

IL-1 β 、IL-6在CAG、pSS中的研究进展

高 润^{1,2}, 刘凯歌^{1*}

¹西安医学院第一附属医院消化内科, 陕西 西安

²西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年4月12日; 录用日期: 2025年5月5日; 发布日期: 2025年5月13日

摘 要

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)以胃黏膜固有腺体萎缩为主要特征, 是消化系统的常见病、多发病。原发性干燥综合征(primary sjogren syndrome, pSS)是一种主要累及外分泌腺体的自身免疫性疾病, 约80%的pSS并发CAG, 提示CAG与pSS的发病可能具有同源性。本文从细胞因子(cytokine, CK)方面寻找突破口, 就CAG、pSS中主要失调的CK——白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6 (IL-6)作一综述, 揭示每种CK与疾病的相关性及在疾病中的作用, 旨在为CAG及pSS并发CAG的发生机制提供新思路。

关键词

慢性萎缩性胃炎, 原发性干燥综合征, IL-1 β , IL-6, 研究进展

Research Advances on IL-1 β and IL-6 in Chronic Atrophic Gastritis and Primary Sjögren's Syndrome

Run Gao^{1,2}, Kaige Liu^{1*}

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 12th, 2025; accepted: May 5th, 2025; published: May 13th, 2025

Abstract

Chronic atrophic gastritis (CAG), characterized by atrophy of the gastric mucosal intrinsic glands, is a common and frequently occurring disease of the digestive system. Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune disorder primarily affecting exocrine glands, and approximately

*通讯作者。

80% of pSS patients are complicated with CAG, suggesting a potential shared pathogenesis between CAG and pSS. This review explores cytokines (CKs) as a breakthrough point, focusing on the predominantly dysregulated CKs in CAG and pSS—interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6). It elucidates the correlation of each cytokine with these diseases and their roles in disease progression, aiming to provide novel insights into the mechanisms underlying CAG and its comorbidity with pSS.

Keywords

Chronic Atrophic Gastritis, Primary Sjögren's Syndrome, IL-1 β , IL-6, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. pSS 并发 CAG 的研究进展

CAG 是以胃黏膜固有腺体萎缩, 或伴肠上皮化生及异型增生为病理特征的一种慢性消化系统疾病。近年来 CAG 患病率逐年上升, 且具有年轻化趋势, 一项 meta 分析表明, CAG 的全球患病率为 33%, 其中, 胃癌高发国家显著高于胃癌低发国家(42%比 23%) [1]。我国一项多中心研究发现, CAG 的发生率在镜下为 17.1%, 病理为 25.8%; 其中胃肠化生(GIM)占 23.6% [2]。Correa 模型提示 CAG 是一种胃癌前状态, 是胃癌发生的高危因素, CAG 和 GIM 发生胃癌的风险值分别为 4.5 和 6.2 倍[3], 年癌变率分别为 1.8%和 10% [4]。然而, 其发病机制尚不清楚, 临床表现无特异性, 诊断主要依靠病理检查, 病理是诊断 CAG 的金标准, 但其准确度严重依赖于内镜医师对 CAG 的认识及其胃黏膜活检技术水平, 且常常由于活检数量不足或部位不合适导致准确度降低[5], 导致了其治疗的局限性。

pSS 是以外分泌腺体淋巴细胞浸润导致其分泌功能障碍为主要特点的慢性自身免疫性疾病, 多种免疫细胞及免疫因子参与其发病, 主要累及泪腺和唾液腺, 临床多表现为口、眼干燥。因为较多的外分泌腺与胃肠道相关, 因此 pSS 可累及胃肠道的任何部位, 呈现胃肠道分泌功能障碍的表现。一项对 48 例 pSS 患者的研究[6]表明, 其中有消化系统症状者 37 例, 占 77.1%, 以消化系统损害为首发症状者 6 例, 占 12.5%。另一项对 pSS 期间腹部症状的研究[7]发现, pSS 患者的腹部主诉频率很高, 且腹部不适是 pSS 患者生活质量受损的一个来源, 但在 pSS 期间很少有腹部疾病的报道, 可能是被低估了。朱春兰[8]等人对 pSS 胃黏膜病理特点进行分析, 提示 pSS 胃损害以 CAG 为主, CAG 的患病率高达 77.8%, 远远高于正常人群。一项针对老年干燥综合征(sjogren syndrome, SS)患者消化系统表现的研究, 表明 SS 患者胃镜检查以萎缩性胃炎居多(70%), 与国内陈寿坡等人研究结果(70.5%)相一致[9]。pSS 累及胃部症状主要表现为上腹部不适、疼痛、恶心、呕吐等消化不良症状, 内镜下可有慢性浅表性、肥厚性和萎缩性胃炎的不同特征性改变, 而以后者发病居多, 胃黏膜活检的组织学表现主要为炎性细胞浸润的慢性炎症与胃黏膜固有腺体萎缩[10]。然而, 国内外对于 pSS 并发胃损害的表型研究较多, 对其出现胃黏膜病变、促进胃受累机制及早期胃受累预测因子仍不明朗。

