

文章编号 1006-8147(2019)02-0154-04

论 著

IL-1RN 基因多态性与消化性溃疡发病相关性及其机制分析

魏小娟, 郭 艳, 高 琦

(新乡市中心医院消化内科, 新乡 453000)

摘要 目的:探讨白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RN)基因多态性与消化性溃疡的相关性。方法:选取2016年1月-2018年1月在我院治疗的消化性溃疡患者180例,其中十二指肠溃疡患者91例(十二指肠溃疡组),胃溃疡患者89例(胃溃疡组),同时选取健康志愿者270例作为对照组,检查IL-1RN基因多态性,采用快速尿素酶测定幽门螺旋杆菌感染情况。结果:十二指肠溃疡组IL-1RN基因型L/2+2/2比例和等位基因2比例分别为50.55%和29.67%,明显高于胃溃疡组和对照组($P<0.05$);十二指肠溃疡组幽门螺旋杆菌阳性者IL-1RN基因型L/2+2/2比例和等位基因2比例分别为50.15%和29.38%,明显高于胃溃疡组和对照组($P<0.05$);胃溃疡组幽门螺旋杆菌阴性者IL-1RN基因型L/2+2/2比例和等位基因2比例分别为62.50%和37.50%,明显高于对照组($P<0.05$);十二指肠溃疡组幽门螺旋杆菌阴性者等位基因2比例为31.82%,明显高于对照组($P<0.05$);十二指肠溃疡组、胃溃疡组不同IL-1RN基因型患者治疗痊愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:IL-1RN基因多态性可能与十二指肠溃疡发病有一定的关系,值得进一步研究。

关键词 白细胞介素-1受体拮抗剂;基因多态性;十二指肠溃疡;胃溃疡

中图分类号 R573.1

文献标志码 A

Correlation analysis and mechanism of IL-1RN gene polymorphism and peptic ulcer

WEI Xiao-juan, GUO Yan, GAO Qi

(Department of Gastroenterology, Xinxian Central Hospital, Xinxian 453000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between interleukin -1 receptor antagonist (IL-1RN) gene polymorphism and peptic ulcer. **Methods:** A total of 180 cases of peptic ulcer in our hospital from January 2016 to January 2018 were selected, including 91 cases of duodenal ulcers (duodenal ulcer group), 89 cases of gastric ulcer (gastric ulcer group), and 270 healthy volunteers as control group. Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism was used to examine the polymorphism of IL-1RN gene, and rapid urease was used to detect *Helicobacter pylori* infection. **Results:** The proportion of IL-1RN genotype L/2+2/2 and the ratio of allele 2 in the duodenal ulcer group were 50.55% and 29.67%, respectively, which were significantly higher than those in the gastric ulcer group and the control group ($P<0.05$); The proportion of IL-1RN genotype L/2+2/2 and the 2 allele ratio of the *Helicobacter pylori* positive in the duodenal ulcer group were 50.15% and 29.38%, which were significantly higher than those in the gastric ulcer group and the control group ($P<0.05$); The proportion of IL-1RN genotype L/2+2/2 and allele 2 ratio of *Helicobacter pylori* negative patients in gastric ulcer group were 62.50% and 37.50%, which were significantly higher than those of control group ($P<0.05$); The proportion of allele 2 in *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcer was 31.82%, which was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); There was no significant difference in the cure rates of IL-1RN genotypes between the duodenal ulcer group and the gastric ulcer group ($P>0.05$). **Conclusion:** The polymorphism of IL-1RN gene may be related to the incidence of duodenal ulcer, and is worth further study

Key words interleukin -1 receptor antagonist; gene polymorphism; duodenal ulcer; gastric ulcer

随着人们饮食习惯的改变,消化性溃疡的发生率明显升高。流行病学调查发现,我国2010-2017年消化性溃疡的发病率可达(272~383)/10 000^[1],每年的新发病例或严重的溃疡性出血的发生率均明显上升^[2]。

