

國立台灣大學醫學院 臨床醫學研究所

碩士論文

The Graduate Institute of Clinical Medicine

Collage of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

兒童幽門桿菌感染的免疫基因多型性研究

The genetic polymorphisms of immunity in children with
Helicobacter pylori infection

陳思達

Szu-Ta Chen

指導教授：倪衍玄 教授

Advisor: Yen-Hsuan Ni, Ph.D.

中華民國 102 年 7 月

July 2013



國立台灣大學碩士學位論文
口試委員審定書



兒童幽門桿菌感染的免疫基因多型性研究

The genetic polymorphisms of immunity in children
with *Helicobacter pylori* infection

本論文係 陳思達 君 (P00421002) 於台灣大學臨床醫學研究
所完成之碩士學位論文，於民國 102 年 07 月 31 日承下列考
試委員審查通過口試及格，特此證明。

口試委員： _____ (簽名)

_____ (簽名)

_____ (簽名)

所 長： _____ (簽名)

誌謝



做研究真的是需要有熱誠和毅力，不然是不可能堅持到最後。能順利的完成臨床醫學研究所碩士班的課業和論文，要感謝的人很多，這絕不是我自己可以獨力完成的。首先最最要感謝的就是我的指導教授倪衍玄老師，從學生時代到住院醫師訓練，一直到就讀碩士班，倪教授一直是最景仰的學者之一，在研究的過程中，感謝老師的指導，在我迷途的時候指引我方向，花費了數不盡的精力與時間，學生感激不盡。除此之外，我也要感謝台大醫院雲林分院的長官與同事們，如果每年沒有醫院支持的院內計畫經費，是不可能做任何研究工作，更重要的是幾位幫助我很多的助理們，其中最最要感謝的是奈奈和珊珊，沒有妳們就不會有這本碩士論文。另外，我絕對不會忘記親愛的張正琪老師，我的過去、現在、未來都不會讓妳缺席的。最後還要感謝實驗室裡的所有夥伴，及所有幫助過我的學長姐、學弟妹和同學們，充實了我兩年多的研究所生涯。當然，家人總是默默的承受和支持我，感謝您們一直以來對我的關心與照顧，幫我分擔很多事，讓我能夠專注於事業、課業與研究。我將這份喜悅與您們分享！

中文摘要



研究背景: 幽門桿菌感染是胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌和胃淋巴瘤的重要影響因子，也是重要的致癌物。幽門桿菌感染主要發生在兒童時期，從雙胞胎研究文獻中發現幽門桿菌感染會受到基因影響(genetic effects)，遺傳率(Heritability)估計為0.57-0.67。研究發現幽門桿菌感染和宿主胃部的免疫反應失效有關，免疫相關基因及ABO基因多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)是否會影響兒童期幽門桿菌感染的易感性(genetic susceptibility)，目前仍不清楚。

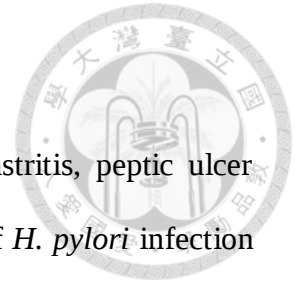
研究目的: 本研究納入10-18歲的兒童，探討比較有幽門桿菌感染和無幽門桿菌感染(對照組)兒童，免疫反應相關基因(IL-1B, IL-8, IL-10)及ABO基因的多型性，以了解兒童期幽門桿菌感染是否存在基因易感性。

研究方法: 本研究在雲林地區經由醫院、社區和學校收案，依照血清免疫試驗(serology test)有無幽門桿菌感染抗體分為2組:(1)實驗組為陽性;(2)對照組為陰性。檢驗血液生化學檢查，以及利用real-time PCR genotyping assay檢測5個基因的SNPs IL-1B-31 (rs1143627)、IL-1B-511 (rs16944)、IL-8-251 (rs4073)、IL-10-1082 (rs1800896)及ABO (rs505922)，比較實驗組與對照組之間的差異。

研究結果: 全部共644位兒童納入本研究，平均年齡為14.0歲，整體幽門桿菌血清陽性率為10.7%。幽門桿菌陽性兒童的年齡較高($P = 0.0195$)且血液中鐵(ferrum)較低($P = 0.005$)，但ferritin沒有顯著差異。多變數分析後，在陽性兒童中，發現IL-1B-31(rs1143627)基因的T allele比率顯著比對照組低($OR = 0.846$, 95% CI = 0.012 - 0.067, $P = 0.014$)，而在ABO (rs505922)基因的T allele比率顯著比對照組高($OR = 6.128$, 95% CI = 2.381 - 15.769, $P < 0.001$)，而其他幾個基因的SNPs IL-1B-511、IL-8-251及IL-10-1082則在兩組間沒有差異。

結論: 雲林地區青少年兒童幽門桿菌感染血清陽性率為10.7%，陽性兒童血液中鐵濃度較低。帶有ABO (rs505922)基因的T allele的兒童具有幽門桿菌感染的易感性(susceptibility)，而帶有IL-1B-31(rs1143627) T allele的兒童，則較不具幽門桿菌感染的易感性(susceptibility)。

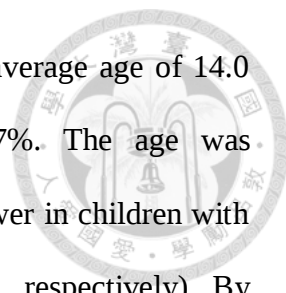
英文摘要



Background: *H. pylori* is a major pathogen of chronic antral gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer, and gastric B-cell lymphoma. Acquisition of *H. pylori* infection predominantly occurs during childhood period. Twin studies revealed that the genetic effects might influence the *H. pylori* infection, with an estimated heritability of 0.57 to 0.67. The success of *H. pylori* infection is related with the failure of host immune responses. However, the association between host immune gene single nucleotide polymorphisms (SNP) and the susceptibility of *H. pylori* infection is not well understood.

Study aim: We aim to study the genetic polymorphisms of immune response genes (IL-1B, IL-8, and IL-10) and ABO gene between 10 to 18 year-old children with or without *H. pylori* infection and to understand the genetic susceptibility in childhood *H. pylori* infection .

Materials and methods: Subjects in this study were enrolled from schools, community, or the NTU hospital YunLin branch in YunLin county. Children with major systemic disorders or psychological disorders will be excluded. Based on the serology test result of anti- *H. pylori* IgG, children were divided into 2 groups: (1) study group with positive infection; (2) control group with negative infection. Biochemistry tests were recorded. The genetic polymorphisms of 5 SNPs of IL-1B-31 (rs1143627), IL-1B-511 (rs16944), IL-8-251 (rs4073), IL-10-1082 (rs1800896), and ABO gene (rs505922) were examined by a real-time PCR genotyping assay. The results were compared between 2 groups.



