

# Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 与炎症评分的相关性研究

## Study on the Correlation between Serum MMP-9, TIMP-1 and Inflammation Score in Gastric Ulcer Patients with Hp Infection

杜鹏程 韩 璠 谷九莲

Du Pengcheng, Han Fan, Gu Jiulian

作者单位: 453000 河南 新乡, 新乡医学院第三附属医院消化内科

通讯作者: 杜鹏程, Email: 13949641996@163.com

Affiliation: Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang City, Henan 453000, China

Corresponding author: Du Pengcheng, Email: 13949641996@163.com

**【摘要】** 目的 研究分析幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染性胃溃疡患者血清基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 与炎症评分的相关性。方法 选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月新乡医学院第三附属医院收治的 125 例胃溃疡患者作为研究对象, 收集患者性别、年龄、Hp 感染情况、胃镜及病理组织学检查结果、炎症评分以及血清 MMP-9、TIMP-1 水平等病历资料, 根据 Hp 感染情况, 将 83 例 Hp 感染性胃溃疡患者设为 Hp 感染组, 42 例非 Hp 感染性胃溃疡患者设为非 Hp 感染组, 对比两组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分, 分析 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 与炎症评分的相关性。结果 Hp 感染组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分均明显高于非 Hp 感染组 ( $t=6.440、6.941、4.417, P$  均  $=0.000$ ); Pearson 相关系数分析结果显示, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分呈正相关性 ( $r=0.712、0.703, P$  均  $=0.000$ )。结论 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分均明显高于非 Hp 感染性胃溃疡患者, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分呈正相关性, 以 MMP-9、TIMP-1 为作用靶点防控 Hp 感染性胃溃疡具有较高的研究价值。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 胃溃疡; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶抑制剂-1; 炎症评分

**【标志符】** doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2020.06.020

**【文章类型】** 临床应用

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and inflammation score in patients with *helicobacter pylori* (Hp) infected gastric ulcers.

**Methods** One hundred and twenty-five patients with gastric ulcers, admitted to The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from September 2017 to September 2019, were selected as research subjects. Their data, including gender, age, Hp infection condition, results of gastroscopy and histopathological examination, inflammation scores, and serum MMP-9, TIMP-1 levels were collected. Based on the Hp infection condition, 83 gastric ulcer patients with Hp infection were set as Hp infection group and 42 patients without Hp infection as non-Hp infection group. Serum MMP-9, TIMP-1 levels and inflammation scores were compared between the two groups to analyze the correlation between serum MMP-9, TIMP-1 levels

and inflammation scores in patients with Hp-infected gastric ulcer. **Results** The serum MMP-9, TIMP-1 levels and inflammation scores in the Hp infection group were significantly higher than that in the non-Hp infection group ( $t = 6.440, 6.941$  and  $4.417$  respectively, all  $P = 0.000$ ). The analysis of Pearson's correlation coefficient showed positive correlation between serum MMP-9, TIMP-1 levels and inflammation scores in patients with Hp-infected gastric ulcer ( $r = 0.712$  and  $0.703$  respectively, both  $P = 0.000$ ). **Conclusion** The serum MMP-9 and TIMP-1 levels, and inflammation scores in the Hp infection group were significantly higher than that in the non-Hp infection group, and the serum MMP-9 and TIMP-1 levels of patients with Hp infected gastric ulcers are positively correlated with their inflammation scores, and thus using MMP-9 and TIMP-1 as targets to prevent and control Hp-infected gastric ulcer has a high value of research.