在探讨消化性溃疡发病机制的过程中,研究者发现炎性因子基因水平的改变在提高消化性溃疡的

患病易感性等方面发挥了重要作用^[3]。白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RN)的多态性能够影响IL-1受体的敏感性,导致炎症性信号通路的紊乱,加重胃黏膜或十二指肠上皮黏膜的炎症性损伤,促进消化性溃疡的发生^[3]。部分研究通过全基因组关联研究(GWAS)已证明CYP2C19基因多态性是消化性溃疡的重要位点关^[4],部分研究者报道了CYP2C19基因多态性与消化系统疾病的关系^[5],为了揭示IL-1RN基因多态性与消化性溃疡发病相关性及其作用机制,为

作者简介 魏小娟(1984-),主治医师,硕士,研究方向:消化道肿瘤,
E-mail: rzizzks92619@126.com。

临床上消化性溃疡的治疗或预防等提供参考,本研究对 IL-1RN 多态性与消化性溃疡发病的相关性进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月–2018 年 1 月在我院治疗的消化性溃疡患者 180 例,其中十二指肠溃疡患者 91 例(十二指肠溃疡组),胃溃疡患者 89 例(胃溃疡组),纳入标准:(1)均经胃镜及活检

病理学确诊;(2)均为汉族;(3)近 1 个月内未使用过质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂、肾上腺皮质类固醇、非甾体消炎药或抗凝剂;(4)患者及家属知情同意。排除标准:(1)有腹部手术史;(2)合并有恶性肿瘤、严重心、肺、肝等脏器疾病。同时选取健康志愿者 270 例作为对照组,各组受试者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组一般资料比较

Tab 1 Comparison of the general data between each group

组别	例数	男/女	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)	幽门螺旋杆菌阳性率/%
十二指肠溃疡组	91	60/31	50.89±9.20	22.01±2.39	80(87.91)
胃溃疡组	89	55/34	49.89±10.10	21.89±2.41	73(82.02)
对照组	270	190/80	51.12±11.40	22.06±2.30	123(45.56)
$F\chi^2$		2.430	0.982	1.281	71.512
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

1.2 检测方法 幽门螺杆菌的检测:先在胃镜下采集患者的胃黏膜或者十二指肠黏膜组织,采用南京凯基生物科技有限公司生产的快速尿素酶检测试剂盒进行检测,按照说明的要求和步骤进行 Hp 的检测。

IL-1RN 基因多态性的检测:取冻存的血清保存液体,按照 10 000 r/min 的离心速度进行离心分离,1.2 检测方法幽门螺杆菌的检测:先在胃镜下采集患者的胃黏膜或者十二指肠黏膜组织,采用南京凯基生物科技有限公司生产的快速尿素酶检测试剂盒进行检测,按照说明的要求和步骤进行 Hp 的检测。

IL-1RN 基因多态性的检测:取冻存的血清保存液体,按照 10 000 r/min 的离心速度进行离心分离,每 1 mL 的 TRIzol 试剂裂解的样品中加入 0.2 mL 的氯仿,进行裂解操作,4 ℃冰上采用无酶的 RNA 冲洗液进行洗涤,再次 10 000 r/min 离心 5 min,得到 RNA。混合液在加入逆转录酶 MMLV 之前先 70 ℃干浴 3 min,取出后立即冰水浴至管内外温度一致,然后加逆转录酶 0.5 μL,37 ℃水浴 60 min,室温放置 5 min 使其完全溶解,使其逆转录为 cDNA。以 β-actin 为模版,在反应体系中加入 SYBR Green 1 染料、上游引物、下游引物、dNTP,使得总体积达 20 μL,上机,反应条件为 93 ℃ 2 min、93 ℃ 1 min、55 ℃ 2 min,共 40 个循环。

PCR 产物扩增后进行基因多态性检测:参考 multiplexkit 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司)使用说明,加入各位点对应延伸引物进行单碱基测序反应,在 ABI1310(Life Technologies,美国)进行电泳,结果用 GENEMAPPER 软件(Life Technologies,美国)进行分析。

1.3 治疗方法 口服奥美拉唑(国药准字 J20080097 南京扬子江药业有限公司),400 mg,口服,每日 2 次,阿莫西林(国药准字 H20163312 重庆麦克福新制药有限公司)1.0 mg,口服,每日 2 次,甲硝唑(批国药准字 H14020964 亚宝药业集团股份有限公司)200 mg,口服,每日 2 次,连续治疗 6 周,并进行 Hp 的检测。