Results: A total 644 children were enrolled in this study with an average age of 14.0 years. The overall seroprevalence rate of *H. pylori* was 10.7%. The age was significantly higher and the serum ferrum level was significantly lower in children with positive infection than negative infection ($P = 0.0195$ and 0.005 , respectively). By multivariate analysis, the T allele frequency of IL-1B-31 SNP (rs1143627) was significantly lower in seropositive children than control group (OR = 0.846, 95% CI = 0.012 - 0.067, $P = 0.014$). The T allele frequency of ABO SNP (rs505922) was significantly higher in seropositive children (OR = 6.128, 95% CI = 2.381 - 15.769, $P < 0.001$).

Conclusions: The seroprevalence rate of *H. pylori* infection was estimated 10.7% in adolescence in Yunlin county. Children with T allele of ABO SNP (rs505922) might be susceptible to *H. pylori* infection, and those with T allele of IL-1B-31 SNP (rs1143627) might be resistant to *H. pylori* infection.

目 錄



口試委員會審定書.....	1
誌謝.....	2
中文摘要.....	3
英文摘要.....	4
目錄.....	6
表目錄.....	8
圖目錄.....	9
第一章 前 言	
1.1 幽門桿菌感染的重要性	10
1.2 幽門桿菌感染的盛行率與發生率	10
1.3 幽門桿菌感染的危險因子與傳染途徑	12
1.4 幽門桿菌感染相關的免疫反應.....	12
1.5 幽門桿菌感染與宿主基因有關.....	16
第二章 研究方法與材料	
2.1 研究設計、收案與分組	17
2.2 檢測幽門桿菌感染	17
2.3 白血球 DNA 萃取	17
2.4 檢測宿主基因多型性(polymorphisms)	17
2.5 臨床特性和症狀.....	18
2.6 統計分析	18
第三章 研究結果	
3.1 整體受試者特徵及幽門桿菌抗體陽性盛行率.....	19
3.2 比較實驗組與對照組兒童的特徵及生化檢驗.....	19
3.3 比較實驗組與對照組兒童的基因多型性	20
3.4 實驗組與對照組兒童基因多型性的多變項分析統計	20
第四章 討論	
4.1 宿主基因多型性與兒童幽門螺旋桿菌感染風險有關	21

4.2 ABO rs505922 基因多型性為何影響幽門螺旋桿菌感染風險.....	21
4.3 台灣兒童幽門螺旋桿菌感染血清陽性率	22
4.4 幽門螺旋桿菌感染與肥胖的關係.....	22
4.5 幽門螺旋桿菌感染與 IL-1 基因多型性的關係.....	22
第五章 結論與展望.....	24
第六章 參考文獻.....	25
第七章 表.....	30
第八章 圖.....	34
第九章 附錄.....	39
附錄一、.....	39

表 目 錄

表一、研究收案兒童基本資料及血液生化檢驗資料。.....	30
表二、幽門桿菌血清陽性兒童與血清陰性兒童之比較。.....	31
表三、幽門桿菌血清陽性兒童和陰性兒童之 Interleukins 和 ABO 基因多型 性。.....	32
表四、幽門桿菌血清陽性兒童和陰性兒童基因多型性之多變數分析(multivariate analysis)。.....	33

圖 目 錄

圖一、IL-1 β -511 等位基因 RT-PCR 分佈圖。.....	34
圖二、IL-1 β -31 等位基因 RT-PCR 分佈圖。.....	35
圖三、IL-8 -251 等位基因 RT-PCR 分佈圖。.....	36
圖四、IL-10 -1082 等位基因 RT-PCR 分佈圖。.....	37
圖五、ABO gene 等位基因 RT-PCR 分佈圖。.....	38



