

# T 淋巴细胞亚群在幽门螺杆菌感染诱导难治性消化性溃疡中的中介机制

马晓雷<sup>1</sup>, 贾静<sup>1</sup>, 耿倩雯<sup>1</sup>, 姚娟<sup>1</sup>, 韩丽琴<sup>2</sup>

(1. 太原钢铁(集团)有限公司总医院消化科; 2. 山西省肿瘤医院头颈外科, 山西 太原 030000)

**【摘要】目的:** 探究外周血 T 淋巴细胞亚群在幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)感染诱发难治性消化性溃疡中的中介作用。**方法:** 选取 96 例消化性溃疡患者, 分为非难治性溃疡组( $n=65$ )和难治性溃疡组( $n=31$ ); 另选 30 名健康体检人群为对照组。探讨三组患者一般资料及血清 T 淋巴细胞亚群差异, 分别是 T 淋巴细胞( $CD3^{+}$ )、辅助性 T 细胞( $CD4^{+}$ )、抑制性 T 细胞( $CD8^{+}$ )、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、B 淋巴细胞( $CD19^{+}$ )和自然杀伤细胞( $CD56^{+}$ )。再将难治性消化性溃疡患者按 Hp 感染情况分为 Hp 阴性组( $n=6$ )和 Hp 阳性组( $n=25$ ), 分析其亚群差异并检验中介效应。**结果:** 与对照组相比, 两组溃疡患者血清  $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、 $CD56^{+}$  水平均降低( $P<0.05$ ),  $CD19^{+}$  水平均升高( $P<0.05$ ), 其中难治性溃疡组血清  $CD4^{+}$ 、 $CD56^{+}$  水平低于非难治性溃疡组( $P<0.05$ ),  $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、 $CD19^{+}$  水平在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。难治性溃疡组的  $CD3^{+}$  水平低于对照组和非难治性溃疡组( $P<0.05$ ); 非难治性溃疡组  $CD8^{+}$  水平升高( $P<0.05$ ), 而难治性溃疡组水平降低( $P<0.05$ )。与 Hp 阴性组相比, Hp 阳性组患者血清  $CD4^{+}$ 、 $CD8^{+}$ 、 $CD19^{+}$  水平升高, 而  $CD56^{+}$  水平有所降低( $P<0.05$ )。中介效应显示, 在调整了性别、吸烟史、饮酒史后, Hp 感染通过影响  $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD8^{+}$  对难治性消化性溃疡产生了影响。**结论:** Hp 感染通过调节外周血 T 淋巴细胞亚群( $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD8^{+}$ )影响难治性消化性溃疡的发生。

**【关键词】** 消化性溃疡; T 淋巴细胞亚群; 幽门螺杆菌; 中介作用

**【中图分类号】** R573.1; R378 **【文献标志码】** A

## The mediating mechanism of T lymphocyte subsets in Helicobacter pylori infection induced refractory peptic ulcers

MA Xiao-lei<sup>1</sup>, JIA Jing<sup>1</sup>, GENG Qian-wen<sup>1</sup>, YAO Juan<sup>1</sup>, HAN Li-qin<sup>2</sup>

[1. Department of Digestive, Taiyuan Iron and Steel (Group) Limited Company General Hospita; 2. Department of Head and Neck Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China]