随着分子生物学及免疫学的不断发展, CAG 发生发展过程中的微观机制越来越被研究者所关注。大量研究表明, 长期的慢性炎症状态是 CAG 发生发展的重要因素, 慢性炎症细胞浸润是其本质[11]。长期慢性炎症, 造成免疫细胞激活并持续释放各种 CK, 其具有细胞间信号传递、调节细胞功能、参与炎症反应等作用, 可依据结构和功能分为白细胞介素(interleukin, IL)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、

干扰素(interferons, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、生长因子(growth factor, GF)和趋化因子等类型。本文就 CAG 中主要失调的 CK——IL-1 β 、IL-6 做一综述, 旨在为探究 CAG 的发病机制、诊断方法及开发靶向药物提供新思路。

2. CK 在 CAG、pSS 中的表达

2.1. 白细胞介素-1 β (IL-1 β)

IL-1 β 是一种典型的促炎性细胞因子, 通过与其受体 IL-1R1 结合发挥生物学作用。少量的 IL-1 β 产生适当的炎症应答从而激活特异性免疫反应, 起到免疫监视作用, 而大量的 IL-1 β 会引起广泛的炎症反应, 导致炎性损伤[12]。IL-1 β 是反映机体炎性状态的有效指标[13], 积极分析 IL-1 β 与 CAG 的相关性有望为其早期诊治提供参考[14]。

2.1.1. IL-1 β 与 CAG 密切相关

IL-1 β 在慢性胃炎的转归和发展中具有较高的预测价值[15]。马祥雨等人研究[16]发现, CAG 患者血清 IL-1 β 呈明显高表达, 且与 CAG 患者病变程度密切相关。有关基因多态性的研究[17]-[19]表明, IL-1 β 基因多态性有助于 CAG 的发展, 且是 CAG 的危险标志。于春月等人研究[20]发现, 在慢性胃炎“炎-癌转化”过程中, IL-1 β 和 IL-6 水平在正常→慢性非萎缩性胃炎→CAG→胃癌癌前病变(PLGC)发展过程中逐渐升高, 在 PLGC 阶段最高, GC 阶段表达水平明显下降, 表明 IL-1 β 和 IL-6 与慢性胃炎“炎-癌转化”疾病进展密切相关。张德志等人研究[21]发现, 血清 IL-8 和 IL-1 β 在胃癌发展过程中也呈升高趋势, 与胃癌生长、浸润及转移明显相关。胃肿瘤中 IL-1 β 表达升高与全身炎症和总生存率降低有关[22]。大量有关药物对 CAG 大鼠模型治疗效果及作用机制的研究[23]-[27]均可发现, IL-1 β 在模型组中高表达, 经药物治疗后, 胃黏膜表现明显被改善的同时, IL-1 β 水平下降, 表明抑制 IL-1 β 的表达可能对 CAG 具有保护作用。

