切相关,为影响 Hp 感染的危险因素。

【参考文献】

- [1] KET S N, SPARROW R L, MCQUILTEN Z K, *et al.* Critical peptic ulcer bleeding requiring massive blood transfusion: outcomes of 270 cases [J]. Intern Med J, 2021, 51 (12): 2042-2050.
- [2] KAMADA T, SATOH K, ITOH T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 [J]. J Gastroenterol, 2021, 56(4): 303-322.
- [3] ROSEN C, CZUZOJ-SHULMAN N, MISHKIN D S, *et al.* Management and outcomes of peptic ulcer disease in pregnancy [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(9): 1368-1374.
- [4] 李艾虹,周欢,何峰,等. 幽门螺杆菌感染与炎症性肠炎关系及危险因素分析[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(5): 589-592, 596.
- [5] AI-TAEE A M, GHOULAM E, LEE P, *et al.* Underutilization of Peptic Ulcer Disease Prophylaxis Among Elderly Users of Antiplatelets and Anticoagulants [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66 (10): 3476-3481.
- [6] XIROUCHAKIS E, GEORGOPOULOS S D. Evaluating treatments with rifabutin and amoxicillin for eradication of Helicobacter pylori infection in adults: a systematic review [J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(2): 201-210.
- [7] 吕涛,倪丽,陈川,等. 基于综合抗性基因数据库研究介导幽门螺杆菌对克拉霉素和左氧氟沙星耐药的易感基因[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(2): 103-110.
- [8] CORSONELLO A, LATTANZIO F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: Are they safe? [J]. Trends Cardiovasc Med, 2019, 29(6): 353-360.
- [9] CLARKE K, ADLER N, AGRAWAL D, *et al.* Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients [J]. Am J Med, 2022, 135(3): 313-317.
- [10] 刘杰,季志刚,毕崇尧,等. 高迁移率族蛋白 B1 和晚期糖基化终末产物受体在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(10): 1197-1200.
- [11] 周洪涛,刘学进. 甲氧氯普胺联合三联疗法对消化性溃疡患者微炎症状态和免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 963-966.
- [12] 华勇. 消化性溃疡患者血清胃蛋白酶原、胃泌素、I 型胶原氨基端前肽和肿瘤坏死因子- α 的变化与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(5): 348-351.
- [13] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范 (2016 年, 西安) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.
- [14] MANU P, ROGOZEA L M, SANDOR V, *et al.* Pharmacological Management of Peptic Ulcer: A Century of Expert Opinions in Cecil Textbook of Medicine [J]. Am J Ther, 2021, 28(5): e552-e559.
- [15] KUBOTA Y, YAMAUCHI H, NAKATANI K, *et al.* Factors for unsuccessful endoscopic hemostasis in patients with severe peptic ulcer bleeding [J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(12): 1396-1405.
- [16] GUO H, LAM A Y, SHAHEEN A A, *et al.* Urban-Rural Disparities and Temporal Trends in Peptic Ulcer Disease Epidemiology, Treatment, and Outcomes in the United States [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(2): 296-305.
- [17] KUBOTA Y, YAMAUCHI H, NAKATANI K, *et al.* Factors for unsuccessful endoscopic hemostasis in patients with severe peptic ulcer bleeding [J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(12): 1396-1405.
- [18] WANG J X, CAO Y P, SU P, *et al.* Serum gastrin-17 concentration for prediction of upper gastrointestinal tract bleeding risk among peptic ulcer patients [J]. World J Clin Cases, 2021, 9 (35): 10948-10955.
- [19] LUND S, CHAUHAN K K, ZIETLOW J, *et al.* Risk Factors for Gastrointestinal Leak after Perforated Peptic Ulcer Disease Operative Repair [J]. Am Surg, 2021, 87(12): 1879-1885.
- [20] 甘敏,张明静. 老年消化性溃疡出血患者发生再出血影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 3971-3974.
- [21] 邵海燕,刘洁,王佳瑞,等. 奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗 Hp 阳性十二指肠溃疡患者疗效及其对血清 HMGB1、NF- κ B 和 TNF- α 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6): 584-587.
- [22] 周志天,邱冰峰,毛吉波. 消化性溃疡出血患者外周血骨代谢指标的水平与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015(6): 1245-1247.
- [23] 章志东,王益训. 不同基因型幽门螺杆菌感染与消化性溃疡患者血清炎症因子及 CD₄⁺ T 细胞、PINP 水平的关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(3): 321-325.
- [24] 吴蓉,李国熊,李丽,等. 消化性溃疡患者外周血细胞免疫及体液免疫功能变化分析 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(20): 2481-2485.

(收稿日期: 2022-11-03; 修回日期: 2024-05-05; 编辑: 刘灵敏)