

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.032

幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清 IL-32、IL-1 β 、TNF- α 的关系研究 *

杜三军 张娅娟 孙晓冉 高会斌 于永强

(河北北方学院附属第一医院消化内科 河北 张家口 075000)

摘要 目的:探讨幽门螺旋杆菌(*Hp*)感染与胃癌患者血清白介素-32(IL-32)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的相关性。**方法:**分别选择151例胃癌患者(胃癌组)和100例健康者(对照组)作为研究对象,均采用¹⁴C尿素呼气试验检测*Hp*感染情况,记录*Hp*感染U值,根据检测结果将胃癌组分为*Hp*阳性组119例,*Hp*阴性组32例。采集所有研究对象空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验测定血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平。比较胃癌组和对照组,*Hp*阴性组和阳性组之间血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平、*Hp*感染U值的差异,Pearson相关性分析胃癌患者血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平与*Hp*感染U值的相关性。**结果:**胃癌组患者血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平以及*Hp*感染U值均高于对照组($P<0.05$),*Hp*阳性组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平以及*Hp*感染U值均高于*Hp*阴性组($P<0.05$)。胃癌患者血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平均与*Hp*感染U值呈正相关($r=0.585、0.428、0.406, P<0.05$)。**结论:**胃癌患者*Hp*感染可引起血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平升高,*Hp*感染、IL-32、IL-1 β 、TNF- α 可能通过联合作用促进胃癌发生和进展。

关键词:幽门螺旋杆菌;胃癌;白介素-32;白介素-1 β ;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)24-4740-04

Study on the Relationship between *Helicobacter Pylori* Infection and Serum IL-32, IL-1 β and TNF- α in Patients with Gastric Cancer*

DU San-jun, ZHANG Ya-juan, SUN Xiao-ran, GAO Hui-bin, YU Yong-qiang

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection and serum levels of interleukin-32 (IL-32), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with gastric cancer. **Methods:** 151 patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 100 healthy people (control group) were selected as the subjects of study. *Hp* infection was detected by ¹⁴C urea breath test, and *Hp*-infected U value was recorded. According to the results of detection, gastric cancer was divided into *Hp* positive group (119 cases) and *Hp* negative group (32 cases). Fasting venous blood was collected and serum levels of IL-32, IL-1 β and TNF- α were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The differences of serum IL-32, IL-1 β TNF- α levels and *Hp*-infected U value between gastric cancer group and control group, and *Hp* negative group and *Hp* positive group were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum levels of IL-32, IL-1 β , TNF- α and *Hp*-infected U value in patients with gastric cancer. **Results:** The levels of serum IL-32, IL-1 β , TNF- α and *Hp*-infected U value in gastric cancer group were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum IL-32, IL-1 β , TNF- α and *Hp*-infected U value in *Hp* positive group were higher than those in *Hp* negative group ($P<0.05$). The levels of serum IL-32, IL-1 β and TNF- α were positively correlated with the *Hp*-infected U value ($r=0.585, 0.428, 0.406, P<0.05$). **Conclusion:** *Hp* infection in patients with gastric cancer can increase the levels of serum IL-32, IL-1 β and TNF- α . *Hp* infection, IL-32, IL-1 β and TNF- α may promote the occurrence and progression of gastric cancer through combined action.

Key words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Interleukin-32; Interleukin-1 β ; Tumor necrosis factor- α

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)24-4740-04

前言

胃癌是全球发病率排名第四的恶性肿瘤,位居癌症死亡原因的第二位,其中发展中国家新发、死亡病例占比超过全球的70%^[1],晚期胃癌和治疗后复发的患者5年生存率仅为15%~

25%^[2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)是定植于胃粘膜的需氧革兰氏阴性菌,已经被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为一级致癌因子,在消化性溃疡、慢性胃炎等疾病的致病作用已经明确^[3,4],但是*Hp*感染在胃癌的致病机制尚不明确。*Hp*感染可能导致胃癌相关细胞因子表达发生改变,

* 基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20180831);张家口市科技计划项目(1821049D)

作者简介:杜三军(1981-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:消化内科,E-mail: dusanjunwf@163.com

(收稿日期:2019-07-07 接受日期:2019-07-31)