2.1.2. IL-1 β 对 CAG 潜在贡献

IL-1 β 是一种典型的促炎因子, 可通过诱导 COX-2、IL-6 等其他炎性因子的表达, 从而激活免疫细胞产生更多的 IL-1 β , 参与炎症反应[28]。IL-1 β 是目前发现的最强的胃酸分泌抑制剂, 过表达的 IL-1 β 可抑制胃酸分泌, 也可通过调控初级纤毛释放 GLI2 抑制胃泌素分泌[29], 促进萎缩的发生发展。越来越多的数据表明, 髓源性抑制细胞(MDSCs)可以抑制肿瘤免疫、抵抗免疫治疗、促进肿瘤血管生成和转移[30][31], IL-1 β 可通过募集并激活 MDSCs 诱导小鼠胃炎和肿瘤[32]。Sonic Hedgehog 被认为是胃腺器官发生和分化的关键因素[33], IL-1 β 通过抑制酸分泌和钙释放来抑制壁细胞 Sonic Hedgehog 基因的表达, 进而诱导胃萎缩[34]。黏膜 IL-1 β 可诱导胃黏膜微生物群的改变, 进而导致胃癌的发生[35], 研究发现[36] IL-1 β 可通过协同 Hp 感染参与胃癌的发生, 在 IL-1 β -31CC/-511TT 基因型患者中, 幽门螺杆菌相关的萎缩性胃炎比幽门螺杆菌阴性的萎缩性胃炎更为恶性[37], IL-1 β 可抑制胃酸分泌, 导致胃液 pH 上升, 而更高的胃液 pH 值, Hp 感染率更高[38]。IL-1 β 也可能通过调节 Fas 抗原表达而使细胞凋亡与增殖平衡失调[39], 对于细胞焦亡的调控也可能是其参与 CAG 发生发展的机制之一[40]。

2.1.3. pSS 存在 IL-1 β 升高

大量研究证实, pSS 中存在 IL-1 β 升高[41]-[43], IL-1 β 能够促进唾液腺细胞合成基质金属蛋白酶, 导致腺体结构的破坏; 也与淋巴细胞浸润存在正反馈, 导致炎症反应持续发展, 腺体持续破坏[44]。

2.2. 白细胞介素-6 (IL-6)

IL-6 是一种可由多种细胞产生的多功能促炎细胞因子[45], 在免疫调节、炎症反应和肿瘤发生发展中

起着至关重要的作用。在感染或损伤时, IL-6 迅速释放, 在宿主防御应激和创伤时发挥保护作用; 但 IL-6 持续分泌失调则会导致一种被称为“细胞因子风暴”的急性、严重的全身炎症[46], 并引起慢性炎症性疾病的发展。

2.2.1. IL-6 与 CAG 密切相关

研究[47]发现, IL-6 等在萎缩性胃炎形成过程中起重要的先导作用。CAG 患者胃黏膜 IL-6 可用于评估胃黏膜损伤的严重程度[48], 其表达水平与胃黏膜病变程度有关[49], 提示其可能起到促进萎缩性胃炎发展的作用。Hp 感染导致 LncRNA-LINC00659 表达上调, 通过调节 PTBP1 表达, 促进胃炎向癌症的发展, 敲低 LINC00659 可显著降低 Hp 诱导的人胃上皮细胞衰老, 同时也抑制 IL-6 和 IL-8 的分泌[50], 证实了 IL-6 与慢性胃炎“炎-癌转化”疾病进展密切相关[20]。一项有关祖国医学的研究[51]表明, 针灸治疗能显著下调 IL-6、IL-8 等炎症因子含量表达, 且 IL-6 在针刺组中的含量表达低于艾灸组, 这提示 IL-6 的异常高表达可能是 CAG 的发病原因之一, IL-6 是治疗 CAG 的关键靶点[24], 靶向抑制 IL-6 在 CAG 中的过表达或许会取得较好的治疗效果。此外, 研究[52]表明, CAG 促炎细胞因子(TNF- α 、INF- γ 、IL-6)明显升高, 且与 CAG 预后呈负相关, 其机制可能是 M1/M2 巨噬细胞极化障碍, 导致促炎/抗炎因子表达失衡, 而影响 CAG 的预后。