1.4 疗效判断 愈合为溃疡消失,瘢痕形成,溃疡周围炎症消失,S1 期或 S2 期;显效为溃疡愈合,周围黏膜仍有炎症 H2 期;有效为溃疡缩小≥50%;无效为溃疡缩小<50%或无变化^[4]。

1.5 统计学处理 统计分析采用 SPSS19.0 软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料比较使用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IL-1RN 基因多态性结果 十二指肠溃疡组、胃溃疡组和对照组 IL-1RN 基因多态性分布符合 Hardy-Wenber 平衡检验;十二指肠溃疡组 IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 比例分别为 50.55%和 29.67%,明显高于胃溃疡组和对照组($\chi^2=16.630$ 和 28.926 , 17.429 和 38.228 , $P<0.05$);胃溃疡组和对照组 IL-1RN 基因型和等位基因分布比较差异无统计学意义($\chi^2=0.322$ 和 0.213 , $P>0.05$),见表 2。

2.2 各组幽门螺旋杆菌阳性者基因型分布比较 十二指肠溃疡组、胃溃疡组和对照组幽门螺旋杆菌阳性者分别为 80 例、73 例和 123 例;十二指肠溃疡组幽门螺旋杆菌阳性者 IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例

和等位基因 2 比例分别为 50.15% 和 29.38%, 明显高于胃溃疡组和对照组($\chi^2=26.283$ 和 28.233 , 27.507 和 31.755 , $P<0.05$); 胃溃疡组和对照组幽门螺旋杆菌阳性者 IL-1RN 基因型和等位基因分布比较差异无统计学意义($\chi^2=0.562$ 和 0.517 , $P>0.05$)。见表 3。

2.3 各组幽门螺旋杆菌阴性者基因型分布比较 胃溃疡组幽门螺旋杆菌阴性者 IL-1RN 基因型 L/2+2/

2 比例和等位基因 2 比例分别为 62.50% 和 37.50%, 明显高于对照组($\chi^2=8.064$ 和 12.144 , $P<0.05$); 十二指肠溃疡组幽门螺旋杆菌阴性者等位基因 2 比例为 31.82%, 明显高于对照组($\chi^2=4.815$, $P<0.05$); 十二指肠溃疡组和胃溃疡组幽门螺旋杆菌阳性者 IL-1RN 基因型和等位基因分布比较差异无统计学意义($\chi^2=0.562$ 和 0.517 , $P>0.05$)。见表 4。

表 2 各组 IL-1RN 基因多态性结果 [n(%)]

Tab 2 IL-1RN gene polymorphism results in each group [n(%)]

组别	例数	基因型			等位基因	
		L/L	L/2	2/2	L	2
十二指肠溃疡组	91	45(49.45)	38(41.76)	8(8.79)	128(70.33)	54(29.67)
胃溃疡组	89	70(78.65)	17(19.10)	2(2.25)	157(88.20)	21(11.80)
对照组	270	213(78.89)	57(21.11)	0(0.00)	483(89.44)	57(10.56)
χ^2			45.419			41.198
P			<0.05			<0.05

表 3 各组幽门螺旋杆菌阳性者基因型分布比较 [n(%)]

Tab 3 Comparison of genotype distribution of Hp positive groups [n(%)]

组别	例数	基因型			等位基因	
		L/L	L/2	2/2	L	2
十二指肠溃疡组	80	39(48.75)	35(43.75)	6(7.50)	113(70.63)	47(29.38)
胃溃疡组	73	64(87.67)	9(12.33)	0(0.00)	137(93.84)	9(6.16)
对照组	123	103(83.74)	20(16.26)	0(0.00)	226(91.87)	20(8.13)
χ^2		45.755				46.522
P		<0.05				<0.05

表 4 各组幽门螺旋杆菌阴性者基因型分布比较 [n(%)]

Tab 4 Comparison of genotype distribution among Hp negative groups [n(%)]