**【Abstract】Objective:** To investigate the mediating role of peripheral blood T-lymphocyte subsets in Helicobacter pylori (Hp) infection-induced refractory peptic ulcer. **Methods:** A total of 96 patients with peptic ulcer were enrolled and divided into a non-refractory ulcer group ( $n=65$ ) and a refractory ulcer group ( $n=31$ ), with another 30 healthy individuals serving as the control group. The differences in general information and serum T-cell subsets among three groups of patients, specifically T cells ( $CD3^{+}$ ), helper T cells ( $CD4^{+}$ ), suppressor T cells ( $CD8^{+}$ ),  $CD4^{+}/CD8^{+}$  ratio, B cells ( $CD19^{+}$ ), and natural killer cells ( $CD56^{+}$ ) were explored. Furthermore, the patients with refractory peptic ulcers were classified into the Hp-negative group ( $n=6$ ) and the Hp-positive group ( $n=25$ ) according to the Hp test results. The differences in serum T lymphocyte subsets between these two groups were investigated. The mediating role of peripheral blood T-lymphocyte subsets in the relationship between Hp infection and refractory peptic ulcer was examined. **Results:** Compared with the control group, both the non-refractory and refractory ulcer groups presented decreased serum levels of  $CD4^{+}$ ,  $CD4^{+}/CD8^{+}$  ratio and  $CD56^{+}$ , along with elevated  $CD19^{+}$  levels. In the refractory ulcer group,  $CD4^{+}$  and  $CD56^{+}$  levels were further lower than those in the non-refractory group, whereas no significant differences were observed in  $CD4^{+}/CD8^{+}$  ratio and  $CD19^{+}$  between the two ulcer groups. The refractory ulcer group had markedly lower  $CD3^{+}$  levels than both the control group and the non-refractory ulcer group. In terms of  $CD8^{+}$  level, it was higher in the non-refractory ulcer group but decreased in the refractory ulcer group when compared with the control group. Compared with Hp-negative patients, Hp-positive patients had elevated serum levels of  $CD4^{+}$ ,  $CD8^{+}$  and  $CD19^{+}$  but reduced  $CD56^{+}$  levels. Mediation analysis revealed that after adjusting for sex, smoking status and

alcohol consumption history, H. pylori infection exerted effects on refractory peptic ulcer by modulating CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> levels. **Conclusion:** Hp infection influences the development of refractory peptic ulcer by modulating peripheral blood T-lymphocyte subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>).

**【Key words】** Peptic ulcer; T lymphocyte subset; Helicobacter pylori; Intermediation

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是一种胃肠道常见病,其特征是胃蛋白酶和胃酸分泌导致黏膜损伤,可累及食管、胃、十二指肠及胃-空肠吻合口周边部位<sup>[1]</sup>。消化性溃疡患者临床表现通常是非特异性的,典型者可表现为慢性、周期性、节律性的上腹部疼痛,若致病因素持续存在,症状会反复发作,甚至进展为难治性消化性溃疡<sup>[2]</sup>。难治性消化性溃疡指在排除患者未规律服药的情况下,针对十二指肠溃疡正规治疗 8 周、胃溃疡正规治疗 12 周后,通过内镜检查判定为未愈合、愈合缓慢或频繁复发的溃疡<sup>[3]</sup>。溃疡反复发作可能导致出血、穿孔、幽门梗阻等严重并发症,长期慢性溃疡还可能增加胃癌风险,因此预防溃疡复发是降低消化性溃疡发病率和相关死亡率重要的长期目标。

幽门螺杆菌(H. pylori, Hp)是诱发消化性溃疡的关键致病因子,其未成功根治是经抗生素治疗的消化性溃疡复发的最常见原因,根治延迟还会增加难治性消化性溃疡的发生风险<sup>[4]</sup>。外周血 T 淋巴细胞亚群在免疫应答中发挥重要作用,其比例失衡在 Hp 感染的消化性溃疡中起到重要调节作用,但免疫调节具有双向性,其水平与难治性消化性溃疡的关系仍不清楚。因此,本研究欲探讨外周血 T 淋巴细胞亚群在 Hp 感染诱发难治性消化性溃疡中的中介作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月至 2025 年 6 月太原钢铁(集团)有限公司总医院消化科收治的 96 例消化性溃疡患者为研究对象。其中男性 62 例(64.58%),女性 34 例(35.42%);年龄(52.70±10.00)岁;体质指数(22.69±3.00)kg/m<sup>2</sup>;病因分析发现胃溃疡 34 例(35.42%)、十二指肠球部溃疡 39 例(40.62%)、复合性溃疡 23 例(23.96%)。将 96 例消化性溃疡患者根据内科常规治疗控制情况分为非难治性溃疡组( $n=65$ )和难治性溃疡组( $n=31$ )。纳入标准:(1)符合《消化性溃疡基层诊疗指南(2023 年)》<sup>[3]</sup>中诊断标准,并经内镜检查确诊;(2)在本院接受 13C 呼吸检测筛查。排除标准:(1)自身免疫性疾病;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)近 2 周内使用过抗生素或非甾体抗炎药;(4)存在其他器质性病变或恶性肿瘤;(5)临床资料不完整。另选 30 名健康体检人群作对