2.2.2. IL-6 对 CAG 可能机制

IL-6 可诱导 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞分化, 从而增强单核细胞及自然杀伤(NK)细胞的杀伤功能, 参与机体炎症反应和一系列病理生理过程。IL-6 可诱导中性粒细胞为主的炎症细胞在局部聚积, 引起粒细胞呼吸爆发, 生成活性氧, 造成组织炎症; 活化的中性粒细胞又可分泌 IL-6、IL-8、IL-1、TNF- α 等细胞因子, 构成复杂的细胞网络, 共同参与胃黏膜炎症损伤[53] [54]; 还可促进一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 产生 NO 及超氧负离子 O_2^- , 参与胃黏膜的炎症反应[47]。IL-6 也能诱导 COX-2 的高表达[55], 提高 COX-2 活性, 刺激分泌前列腺素, 加速炎症[56]。在 IL-6 参与下, 部分肿瘤坏死因子(TNF)如 TNF- α 可诱导凝血酶形成, 使上皮细胞表面由抗凝转为促凝, 导致因微血栓形成而引起的胃黏膜血液循环障碍, 从而大大削弱胃黏膜的防御修复机制[57]。IL-6/STAT3 通路诱导铁调素升高, 诱导铁凋亡和抑制铁吸收, 参与 CAG 损伤[58]。研究表明[59], IL-6 也可通过刺激 JAK-STA 3-VEGF-C 信号通路, 促进胃癌细胞的增殖、侵袭。

2.2.3. pSS 导致 IL-6 升高

大量研究表明, 在 pSS 患者的唾液、血清等均可发现高水平的 IL-6 [60] [61], 且其与患者 ESR、CRP 及 IgG 等指标相关, 与疾病活动程度密切相关[62]。

3. 总结与展望

综上所述, IL-1 β 、IL-6 可能参与 pSS 并发 CAG 的发生发展过程, 但目前尚未发现相关研究, 故需要开展临床研究证实。深入研究 IL-1 β 、IL-6 等细胞因子与 pSS 并发 CAG 的相关性及其免疫-炎症机制, 或许能发现 pSS 并发 CAG 的发生节点及治疗靶点。

参考文献

- [1] Marques-Silva, L., Areia, M., Elvas, L. and Dinis-Ribeiro, M. (2014) Prevalence of Gastric Precancerous Conditions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **26**, 378-387. <https://doi.org/10.1097/meg.000000000000065>
- [2] Du, Y., Bai, Y., Xie, P., Fang, J., Wang, X., Hou, X., et al. (2014) Chronic Gastritis in China: A National Multi-Center Survey. *BMC Gastroenterology*, **14**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-14-21>