第一章 前言

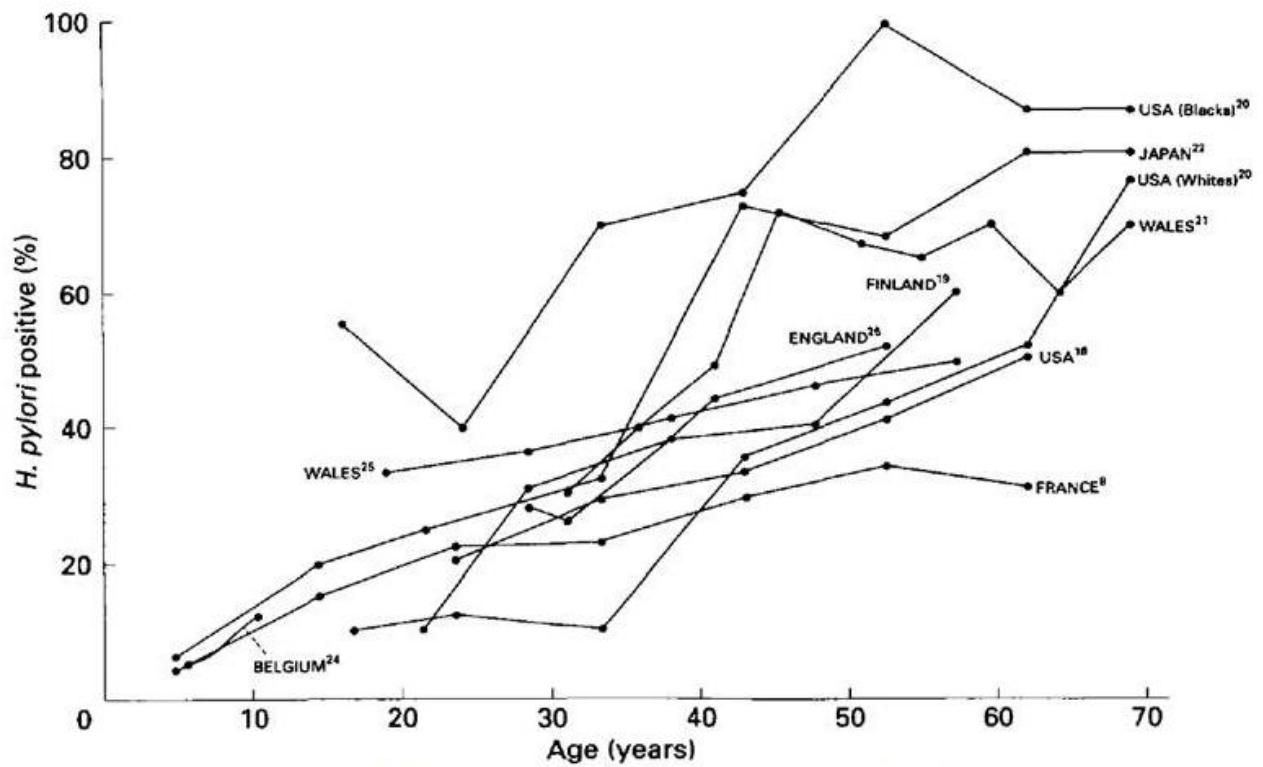


1.1 幽門桿菌感染的重要性

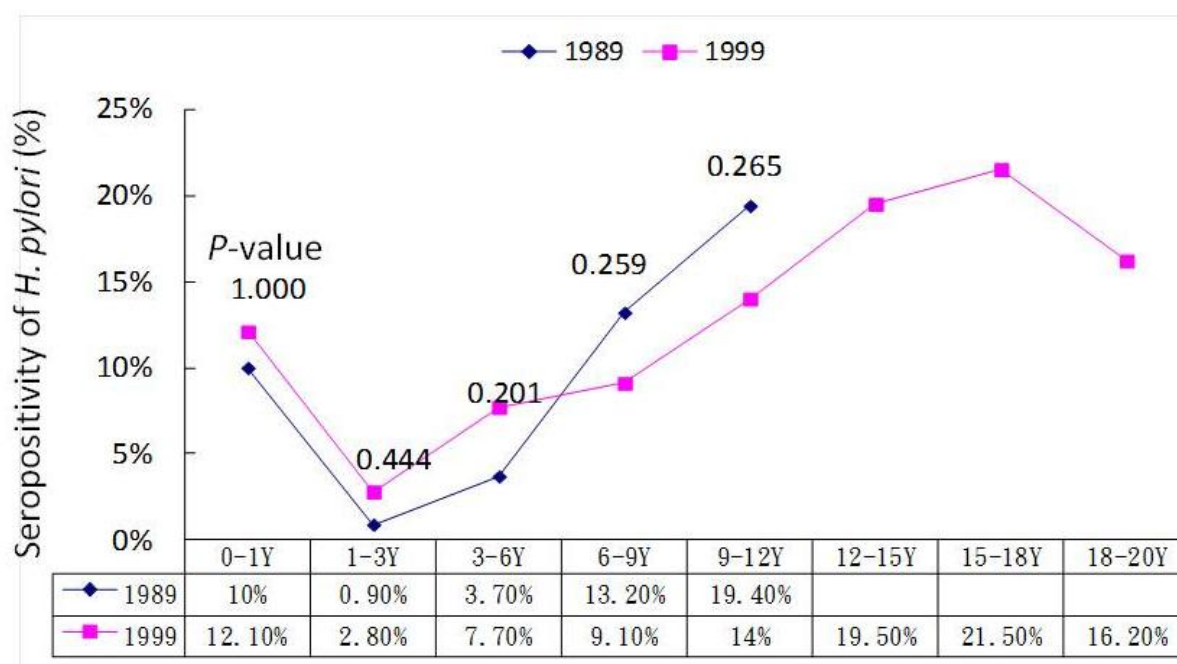
幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)是世界上最廣泛的慢性感染的細菌之一，據估計全世界約有一半的人口都有幽門桿菌感染，幽門桿菌感染會引發慢性胃竇炎、消化性潰瘍、胃癌及胃B細胞惡性淋巴瘤，是主要的致病病原菌。¹⁻³若幽門桿菌感染後沒有經過適當的抗生素治療，此感染將會持續終生。許多研究指出，預防或消滅幽門螺旋桿菌的感染可減少罹患胃竇炎，消化性潰瘍，防止潰瘍復發，並可能預防胃癌發生。⁴⁻⁶

1.2 幽門桿菌感染的盛行率與發生率

研究指出幽門螺旋桿菌感染主要發生在兒童時期，而其盛行率在全世界的主要國家皆隨著年齡增加而盛行率上升(附圖一)。幽門螺旋桿菌感染在社經發展程度低或高的國家皆會發生，然而，世界各地兒童的幽門螺旋桿菌感染的血清陽性率有所不同。在開發中國家相較於已開發國家，其幽門螺旋桿菌感染的感染率及發生率皆較高。在已開發國家中，因為幽門螺旋桿菌感染的盛行率較低，亦會影響其感染的發生率也較低。研究指出，當一個國家的經濟社會環境由開發中國家進步至已開發國家，各年齡層的幽門螺旋桿菌感染盛行率也會逐漸下降。^{7,8}幽門螺旋桿菌感染發生主要在兒童時期，且5歲以前發生率較高，到青少年時期後發生率逐漸減少。^{9,10} 在台灣過去的研究中發現，1999年臺北地區兒童的幽門桿菌感染盛行率平均為14.8%，並且沒有性別上差異。¹¹ 若以年齡層區分，1-3歲兒童幽門桿菌感染盛行率最低，僅2.8%。3歲後盛行率逐漸上升，每年的新發生感染率為1.25%(附圖二)。然而，關於幽門螺旋桿菌感染性的危險因素仍不清楚。



【附圖一】 世界各國幽門桿菌感染盛行率隨著年齡上升而增加。(Adapted from Pounder RE, Ng D. Aliment Pharmacol Ther. 1995; S2:33-9.)



【附圖二】 台北地區兒童幽門桿菌感染盛行率調查縱貫性研究。調查顯示，間隔10年前後台北地區兒童的幽門桿菌感染盛行率沒有顯著上差異。(Adapted from Lee IH, Ni YH et al. Pediatr Int. 2004;46:311.)