白介素-32(interleukin-32, IL-32)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是胃癌相关细胞炎症因子^[5-7], *Hp*感染与血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平是否存在某种关联尚不清楚, 鉴于此, 本研究选择151例胃癌患者, 分别检测*Hp*感染情况和血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平, 探讨其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: ①符合《胃肠肿瘤学》中胃癌诊断标准^[8], 经胃黏膜、胃镜活检证实为胃癌; ②近期未进行激素、非甾体药物、手术、放化疗等治疗; ③配合本研究相关检查; ④患者对本次研究知情且同意。排除标准: ①合并其它部位恶性肿瘤; ②合并严重感染、血液系统或免疫系统疾病; ③预期生存期<3个月。选择2016年1月至2018年1月河北北方学院附属第一医院消化内科收治的151例胃癌患者, 男85例, 女66例, 年龄55~75岁, 平均(63.25 $\pm$ 7.85)岁, Lauren分型: 肠型82例, 弥漫型69例; 分化程度: 中度和高度分化72例, 未分化和低分化79例; 癌细胞浸润深度: T1+T2 62例, T3+T4 89例; 远处淋巴结转移: 59例远处淋巴结转移, 92例未发现远处淋巴结转移。另选择同期于我院体检的健康者为对照组, 共100例, 男59例, 女41例, 年龄55~77岁, 平均(64.02 $\pm$ 7.32)岁。两组性别、年龄基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法

14C尿素呼气试验: 检查前7d禁用影响*Hp*活性的药物,

禁食3h, 口服14C尿素胶囊(上海欣科医药有限公司, 国药准字H20000228, 规格: 37KBq)1粒25min后, 从呼气口往呼气卡内呼气3min完成采样, 避免倒吸和液体溅出。将呼气卡插入YH04型幽门螺杆菌检测仪(安徽养和医疗器械设备有限公司)卡槽内自动检测。检测结果以放射性计数dpm/mmoL表示: ≥ 100 dpm/mmoL为阳性, <100 dpm/mmoL为阴性, 检验科医师记录*Hp*感染U值。

1.3 血清学指标检测

采集清晨空腹静脉血5mL, 采用德国Eppendorf 5810型离心机以3000 r/min离心10min, 离心半径15cm, 取上清液, -70 $^{\circ}$ C冷冻保存于日本Sanyo超低温冰箱待检, 酶联免疫吸附试验测定血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平, 仪器为意大利全自动酶免分析仪BIOBASE2000, 试验试剂盒购自美国Epitope Diagnostics公司。本研究所有检查均在我院检验中心完成。

1.4 统计学分析

采用统计软件SPSS 25.0进行数据分析, Kolmogorov-Smirnov法进行拟合优度检验, 计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验。计数资料以%表示, 采用 χ^2 检验。Pearson相关性分析各变量之间的相关性, 所有统计分析均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 胃癌组、对照组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 以及*Hp*感染U值比较

胃癌组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平以及*Hp*感染U值均高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表1。

表1 胃癌组、对照组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 以及*Hp*感染U值差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Differences of levels of serum IL-32, IL-1 β , TNF- α and *Hp*-infected U value between gastric cancer group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-32(ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (pg/mL)	U value of <i>Hp</i> infection
Gastric cancer group	151	115.24 $\pm$ 16.91	37.35 $\pm$ 19.59	38.59 $\pm$ 12.51	79.52 $\pm$ 10.51
Control group	100	63.25 $\pm$ 10.57	15.37 $\pm$ 13.08	15.25 $\pm$ 6.54	34.25 $\pm$ 6.29
<i>t</i>		27.395	9.856	17.161	38.711
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 胃癌患者*Hp*阳性组、*Hp*阴性组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平比较

本组胃癌患者*Hp*阳性组119例, *Hp*阴性组32例, *Hp*阳

性组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平以及*Hp*感染U值均大于*Hp*阴性组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

表2 *Hp*阳性组、*Hp*阴性组血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Differences of levels of serum IL-32, IL-1 β , TNF- α and *Hp*-infected U value between *Hp* positive group and *Hp* negative group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-32(ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (pg/ml)	U value of <i>Hp</i> infection
<i>Hp</i> positive group	119	125.06 $\pm$ 20.35	41.24 $\pm$ 25.47	42.17 $\pm$ 14.72	85.11 $\pm$ 13.09
<i>Hp</i> negative group	32	78.72 $\pm$ 13.77	22.88 $\pm$ 14.01	25.28 $\pm$ 10.05	58.73 $\pm$ 10.15
<i>t</i>		12.114	3.915	6.112	10.568
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 胃癌患者血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 与*Hp*感染U值的相关性

胃癌患者血清IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平均与*Hp*感染U值呈正相关($r=0.585, 0.428, 0.406, P<0.05$),

