

白介素 1 β 基因多态性对质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析

吕秋菊, 蒲强红* (乐山市人民医院, 四川 乐山 614000)

摘要: 目的 系统评价白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)基因多态性与质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌疗效的关系。方法 检索 PubMed、Embase、CBM、CNKI、Wanfang data、CQVIP 等数据库, 收集 IL-1 β 基因多态性(*C-511T*、*T-31C*)与质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌感染的临床文献。根据纳入和排除标准筛选文献、评价和提取数据后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 4 篇文献, 包含 1 123 例对象。Meta 分析结果显示, IL-1 β *C-511T* 基因多态性中仅 CC 与 TT 基因型间质子泵抑制剂三联疗法的幽门螺杆菌根除率存在统计学差异(78.5% vs 92.1%, $P<0.05$); CT 与 CC 或 TT 基因型间幽门螺杆菌根除率无统计学差异(87.7% vs 78.5%, 87.7% vs 92.1%)。IL-1 β *T-31C* 基因多态性中 TT、TC 与 CC 基因型间质子泵抑制剂三联疗法的幽门螺杆菌根除率无统计学差异(87.9%, 84.6%, 96.2%)。结论 IL-1 β *C-511T* 基因多态性可能影响质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌的疗效。

关键词: 白介素 1 β ; 基因多态性; 质子泵抑制剂; 幽门螺旋杆菌; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)05-0730-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.023

引用本文: 吕秋菊, 蒲强红. 白介素 1 β 基因多态性对质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 730-734.

Meta-analysis of Influence of Interleukin 1 β Genetic Polymorphisms on Eradication of *Helicobacter Pylori* Infection with Proton Pump Inhibitors-based Triple Therapy

LYU Qiuju, PU Qianghong* (People's Hospital of Leshan, Leshan 614000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the influence of interleukin 1 β (IL-1 β) genetic polymorphisms *C-511T* or *T-31C* on eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitors-based triple therapy. **METHODS** Such databases as PubMed, Embase, CBM, CNKI, Wanfang data and CQVIP were electronically searched for clinical studies on IL-1 β genetic polymorphisms and proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori*. According to the inclusion and exclusion criteria, literatures were screened, and data were extracted, and the methodologically quality of included studies were also examined. Meta-analysis were at last implemented using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 4 studies involving 1 123 patients were included. The results of meta-analysis showed that IL-1 β genetic polymorphism *C-511T* of patients were significantly associated with successful eradication of *Helicobacter pylori* in the regiment of proton pump inhibitors-based triple therapy. Eradication rates for *Helicobacter pylori* in CC phenotype were remarkably lower than in TT phenotype (78.5% vs 92.1%, $P<0.05$). However, no significant eradication rates for *Helicobacter pylori* were observed between CT and CC or TT phenotypes (87.7% vs 78.5%, 87.7% vs 92.1%). IL-1 β genetic polymorphism *T-31C* of patients were not associated with successful eradication of *Helicobacter pylori* in the treatment of proton pump inhibitors-based triple therapy. **CONCLUSION** IL-1 β genetic polymorphism *C-511T* probably affects the efficacy of proton pump inhibitors-based triple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* infection.

KEY WORDS: interleukin 1 β ; genetic polymorphisms; proton pump inhibitors; *Helicobacter pylori*; meta-analysis

幽门螺杆菌是多种胃肠道疾病的重要危险因素, 如慢性胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良、胃食管反流病和胃癌等。目前临床上幽门螺杆菌根除方案主要采用质子泵抑制剂为基础的三联疗法, 但其根除率差异较大, 研究认为这种差异除

了与介导质子泵抑制剂代谢的药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性有关, 还可能由白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)基因多态性造成^[1-2]。IL-1 β 是一种多肽类细胞因子, 具有抑制胃酸分泌的作用^[3]。研究发现 IL-1 β 基因多态性与幽门螺杆菌感

基金项目: 四川省医学科研青年创新课题(Q16035)

作者简介: 吕秋菊, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (0833)2119335
Tel: (0833)2152601 E-mail: 243937683@qq.com