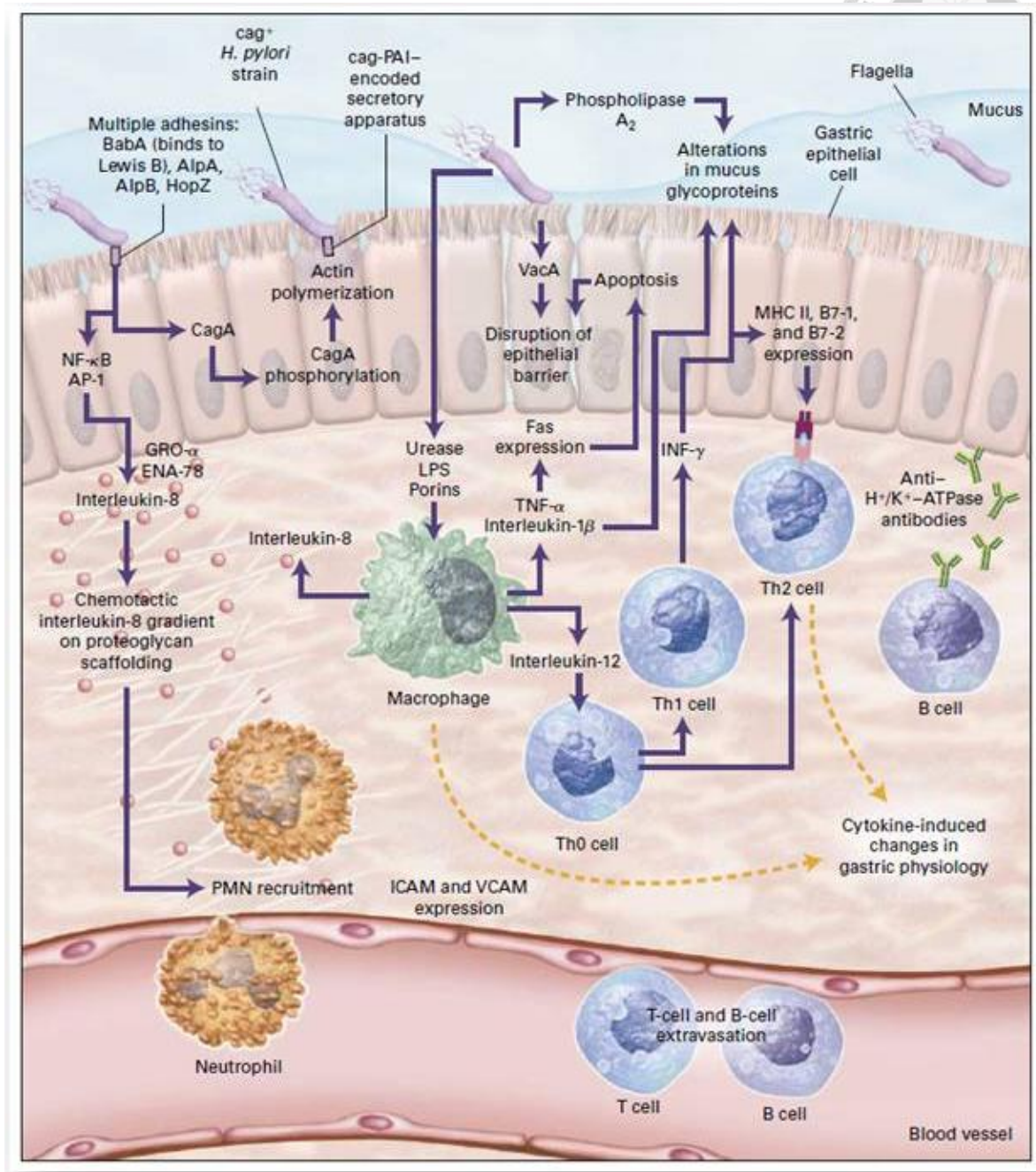
1.3 幽門桿菌感染的危險因子與傳染途徑

幽門桿菌感染的危險因子探討主要分為三方面：幽門桿菌的接觸(exposure to bacteria)、宿主因素(host factors)、以及細菌因素(bacterial factors)。其中宿主暴露於幽門螺旋桿菌環境是感染的必要因素，而宿主因素和細菌因素則會影響感染的機率。家庭內傳染是目前已知兒童幽門桿菌感染的主要方式，家庭中已感染成員、家庭規模較大和居住較擁擠都會提高兒童感染的風險。家庭成員中，母親、兄弟姐妹及父親依序為兒童最主要的感染原。^{13,14} 研究報告指出家中具有已感染的母親相較於已感染的父親而言，兒童被感染的風險更高，相對風險機率(odds ratio)為13.0倍，其次為手足間有已感染的患者也會增加感染的風險。⁹ 從以上所描述於家庭中成員間的高傳染率，代表家庭內的親密接觸對幽門桿菌傳染的重要性。

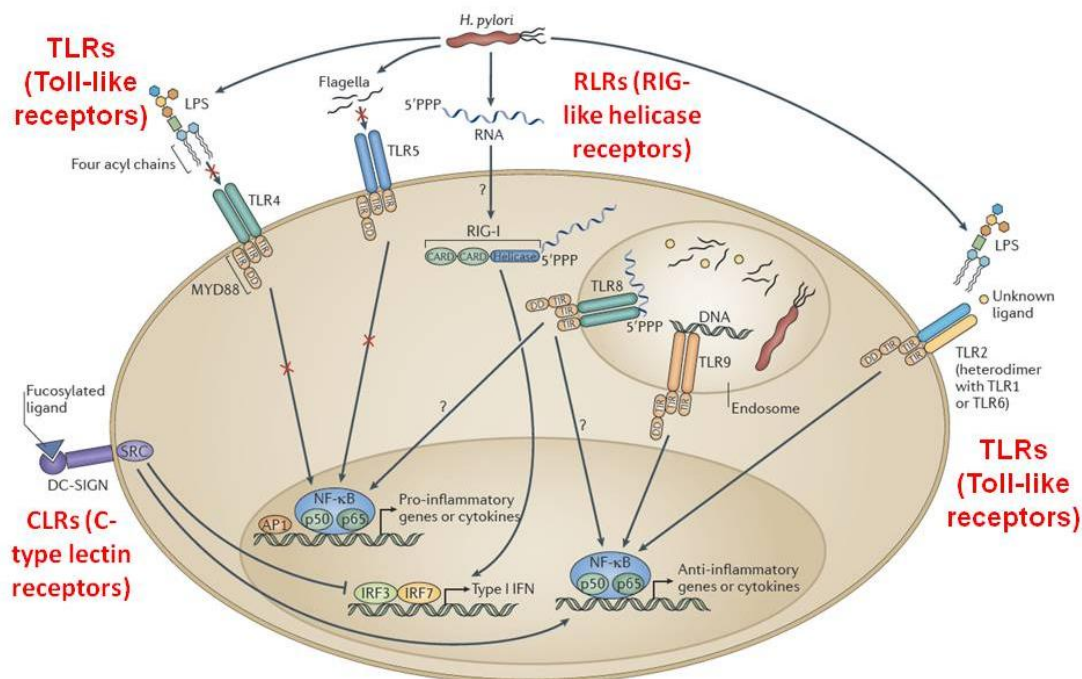
1.4 幽門桿菌感染相關的免疫反應

宿主的免疫反應失效是幽門桿菌感染及傳播相當重要的原因。¹⁵ 目前已經有相當多的機制及假說探討幽門桿菌感染引發宿主的免疫反應，較早期的研究顯示宿

主的免疫反應包括上皮細胞及巨噬細胞的凋亡，樹突細胞功能失常，VacA抑制T細胞功能，或抑制了調節型T細胞的反應(附圖三)。當幽門桿菌進入人體後，巨噬細胞是第一道防線，接著會伴隨樹突細胞，一起又發適應性免疫，例如釋放IL-12刺激Th1細胞活化。¹⁶ 巨噬細胞同時也參與了發炎反應，釋放發炎因子如IL-1, TNF- 及IL-6 活化TLR4、MAP kinase 及 NF- B 訊息傳遞路徑。¹⁷ 在Toll-like receptors (TLRs) 活化之後，樹突細胞會產生IL-12或 IL-10 去誘發Th1或Th2 regulatory T cells (Treg)活化。¹⁸ 近來研究指出，幽門桿菌感染引起的免疫反應依據接受器不同可以分為4大類：(1) Toll-like receptors, TLRs; (2) C-type lectin receptors, CLRs; (3) RIG-like helicase receptors, RLRs; (4) NOR-like receptors, NRLs(附圖四)。其中NLRs路徑與樹突細胞相關，會分泌IL-23，促使IL-17 producing T cells (Th17)的增生活化，影響幽門桿菌感染宿主細胞。¹⁹ 幽門桿菌感染引發相當複雜的先天性(innate)及適應性(adaptive)免疫反應，這些免疫反應機制可以影響感染的機會。