**【Key words】** Helicobacter pylori; Gastric ulcer; Matrix metalloproteinase-9; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; Inflammation score

胃溃疡是临床常见且多发的消化系统疾病，而幽门螺杆菌（*helicobacter pylori*, Hp）感染是导致胃溃疡的主要原因之一，严重者还可引起胃出血、胃穿孔甚至诱发癌变<sup>[1]</sup>。流行病学研究资料显示，我国 Hp 感染性胃溃疡患者占胃溃疡患者总数的 70% ~ 85%<sup>[2]</sup>。近年来，虽然随着医疗水平的不断提高，Hp 感染性胃溃疡的治疗也取得了较为显著的效果，但相较于其高患病率而言，治疗有效率仍不甚如意。研究显示，外周血基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）、基质金属蛋白酶抑制剂-1（tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1）的表达水平与炎症反应程度密切相关<sup>[3-4]</sup>。为进一步探讨 Hp 感染性胃溃疡的发病机制，提高其治疗效果，笔者于本研究中通过对比观察 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症反应程度的变化情况，分析了此类患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分的相关性，以期能为 Hp 感染性胃溃疡的防控提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月新乡医学院第三附属医院收治的 125 例胃溃疡患者作为研究对象，其中 Hp 感染性胃溃疡患者 83 例，非 Hp 感染性胃溃疡患者 42 例。本研究经新乡医学院第三附属医院伦理委员会批准，且所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：经内镜及病理组织学检查明确为胃溃疡；年龄在 18 ~ 65 岁之间；溃疡直径在 3.0 ~ 20.0 mm 之间；入选前 3 个月内未接受过质子泵抑制剂、免疫调节剂等相关治疗；对本研究知情同

意。排除标准：合并幽门梗阻、胃出血或胃穿孔等并发症；合并其他急慢性感染性疾病；明确诊断为癌前病变或为癌性或复合性溃疡；妊娠期及哺乳期女性；沟通障碍，无法配合研究。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 资料收集** 收集患者性别、年龄、Hp 感染情况、内镜及病理组织学检查结果、炎症评分以及血清 MMP-9、TIMP-1 水平等病历资料，并根据 Hp 感染情况将患者分为 Hp 感染组与非 Hp 感染组。

**1.3.2 Hp 感染及炎症程度检测** 在电子胃镜下于溃疡旁或胃窦距离幽门 2.0 ~ 3.0 cm 处钳取两块胃黏膜组织，其中一块用于快速尿素酶及美蓝染色测定 Hp 感染情况，检查结果显示阳性则判定为 Hp 感染。另外一块行 4% 多聚甲醛固定，石蜡包埋，HE 染色观察炎症程度，并予以评分。显微镜下单核细胞不足 5 个，且无中性粒细胞浸润为无炎症反应，记为 0 分；黏膜浅层（不超过黏膜层 1/3）可见少量中性粒细胞浸润为轻度炎症反应，记为 1 分；黏膜层可见较多中性粒细胞浸润为中度炎症反应，记为 2 分；黏膜全层可见中性粒细胞密集分布为重度炎症反应，记为 3 分。

**1.3.3 血清 MMP-9、TIMP-1 水平检测** 抽取患者空腹肘静脉血 5 mL，3000 r/min 离心 10 ~ 15 min，分离血清，-70 °C 低温保存；待标本收集完毕后，采用酶联免疫吸附法检测 MMP-9、TIMP-1 水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，其中计数资料以频数表示，采用卡方检验；计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用  $t$  检验；相关性分析采用 Pearson 相关系数分析；均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料对比

快速尿素酶及美蓝染色检测结果显示, Hp 感染性胃溃疡患者共 83 例, 设为 Hp 感染组; 非 Hp 感染性胃溃疡患者共 42 例, 设为非 Hp 感染组。其中 Hp 感染组男性 44 例、女性 39 例, 年龄 ( $45.87 \pm 16.92$ ) 岁; 非 Hp 感染组男性 25 例、女性 17 例, 年龄 ( $47.51 \pm 18.24$ ) 岁。两组患者性别分布情况对比采用卡方检验 ( $\chi^2 = 0.478, P = 0.489$ ), 差异无统计学意义, 具有可比性; 年龄对比采用  $t$  检验 ( $t = 0.499, P = 0.619$ ), 差异无统计学意义, 具有可比性。