E-mail: 22641201@qq.com

*通信作者: 蒲强红, 男, 博士, 主管药

染密切相关^[4-5]。IL-1 β 常见突变有 3 种：启动子区 C-511T(-511C>T)与 T-31C(-31T>C)及外显子 5 中 C3954T(3954C>T)。虽然 IL-1 β 基因多态性 C3954T 似乎并不影响质子泵抑制剂三联疗法对幽门螺杆菌的根除效果，但是 IL-1 β 基因多态性 C-511T 与 T-31C 对质子泵抑制剂三联疗法的根除效果并不一致^[6-7]，因此本研究基于国内外报道的相关研究进行系统评价，评估 IL-1 β 基因多态性 C-511T、T-31C 与质子泵抑制剂三联方案对幽门螺杆菌根除率的关系，以期 IL-1 β 基因多态性是否影响质子泵抑制剂三联疗法的根治效果提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型：国内外公开发表的所有关于 IL-1 β 基因多态性 C-511T 与 T-31C 与质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌疗效的临床研究，语种仅限于中英文。

研究对象：以质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌感染的人群，年龄、性别、种族不限，并进行了 IL-1 β C-511T 与 T-31C 基因型检测，基因型检测方法不限。患者如按 IL-1 β C-511T 基因型检测结果，则将受试人群分为 CC(野生型)、CT 与 TT 3 个队列；如按 T-31C 基因型检测结果，则将受试人群分为 TT(野生型)、TC 与 CC 3 个队列。

结局指标：不同 IL-1 β C-511T 与 T-31C 基因型之间质子泵抑制剂三联方案的幽门螺杆菌根除率。

1.2 排除标准

非临床研究、综述性文献、病例报道、会议摘要、重复研究及资料不全文献。

1.3 检索策略

参考发表文献的检索策略^[8-9]，计算机检索 PubMed、Embase、CBM、CNKI、WanFang data、VIP 等数据库，检索年限均为数据库建库至 2017 年 2 月。中文检索词：质子泵抑制剂、奥美拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、艾普拉唑、泰妥拉唑、替那拉唑、替托拉唑、莱米诺拉唑、瑞伐拉唑、多态性、基因型、多药耐药基因、IL-1 β 、白介素 1 β 、幽门螺杆菌。英文检索词：proton pump inhibitors, omeprazole, esomeprazole, rabeprazole, lansoprazole, pantoprazole, ilaprazole, dexlansoprazole, tenatoprazole, leminoprazole, revaprazan, polymorphism, genotype, IL-1 β , interleukin 1 β , *Helicobacter pylori* 及其相应的不同

表达。根据各数据库的特点，结合自由词和各数据库的主题词，运用布尔逻辑符、通配符和范围运算符等制定检索式。同时通过手工方式筛选纳入文献的参考文献。

1.4 文献筛选、数据提取与质量评价

制定文献资料提取表格，由 2 名评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献，提取数据并交叉核对，如遇分歧，则通过讨论协商解决。提取内容包括第一作者、发表时间、研究人群、干预方案、总例数、IL-1 β 基因型例数、幽门螺杆菌根除例数。

采用 STREGA 工具对每个纳入研究进行质量评价。主要评价指标包括：①样本量是否充足，②诊断标准是否明确，③分组匹配是否清晰，④研究组间是否具有可比性，⑤基因检测方法是否合理，⑥数据是否充分。以上 6 项，每项记 1 分，总分 ≥ 3 分认为质量可靠^[10-11]。

1.5 统计分析

采用 Revman 5.3 软件 meta 分析。首先选用 χ^2 检验判断各研究结果的异质性，若 $P>0.1$ ， $I^2<50\%$ ，则选用固定效应模型进行分析；若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ ，则选用随机效应模型进行分析，必要时进行亚组分析(按人种分类)。如纳入数据不能进行 meta 分析，则进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过网络和人工检索，共检索到 42 篇文献。按照纳入和排除标准，最终纳入 4 篇文献，共 1 123 例受试者。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征见表 1，其质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 IL-1 β C-511T 基因多态性与幽门螺杆菌根除率的关系

