

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210328.1917.002.html\(2021-03-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210328.1917.002.html(2021-03-29))

## Hp 感染状态、IL-6-174 基因多态性与 HDL 水平的相关性研究\*

崔晓容,熊 玮<sup>△</sup>

(陆军军医大学第一附属医院老年医学科,重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 探讨老年消化不良患者中幽门螺杆菌(Hp)感染状态、白细胞介素-6-174(IL-6-174)基因多态性与高密度脂蛋白(HDL)水平的相关性。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月该院行内窥镜检查的 298 例老年消化不良患者为研究对象,对所有患者进行 Hp 感染状态、IL-6-174 基因多态性及血脂检测,通过 logistic 回归模型分析 Hp 感染状态、IL-6-174 基因多态性(GG/GC/CC)与低 HDL 水平的关系。**结果** 298 例老年患者中 178 例(59.73%)呈现低 HDL 水平;Hp 阳性(Hp<sup>+</sup>)与低 HDL 水平相关( $OR=3.658,95\%CI:1.904\sim 7.027,P<0.05$ );Hp<sup>+</sup>患者中 IL-6-174 CC 基因型与低 HDL 水平相关( $OR=3.747,95\%CI:1.082\sim 5.319,P<0.05$ );CC 基因型患者中 Hp<sup>+</sup>与低 HDL 水平明显相关( $OR=4.189,95\%CI:3.627\sim 10.408,P<0.05$ )。**结论** Hp<sup>+</sup>是导致低 HDL 水平的危险因素,特别是 IL-6-174 CC 基因型患者 Hp<sup>+</sup>会增加低 HDL 水平的发生率。

**[关键词]** 幽门螺杆菌;白细胞介素-6-174;基因多态性;血脂异常;高密度脂蛋白**[中图法分类号]** R573**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1870-05

## Study on correlation between Hp infection status and IL-6-174 gene polymorphism with HDL level\*

CUI Xiaorong, XIONG Wei<sup>△</sup>

(Department of Geriatric Medicine, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between helicobacter pylori (Hp) infection and interleukin-6-174 (IL-6-174) gene polymorphism with serum high density lipoprotein (HDL). **Methods** A total of 298 elderly patients with dyspepsia undergoing endoscopic examination in this hospital from June 2018 to December 2019 were enrolled as the study subjects. Hp infection status, IL-6-174 gene polymorphism and blood lipids were detected, and the relation between Hp infection status and IL-6-174 gene polymorphism with low serum HDL level by logistic regression model. **Results** Among 298 elderly patients, 178 cases (59.73%) presented low serum HDL levels; Hp positivity (Hp<sup>+</sup>) was correlated with low HDL level ( $OR=3.658,95\%CI:1.904\sim 7.027,P<0.05$ ); in the patients with Hp<sup>+</sup>, the IL-6-174 CC genotype was correlated with low HDL levels ( $OR=3.747,95\%CI:1.082\sim 5.319,P<0.05$ ); in the patients with IL-6-174 CC genotype, the Hp positive (Hp<sup>+</sup>) was correlated with low HDL level ( $OR=4.189,95\%CI:3.627\sim 10.408,P<0.05$ ). **Conclusion** Hp<sup>+</sup> is the risk factor causing low serum HDL, especially the patients with IL 6 174 CC genotype, Hp<sup>+</sup> can increase the incidence rate of low HDL level in the patients with IL-6-174 CC genotype.

**[Key words]** helicobacter pylori; interleukin-6-174; gene polymorphism; dyslipidemia; high density lipoprotein

近年来人口老龄化进程日益加剧,老年健康问题也成为社会关注的焦点之一。消化不良是一种常见的症候群,症状含反复或持续性发作的上腹部不适、饱胀、早饱、灼热、隐痛等,经上消化道内镜、肝胆胰影

像学、生化检查均无明显异常为功能性消化不良,老年群体生理机能的退化很容易引发此病。对于老年功能性消化不良患者而言,多数存在幽门螺杆菌(Hp)感染,而 Hp 感染与动脉粥样硬化性血清脂质变