- [3] Song, H., Ekheden, I.G., Zheng, Z., Ericsson, J., Nyrén, O. and Ye, W. (2015) Incidence of Gastric Cancer among Patients with Gastric Precancerous Lesions: Observational Cohort Study in a Low Risk Western Population. *BMJ*, **351**, h3867. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3867>
- [4] Huang, R.J., Choi, A.Y., Truong, C.D., Yeh, M.M. and Hwang, J.H. (2019) Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*, **13**, 596-603. <https://doi.org/10.5009/gnl19181>
- [5] 时永全, 樊代明. 慢性萎缩性胃炎的前世、今生与未来[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(Z1): 1-5.
- [6] 汤建平, 刘晓华, 张缪佳. 原发性干燥综合征的消化系统损害[J]. 临床医学, 1999(6): 1-2.
- [7] Parreau, S., Jacques, J., Dumonteil, S., Palat, S., Geyl, S., Gondran, G., et al. (2021) Abdominal Symptoms during Sjogren's Syndrome: A Pilot Study. *Advances in Rheumatology*, **61**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00164-w>
- [8] 朱春兰, 赵阴环, 田素礼, 等. 原发性干燥综合征胃黏膜病理特点分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(2): 88-91.
- [9] 詹丽, 高鹏, 张如敏. 老年干燥综合征的消化系统表现 30 例临床分析[J]. 兰州医学院学报, 1998(2): 69-124.
- [10] 王刚玉, 马建华. 干燥综合征的消化系统表现[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2009, 11(2): 6.
- [11] Cai, Q., Shi, P., Yuan, Y., Peng, J., Ou, X., Zhou, W., et al. (2021) Inflammation-Associated Senescence Promotes *Helicobacter pylori*-Induced Atrophic Gastritis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 857-880. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.10.015>
- [12] Apte, R.N. and Voronov, E. (2008) Is Interleukin-1 a Good or Bad 'Guy' in Tumor Immunobiology and Immunotherapy? *Immunological Reviews*, **222**, 222-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00615.x>
- [13] 王笑晗, 杨冰心, 于泳. 基于网络药理学及实验验证瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 531-539.
- [14] 朴仁女, 赵冬. 雷贝拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎的疗效及对血清胃泌素和内皮素水平的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(2): 321-325.
- [15] 乔文, 李娜, 李长顺, 等. IL-1 β 与人慢性胃炎的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(1): 47-48.
- [16] 马祥雨, 杨小杰, 李思思. 慢性萎缩性胃炎患者胃泌素、内皮素及白介素-1 β 水平分析[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(20): 3532-3534.
- [17] Drici, A.E., Moulessehou, S., Tifrit, A., Diaf, M., Turki, D.K., Bachir, M., et al. (2016) Effect of IL-1 β and IL-1RN Polymorphisms in Carcinogenesis of the Gastric Mucosa in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in Algeria. *Libyan Journal of Medicine*, **11**, Article 31576. <https://doi.org/10.3402/ljm.v11.31576>
- [18] Wang, Y., Li, Z., Tang, F., Zhang, Y., Zhou, T., Zhang, L., et al. (2016) Association of Genetic Polymorphisms of Interleukins with Gastric Cancer and Precancerous Gastric Lesions in a High-Risk Chinese Population. *Tumor Biology*, **37**, 2233-2242. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4022-x>
- [19] Zabaleta, J., Camargo, M.C., Piazzuelo, M.B., Fonthan, E., Schneider, B.G., Sicinski, L.A., et al. (2006) Association of Interleukin-1 β Gene Polymorphisms with Precancerous Gastric Lesions in African Americans and Caucasians. *The American Journal of Gastroenterology*, **101**, 163-171. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00387.x>
- [20] 于春月, 李依聪, 苏泽琦, 等. 慢痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1979-1983.
- [21] 张德志, 刘猛, 季节. 血清 IL-8 和 IL-1 β 在胃癌患者中的水平变化及临床意义[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(1): 69-71.
- [22] El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow, W., McColl, K.E.L., Bream, J.H., Young, H.A., et al. (2000) Interleukin-1 Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Cancer. *Nature*, **404**, 398-402. <https://doi.org/10.1038/35006081>
- [23] Xie, S., Zhi, Y., Shao, C. and Zeng, B. (2024) Yangyin Huowei Mixture Alleviates Chronic Atrophic Gastritis by Inhibiting the IL-10/JAK1/STAT3 Pathway. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **16**, 2296-2307. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i7.2296>
- [24] Tu, W., Hong, Y., Huang, M., Chen, M. and Gan, H. (2022) Effect of Kaempferol on Hedgehog Signaling Pathway in Rats with—Chronic Atrophic Gastritis—Based on Network Pharmacological Screening and Experimental Verification. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article 112451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112451>
- [25] 洪银洁, 涂文玲, 傅颐, 等. 加味柴芍六君汤减轻炎症反应在缺氧诱导的慢性萎缩性胃炎胃黏膜损伤中的保护作用研究[J]. 中医学报, 2022, 50(6): 27-31.
- [26] Jiang, J., Liu, D. and Liu, M. (2021) The Protective Effect of Nf- κ B Signaling Pathway Inhibitor PDTC on Mice with Chronic Atrophic Gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **56**, 1131-1139.