2.3.1.1 IL-1 β C-511T 基因型中 CC 型与 CT 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 3 篇文献纳入 meta 分析，CC 基因型组与 CT 基因型组的各项研究中存在统计学异质性($P<0.1$ ， $I^2=70\%$)，故采用随机效应模型进行分析，结果见图 1。Meta 分析结果表明，质子泵抑制剂三联方案治疗中，IL-1 β C-511T 基因型中 CC 基因型幽门螺杆菌根除率与 CT 基因型比较(78.5% vs 87.7%)，差异无统计学意义($OR=0.56$ ，95%CI(0.26, 1.22)， $P>0.05$)。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	研究人群	基因检测方法	根除方案	总例数/例
Furuta 2004 ^[12]	胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎	PCR-RFLP	奥美拉唑 20 mg 或兰索拉唑 30 mg, 阿莫西林 0.5 g, 克拉霉素 0.2 g, tid, 1 周	336
Sugimoto 2006 ^[13]	幽门螺杆菌阳性	PCR-RFLP	奥美拉唑 20 mg 或雷贝拉唑 10 mg 或兰索拉唑 30 mg, 阿莫西林 0.75 g, 克拉霉素 0.4 g, bid, 1 周	360
Ishida 2006 ^[14]	幽门螺杆菌阳性	PCR-RFLP	兰索拉唑 30 mg, 阿莫西林 0.75 g, 克拉霉素 0.2 g, bid, 1 周	87
张磊 2010 ^[7]	胃溃疡、十二指肠溃疡	PCR-RFLP	奥美拉唑 20 mg 或雷贝拉唑 10 mg 或埃索美拉唑 20 mg, 阿莫西林 1 g, 克拉霉素 0.5 g, bid, 1 周	340

表 2 纳入研究的质量评价

Tab. 2 Quality assessment of included studies

纳入研究	样本量是否充分	诊断标准是否明确	分组匹配情况	研究组间是否具有可比性	基因检测方法是否合理	数据是否充分	质量评分/分
Furuta 2004 ^[12]	是	是	是	是	是	是	5
Sugimoto 2006 ^[13]	是	是	是	是	是	是	6
Ishida 2006 ^[14]	否	是	是	是	是	是	6
张磊 2010 ^[7]	是	是	否	是	是	是	5

2.3.1.2 IL-1 β C-511T 基因型中 CC 型与 TT 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 3 篇文献纳入 Meta 分析, CC 基因型组与 TT 基因型组的各项研究中不存在统计学异质性($P>0.1$, $I^2=28\%$), 故采用固

定效应模型进行分析, 结果见图 2。Meta 分析结果表明, 质子泵抑制剂三联方案治疗中, IL-1 β C-511T 基因型中 CC 基因型幽门螺杆菌根除率(78.5%, 205 例/261 例)明显低于 TT 基因型(92.1%, 278 例/302 例)[$OR=0.35$, 95%CI(0.21, 0.60), $P<0.05$]。

2.3.1.3 IL-1 β C-511T 基因型中 CT 型与 TT 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 3 篇文献纳入 meta 分析, CT 基因型组与 TT 基因型组的各项研究中不存在统计学异质性($P>0.1$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果见图 3。Meta 分析结果表明, 质子泵抑制剂三联方案治疗中, IL-1 β C-511T 基因型中 CT 基因型组幽门螺杆菌根除率(87.7%, 415 例/473 例)与 TT 基因型组(92.1%, 278 例/302 例)相比, 差异无统计学意义[$OR=0.61$, 95%CI(0.37, 1.01), $P>0.05$]。

2.3.2 IL-1 β T-31C 基因多态性与幽门螺杆菌根除率的关系

2.3.2.1 IL-1 β T-31C 基因型中 TT 型与 TC 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 2 篇文献纳入 meta 分析, TT 基因型组与 TC 基因型组的各项研究中不存在统计学异质性($P>0.1$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果见图 4。Meta 分析结果表明, 质子泵抑制剂三联方案治疗中, IL-1 β T-31C 基因型中 TT 基因型幽门螺杆菌根除率(87.9%, 204 例/232 例)与 TC 基因型(84.6%, 121 例/143 例)比较, 差异无统计学意义[$OR=1.05$, 95%CI(0.55, 1.98), $P>0.05$]。