\* 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项项目(cstc2016shmszx0629)。 作者简介:崔晓容(1980—),主治医师,本科,主要从事老年病学研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail: xiongwei64@162.com。

化有关<sup>[1-4]</sup>;此外, Hp 感染可引起多种细胞因子反应, 包括白细胞介素-6(IL-6)的释放<sup>[5]</sup>, 而血清 IL-6 水平升高又能导致类脂物代谢作用的改变<sup>[6]</sup>。早在 20 世纪, FISHMAN 等<sup>[7]</sup>就认为基因 5'侧翼区 IL-6 基因启动子-174 (IL-6-174) 多态等位基因 G/C (rs1800795)与血清 IL-6 水平升高有关, 只是有学者认为 IL-6-174 多态性与血清 IL-6 水平之间的关系似乎随着参与者群体的变化(不同年龄、种族等)而有所不同<sup>[8-10]</sup>;然而 FERNÁNDEZ-REAL 等<sup>[11]</sup>研究发现 IL-6-174 多态性与血脂异常存在一定的联系。但国内关于老年患者 Hp 感染、IL-6-174 多态性与血脂相关性的研究相对较少。鉴于此, 本研究对老年功能性消化不良患者进行溃疡、血脂检查、Hp 检测及 IL-6-174 基因型分析, 以探讨老年患者 Hp 感染、IL-6-174 基因多态性与血清高密度脂蛋白(HDL)水平关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月本院行内窥镜检查的 298 例老年功能性消化不良患者为研究对象。纳入标准:(1)涉及符合 Rome III 诊断标准的消化不良症状, 即 3 个月内出现餐后饱胀、早饱感、上腹痛或上腹烧灼感;(2)年龄 60 岁以上。排除标准:(1)患有免疫抑制性疾病或恶性疾病;(2)既往接受过 Hp 根除治疗、免疫抑制治疗或抗凝药物治疗;(3)曾接受过胃外科手术、或正在进行抗生素治疗;(4)患有代谢性疾病、慢性炎症性疾病的患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检测内容

(1)Hp 感染情况;(2)HDL 水平;(3)IL-6-174 基因多态性。

#### 1.2.2 Hp 检测

碳 13 呼气试验(<sup>13</sup>C-UBT)检测 Hp: 患者晨起空腹及口服 1 粒尿素 [<sup>13</sup>C] 胶囊(深圳市中核海得威生物科技有限公司), 静坐 30 min, 全力向集气袋吹气。通过集气袋收集气体, 通过分析呼气中碳 13 标记的 CO<sub>2</sub> 的含量来判断是否存在幽门螺杆菌感染。Hp 阳性(Hp<sup>+</sup>)参考值为 DOB ≥ 4.0%, 反之为 Hp 阴性(Hp<sup>-</sup>)。

#### 1.2.3 HDL 检测

采用 Global Site 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司), 通过超速离心结合 AL-BK 法测定血清 HDL 水平(HDL < 1.04 mmol/L 为低 HDL 水平<sup>[12]</sup>)。根据 HDL 水平将其分为正常 HDL 水平患者和低 HDL 水平患者。

#### 1.2.4 IL-6-174 基因多态性检测

提取患者血液中 DNA, 基于限制性片段长度多态性方法(RFLP), 通过限制性内切酶 Nla III、PCR 引物(上游引物 5'-GCG CAA TTC TCC GTG ACA G-3', 下游引物 5'-CGA GAA GGT CTG ATT GGA C-3'), PCR 仪、电泳仪聚丙烯酰胺配制试剂等检测上述 DNA 标本 IL-6-174 基因多态性。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, logistic 回归模型分析相关性, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

正常 HDL 水平与低 HDL 水平患者的胃溃疡、Hp 感染状态比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 患者一般资料( $n=298$ )