照组,其中男性 12 例(40.00%),女性 18 例(60.00%);年龄(49.43±9.54)岁,体质指数(22.90±3.53)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)无内部疾病史;(2)无任何上消化道症状。排除标准:(1)自身免疫性疾病;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)近 2 周内使用过抗生素或非甾体抗炎药;(4)存在其他器质性病变或恶性肿瘤。

### 1.2 实验室检查

1.2.1 血清 T 细胞亚群检测 入院后 24 h 内采集 5 mL 外周静脉血,采用美国 BD 公司 FACS Clibur 流式细胞仪检测受试者外周血免疫细胞指标,包括 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)、辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>)、抑制性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 淋巴细胞(CD19<sup>+</sup>)、自然杀伤细胞(CD56<sup>+</sup>)。

1.2.2 幽门螺杆菌(H. pylori, Hp)检查 采用 13C-尿素呼气试验法进行 Hp 感染检查。被检测者检测前 4~6 h 禁食,嘱受试者屏息 10 s 以上,弃去前半段呼出气体,使用集气袋收集肺部末端气体,此为第 1 次气体;收集第 1 次气体后饮水服用 1 粒尿素 13C 胶囊,30 min 后操作步骤同第 1 次气体收集。将待测样品放入幽门螺杆菌测试仪(深圳市中核海得威生物科技有限公司)测量室,依据服药前后呼气样本内 13CO<sub>2</sub>/12CO<sub>2</sub> 比值的变化量(delta over baseline, DOB)进行结果判定。DOB(‰)<4 为阴性。根据检查结果将难治性消化性溃疡患者分为 Hp 阴性组( $n=6$ )和 Hp 阳性组( $n=25$ )。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,三组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。使用 SPSSAU 软件进行中介效应分析,检验外周血 T 淋巴细胞亚群在 Hp 感染与难治性消化性溃疡关系间的中介作用,采用 Bootstrap 法(重复抽样 1 000 次)计算效应量及 95% 置信区间(CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者一般资料比较

难治性溃疡组男性(90.32%)、吸烟史(54.84%)、饮酒史(48.39%)、Hp 阳性(80.65%)

占比更大( $P<0.05$ )。三组患者在性别、年龄、体质指数(BMI)方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2 三组患者血清 T 淋巴细胞亚群比较

与对照组相比,非难治性溃疡组及难治性溃疡组血清 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup> 水平均降低( $P<0.05$ ),CD19<sup>+</sup>水平均升高( $P<0.05$ ),且难治性溃疡组的 CD4<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup> 水平均低于非难治组( $P<0.05$ ),CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 水平在非难治性溃疡组和难治性溃疡组中无统计学差异( $P>0.05$ );难治性溃疡组的 CD3<sup>+</sup>水平低于对照组和非难治性溃疡组( $P<0.05$ );与对照组比较,非难治性溃疡组的 CD8<sup>+</sup>水平升高( $P<0.05$ ),难治性溃疡组的 CD8<sup>+</sup>水平降低( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 三组患者血清 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标                                 | 对照组( $n=30$ )   | 非难治性溃疡组( $n=65$ )          | 难治性溃疡组( $n=31$ )            | $F$ 值  | $P$ 值  |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--------|--------|
| CD3 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 1 367.57±215.21 | 1 285.20±135.53            | 973.13±139.04 <sup>①②</sup> | 55.787 | <0.001 |
| CD4 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 927.13±189.98   | 802.28±105.77 <sup>①</sup> | 736.42±113.02 <sup>①②</sup> | 16.596 | <0.001 |
| CD8 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 482.80±139.82   | 504.15±83.34 <sup>①</sup>  | 450.87±60.01 <sup>①</sup>   | 3.295  | 0.040  |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | 2.05±0.60       | 1.62±0.27 <sup>①</sup>     | 1.66±0.34 <sup>①</sup>      | 13.472 | <0.001 |
| CD19 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)     | 231.03±56.33    | 254.20±36.29 <sup>①</sup>  | 255.94±37.81 <sup>①</sup>   | 3.628  | 0.029  |
| CD56 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)     | 354.47±106.60   | 269.28±41.26 <sup>①</sup>  | 239.00±38.28 <sup>①②</sup>  | 28.729 | <0.001 |