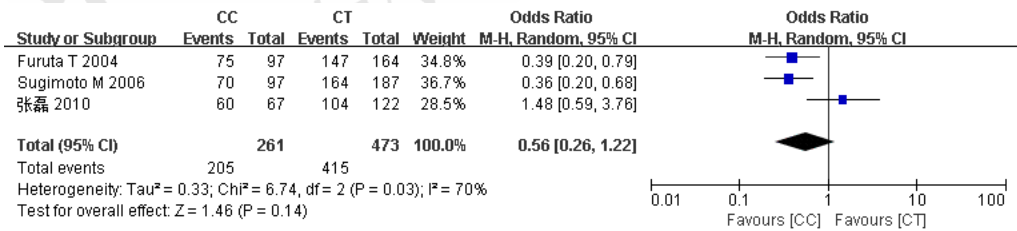


图 1 IL-1 β C-511T 基因型中 CC 型与 CT 型幽门螺杆菌根除率的 meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between CC and CT genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms C-511T

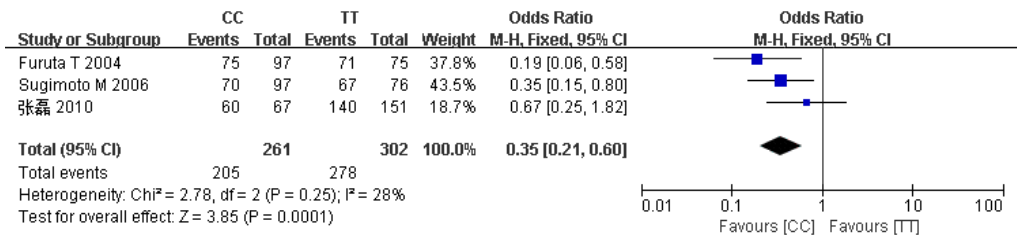


图 2 IL-1 β C-511T 基因型中 CC 型与 TT 型幽门螺杆菌根除率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between CC and TT genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms C-511T

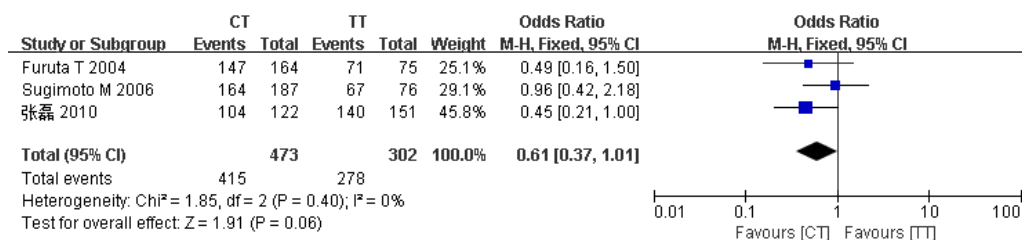


图 3 IL-1 β C-511T 基因型中 CT 型与 TT 型幽门螺杆菌根除率的 meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between CT and TT genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms C-511T

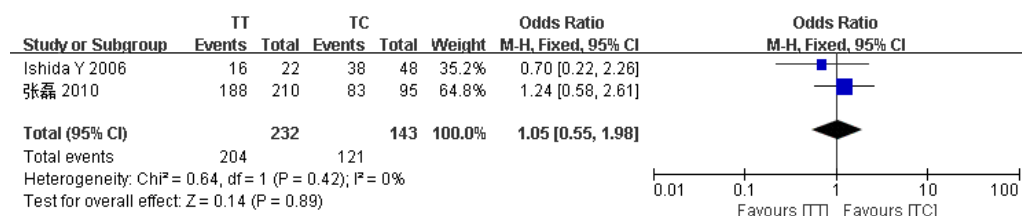


图 4 IL-1 β T-31C 基因型中 TT 型与 TC 型幽门螺杆菌根除率的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between TT and TC genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms T-31C