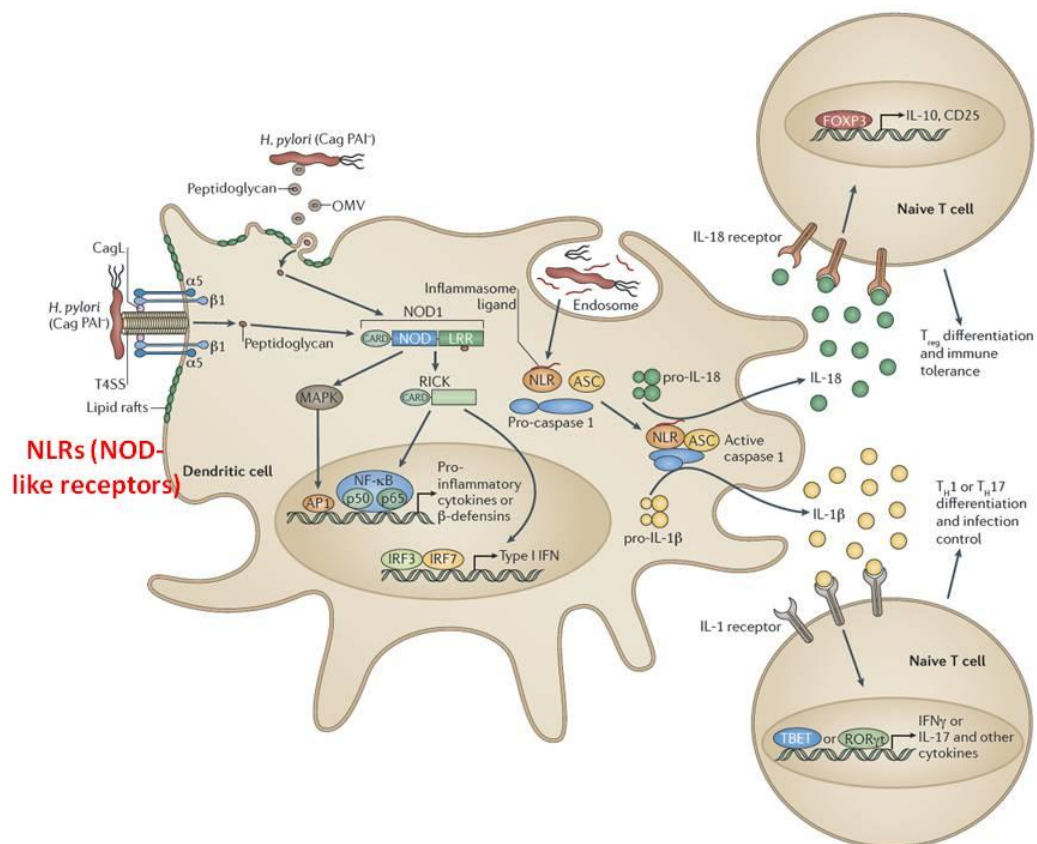


【附圖三】幽門桿菌感染相關的宿主免疫反應示意圖。(Adapted from Suerbaum S., et al. N Engl J Med. 2002;347:1175.)



(A)

(B)



【附圖四】 幽門桿菌感染相關的宿主免疫辨識途徑。(Adapted from Salama NR, et al. Nat Rev Microbiol. 2013 Jun;11(6):385-99.)

1.5 幽門桿菌感染與宿主基因有關

在早期的研究中即有學者發現幽門桿菌感染具有宿主基因效應(host genetic effects)，且宿主的基因型可能和幽門桿菌感染的風險有相關。在雙胞胎的研究中發現，同卵雙胞胎相較於異卵雙胞胎，同時具有幽門桿菌感染的比率較高，同樣地，同卵雙胞胎不論一起撫養長大或者分開撫養長大，兩者同時具有幽門桿菌感染的比率一致，顯示幽門桿菌感染在同卵雙胞胎中較一致，具有宿主基因效應，研究推估幽門桿菌感染的遺傳性(heritability)介於0.57至0.67。²⁰ 近來研究證實罹患幽門桿菌病患中，發炎反應的細胞激素的基因多型性是重要因素。幽門桿菌病患中，IL-1 β , IL-1RA, TNF- α , IL-8, 及 IL-10的基因多型性和罹患胃癌具有高度相關性。²¹⁻²⁵ 此外，也有報導指出IL-8及NOD1的基因多型性和幽門桿菌誘發的十二指腸潰瘍及胃炎具有相關性。²⁶

宿主的免疫系統及相關免疫反應或許在幽門桿菌感染扮演重要角色，而ABO血型中的抗原亦能影響幽門桿菌黏附在胃黏膜的能力，進而影響幽門桿菌感染能力。^{27,28} 一些研究指出白血球抗原的等位基因和IL-1的受體的基因多型性與幽門桿菌的感染能力相關。^{29,30} 另一篇日本的研究利用全基因體關聯性研究分析(genome-wide association study, GWAS) 幽門桿菌感染的十二指腸潰瘍患者，指出基因體中有兩個基因位點與幽門桿菌感染引起十二指腸潰瘍的感受性有相關，分別是PSCA的rs2294008基因的C等位基因與ABO的rs505922基因，皆與幽門桿菌感染引起十二指腸潰瘍有高度相關性(OR: 1.84, $P = 3.92 \times 10^{-33}$; OR: 1.23, $P = 1.78 \times 10^{-4}$)。然而這些發炎相關基因或免疫反應基因與孩童感染幽門桿菌之間的相關性目前還不清楚。

在本研究中，我們假設這些基因遺傳變異與兒童感染幽門桿菌的易感性(susceptibility)有相關。我們將在雲林縣中調查青少年兒童感染幽門桿菌的情況，探討免疫反應基因之多型性(polymorphisms)與幽門桿菌感染的易感性是否有關。