① $P<0.05$ ,与对照组相比;② $P<0.05$ ,与非难治性溃疡组相比。

2.3 Hp 阴性与 Hp 阳性难治性消化性溃疡患者血清 T 淋巴细胞亚群比较

Hp 阳性组难治性消化性溃疡患者血清 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>水平均较 Hp 阴性组高( $P<0.05$ ),CD56<sup>+</sup>水平较 Hp 阴性组低( $P<0.05$ )。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 Hp 阳性与 Hp 阴性难治性消化性溃疡患者血清 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标                                 | Hp 阴性组( $n=6$ ) | Hp 阳性组( $n=25$ ) | $t$ 值  | $P$ 值  |
|------------------------------------|-----------------|------------------|--------|--------|
| CD3 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 882.17±135.10   | 994.96±133.40    | -1.856 | 0.074  |
| CD4 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 640.50±106.47   | 759.44±103.70    | -2.511 | 0.018  |
| CD8 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)      | 407.00±67.44    | 461.40±54.38     | -2.105 | 0.044  |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | 1.62±0.42       | 1.67±0.33        | -0.352 | 0.728  |
| CD19 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)     | 217.00±19.11    | 265.28±35.23     | -3.217 | 0.003  |
| CD56 <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)     | 292.17±7.55     | 226.24±30.72     | 9.592  | <0.001 |

2.4 血清 T 淋巴细胞亚群在 Hp 感染与难治性消化性溃疡关系间的中介效应分析

以难治性消化性溃疡为因变量,血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>作为中介变量,Hp 感

表 1 三组患者一般资料比较 [ $\bar{x}\pm s,n(\%)$ ]

| 指标                      | 对照组( $n=30$ ) | 非难治性<br>溃疡组( $n=65$ ) | 难治性溃疡<br>组( $n=31$ ) | $\chi^2/F$ 值 | $P$ 值  |
|-------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)                   | 49.43±9.54    | 52.65±9.98            | 52.81±10.22          | 1.236        | 0.294  |
| 性别                      |               |                       |                      | 18.214       | <0.001 |
| 女                       | 18(60.00)     | 31(47.69)             | 3(9.68)              |              |        |
| 男                       | 12(40.00)     | 34(52.31)             | 28(90.32)            |              |        |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.90±3.53    | 22.95±2.94            | 22.15±3.10           | 0.745        | 0.477  |
| 吸烟史                     | 8(26.67)      | 19(29.23)             | 17(54.84)            | 7.237        | 0.027  |
| 饮酒史                     | 5(16.67)      | 18(27.69)             | 15(48.39)            | 7.671        | 0.022  |
| Hp 感染                   |               |                       |                      | 25.092       | <0.001 |
| 阴性                      | 25(83.33)     | 31(47.69)             | 6(19.35)             |              |        |
| 阳性                      | 5(16.67)      | 34(52.31)             | 25(80.65)            |              |        |
| 分类                      |               |                       |                      | 0.662        | 0.718  |
| 十二指肠                    | —             | 27(41.54)             | 12(38.71)            |              |        |
| 球部溃疡                    | —             |                       |                      |              |        |
| 胃溃疡                     | —             | 24(36.92)             | 10(32.26)            |              |        |
| 复合性溃疡                   | —             | 14(21.54)             | 9(29.03)             |              |        |