### 2.2 两组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分对比

Hp 感染组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分均明显高于非 Hp 感染组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 两组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum MMP-9 and TIMP-1 levels and inflammation scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	例数 Number of cases	MMP-9 (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	炎症评分 (分) Inflammation score (point)
Hp 感染组 Hp infection group	83	176.51 $\pm$ 58.24	274.32 $\pm$ 69.47	2.38 $\pm$ 0.48
非 Hp 感染组 Non-Hp infection group	42	109.45 $\pm$ 47.83	184.98 $\pm$ 64.88	1.97 $\pm$ 0.51
$t$ 值 $t$ value		6.440	6.941	4.417
$P$ 值 $P$ value		0.000	0.000	0.000

### 2.3 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分相关性分析

Pearson 相关系数分析结果显示, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分呈正相关性 ( $r = 0.712, 0.703, P$  均  $= 0.000$ )。

## 3 讨论

Hp 主要定植于胃黏膜上皮, 是胃溃疡的首要致病因子, Hp 感染者患胃溃疡的风险可增加 6.8 倍<sup>[5]</sup>。相关研究显示, Hp 感染者可产生尿毒酶、脂多糖、磷脂酶等多种毒力因子, 损伤胃黏膜屏

障, 影响细胞能量代谢, 破坏细胞膜完整性而促使胃溃疡的发生及发展<sup>[6]</sup>, 但具体的分子生物学作用机制尚不完全明确。MMP 是内肽酶的统称, 可通过酶原合成、活化、抑制等调控其自身及其相对应的 TIMP 的表达水平, 促使生理状态下 MMP 与 TIMP 的表达水平处于相对稳定、平衡的状态<sup>[7]</sup>。近年来, 有关呼吸系统及心血管系统疾病的研究显示, MMP 与 TIMP 表达水平失衡诱发的机体损伤与疾病的发生发展密切相关, 但有关其在胃溃疡发生发展中的研究尚处于初级阶段。遂笔者于本研究中对对比分析了 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分的相关性。

MMP-9 由成纤维细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种细胞分泌, 广泛存在于萎缩性胃炎、胃溃疡、体表溃疡等多种退行性疾病和炎症性疾病中, 是细胞外基质的重要降解酶, 可招募炎症细胞在病变部位聚集, 参与胃溃疡的形成和修复<sup>[8]</sup>。过度表达的 MMP-9 可降低连接复合物的完整性, 损伤胃黏膜结构, 从而参与胃溃疡的发生及发展<sup>[9]</sup>。TIMP-1 是一种由单核巨噬细胞、内皮细胞等分泌的基质金属蛋白酶活性抑制剂, 可与 MMP 以共价键形式形成 1:1 复合物, 抑制 MMP-9 等蛋白酶的活性<sup>[10]</sup>。当机体或局部组织受到感染等侵袭, 且 TIMP-1 的表达水平无法同步升高至 MMP-9 等蛋白酶同等水平时, 可导致细胞外基质降解速度超过合成速度, 致使胃黏膜屏障的正常结构受损而引发胃溃疡<sup>[11]</sup>。本研究通过观察 Hp 感染性胃溃疡患者与非 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分发现, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及炎症评分均明显高于非 Hp 感染性胃溃疡患者。可见, Hp 感染更易促进胃溃疡的发生及发展。与本研究结果显示的, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分呈正相关性的结果相一致。Hp 感染可通过激活核转录因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号转导通路, 增强 MMP-9 的基因转录活性, 提高其表达水平, 且 TIMP-1 水平随之反馈性升高可能是此类患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平升高的主要原因, 有待进一步研究探讨。由此推断, 以 MMP-9、TIMP-1 为作用靶点防控 Hp 感染性胃溃疡具有较高的研究价值。

综上所述, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分均明显高于非 Hp 感染性胃溃疡患者, Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与炎症评分呈正相关性, 以 MMP-9、TIMP-1 为作用靶点防控 Hp 感染性胃溃疡具有较高的研究价值。

参考文献

[1] 兰薇, 刘凤玲, 黄俊铭. 幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡临床治疗研究 [J]. 黑龙江医学, 2014, 38 (5): 533 - 534.