第二章 研究方法與材料



2.1 研究設計、收案與分組

本研究接受台大醫院雲林分院院內研究計畫 (NTUHYL100N018 及 NTUHYL101X003) 經費補助，研究計畫書經過台大醫院倫理委員會(案件編號: 201012010RC及201205055RIB) 審查通過同意執行，本研究主要在學校、社區及醫院間進行收案，年齡介於10至15歲的兒童，經由法定代理人同意並簽屬同意書後收案。本研究排除條件為: (1) 具有重大疾病; (2) 具有先天遺傳疾病; (3) 具有重大精神疾病; (4) 曾接受腹部手術者。收案後會接受簡單的幽門桿菌感染相關症狀問卷，並依據血液中幽門桿菌抗體(IgG)分為兩組，陽性為實驗組，陰性為對照組。因本試驗在探討幽門桿菌感染與宿主基因的關係，同一家庭中兄弟姊妹會有相似的基因背景，故在本試驗中同一家庭兄弟姊妹只會隨機取一人，其餘將被排除。

2.2 檢測幽門桿菌感染

本研究採用酵素免疫分析法(ELISA)檢測血液中幽門桿菌抗體(IgG)，此檢驗試劑的敏感度可達94%，特異性可達97%，³² 為普遍使用於臨床及研究用途之檢驗方式。若臨床上有明顯症狀的兒童，也會安排尿素呼氣測試、糞便幽門桿菌抗原檢測、甚至接受胃鏡檢查並同時做尿素快速試驗或病理切片檢查，上述檢查若有任一陽性，也將規為試驗組。

2.3 白血球DNA萃取

所有受試者將會用於抽取白血球的基因體DNA，本研究使用商品化之周邊血球DNA抽取套組 (PUREGENE® DNA Purification Kit, Gentra systems, Minneapolis, MN)，依照產品操作手冊進行DNA萃取，萃取完成之DNA會冰存於-80度冰箱中等待後續實驗之用。

2.4 檢測宿主基因多型性(polymorphisms)

根據先前的研究，IL-1、IL-8、IL-10的基因多型性和幽門桿菌所誘發的疾病有相關性(例如胃炎，十二指腸潰瘍及胃癌)，近來在全基因組關聯研究支持ABO基因多型性與幽門桿菌的十二指腸潰瘍具有高度相關性。本研究採用即時定量聚合

酶鏈鎖反應(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)方法分析基因多型性。基因多型性分析選用的引子依照Applied Biosystems所發布之商品化引子設計，詳列序列如附圖五。PCR的螢光訊號將藉由ABI 7900 HT fast real-time PCR system (Applied Biosystems)探測，無法確認之訊號採用直接定序方式確認。

Genetic polymorphisms	Real-time PCR genotyping sequence
IL-1 β -511 C/T (rs16944)	TACCTTGGGTGCTGTTCTCTGCCTC[G/A]GGAGCTCTCTGTCAATTGCAGGAGC
IL-1 β -31 C/T (rs1143627)	CCAGTTTCTCCCTCGCTGTTTTAT[G/A]GCTTTCAAAGCAGAAGTAGGAGGC
IL-8 -251 A/T (rs4073)	TTATCTAGAAATAAAAAAGCATACA[A/T]TTGATAATTCACCAAATTGTGGAGC
IL-10 -1082 A/G (rs1800896)	TCCTCTTACCTATCCCTACTTCCCC[T/C]TCCCAAAGAAGCCTTAGTAGTGTTG
ABO C/T (rs505922)	TCAAGATGTATCCAGCTGTACCTTT[C/T]ATGTGCGGTTTATTGTATACATCCG

【附圖五】 宿主基因多型性分析選用引子序列。

2.5 臨床特性和症狀

本研究受試者將會接受關於臨床症狀的問卷調查，內容包含過去疾病史、腸胃道症狀、腹痛的特徵描述，例如：疼痛程度、發生時間、發生部位、是否胸口灼熱等等，也會詢問過去是否有缺鐵性貧血的症狀。實驗組及對照組的相關臨床特性和症狀將會互相比較，並參考基因多型性結果綜和分析。

2.6 統計分析

單變數分析使用Fisher exact test或Pearson χ^2 test來比較類別變數，而平均數及中位數是使用rank-sum test來作分析比較。分析等位基因頻率確認是否符合Hardy–Weinberg equilibrium，而根據Bonferroni correction， P value <0.017的變數被認為有顯著的差異。所有的分析都是雙尾，兩邊皆屬於 P value of 0.05才具有顯著型差異。統計分析皆使用STATA分析軟體(v. 12; STATA Inc, College Station, Texas)。

第三章 研究結果



3.1 整體受試者特徵及幽門桿菌抗體陽性盛行率

本研究中總共有644名雲林縣青少年兒童參與，平均年齡為 14.0 ± 2.0 歲，其中291名(45.2%)是男性(表1)。以台灣兒童肥胖標準定義下的身體質量指數(body mass index)作指標(附圖六)，此研究644名兒童中，平均身體質量指數為 20.8 ± 4.0 ，而9.6%的兒童身體質量指數大於過重標準(overweight)，13.4%的兒童身體質量指數超過肥胖標準(obesity)。在所有兒童中，檢測血液中幽門螺旋桿菌抗體陽性者占69名，代表幽門桿菌抗體陽性盛行率為10.7%。本研究同時檢測受試者體內鐵濃度(Ferrum)、鐵蛋白濃度(Ferritin)及總鐵結合能力(total iron binding capacity, TIBC)分別為 $103.8 \pm 45.3(\text{ug/dL})$ 、 $84.1 \pm 60.4(\text{ng/dL})$ 、及 $399.9 \pm 118.1(\text{ug/dL})$ 。其中又以鐵蛋白濃度的變異度最大。

年齡	男性BMI			女性BMI		
	過輕	過重	肥胖	過輕	過重	肥胖
10	15.4	20.3	22.9	15.2	20.1	22.3
11	15.8	21.0	23.5	15.8	20.9	23.1
12	16.4	21.5	24.2	16.4	21.6	23.9
13	17.0	22.2	24.8	17.0	22.2	24.6
14	17.6	22.7	25.2	17.6	22.7	25.1
15	18.2	23.1	25.5	18.0	22.7	25.3
16	18.6	23.4	25.6	18.2	22.7	25.3
17	19.0	23.6	25.6	18.3	22.7	25.3

【附圖六】 台灣兒童肥胖標準。(摘錄自衛生署網站)

3.2 比較實驗組與對照組兒童的特徵及生化檢驗

依據血液中幽門桿菌抗體檢測結果分為實驗組和對照組，其中實驗組有69位兒童，對照組有575位兒童，分別比較兩組兒童的基本特徵和生化檢驗數據(表2)。結果發現，幽門螺旋桿菌抗體陽性的實驗組兒童平均年齡較對照組年齡高，有統計上顯著差異($P = 0.0195$)。陽性實驗組兒童血清中的含鐵量則顯著較低，有統計學上差異($P = 0.0059$)。然而兩組兒童之間的鐵蛋白和總鐵結合力並無差異，