组别	例数	基因型			等位基因	
		L/L	L/2	2/2	L	2
十二指肠溃疡组	11	6(54.55)	3(27.27)	2(18.18)	15(68.18)	7(31.82)
胃溃疡组	16	6(37.50)	8(50.00)	2(12.50)	20(62.50)	12(37.50)
对照组	147	110(74.83)	37(25.17)	0(0.00)	257(87.41)	37(12.59)
χ^2			29.192			17.569
P			<0.05			<0.05

2.4 各组 IL-1RN 基因多态性与治疗的关系 十二指肠溃疡组不同 IL-1RN 基因型患者治疗痊愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 5; 胃溃疡组不同 IL-1RN 基因型患者治疗痊愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 6。

表 5 十二指肠溃疡组不同 IL-1RN 基因型治疗痊愈率比较

Tab 5 Comparison of cure rates of different IL-1RN genotypes in duodenal ulcer group

基因型	例数	痊愈	χ^2	P
L/L	45	33(73.33)	0.919	>0.05
L/2	38	30(78.95)		
2/2	8	7(87.50)		

表 6 胃溃疡组不同 IL-1RN 基因型治疗痊愈率比较

Tab 6 Comparison of cure rates of different IL-1RN genotypes in gastric ulcer group

基因型	例数	痊愈	χ^2	P
L/L	70	38(54.29)	0.023	>0.05
L/2	17	9(52.94)		
2/2	2	1(50.00)		

3 讨论

近年来, 我国消化性溃疡的发生率具有上升的趋势, 特别是在具有自身免疫力紊乱或不良饮食习惯的人群中, 消化性溃疡的发生风险更高, 出血性风险更大^[6]。消化性溃疡的发生, 不仅能够导致消化道穿孔等并发症的发生, 同时还能够增加远期恶性消化

道病变的发生风险,增加胃癌等疾病的发生率^[6]。现阶段临床抗 Hp 或胃黏膜保护剂等药物治疗后,消化性溃疡患者的病情缓解程度仍然较低,治疗后的患者消化道并发症的发生率仍然较高^[7]。而本研究对消化性溃疡患者体内相关致病基因多态性的分析研究,具有下列两个方面的价值:(1)能够为临床上消化性溃疡患者的免疫学治疗提供理论参考;(2)能够为临床上消化性溃疡患者的病情评估提供血清学依据。

IL-1RN 基因多态性的改变能够诱导单核细胞过度激活,提高了中性粒细胞对胃黏膜组织的损伤程度^[8-9]。IL-1RN 基因多态性的改变能够通过影响 IL-1RN 的转录和翻译,促进下游炎症因子的激活,增加中性粒细胞对于胃黏膜上皮物理性屏障的破坏作用^[10]。基础方面的研究还认为,IL-1RN 基因多态性能够加剧 T 淋巴细胞的自身免疫性损伤,并提高自然杀伤性 T 淋巴细胞对胃黏膜的损伤,促进胃黏膜基底组织的破坏,增加血管破裂和出血的风险^[11]。部分研究者证实了 IL-1RN 基因多态性与消化性溃疡的关系,认为 IL-1RN 基因多态性与溃疡治疗后的并发症发生密切相关^[12],而对于其与患者溃疡的部位或者 Hp 感染的关系研究不足。

本研究并未发现在胃溃疡患者中 IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 的差异,提示 IL-1RN 基因型多态性并不会影响胃溃疡的发生,虽然部分研究者报道了 IL-1RN 基因型多态性与胃溃疡的关系,但相关研究的样本量较小,同时缺乏可靠的对照研究分析。在十二指肠溃疡患者中,IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 的比例明显上升,高于胃溃疡组或正常对照人群,提示 IL-1RN 基因型可能显著影响十二指肠溃疡的发生。通过荟萃国内外相关文献,笔者认为 IL-1RN 基因型的多态性与十二指肠溃疡的关系可能与下列几个因素有关^[13-14];(1)IL-1RN 基因型中等位基因 2 或基因型的改变,能够影响 IL-1 蛋白翻译效率,导致效应蛋白的生物学活性的改变,激活了体内的炎症反应系统;(2)IL-1RN 基因型多态性的改变,能够提高体内炎症细胞对于十二指肠黏膜腺体细胞的促凋亡作用,导致黏膜屏障作用的减弱。杨松涛等^[15]也认为,在消化性溃疡患者中,IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 均可以显著升高,特别是在十二指肠球部溃疡患者中,相关等位基因的突变风险更高。在 Hp 阳性感染的患者中,可以发现在十二指肠溃疡患者血清中 IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 比例的上升更为明显,高于对照组和胃溃疡组,提示 Hp 感