项目	正常 HDL 水平( $n=120$ )	低 HDL 水平( $n=178$ )	$\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.27 ± 11.08	62.59 ± 11.26	0.515	0.607
男[ $n(\%)$ ]	57(47.50)	65(36.52)	3.576	0.059
吸烟[ $n(\%)$ ]	31(25.83)	43(24.16)	0.108	0.743
胃溃疡[ $n(\%)$ ]			54.527	<0.001
是	6(5.00)	79(44.38)		
否	114(95.00)	99(55.62)		
Hp 感染状态[ $n(\%)$ ]			14.348	<0.001
Hp <sup>+</sup>	53(44.17)	118(66.29)		
Hp <sup>-</sup>	67(55.83)	60(33.71)		
IL-6-174 基因型[ $n(\%)$ ]			4.783	0.091
GG	35(29.17)	37(20.79)		
GC	46(38.33)	90(50.56)		
CC	39(32.50)	51(28.65)		

## 2.2 不同变量与低 HDL 水平的相关性

通过 logistic 回归模型调整相关混杂因素后,结果显示男性、Hp<sup>+</sup>、胃溃疡与低 HDL 水平相关( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同变量与低 HDL 水平的 logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
性别			
女	1.000		
男	1.746	1.380~3.362	0.043
Hp 感染状态			
Hp <sup>-</sup>	1.000		
Hp <sup>+</sup>	3.658	1.904~7.027	<0.001
吸烟			
否	1.000		
是	1.359	1.028~2.967	0.072
胃溃疡			
否	1.000		
是	1.314	1.015~2.197	0.038
IL-6-174 基因型			
GG	1.000		
GC	1.406	0.972~3.150	0.086
CC	1.357	1.064~4.283	0.177

## 2.3 不同 Hp 感染状态下 IL-6-174 基因型与低 HDL 水平的相关性

通过 logistic 回归模型调整相关混杂因素后,结果显示 Hp<sup>+</sup>患者中,CC 基因型与低 HDL 水平相关( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 不同 Hp 感染状态下 IL-6-174 基因型与低 HDL 水平的 logistic 回归分析

Hp 感染状态	OR	95%CI	P
Hp <sup>+</sup>			
GG	1.000		
GC	2.951	2.171~3.854	0.105
CC	3.747	1.082~5.319	0.028
Hp <sup>-</sup>			
GG	1.000		
GC	1.526	0.963~1.917	0.129
CC	2.704	1.052~3.281	0.343

## 2.4 不同 IL-6-174 基因型下 Hp 感染与低 HDL 水平的相关性

通过 logistic 回归模型调整相关混杂因素后,结果显示 CC 基因型患者中,Hp<sup>+</sup>与低 HDL 水平相关( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 不同 IL-6-174 基因型下 Hp 感染状态与低 HDL 水平的 logistic 回归分析

基因型	OR	95%CI	P
GG			
Hp <sup>-</sup>	1.000		
Hp <sup>+</sup>	2.014	1.726~3.459	0.092
GC			
Hp <sup>-</sup>	1.000		
Hp <sup>+</sup>	1.505	1.028~2.761	0.103
CC			
Hp <sup>-</sup>	1.000		
Hp <sup>+</sup>	4.189	3.627~10.408	<0.001

## 3 讨 论

因胃动力障碍引起的消化不良主要分为器质性消化不良(因某种器官病变-如肝病、胆道等引起的症状)和功能性消化不良<sup>[2]</sup>,临床上对消化不良患者行消化道内镜、肝胆胰影像学及生化检查判断检查结果有无明显异常以便对症治疗;对于无明显异常的患者及功能性消化不良患者,继续进行 Hp 检测(若为 Hp<sup>+</sup>则行根除治疗)<sup>[13-14]</sup>。考虑 Hp 感染后机体非特异炎症反应会伴随着细胞因子、炎性介质参与<sup>[15]</sup>,其中 IL-6 对机体多种细胞功能都能产生一定影响<sup>[16]</sup>,且 IL-6 基因启动因子多态性(174G/C、572C/G)对 IL-6 基因转录和表达水平产生的影响会随着机体状态的改变而变化<sup>[17]</sup>,故非常有必要对 Hp 感染患者 IL-6 基因位点多态性进行研究。有研究表明,Hp 感染会引起脂质代谢异常、白细胞介素或多种黏附因子等的表达增强进而导致血脂代谢紊乱,因而其与血脂异常存在一定的关联<sup>[18-19]</sup>。而血脂异常是心血管疾病的主要风险因素<sup>[20]</sup>,同时,鉴于国内少有关于 Hp 感染患者 IL-6-174 基因多态性(GG、GC、CC)与血脂关系的研究,故本研究对此进行了分析。