染为自变量进行分析。见表 4。通过 Bootstrap 法对血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>在 Hp 感染与难治性消化性溃疡之间的中介作用进行检验。结果显示,在调整了性别、吸烟史、饮酒史后,Hp 感染通过影响 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>对难治性消化性溃疡产生了影响( $P<0.05$ ),各中介效应对应置信区间均未跨越 0,提示中介路径效应有统计学意义。见表 5。

表 4 中介模型中变量关系的回归分析

| 结果变量             | 预测变量  | $R^2$ 值 | 调整 $R^2$ 值 | $F$ 值              | $\beta$ 值          | $t$ 值  |
|------------------|-------|---------|------------|--------------------|--------------------|--------|
| 难治性消化性溃疡         |       | 0.257   | 0.207      | 5.138 <sup>③</sup> |                    |        |
|                  | 性别    |         |            |                    | 0.251 <sup>②</sup> | -2.640 |
|                  | 吸烟史   |         |            |                    | 0.210 <sup>①</sup> | -2.328 |
|                  | 饮酒史   |         |            |                    | 0.152              | -1.658 |
|                  | Hp 感染 |         |            |                    | 0.196 <sup>①</sup> | -2.127 |
| CD3 <sup>+</sup> |       | 0.135   | 0.077      | 2.323 <sup>①</sup> |                    |        |
|                  | 性别    |         |            |                    | -0.404             | -1.852 |
|                  | 吸烟史   |         |            |                    | -0.266             | -1.286 |
|                  | 饮酒史   |         |            |                    | -0.126             | -0.600 |
|                  | Hp 感染 |         |            |                    | 0.430 <sup>①</sup> | 2.032  |

续表 4

| 结果变量              | 预测变量  | $R^2$ 值 | 调整 $R^2$ 值 | $F$ 值              | $\beta$ 值           | $t$ 值  |
|-------------------|-------|---------|------------|--------------------|---------------------|--------|
| CD4 <sup>+</sup>  |       | 0.189   | 0.134      | 3.453 <sup>②</sup> |                     |        |
|                   | 性别    |         |            |                    | 9.050               | -0.383 |
|                   | 吸烟史   |         |            |                    | -8.327              | -0.372 |
|                   | 饮酒史   |         |            |                    | -30.426             | -1.332 |
|                   | Hp 感染 |         |            |                    | 91.443 <sup>②</sup> | -3.985 |
| CD8 <sup>+</sup>  |       | 0.163   | 0.106      | 2.880 <sup>①</sup> |                     |        |
|                   | 性别    |         |            |                    | -4.988              | -0.290 |
|                   | 吸烟史   |         |            |                    | -23.442             | -1.436 |
|                   | 饮酒史   |         |            |                    | -5.758              | -0.346 |
|                   | Hp 感染 |         |            |                    | 44.524 <sup>②</sup> | -2.663 |
| CD19 <sup>+</sup> |       | 0.058   | -0.006     | 0.911              |                     |        |
|                   | 性别    |         |            |                    | -0.336              | -1.476 |
|                   | 吸烟史   |         |            |                    | 0.151               | -0.701 |
|                   | 饮酒史   |         |            |                    | -0.228              | -1.037 |
|                   | Hp 感染 |         |            |                    | 0.317               | -1.433 |