2.3.2.2 IL-1 β T-31C 基因型中 TT 型与 CC 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 2 篇文献纳入 meta 分析, TT 基因型组与 CC 基因型组的各项研究中不存在统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 = 28\%$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果见图 5。Meta 分析结果表明, 质子泵抑制剂三联方案治疗中, IL-1 β T-31C 基因型中 TT 基因型幽门螺杆菌根除率(87.9%, 204 例/232 例)与 CC 基因型(96.2%, 50 例/52 例)比较, 差异无统计学意义[OR=0.30, 95%CI(0.08, 1.11), $P > 0.05$]。

2.3.2.3 IL-1 β T-31C 基因型中 TC 型与 CC 型幽门螺杆菌根除率的比较 共有 2 篇文献纳入 meta 分析, TC 基因型组与 CC 基因型组的各项研究中不存在统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果见图 6。Meta 分析结果表明, 质子泵抑制剂三联方案治疗中, IL-1 β T-31C 基因型中 TC 基因型组幽门螺杆菌根除率(84.6%, 121 例/143 例)与 CC 基因型组(96.2%, 50 例/52 例)相比, 差异无统计学意义[OR=0.27, 95%CI(0.07, 1.03), $P > 0.05$]。

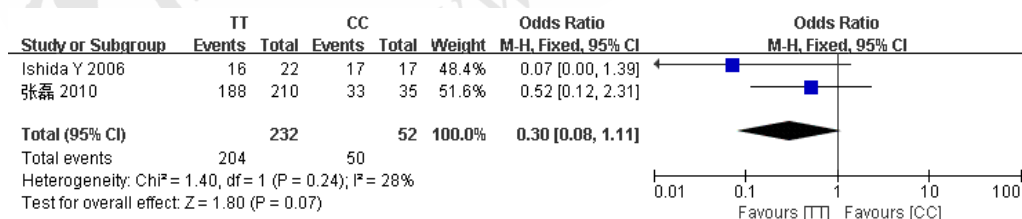


图 5 IL-1 β T-31C 基因型中 TT 型与 CC 型幽门螺杆菌根除率的 meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between TT and CC genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms T-31C

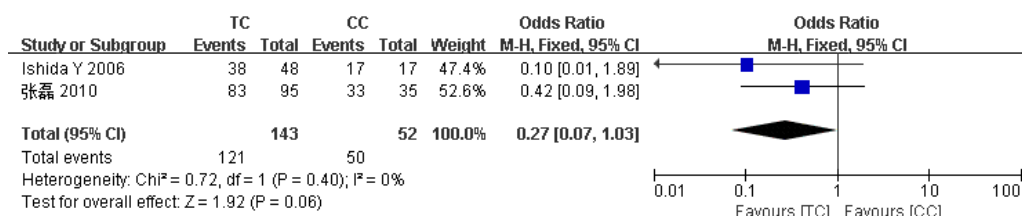


图 6 IL-1 β T-31C 基因型中 CT 型与 TT 型幽门螺杆菌根除率的 meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication rates between CT and TT genotypes of IL-1 β genetic polymorphisms T-31C

3 讨论

研究发现 IL-1 β 基因多态性影响 IL-1 β 水平的变化,而 IL-1 β 是一种具有抑制胃酸分泌作用的细胞因子^[3,15]。因此 IL-1 β 基因多态性可能影响胃酸分泌水平及胃内 pH 值,而胃内 pH 值影响到质子泵抑制剂为基础的联合疗法对幽门螺杆菌根除效果。IL-1 β 基因多态性 *C-511T* 对质子泵抑制剂三联疗法根除幽门螺杆菌感染的影响研究,国内外报道并不一致。Furuta 等研究表明 IL-1 β *C-511T* 基因型可影响质子泵抑制剂三联疗法(PPI+阿莫西林+克拉霉素)对幽门螺杆菌感染的根除效果,其中 CC 型基因的幽门螺杆菌根除率最低(77.3%),CT 基因型次之(89.6%),TT 基因型最高(94.7%)^[12]。但张磊等研究表明 IL-1 β *C-511T* 基因型与质子泵抑制剂三联疗法(PPI+阿莫西林+克拉霉素)对幽门螺杆菌感染根除率无关^[7]。因此,笔者采用 Meta 分析方法将公开发表的研究数据进行合并分析,期望得出更可靠的结论。Meta 分析结果表明 IL-1 β *C-511T* 基因多态性与质子泵抑制剂三联疗法对幽门螺杆菌根除率有关,CC 基因型患者的根除率(78.5%),低于 CT 与 TT 基因型(87.7%, 92.1%),但仅 CC 与 TT 基因型间存在统计学差异($P<0.05$)。此外,本研究亦证实 IL-1 β *T-31C* 基因多态性与质子泵抑制剂三联疗法对幽门螺杆菌感染根除率似乎无关。