本研究在对低 HDL 水平的影响因素进行 logistic 回归分析发现,Hp<sup>+</sup>是低 HDL 水平发生的独立影响因素。血清 HDL 可抵抗动脉粥样硬化,是冠心病的保护因子,其能促进消除外周组织中的胆固醇, HDL 增高有利于防止动脉粥样硬化、预防冠心病,然而血清 HDL 水平偏低会增加冠心病发病率<sup>[6,21]</sup>。临床上血脂异常(主要是 HDL 偏低)的重要致病原因之一是细菌感染, Hp 感染会加剧炎性细胞(中性粒细胞、单核细胞)聚集以促进肿瘤抑制因子、IL-6 等细胞因子表达抑制肝脂蛋白酶活性,从而进一步增加载脂蛋白的分泌,最终使得患者血清 HDL 水平偏低<sup>[22-23]</sup>,这一影响机制可以总结为 Hp 感染后一系列炎性活动导致血脂代谢紊乱。

基于 IL-6-174 基因多态性(GG、GC、CC)分组分析发现,IL-6-174 CC 基因型患者中 Hp 感染与低 HDL 水平明显相关,而在 GG 和 GC 基因型患者中,未发现类似相关性;且仅在 Hp<sup>+</sup> 患者中发现 IL-6-174 CC 基因型与低 HDL 水平相关。这些发现也可以理解为 CC 基因型患者 Hp 感染会增加低 HDL 水平的发生率。 TSAI 等<sup>[24]</sup> 研究表明 Hp 感染及消化性溃疡与 IL-6 表达增强有相关性,而高血清 IL-6 水平与低 HDL 水平存在一定关联,且 IL-6 的表达可以减少脂蛋白脂肪酶的活性,这一活性的降低会进一步诱发血清 HDL 水平下降<sup>[25]</sup>, 这一系列的反应最终形成 IL-6 和血清 HDL 间相互作用的一种可能机制。 OBERBACH 等<sup>[26]</sup> 认为运动仅可能降低 IL-6-174 C 等位基因携带者的血清 IL-6 水平,同样,较 IL-6-174 G 等位基因携带者而言,运动结合生活方式干预可以明显增加 IL-6-174 C 等位基因携带者血清 HDL 水平<sup>[27]</sup>。此外,本研究发现 IL-6-174 CC 基因型 Hp 感染者血清 HDL 水平更容易呈降低趋势。基于这些结果,IL-6-174 CC 基因型个体血清 HDL 水平异常与否很可能在一定程度上取决于外部因素(如运动、Hp 感染)。

本研究不足在于研究群体皆为老年个体,且未能对 IL-6-174 CC 基因型多态性与血清 LDL 升高关系进行分析<sup>[28]</sup>;此外,本研究大多数老年患者均无运动习惯,且所有患者在血清标本采集前 2 h 无任何运动,暂不清楚运动对血清 HDL 水平影响时效,故对该研究结果可能产生一定影响。

综上所述,Hp 感染与低 HDL 水平有相关性,且相对 IL-6-174 GG/CC 基因型而言,IL-6-174 CC 基因型患者 Hp 感染更有可能增加低 HDL 水平的发生率。这一结果可为临床上对 Hp<sup>+</sup> 个体实施以抑制 IL-6 释放进而降低 HDL 偏低发生率为目标的相关干预提供参考。