染可能进一步加剧 IL-1RN 基因多态性的改变,增加其对十二指肠黏膜的损伤作用。IL-1RN 基因型 L/2+2/2 比例和等位基因 2 比例的改变,可能通过改变 IL-1 蛋白上游翻译的活性而影响转运 RNA 对氨基酸的运载能力,进而导致 IL-1 蛋白的表达波动。同时 IL-1RN 基因多态性还可能通过影响 IL-β31 位点的改变,进而导致其他关联基因位点的多态性改变,影响到消化性溃疡的发生。本研究揭示了发现 IL-1RN 多态性并不会显著影响溃疡的临床治疗效果。

综上所述,IL-1RN 基因多态性与十二指肠溃疡发病有一定的关系,而与胃溃疡无明显相关性。

参考文献:

- [1] Wright G P, Davis A T, Koehler T J, et al. Cost-efficiency and outcomes in the treatment of perforated peptic ulcer disease: Laparoscopic versus open approach[J]. Surg, 2014, 156(4):1003
- [2] Kim B. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease: present and future perspective[J]. Korean J Gastroentero, 2016, 67(6):318
- [3] 刘翔,曾柳苑,林虹.AIF-1 及 IL-1β 在溃疡性结肠炎小鼠体内表达的研究[J].海南医学,2015,26(21):3124
- [4] 张雪梅,宋文琦,朱艳丽,等.CYP2C19 基因多态性对埃索美拉唑治疗老年消化性溃疡疗效的影响[J].中国现代医生,2016,54(14):1
- [5] 邢培祥,杨发林,姜金波,等.IL-1β 及 IL-1RN intron2 基因多态性在中国山东地区汉族人大肠癌中的分布特征[J].中华普通外科杂志,2016,31(5):406
- [6] Lanas A, Carrera -Lasfuentes P, García -Rodríguez L A, et al. Outcomes of peptic ulcer bleeding following treatment with proton pump inhibitors in routine clinical practice: 935 patients with high- or low-risk stigmata[J]. Scand J Gastroentero, 2014, 49(10):1181
- [7] Prabhu V, Shivani A. An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of prognostic scoring in adults[J]. Ann Med Health Sci Res, 2014, 4(1):22
- [8] 仵永枫,陈煜.炎症小体的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2015,24(3):360
- [9] 段启瑞,邱颐,王彩霞.炎症因子与缺血再灌注损伤研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2016,38(2):181
- [10] 郑金娟,金丹.NLRP3 炎症小体的研究进展[J].延边大学医学学报,2017,40(4):302
- [11] 张歆,柯晓,陈锦团,等.IL-1β、IL-4 在湿热证溃疡性结肠炎大鼠模型中的动态表达及意义[J].西安交通大学学报(医学版),2015, 36(5):697
- [12] 梁翔,丁健民,刘小宇.TNF-α 与 IL-1β 对胃癌腹膜间皮细胞黏附分子 mRNA 表达的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014, 23(3):252
- [13] 高永利,叶明,高乐,等.肠黏膜核苷酸结合寡聚化结构域样受体-3 炎症小体在肠炎组织中的表达及意义[J].临床和实验医学杂志, 2017,16(22):2218
- [14] 陈婉珍,张芷嫣,王辉,等.复方铝酸铋颗粒对 IL-1β 致乙酸胃溃疡复发模型抑制作用的研究[J].河北医药,2017,39(8):1148
- [15] 杨松涛.老年十二指肠溃疡根除 Hp 治疗对胃排空及炎症因子水平的影响[J].河北医学,2016,22(5):711

(2018-06-19 收稿)