续表 4

| 结果变量              | 预测变量              | $R^2$ 值 | 调整 $R^2$ 值 | $F$ 值               | $\beta$ 值           | $t$ 值   |
|-------------------|-------------------|---------|------------|---------------------|---------------------|---------|
| CD56 <sup>+</sup> |                   | 0.034   | -0.031     | 0.518               |                     |         |
|                   | 性别                |         |            |                     | 0.227               | -0.985  |
|                   | 吸烟史               |         |            |                     | -0.138              | -0.631  |
|                   | 饮酒史               |         |            |                     | -0.139              | -0.626  |
|                   | Hp 感染             |         |            |                     | -0.187              | -0.835  |
| 难治性消化性溃疡          |                   | 0.797   | 0.771      | 30.017 <sup>③</sup> |                     |         |
|                   | 性别                |         |            |                     | 0.140 <sup>①</sup>  | -2.611  |
|                   | 吸烟史               |         |            |                     | 0.101 <sup>①</sup>  | -2.053  |
|                   | 饮酒史               |         |            |                     | 0.081               | -1.607  |
|                   | Hp 感染             |         |            |                     | 0.416 <sup>②</sup>  | -7.448  |
|                   | CD3 <sup>+</sup>  |         |            |                     | -0.298 <sup>②</sup> | -10.731 |
|                   | CD4 <sup>+</sup>  |         |            |                     | -0.010              | -0.409  |
|                   | CD8 <sup>+</sup>  |         |            |                     | -0.046              | -1.789  |
|                   | CD19 <sup>+</sup> |         |            |                     | -0.001 <sup>②</sup> | -2.663  |
|                   | CD56 <sup>+</sup> |         |            |                     | -0.001 <sup>①</sup> | -2.374  |

① $P<0.05$ ;② $P<0.01$ ;③ $P<0.001$ 。

表 5 血清 T 淋巴细胞亚群在 Hp 感染与难治性消化性溃疡关系间的中介效应分析

| 路径                                | 效应值    | SE 值  | 95%CI         | 效应占比(%) | 检验结论    |
|-----------------------------------|--------|-------|---------------|---------|---------|
| Hp 感染→CD3 <sup>+</sup> →难治性消化性溃疡  | -0.128 | 0.065 | -0.261~-0.008 | 30.80   | 遮掩效应    |
| Hp 感染→CD4 <sup>+</sup> →难治性消化性溃疡  | -0.062 | 0.031 | -0.132~-0.010 | 14.82   | 遮掩效应    |
| Hp 感染→CD8 <sup>+</sup> →难治性消化性溃疡  | -0.036 | 0.022 | -0.088~-0.004 | 8.56    | 遮掩效应    |
| Hp 感染→CD19 <sup>+</sup> →难治性消化性溃疡 | -0.003 | 0.010 | -0.027~0.015  | 0.00    | 中介作用不显著 |
| Hp 感染→CD56 <sup>+</sup> →难治性消化性溃疡 | 0.009  | 0.013 | -0.013~0.040  | 0.00    | 中介作用不显著 |

3 讨论

研究<sup>[5]</sup>显示,我国消化性溃疡患病率约为 12.17%,近 15 年来该病全球发病率呈持续上升趋势。且从 2018 年开始,我国消化性溃疡标化死亡率和标化伤残调整生命年(disability adjusted life year,DALYs)率下降趋势有所减缓,提示疾病负担可能日趋加重。Hp 可以逃避宿主免疫反应并在胃黏膜上长期定植,导致慢性感染,大约 85%感染者会发展为无症状胃炎(慢性非萎缩性胃炎),15%感染者发展为胃或十二指肠溃疡,大约 1%感染者发展为胃癌<sup>[6]</sup>。Hp 感染的显著特征是其持续慢性感染的能力,导致这一结果的关键是 Hp 能够逃避机体的先天免疫识别,影响机体免疫反应,影响 T 调节细胞状态,调节自身种群规模<sup>[7]</sup>。因此,探究外周血 T 淋巴细胞亚群在 Hp 感染诱发难治性消化性溃疡中的中介作用,有助于聚焦 Hp 与宿主免疫互作的深层机制,以开发更有效的免疫干预手段。

本研究显示,难治性溃疡组男性(90.32%)、吸烟史(54.84%)、饮酒史(48.39%)、Hp 阳性(80.65%)占比更大,十二指肠溃疡(38.71%)占比较高。男性的长期饮酒、吸烟等不良生活习惯容易降低身体免疫力,且在烟酒刺激下胃黏膜更易受损,