## 参考文献

- [1] 顾耀华,谭晓东. 健康老龄化对中国启示[J]. 中国公共卫生,2019,35(8):941-945.
- [2] 中华医学会老年医学分会老年消化组. 消化酶制剂在老年人消化不良中应用中国专家共识(2018)[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(6):605-611.
- [3] 李小雯,郑松柏. 老年人消化道动力异常及其机制研究进展[J]. 胃肠病学,2014,12(12):746-749.
- [4] ISHIKURA N, USUI Y, ITO H, et al. Helicobacter pylori (HP) infection alone, but not Hp-induced atrophic gastritis, increases the risk of gastric lymphoma: a case-control study in Japan [J]. Ann Hematol, 2019, 98(8): 1981-1987.
- [5] D' SOUZA C, PEDIONGCO T, WANG H, et al. Mucosal-associated invariant t cells augment immunopathology and gastritis in chronic helicobacter pylori infection[J]. J Immunol, 2018, 200(5): 1901-1916.
- [6] LEI Y, YANG J, LI H, et al. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7): e22929.
- [7] FISHMAN D, FAULDS G, JEFFERY R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis[J]. J Clin Invest, 1998, 102(7): 1369-1376.
- [8] WYPASEK E, UNDAS A, SNIEZEK-MACIE JEWSKA M, et al. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G>C gene polymorphism[J]. Ann Clin Biochem, 2010, 47(4): 343-349.
- [9] SPONDER M, CAMPEAN I A, EMICH M, et al. Long-term endurance training increases serum cathepsin S and decreases IL-6 and hsCRP levels[J]. J Sports Sci, 2017, 35(21): 2129-2134.
- [10] OBERBACH A, LEHMANN S, KIRSCH K, et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene[J]. Eur J Endocrinol, 2008 159(2): 129-136.
- [11] FERNÁNDEZ-REAL J M, BROCH M, VENDRELL J, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3): 1334-1339.
- [12] 崔雯霞,杨海燕,潘丰慧,等. 中老年人血清维生素 D 水平与血脂的相关性[J]. 中华临床营养杂志,2018,26(6):338-343.
- [13] KATO M, OTA H, OKUDA M, et al. Guide-

- lines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(4): e12597.
- [14] SHEU B S, WU M S, CHIU C T, et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(3): 1-15.
- [15] CHEN C, ZHANG C, WANG X, et al. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 17-35.
- [16] DUAN H X, CHEN Y Y, SHI J Z, et al. Association of IL-6 -174G>C (rs1800795) polymorphism with cervical cancer susceptibility[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): 1-7.
- [17] BARARTABAR Z, NIKZAMIR A, SIRATI-SABET M, et al. The relationship between 174 G/C and -572 G/C of IL-6 gene polymorphisms and susceptibility of celiac disease in the Iranian population[J]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(4): 293-298.
- [18] ZHAO M M, KREBS J, CAO X, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for serum bilirubin change and less favourable lipid profiles: a hospital-based health examination survey[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 157-164.
- [19] 钱斌, 史磊, 曲正, 等. 健康体检人群幽门螺杆菌感染调查及其对血脂血糖代谢的影响[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2019, 36(3): 249-251.
- [20] 沈梦园, 牛潇晗, 王利新. 血脂监测在心脑血管疾病诊疗中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(11): 893-896.
- [21] 王晓艳, 王留义, 何姗姗, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者高密度脂蛋白胆固醇水平及冠状动脉病变程度与血管内皮功能的相关性研究[J]. *中国医药*, 2017, 12(2): 182-186.
- [22] 胡家军, 马圣. 不同类型幽门螺杆菌感染对老年冠心病患者炎症因子及血脂水平的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(6): 420-424.
- [23] MEDREK-SOCHA M, CHOJNACKI J, ŚMI G IELSKI J, et al. Changes in the lipid profile of patients with asymptomatic and symptomatic *Helicobacter pylori* infection [J]. *Wiad Lek*, 2018, 71(8): 1467-1473.
- [24] TSAI H F, HSU P N. Interplay between *Helicobacter pylori* and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(4): 255-259.
- [25] DIJKW, SCHUTTE S, AARTS E O, et al. Regulation of angiopoietin-like 4 and lipoprotein lipase in human adipose tissue[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 773-783.
- [26] OBERBACH A, LEHMANN S, KIRSCH K, et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance; effect of the -174G/C variant in IL-6 gene[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(2): 129-136.
- [27] CURTI M L, PIRES M M, BARROS C R, et al. Associations of the TNF-alpha -308 G/A, IL-6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1): 49-57.
- [28] 陈芳, 文进, 董运启. 幽门螺杆菌感染对血脂代谢的影响[J]. *右江医学*, 2018, 46(1): 67-70.

(收稿日期: 2020-10-22 修回日期: 2021-02-12)