3 讨论

Hp 感染是全球公共卫生问题, 发达国家 *Hp* 感染率为 30.00%~40.00%, 发展中国家为 60.00%~70.00%^[9]。*Hp* 感染是引起胃黏膜病变的生物致病因子之一, 可导致慢性胃炎尤其是慢性活动性胃炎的发生和进展, 部分患者可进展为消化性溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等严重临床结局^[10,11]。*Hp* 感染增加患胃癌风险, *Hp* 感染后可诱发慢性胃炎, 胃黏膜在慢性炎症刺激下出现上皮细胞增生和凋亡, 反复感染或长期持续刺激可导致胃黏膜基因损伤, 导致上皮细胞出现异常和不典型增生, 被称为癌前病变, 如果病情持续进展得不到有效治疗, 可进展为胃癌。约 50.00% 的胃癌患者可检测到 *Hp* 感染^[12], *Hp* 抗体检测和根除有助于降低胃癌的发病率和死亡率^[11]。*Hp* 感染引起的炎症反应及免疫反应是 *Hp* 致病的主要机制, 当感染 *Hp* 后, 介导机体对细菌的免疫反应并构建庞大且复杂的炎症免疫调节网络。*Hp* 刺激大量炎症趋化因子如 IL-6、IL-8、TNF- α 等释放, 并通过旁分泌、内分泌的方式使中性粒细胞、T、B 淋巴细胞、浆细胞及巨噬细胞激活、增殖与分化, *Hp* 向感染部位迁徙、浸润, 产生特异性和非特异性免疫反应, 损伤局部胃黏膜组织^[13,14]。因此 *Hp* 感染与细胞因子在胃癌的发病和进展过程中可能存在某种关联机制。IL-32、IL-1 β 、TNF- α 是与胃癌相关的细胞因子, 在胃癌发病和进展过程中均扮演重要角色, 因此本研究选择上述三个指标分析其与胃癌患者 *Hp* 感染的相关性。

IL-32 是一种新发现的前炎症反应细胞因子, 由单核细胞、T 细胞、NK 细胞等多种细胞产生, IL-32 通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、P38 有丝分裂原蛋白激酶 (P38 mitogen activated protein kinase, P38MAPK) 途径、半胱氨酸天冬蛋白酶-1 (caspase-1)、半胱氨酸天冬蛋白酶-3 (caspase-3) 途径产生多种炎症细胞因子和趋化因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、人巨噬细胞炎症蛋白 2 (human macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)、CXC 趋化因子等, 在炎症级联反应中具有重要作用^[15,16]。IL-32 亚型 IL-32 β 由胃黏膜组织分泌, 参与血管炎症和败血症发病机制, IL-32 γ 可诱导 TNF- α 分泌, 与系统性红斑狼疮患者狼疮性肾炎的活动指数和进展密切相关^[17]。目前多数 IL-32 被多数研究证实在炎症相关恶性肿瘤中发挥重要作用, IL-32 在结肠癌、肝癌、甲状腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤组织中呈高度表达, 被认为是多种癌细胞迁移诱导剂, 与肿瘤侵袭转移等恶性生物行为有关^[18-20], 现有研究发现 IL-32 在胃癌组织表达明显增高, IL-32 通过 NF- κ B 介导细胞因子和金属蛋白酶产生, 抑制免疫细胞功能, 促进肿瘤进展^[5,20], 在 *Hp* 感染的胃炎患者同样检测到 IL-32 表达升高, 且发现 IL-32 通过 NF- κ B 途径上调趋化因子 CXCL1、CXCL2 以及炎症因子 IL-8 表达, 促进胃黏膜炎症的发生和发展^[21]。目前国内少有 IL-32 与胃癌的相关报道, 本研究发现胃癌患者血清 IL-32 水平高于对照组, 且在 *Hp* 阳性的胃癌患者血清中浓度更高, 提示 *Hp* 可能与 IL-32 在胃癌发病机制中存在关联机制。进一步相关分析发现 IL-32 与 *Hp* 感染 U 值呈正相关, 说明 IL-32 水平与 *Hp* 感染程度相关。Sakitani 等^[22]在研究中发现 *Hp* 感染患者胃黏膜组织 IL-32 表达高于未感染患者, *Hp* 感染可通过细菌 *cagPAI* 活化 NF- κ B 信号通路, 促进 IL-32 合成和分泌, 而抑制 IL-32 表达可