- <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1953130>
- [27] Zhang, J. and Wang, H. (2019) Morronside Protects against Chronic Atrophic Gastritis in Rat via Inhibiting Inflammation and Apoptosis. *American Journal of Translational Research*, **11**, 6016-6023.
 - [28] Apte, R.N. and Voronov, E. (2002) Interleukin-1—A Major Pleiotropic Cytokine in Tumor-Host Interactions. *Seminars in Cancer Biology*, **12**, 277-290. [https://doi.org/10.1016/s1044-579x\(02\)00014-7](https://doi.org/10.1016/s1044-579x(02)00014-7)
 - [29] Ding, L., Sontz, E.A., Saqui-Salces, M. and Merchant, J.L. (2021) Interleukin-1 β Suppresses Gastrin via Primary Cilia and Induces Antral Hyperplasia. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 1251-1266. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.12.008>
 - [30] Shojaei, F., Wu, X., Zhong, C., Yu, L., Liang, X., Yao, J., *et al.* (2007) Bv8 Regulates Myeloid-Cell-Dependent Tumour Angiogenesis. *Nature*, **450**, 825-831. <https://doi.org/10.1038/nature06348>
 - [31] Yang, L., Huang, J., Ren, X., Gorska, A.E., Chytil, A., Aakre, M., *et al.* (2008) Abrogation of TGF β Signaling in Mammary Carcinomas Recruits Gr-1+CD11b+ Myeloid Cells That Promote Metastasis. *Cancer Cell*, **13**, 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.004>
 - [32] Tu, S., Bhagat, G., Cui, G., Takaishi, S., Kurt-Jones, E.A., Rickman, B., *et al.* (2008) Overexpression of Interleukin-1 β Induces Gastric Inflammation and Cancer and Mobilizes Myeloid-Derived Suppressor Cells in Mice. *Cancer Cell*, **14**, 408-419. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.10.011>
 - [33] van den Brink, G.R. (2002) Sonic Hedgehog Expression Correlates with Fundic Gland Differentiation in the Adult Gastrointestinal Tract. *Gut*, **51**, 628-633. <https://doi.org/10.1136/gut.51.5.628>
 - [34] Waghray, M., Zavros, Y., Saqui-Salces, M., El-Zaatari, M., Alamelumangapuram, C.B., Todisco, A., *et al.* (2010) Interleukin-1 β Promotes Gastric Atrophy through Suppression of Sonic Hedgehog. *Gastroenterology*, **138**, 562-572.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.043>
 - [35] Kim, H., Kim, M., Jacobs, J.P. and Yang, H. (2022) Altered Gastric Microbiota and Inflammatory Cytokine Responses in Patients with *Helicobacter pylori*—Negative Gastric Cancer. *Nutrients*, **14**, Article 4981. <https://doi.org/10.3390/nu14234981>
 - [36] Hong, J., Zuo, W., Wang, A. and Lu, N. (2016) *Helicobacter pylori* Infection Synergistic with IL-1 β Gene Polymorphisms Potentially Contributes to the Carcinogenesis of Gastric Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, **13**, 298-303. <https://doi.org/10.7150/ijms.14239>
 - [37] Wang, S.Y., Shen, X.Y., Wu, C.Y., Pan, F., Shen, Y.Y., Sheng, H.H., *et al.* (2009) Analysis of Whole Genomic Expression Profiles of *Helicobacter pylori* Related Chronic Atrophic Gastritis with IL-1B-31CC/-511TT Genotypes. *Journal of Digestive Diseases*, **10**, 99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2009.00367.x>
 - [38] Sung, J., Kim, N., Lee, J., Hwang, Y., Kim, H.W., Chung, J.W., *et al.* (2018) Associations among Gastric Juice pH, Atrophic Gastritis, Intestinal Metaplasia and *Helicobacter pylori* Infection. *Gut and Liver*, **12**, 158-164. <https://doi.org/10.5009/gnl17063>
 - [39] Houghton, J., Macera-Bloch, L.S., Harrison, L., Kim, K.H. and Korah, R.M. (2000) Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 1 β Up-Regulate Gastric Mucosal Fas Antigen Expression in *Helicobacter pylori* Infection. *Infection and Immunity*, **68**, 1189-1195. <https://doi.org/10.1128/iai.68.3.1189-1195.2000>
 - [40] 周志鹏, 维韦, 丽陈, 等. 安胃汤对 CAG 大鼠 NLRP...1 β 信号轴细胞焦亡调控研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2885-2888.
 - [41] 张舒, 王贺, 牟宁, 等. 原发性干燥综合征干眼患者临床指标与泪液中 IL-1 β 、IL-6、MMP-9 的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(10): 88-92.
 - [42] 于静雅, 陈勇, 彭勇, 等. 芍药苷对原发性干燥综合征患者外周血单个核细胞分泌细胞因子 IL-1 β 、IL-6 的影响[J]. 现代实用医学, 2015, 27(8): 984-986.
 - [43] Arce-Franco, M., Dominguez-Luis, M., Pec, M.K., Martínez-Gimeno, C., Miranda, P., Alvarez de la Rosa, D., *et al.* (2017) Functional Effects of Proinflammatory Factors Present in Sjögren's Syndrome Salivary Microenvironment in an *in Vitro* Model of Human Salivary Gland. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 11897. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12282-x>
 - [44] 刘英, 姜萍, 王晓萌, 等. 原发性干燥综合征免疫细胞相关因子的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(18): 103-105.
 - [45] Nilsson, M.B., Langley, R.R. and Fidler, I.J. (2005) Interleukin-6, Secreted by Human Ovarian Carcinoma Cells, Is a Potent Proangiogenic Cytokine. *Cancer Research*, **65**, 10794-10800. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-0623>
 - [46] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2016) Immunotherapeutic Implications of IL-6 Blockade for Cytokine Storm. *Immunotherapy*, **8**, 959-970. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>
 - [47] 陶梅, 张沥, 张玲霞, 等. 实验性萎缩性胃炎大鼠细胞因子 IL-6、IL-8 的变化及意义[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(8): 673-676.