[2] 崔璨璨, 李长锋, 张斌. 幽门螺旋杆菌感染治疗方案的研究现状和进展 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2017, 43 (6): 1287 - 1290.

[3] 旷枫. MMP 和 TIMP-1 在幽门螺旋杆菌感染胃溃疡和非甾体类抗炎药相关胃溃疡中的表达 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12 (20): 1677 - 1678.

[4] 陈树峰. 幽门螺旋杆菌相关胃溃疡患者血清 MMP 和 TIMP-1 检测的临床价值 [J]. 中国医药科学, 2018, 8 (17): 240 - 243.

[5] 黄伟林. 铝碳酸镁联合兰索拉唑治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃

疡的临床疗效及安全性 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24 (3): 264 - 266.

[6] 尹宪平. 四联药物治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17 (5): 101.

[7] 赵景润, 任晓燕, 李复领, 等. MMP-9、TIMP-1 在胃溃疡组织中的表达及与组织学的关系 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21 (1): 52 - 54.

[8] 段升敏, 郑学峰. MMP-9、TIMP-1 在老年胃溃疡组织中的表达 [J]. 锦州医科大学学报, 2019, 40 (6): 13 - 16, 后插 8.

[9] 路以荣, 周传义. 胃溃疡患者 TIMP-1 及 MMP-9 表达的相关性分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2014, 19 (3): 175 - 177.

[10] 王瑞芳. 埃索美拉唑治疗老年胃溃疡的 HP 根除效果及对 MMP、TIMP-1 表达的影响 [J]. 现代医学, 2016, 44 (9): 1263 - 1266.

[11] 吴曙光. 益气活血方对胃溃疡气虚血瘀型患者血清 MMP-3/TIMP-3、NO/ET-1 表达影响的临床研究 [J]. 安徽医药, 2013, 17 (7): 1234 - 1236.

(收稿日期: 2020-02-28)

(上接 442 页)

[32] 付敏, 张东伟, 王继峰, 等. 复方鳖甲软肝方对肺纤维化大鼠肺组织转化生长因子-1 的影响 [J]. 中草药, 2006, 37 (10): 1545 - 1547.

[33] 韩琳, 秦建国, 陈志强, 等. 鳖甲煎丸对肾间质纤维化大鼠细胞增殖的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32 (7): 457 - 461.

[34] 甘静, 谢志军, 邵铁娟, 等. 青蒿-鳖甲药对配伍对 MRL/lpr 狼疮小鼠 IL-6、IFN- $\gamma$  分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27 (4): 69 - 71.

[35] 蔡景龙. 现代瘢痕学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 735 - 738.

[36] 徐昌君, 方松文, 李宏彬, 等. 黄芪提取物对肺纤维化小鼠肺泡炎症影响及抗纤维化作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18 (4): 646 - 652.

[37] 闫晓风, 刘平, 孙明瑜, 等. 黄芪汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型作用的机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18 (23): 2410 - 2415.

[38] 付昱, 张良, 陈娜, 等. 黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖凋亡的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46 (6): 746 - 748.

[39] Clark CEJ, Nourse CC, Cooper HM. The tangled web of non-canonical Wnt signalling in neural migration [J]. Neurosignals, 2012, 20 (3): 202 - 220.

[40] 张世蕤, 张旭. Wnt 信号通路在肿瘤调控方面的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33 (1): 14 - 18.

[41] 史俊, 盛梅笑. Wnt 信号通路在纤维化疾病中的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34 (7): 1637 - 1640.

[42] 孙强. Smad2、Smad3 和  $\beta$ -catenin 在病理性瘢痕中的表达和意义 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.

[43] 荣媛, 刘明华, 邓朝霞, 等. RNA 干扰敲低  $\beta$ -catenin 的表达对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18 (14): 2631 - 2636.

[44] 周明伟. Wnt/ $\beta$ -catenin 抑制剂 IWR-1 对瘢痕疙瘩成纤维细胞的抑制作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.

(收稿日期: 2019-12-26)