降低 *Hp* 诱导 CXCL1、CXCL2 和 IL-8 的表达以及 NF- κ B 活化。

IL-1 是炎症细胞因子, 主要由活化单核-巨噬细胞产生, 主要作用为激活炎症细胞参与多种免疫应答和组织修复。IL-1 β 是 IL-1 的存在形式之一和主要传导途径, IL-1 β 可刺激其他炎症因子和细胞因子分泌和释放, 促进 B 细胞增殖分化和免疫球蛋白分泌, 增强由细胞免疫引起的组织损伤。TNF- α 是具有强肿瘤杀伤作用的生物活性因子, 由激活的巨噬细胞产生, TNF- α 具有生物学活性, 在感染、自身免疫疾病、恶性肿瘤等疾病患者中均有不同程度增高, TNF- α 通过活化白细胞, 增加白细胞对内皮细胞黏附性, 发挥吞噬和杀伤的作用。有报道称 *Hp* 感染患者胃组织中 IL-1 β 表达明显上调, 可刺激上皮细胞聚集和活化, 进而分泌 IL-1 β 、TNF- α 等多种细胞因子, 共同参与 *Hp* 感染引起胃炎、胃癌致病过程^[23,24]。本研究胃癌组患者血清 IL-1 β 、TNF- α 水平高于对照组, 且 *Hp* 感染阳性组高于阴性组, IL-1 β 、TNF- α 与 *Hp* 感染 U 值均呈正相关, 提示 IL-1 β 、TNF- α 与 *Hp* 感染在胃癌发病机制中存在协同作用机制。相关研究显示 *Hp* 感染与 IL-1 β 基因多态性在胃癌癌前病变发生中具有协同作用机制^[25], *Hp* 通过感染活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 这一途径激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症复合体, 促进 IL-1 β 的产生^[23]。Wu 等人^[24]发现 *Hp* 感染可诱导 Yes 相关蛋白-1 (Yes-associated protein 1, Yap1) 核易位增加 IL-1 β 表达进一步促进胃癌的发生。国内报道显示 *Hp* 感染的消化性溃疡患者血清 TNF- α 水平均明显升高, 且水平与溃疡部位和 *Hp* 感染和分型有关^[26,27]。国外研究同样指出 *Hp* 感染患者胃黏膜组织 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子表达明显升高, 且 TNF- α 水平与 *Hp* 特异性抗体存在明显相关性^[28,29], 提示 TNF- α 可能在 *Hp* 感染相关疾病中发挥更为重要作用。Sulzbach 等人^[30]采用定量聚合酶链反应技术发现慢性胃炎和肠化生 *Hp* 感染者胃黏膜中 TNF- α mRNA 表达明显升高, 提示 TNF- α mRNA 表达上调与 *Hp* 感染有关。

综上, 胃癌患者 *Hp* 感染可引起血清 IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平升高, IL-32、IL-1 β 、TNF- α 水平与 *Hp* 感染程度密切相关, *Hp* 感染、炎症因子 IL-32、IL-1 β 、TNF- α 可能发挥联合协同作用机制促进胃癌发生和进展, 提示临床应重视胃癌患者 *Hp* 监测, 为胃癌或癌前病变诊断提供依据, 并积极控制炎症反应改善患者预后。

参考文献 (References)

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- [2] Cervantes A, Roda D, Tarazona N, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(1): 60-67
- [3] Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(8): 822-827
- [4] Ishibashi F, Fukushima K, Ito T, et al. Influence of *Helicobacter pylori* Infection on Endoscopic Findings of Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type[J]. J Gastric Cancer, 2019, 19(2): 225-233