- [48] Michalkiewicz, J., Helmin-Basa, A., Grzywa, R., Czerwionka-Szaflarska, M., Szaflarska-Poplawska, A., Mierzwa, G., *et al.* (2015) Innate Immunity Components and Cytokines in Gastric Mucosa in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article 176726. <https://doi.org/10.1155/2015/176726>
- [49] 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 等. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(1): 39-43.
- [50] Zhang, J., Zhang, Z. and Shen, D. (2023) Upregulated Lncrna-LINC00659 Expression by *H. pylori* Infection Promoted the Progression of Gastritis to Cancer by Regulating PTBP1 Expression. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **67**, 510-517. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_48_23
- [51] 钟欢, 黎铭玉, 舒文娜, 等. 针刺与艾灸对慢性萎缩性胃炎大鼠环氧化酶-2 和炎症相关因子的影响差异研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2246-2250.
- [52] Zhao, C.N., Xiao, L.L. and Zhang, Y. (2023) Effects of *Helicobacter pylori* Infection on the Prognosis of Chronic Atrophic Gastritis by Inducing the Macrophage Polarization. *Gastroenterology Research*, **16**, 226-233. <https://doi.org/10.14740/gr1636>
- [53] Li, Y., He, W., Liu, T. and Zhang, Q. (2010) A New Cyclo-Oxygenase-2 Gene Variant in the Han Chinese Population Is Associated with an Increased Risk of Gastric Carcinoma. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **14**, 351-355. <https://doi.org/10.1007/bf03256392>
- [54] Bartchewsky, W., Martini, M.R., Masiero, M., Squassoni, A.C., Alvarez, M.C., Ladeira, M.S., *et al.* (2009) Effect of *Helicobacter pylori* Infection on IL-8, IL-1 β and COX-2 Expression in Patients with Chronic Gastritis and Gastric Cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **44**, 153-161. <https://doi.org/10.1080/00365520802530853>
- [55] 步丽梅, 徐敏, 汤茂春. 环氧合酶-2 与急性胰腺炎研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(18): 1919-1922.
- [56] Yamada, D., Ilyas, S.I., Razumilava, N., Bronk, S.F., Davila, J.I., Champion, M.D., *et al.* (2015) IL-33 Facilitates Oncogene-Induced Cholangiocarcinoma in Mice by an Interleukin-6-Sensitive Mechanism. *Hepatology*, **61**, 1627-1642. <https://doi.org/10.1002/hep.27687>
- [57] 苏丽清, 苏胜偶. 脂肪组织分泌功能研究进展[J]. 国外医学(老年医学分册), 2005, 26(5): 228-231.
- [58] Zhao, Y., Zhao, J., Ma, H., Han, Y., Xu, W., Wang, J., *et al.* (2023) High Hepcidin Levels Promote Abnormal Iron Metabolism and Ferroptosis in Chronic Atrophic Gastritis. *Biomedicines*, **11**, Article 2338. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092338>
- [59] 黄萍, 徐洪雨. 白细胞介素-6 在胃癌诊断、发展、治疗中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(2): 207-211.
- [60] Szodoray, P., Alex, P., Brun, J.G., Centola, M. and Jonsson, R. (2004) Circulating Cytokines in Primary Sjögren's Syndrome Determined by a Multiplex Cytokine Array System. *Scandinavian Journal of Immunology*, **59**, 592-599. <https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01432.x>
- [61] Nilsson, A., Tufvesson, E., Hesselstrand, R., Olsson, P., Wollmer, P. and Mandl, T. (2018) Increased B-Cell Activating Factor, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Induced Sputum from Primary Sjögren's Syndrome Patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **48**, 149-156. <https://doi.org/10.1080/03009742.2018.1473488>
- [62] 刘冬梅, 崔华东, 薛红霞, 等. IL-6 的测定及其与原发性干燥综合征的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2012, 20(3): 37, 39.