關於肥胖比率在兩組間亦無顯著差異。



3.3 比較實驗組與對照組兒童的基因多型性

針對實驗組中69位兒童進行基因多型性檢測，其中有10位實驗組兒童被排除，5個樣本由於DNA品質不好因此不採納，此外，當家庭成員中有多位孩童感染幽門桿菌時，僅選擇一位孩童做為樣本，因此有5位為同一家庭中兄弟姊妹樣本被排除。對照組部分隨機選取84位兒童進行基因多型性檢測，分別測試白細胞介素 IL-1B-31 (rs1143627)，IL-1B-511 (rs16944)，IL-8-251 (rs4073)，IL-10-1082 (rs1800896)，ABO基因 (rs505922) 等五個位點。這五個基因多型性位點分布皆符合Hardy-Weinberg equilibrium。ABO及白細胞介素的基因多型性分布和比較表示於表三。在單變相分析(Univariate analysis)中顯示，在幽門桿菌陽性孩童中ABO rs505922的TT等位基因比率顯著高於CC等位基因(O.R. = 2.248, 95% C.I. = 1.076 - 4.704, $P = 0.019$)；在幽門桿菌陽性孩童中ABO rs505922的T等位基因也顯著高於C等位基因(O.R. = 1.805, 95% C.I. = 1.045 - 3.149, $P = 0.025$)。而在IL-1B-31(rs1143627)的基因多型性中，幽門桿菌陽性孩童的T等位基因顯著低於陰性孩童(O.R. = 0.495, 95% C.I. = 0.209 - 1.225, $P = 0.077$)。在IL-8-251 (rs4073)的基因多型性中，幽門桿菌陽性孩童的T等位基因顯著高於陰性孩童(O.R. = 2.740, 95% C.I. = 0.889 - 10.057, $P = 0.055$)。

3.4 實驗組與對照組兒童基因多型性的多變項分析統計

將五種基因多型性一起進行多變量分析(表四)。結果顯示IL-1B-31 (rs1143627)基因多型性中，T等位基因在幽門桿菌陽性孩童顯著低於對照組(OR = 0.846, 95% CI = 0.012 - 0.067, $P = 0.014$)，代表IL-1B-31 (rs1143627)基因的T等位基因使宿主較不具幽門桿菌感染的易感性(susceptibility)。而ABO (rs505922) 中T等位基因在幽門桿菌陽性孩童則顯著高於對照組(OR=6.128，95%CI=2.381 - 15.769， $P<0.001$)，顯示ABO (rs505922)基因會影響宿主對於的幽門桿菌感染的易感性(susceptibility)。其餘基因多型性皆無顯著差異。

第四章 討論



4.1 宿主基因多型性與兒童幽門螺旋桿菌感染風險有關

從細菌的毒力、宿主、環境因子的相互作用可能會導致影響胃幽門螺旋桿菌的感染性。從雙胞胎的研究線索中顯示出胃幽門螺旋桿菌感染同卵雙胞胎相較於異卵雙胞胎有較高的一致性，指出基因因子在胃幽門螺旋桿菌感染中獲得的影響。估計胃幽門螺旋桿菌感染的遺傳大約是0.57到0.67。^{35,36} 在這篇研究中，我們展示出ABO 基因 rs505922基因多型性中TT基因型是主要和小孩中胃幽門螺旋桿菌感染增加的風險有關(O.R. 2.248, 95% C.I. 1.076 - 4.704, P = 0.019)。但是，IL-1B、IL-8、IL-10 基因多型性和感染胃幽門螺旋桿菌的感染性無關。先前，在研究中已經顯示出岩藻糖化的Lewis B 血型抗原在大部分O血型的人中扮演的功能是胃幽門螺旋桿菌附著的接受者。ABO 血型可能會影響到感染胃幽門螺旋桿菌的感染性。在成人的研究中，有感染胃幽門螺旋桿菌的人和沒有感染的人的HLA基因型是不同的，且在胃幽門螺旋桿菌感染的病人中有感染十二指腸潰瘍的人和沒有感染的人也是不同的。³⁷ HLA 基因型可能跟感染胃幽門螺旋桿菌的感染性和後續結果的不同風險有關。³⁸ 此外，很多的基因的多型性，就像是TNF-A-1031、IL-1A-889、IL-1B-31、IL-8-251和IL-10-819 基因多型性已經被報告出胃幽門螺旋桿菌感染的獲得有著不同的感染性。^{39,40,41} 矛盾的結果是關於IL-1B-511 基因多型性和胃幽門螺旋桿菌感染的風險已經被報出是在不同的少數種群。⁴² 在小孩中，研究有關於基因的基因多型性和胃幽門螺旋桿菌感染的是缺少的。Zhong XM 展示出在小孩中HLA DQB1*03032可能有助於抵抗感染胃幽門螺旋桿菌。³⁷ 在這個研究中，我們首先描述ABO之基因多型性 rs505922基因型可能和小孩感染胃幽門螺旋桿菌的風險增加有關。

4.2 ABO rs505922 基因多型性為何影響幽門螺旋桿菌感染風險

一些研究顯示，胃幽門螺旋桿菌外膜上的血型抗原b結合附著(Bab A)和表現在胃黏膜上的Lewis B (Leb)抗原有關⁴³，而胃幽門螺旋桿菌傾向和胃黏膜上的H、Leb抗原結合也解釋了O型的人有較高的風險得到胃炎和胃癌⁴⁴，且先前的研究也顯示O型的人比A型的人更容易罹患十二指腸球部潰瘍。⁴⁵ 最近全基因組關聯研究(GWAS)證實O血型的基因編碼(ABO 基因 rs505922)上的一個易受影響的基因位

點和十二指腸球部潰瘍有關($OR = 1.32$; $P = 1.15 \times 10^{-10}$)。⁴⁶ 因此，ABO血型的基因型可以當作胃幽門螺旋桿菌相關的胃炎、胃癌和十二指腸球部潰瘍的指標。之前研究也指出有胃幽門螺旋桿菌感染的兒童也都以O型為主。⁴⁷ 我們的結果提出ABO 基因 rs505922基因多型性可能和胃幽門螺旋桿菌的感染有關。