本次 meta 分析可能存在以下局限性:①纳入研究存在一定异质性。造成异质性的原因可能是干预方案及研究人群不一致等;②仅纳入中文或英文文献,可能对研究结果造成一定偏倚;③仍可能有一些阴性结果的文献因未被发表而未被纳入分析,也会影响本研究结果。

综上所述,IL-1 β 基因多态性 *C-511T* 可能影响质子泵抑制剂三联方案根除幽门螺杆菌的疗效,但 *T-31C* 基因多态性可能并不影响。但由于纳入研究数量较少,样本量不大,该结论有待大样本、高质量的研究来进一步证实。此外,以往研究很少分析 IL-1 β 基因多态性 *C-511T* 对不同质子泵抑制剂为基础三联疗法的幽门螺杆菌根除率的影响,因此未来还需进行相关研究以明确 IL-1 β 基因多态性 *C-511T* 对不同质子泵抑制剂为基础三联疗法的根除效果是否有不同效果,为临床上对不同 IL-1 β 基因型人群制订合理根除方案提供证据。

REFERENCES

- [1] SUGIMOTO M, FURUTA T, YAMAOKA Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of helicobacter pylori [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(11): 1725-1732.
- [2] KUO C H, LU C Y, SHI H Y, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16029-36.
- [3] EL-OMAR E M. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease [J]. Gut, 2001, 48(6): 743-747.
- [4] ZHAO Y, WANG J W, TANAKA T, et al. Association between TNF-alpha and IL-1beta genotypes vs *Helicobacter pylori* infection in Indonesia [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8758-8763.
- [5] HELLMIG S, TITZ A, STEINEL S, et al. Influence of IL-1 gene cluster polymorphisms on the development of *H. pylori* associated gastric ulcer [J]. Immunology letters, 2005, 100(2): 107-12.
- [6] GAWRONSKA-SZKLARZ B, SIUDA A, KURZAWSKI M, et al. Effects of CYP2C19, MDR1, and interleukin 1-B gene variants on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin, and metronidazole [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(7): 681-687.
- [7] 张磊. CYP2C19 和 IL-1 基因多态性对 PPIs 治疗消化性溃疡的影响及雷贝拉唑肝肠首过效应的初步研究[D]. 合肥: 安徽医科大学; 2009: 46-48
- [8] YING Y, LU X L, DONG W Y, et al. Meta-analysis of the relationship between plasma homocysteine levels and carbamazepine monotherapy in epileptic patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(4): 591-598.
- [9] LIU M B, LI N, ZHENG B, et al. Clinical efficacy on probucol against atherosclerosis: A meta-analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(4): 579-586.
- [10] LITTLE J, HIGGINS J P, IOANNIDIS J P, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement [J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(6): 597-608 e4.
- [11] ZHANG Y, SONG C S, LI X D, et al. CYP3A5 genotypes and blood concentration of tacrolimus in liver transplant recipients: a meta-analysis [J]. Chin J Drug Eval(中国药物评价杂志), 2015, 32(6): 358-65.
- [12] FURUTA T, SHIRAI N, XIAO F, et al. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2(1): 22-30.
- [13] SUGIMOTO M, FURUTA T, SHIRAI N, et al. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(1): 41-50.
- [14] ISHIDA Y, GOTO Y, KONDO T, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to genotypes of CYP2C19, IL-1B, and TNF-A [J]. Int J Med Sci, 2006, 3(4): 135-140.
- [15] QIAN N, CHEN X, HAN S, et al. Circulating IL-1beta levels, polymorphisms of IL-1B, and risk of cervical cancer in Chinese women [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(5): 709-716.

收稿日期: 2017-04-14

(本文责编: 曹粤锋)