进而增加难治性溃疡的发生风险,同时影响对 Hp 的根除效果,使溃疡复发风险更高<sup>[8]</sup>。但有研究<sup>[9]</sup>显示,与 5 年消化性溃疡复发相关的三个危险因素包括 Hp 感染、非甾体抗炎药和类固醇药物的使用,与性别、不良生活习惯等不相关。消化道黏膜具有自我保护防御系统,健康人消化道黏膜对胃酸的耐受性较强,胃酸对消化道黏膜的潜在损伤作用通常只有在黏膜防御或修复功能受损时才会显现<sup>[10]</sup>。胃溃疡好发于胃窦、贲门等部位,局部黏膜防御机制相对较强,十二指肠球部黏膜血供较差,且直接暴露于胃酸环境,修复能力弱于胃黏膜,这可能是导致该部位更易出现难治性消化性溃疡的主要原因。

免疫系统通过先天和适应机制保护宿主,适应性免疫由 B 细胞和 T 细胞共同介导,其中 T 细胞亚群主要包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>T 细胞,CD19<sup>+</sup>细胞属于 B 淋巴细胞,而 CD56<sup>+</sup>是自然杀伤细胞的表面标志,参与天然免疫应答;在感染过程中,B 细胞和 T 细胞用抗原特异性受体识别病原体<sup>[11]</sup>。本研究发现,与对照组相比,非难治性溃疡组及难治性溃疡组血清 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>水平均降低,CD19<sup>+</sup>水平均升高,且难治性溃疡组血清 CD4<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>水平均低于非难治性溃疡组,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>水平在两组中差异无统计学意义。

非难治性溃疡组血清 CD3<sup>+</sup> 水平较对照组虽有下降趋势但无统计学意义,难治性溃疡组 CD3<sup>+</sup> 水平则低于对照组及非难治性溃疡组。非难治性溃疡组 CD8<sup>+</sup> 水平较对照组升高,难治性溃疡组 CD8<sup>+</sup> 水平却较对照组降低。有研究<sup>[12-14]</sup> 表明,长期 Hp 感染可导致宿主发生 T 淋巴细胞耐受,T 淋巴细胞增殖不活跃,且 Hp 可通过调节局部树突状细胞抑制 T 淋巴细胞增殖及其功能,从而使感染持续终生,而 T 淋巴细胞数的降低可能通过减少对 B 细胞的负向调节或改变细胞因子环境,间接刺激 B 细胞分泌活跃,这可能是难治性溃疡组 T 淋巴细胞亚群细胞水平更低,而 CD19<sup>+</sup> 水平较高的原因。另外,CD56<sup>+</sup> 水平进一步降低可能意味着难治性溃疡组患者存在更严重的免疫功能紊乱,需加强检测以预防严重并发症的发生。

Hp 引起消化性溃疡的致病机制主要是它的毒素 Cag A 和 Vac A。Hp 可以通过 VacA、CagA 和 IV 型分泌系统等多种毒力因子的作用来引起体液免疫和细胞免疫反应<sup>[15]</sup>。本研究发现,Hp 阳性难治性消化性溃疡患者血清 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 水平较 Hp 阴性组高,CD56<sup>+</sup> 水平较 Hp 阴性组低,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 在两组间差异无统计学意义。进一步中介效应分析显示,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 仅在部分 Hp 感染影响难治性消化性溃疡的通路中起中介作用;CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 在 Hp 感染导致的溃疡难治过程中起完全遮掩作用,这一结果证明, Hp 感染与机体免疫之间存在复杂的生物学机制<sup>[16-18]</sup>;作为免疫紊乱的核心驱动因素, Hp 通过特异性调控 T 细胞亚群平衡,在抑制抗炎修复功能的同时激活促炎杀伤作用。这种免疫调节一方面有助于清除细菌,但另一方面又导致了免疫病理损伤,直接破坏胃黏膜屏障并阻碍溃疡愈合,这从免疫学角度证实了 Hp 感染加剧溃疡的难治性与迁延性的病理基础。因此,针对 Hp 阳性的难治性消化性溃疡患者,在根除 Hp、抑酸治疗的基础上,还需注重免疫调节的平衡,以进一步提高溃疡愈合率、降低复发风险。

综上, Hp 感染通过调节外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)影响难治性消化性溃疡的发生,临床或可通过根除 Hp 和调节患者免疫功能达到治疗难治性消化性溃疡的目的。

参考文献

[1] Yang M,Zhang SQ,Huang J. Octreotide combined with pantoprazole in the treatment of elderly patients with peptic ulcer complicated by upper gastrointestinal bleeding[J]. *Frontiers in*

*Pharmacology*,2025,16:1623530.