- [5] Zhai JM, An YH, Wang W, et al. IL-32 expression indicates unfavorable prognosis in patients with colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4655-4660
- [6] Yu A, Wang Y, Bian Y, et al. IL-1 β promotes the nuclear translocation of S100A4 protein in gastric cancer cells MGC803 and the cell's stem-like properties through PI3K pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8163-8173
- [7] Xu Y, Cao X, Jiang J, et al. TNF- α -308/-238 polymorphisms are associated with gastric cancer: A case-control family study in China [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(1): 103-109
- [8] 大卫·凯尔森, 约翰·达利, 斯考特·柯恩, 等. 胃肠肿瘤学[M]. 梁寒译. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2012: 157
- [9] 薄威, 张忠. 幽门螺杆菌细胞空泡毒素 s1m2 型研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(2): 502-504
- [10] Jabini R, Eghbali SA, Ayatollahi H, et al. Analysis of KRAS gene mutation associated with *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(5): 529-533
- [11] Shibagaki K, Fukuyama C, Mikami H, et al. Gastric foveolar-type adenomas endoscopically showing a raspberry-like appearance in the *Helicobacter pylori* -uninfected stomach [J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(6): E784-E791
- [12] 曹冲, 王晓军, 阴慧慧, 等. 新疆石河子汉族人群 Hp 感染及与胃部疾病相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(14): 979-984
- [13] 黄勇, 张晓青, 金忠芹, 等. 慢性胃炎组织病理特征和 Hp 感染与炎症程度的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(14): 2707-2710
- [14] 周婵萍, 张普, 孔丽敏, 等. Hp 感染诱导胃黏膜上皮细胞凋亡与 IFN- γ 、IL-4 蛋白表达的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(2): 5305-5307, 5311
- [15] Hesampour F, Namavar Jahromi B, Tahmasebi F, et al. Association between Interleukin-32 and Interleukin-17A Single Nucleotide Polymorphisms and Serum Levels with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(1): 91-99
- [16] Zhao Z, Lan M, Li J, et al. The proinflammatory cytokine TNF α induces DNA demethylation-dependent and -independent activation of interleukin-32 expression [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(17): 6785-6795
- [17] Liu H, Pan X, Cao H, et al. IL-32 γ promotes integrin α v β 6 expression through the activation of NF- κ B in HSCs [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3880-3886
- [18] Yan H, He D, Huang X, et al. Role of interleukin-32 in cancer biology [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 41-47
- [19] Pham TH, Bak Y, Kwon T, et al. Interleukin-32 θ inhibits tumor-promoting effects of macrophage-secreted CCL18 in breast cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 53
- [20] Han S, Yang Y. Interleukin-32: Frenemy in cancer [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(3): 165-174
- [21] Peng LS, Zhuang Y, Li WH, et al. Elevated interleukin-32 expression is associated with *Helicobacter pylori*-related gastritis [J]. *PloS One*, 2014, 9(3): e88270
- [22] Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Role of interleukin-32 in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(11): 3795-3803
- [23] Kameoka S, Kameyama T, Hayashi T, et al. *Helicobacter pylori* induces IL-1 β protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells [J]. *Biomed Res*, 2016, 37(1): 21-27
- [24] Ren HY, Liu F, Huang GL, et al. Positive feedback loop of IL-1 β /Akt/RAR α /Akt signaling mediates oncogenic property of RAR α in gastric carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6718-6729
- [25] Hong JB, Zuo W, Wang AJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection Synergistic with IL-1 β Gene Polymorphisms Potentially Contributes to the Carcinogenesis of Gastric Cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(4): 298-303
- [26] 李清清, 廖江涛, 陈钢, 等. 不同分型 Hp 感染消化性溃疡患者血清 IL-10、IL-17、TNF- α 水平及临床意义 [J]. *海南医学*, 2017, 28(19): 3175-3177
- [27] 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
- [28] Moradipour A, Khosravi A, Piri F. Fecal *Helicobacter pylori* glmM and 16S rRNA genes correlate with serum TNF- α and IL-1 β cytokine fluctuations [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2018, 65(4): 489-499
- [29] Tourani M, Habibzadeh M, Karkhah A, et al. Association of TNF- α but not IL-1 β levels with the presence of *Helicobacter pylori* infection increased the risk of peptic ulcer development [J]. *Cytokine*, 2018, 110(3): 232-236
- [30] Sulzbach DE, Oliveira HS, Biolchi V, Richardt Medeiros HR, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on NFKB1, p38 α and TNF- α mRNA expression levels in human gastric mucosa [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2365-2372

(上接第 4714 页)

- [24] Gagnadoux F, Jouvenot M, Meslier N, et al. Therapeutic alternatives to continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Presse Med*, 2017, 46(4): 432-437
- [25] Schreiber A, Cemmi F, Ambrosino N, et al. Prevalence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Inpatient Pulmonary Rehabilitation [J]. *COPD*, 2018, 15(3): 265-270
- [26] Barbosa BT, da Cruz Santos A, Frazão M, et al. Obstructive sleep apnea does not impair cardiorespiratory responses to progressive exercise performed until exhaustion in hypertensive elderly [J]. *Sleep Breath*, 2018, 22(2): 431-437
- [27] Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, et al. Obstructive Sleep Apnea Impairs Postexercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome [J]. *Sleep*, 2015, 38(7): 1059-1066
- [28] Damianidou L, Eboriadou M, Giannopoulos A, et al. Reduced exercise capacity in Greek children with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(12): 1237-1245
- [29] 沈续瑞, 陈澄, 曾大雄, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停对心肺运动试验指标的影响 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 206-207
- [30] 陈元菁, 赵姪, 艾红军, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人运动心肺功能与病情及预后的相关性 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(2): 267-269