[2] 中华消化杂志编辑委员会. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022 年,上海)[J]. *中华消化杂志*,2023,43(3):176-192.

[3] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等. 消化性溃疡基层诊疗指南(2023 年)[J]. *中华全科医师杂志*,2023,22(11):1108-1117.

[4] 贺励梁娟,祝歆,曹煜. 幽门螺旋杆菌感染密度与抗生素耐药性对消化性溃疡患者病原菌根除效果的影响研究[J]. *中国病原生物学杂志*,2025,20(6):715-718,723.

[5] 李娜,汪哲,包云丽,等. 1990—2019 年中国消化性溃疡疾病负担及变化趋势分析[J]. *现代预防医学*,2023,50(17):3090-3095,3101.

[6] Malfetherthner P, Camargo MC, El-Omar E, *et al*. *Helicobacter pylori* infection[J]. *Nature Reviews Disease Primers*,2023,9:19.

[7] Yang C,Rodriguez Y Baena A,Manso BA, *et al*. *Helicobacter pylori* luxS mutants cause hyperinflammatory responses during chronic infection[J]. *Microbiology Spectrum*, 2025, 13 (1): e0107324.

[8] Adams R, Louis M, Grabill N, *et al*. Pancreatico-cutaneous fistula following complicated perforated peptic duodenal ulcer repair[J]. *Radiology Case Reports*,2025,20(9):4184-4188.

[9] 葛燕,沈咏梅,刘姝,等. “促修复为主”治疗消化性溃疡的探讨[J]. *中国现代应用药学*,2025,42(8):1437-1442.

[10] Alsinnari YM, Alqarni MS, Attar M, *et al*. Risk factors for recurrence of peptic ulcer disease:a retrospective study in tertiary care referral center[J]. *Cureus*,2022,14(2):e22001.

[11] Teng Y,Dong Q,Zhang S, *et al*. Clinical analysis of the effect of *Helicobacter pylori* infection on immune function in children with peptic ulcer[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2024,40(6):1063-1066.

[12] Bretto E, Frara S, Armandi A, *et al*. *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel diseases: active protagonist or innocent bystander? [J]. *Antibiotics*,2024,13(3):267.

[13] Lin L, Huang T, Li L, *et al*. Single-cell profiling reveals a reduced epithelial defense system, decreased immune responses and the immune regulatory roles of different fibroblast subpopulations in chronic atrophic gastritis[J]. *Journal of Translational Medicine*,2025,23(1):159.

[14] 胡小兰,欧伴蕊,覃琴,等. 4 种不同 PPI 四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡患者疗效及复发率观察[J]. *药物生物技术*,2025,32(4):481-484.

[15] Sijmons D,Guy AJ,Walduck AK, *et al*. *Helicobacter pylori* and the role of lipopolysaccharide variation in innate immune evasion[J]. *Frontiers in Immunology*,2022,13:868225.

[16] 张颖,李可心,毕艳娜,等. 幽门螺旋杆菌疫苗研发研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2023,39(6):564-570.

[17] 陆宗海,路亮,庞桃红,等. 消化性溃疡幽门螺杆菌不同菌型感染 T 细胞亚群和胃肠激素及炎症因子水平[J]. *中华医院感染学杂志*,2024,34(9):1322-1325.

[18] 任怡. 疏肝和胃化瘀方联合西药治疗消化性溃疡临床效果及对免疫功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38 (9): 1260-1263.