4.3 台灣兒童幽門螺旋桿菌感染血清陽性率

關於胃幽門螺旋桿菌感染兒童的血清陽性率，在不同國家是有差異的。⁴⁸ 胃幽門螺旋桿菌感染的獲得率似乎是開發中國家比已開發國家快速。胃幽門螺旋桿菌感染的血清陽性率在兒童中，會隨著年齡的增長而上升，並在成年後達到相對穩定的狀態。台灣以往的研究證實，胃幽門螺旋桿菌的年齡特異性血清陽性率，在兒童中的比率，年齡1-5歲是1.3%，年齡6-10歲是7.7%，11-14歲是11.5%。⁴⁷ 在台灣的另一個調查顯示，在兒童年齡9-12歲血清陽性率是14.0%至19.4%，與兒童年齡在12-15歲血清陽性率是19.5%。1989年和1999年在台灣的研究中發現，胃幽門螺旋桿菌的血清陽性率在不同年齡層之間是很穩定的。¹¹ 本研究中，雲林地區平均年齡為14.0歲的兒童，其血清陽性盛行率為10.7%。

4.4 幽門螺旋桿菌感染與肥胖的關係

感染胃幽門螺旋桿菌和肥胖之間的關聯仍有待爭議，研究顯示肥胖的人口普遍性感染胃幽門螺旋桿菌的機率較一般體重人口高。⁴⁹ 另一方面，感染胃幽門螺旋桿菌和未感染的病人有易於患有肥胖和新陳代謝症候群的高風險⁵⁰，最近研究建議感染胃幽門螺旋桿菌可能影響日常食慾相關的腸胃賀爾蒙(gastric hormones)，例如ghrelin和leptin。⁵¹ 然而，在一篇2005年控制組研究中指出肥胖性疾病和胃幽門螺旋桿菌呈反比關係(inverse relation)。在兒童人口中，沒有決定性的結果關於肥胖和胃幽門螺旋桿菌，在我們的研究中，血清陽性(seropositivity)和血清陰性(seronegativity)在過胖兒童和肥胖比率顯示沒有不一樣。

4.5 幽門螺旋感染與 IL-1 基因多型性的關係

在本研究當中顯示，孩童的TT基因表型中，IL-1B 基因的rs505922多型性顯著地與胃幽門螺旋桿菌的感染有相關性(O.R. 0.846, 95% C.I. 0.012 0.607, $P = 0.014$)。在中國南方，孩童的基因若帶有IL-1B-511TT/-31CC 可能對於一系列胃黏膜組織的

改變有較高的致病風險。⁴⁸ 在中國，韓國與土耳其觀察發現IL-1B的基因多型性與胃幽門螺旋桿菌的感染有密切相關性。⁴⁹⁻⁵¹ 近年的研究中更證實宿主的免疫反應對於胃幽門螺旋桿菌的感染及其重要，並且發現IL-1族群相當重要扮演一個重要的因子影響不同臨床的結果。結果顯示病人若帶有IL-1B -31C對偶基因會增加胃幽門螺旋桿菌感染的風險但並未有顯著地差異。⁵²

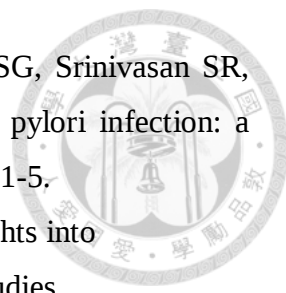
第五章 結論與展望

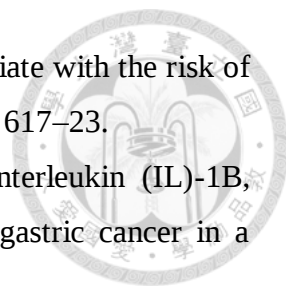
本篇研究發現在雲林地區的平均12歲到14歲孩童中血清反應呈現陽性比例有10.7%，在胃幽門螺旋桿菌感染血清陽性孩童中，ABO rs505922基因上TT對偶基因，其基因多型性顯著地較對照組兒童高(O.R. = 2.248, 95% C.I. = 1.076 - 4.704, $P = 0.019$)，顯示此基因對於幽門螺旋桿菌感染存在易感性。相反地，IL-1B-31(rs1143627)基因的T等位基因在幽門螺旋桿菌感染血清陽性孩童中比率顯著較低，顯示此基因多型性對於幽門桿菌感染有保護效果，較不具基因易感性。體重過重或肥胖的孩童對於胃幽門螺旋桿菌血清反應呈陽性或陰性並未有顯著地影響。

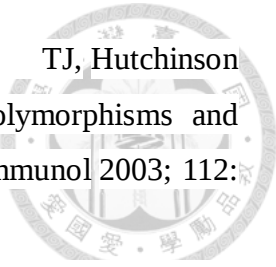
第六章 參考文獻

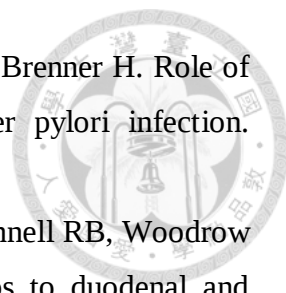


1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273–5.
2. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 834–5.
3. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834–5.
4. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53:12-20.
5. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
6. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-94.
7. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 33-9.
8. Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13: 1-6.
9. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 182-9.
10. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168:219-21.
11. Lee IH, Ni YH, Chang MH. Stable seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children during 1989-1999 in Taipei, Taiwan. *Pediatr Int.* 2004; 46: 311-4.
12. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355:358-62.
13. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr.* 2005; 146: S21-6.

- 
14. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 359: 931-5.
 15. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133: 288-308.
 16. Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, Garofalo R, Graham DY, El-Zaatari F, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun* 1997; 65: 4229-35.
 17. Pathak SK, Basu S, Bhattacharyya A, Pathak S, Banerjee A, Basu J, et al. TLR4-dependent NF-kappaB activation and mitogen- and stress-activated protein kinase 1-triggered phosphorylation events are central to *Helicobacter pylori* peptidyl prolyl cis-, trans-isomerase (HP0175)-mediated induction of IL-6 release from macrophages. *J Immunol* 2006; 177: 7950-58.
 18. Guiney DG, Hasegawa P, Cole SP. *Helicobacter pylori* preferentially induces interleukin 12 (IL-12) rather than IL-6 or IL-10 in human dendritic cells. *Infect Immun* 2003; 71: 4163-66.
 19. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-32.
 20. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982-6.
 21. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
 22. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823-9.
 23. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-71.

- 
24. Wu MS, Wu CY, Chen CJ, et al. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese Chinese. *Int J Cancer* 2003; 104: 617–23.
 25. Lu W, Pan K, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor α and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2005; 26: 631–6.
 26. Hofner P, Gyulai Z, Kiss ZF, Tiszai A, Tiszlavicz L, Tóth G, et al. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis. *Helicobacter* 2007; 12: 124–31.
 27. Bore'n T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262: 1892-5.
 28. Ilver D, Arnqvist A, Ögren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-7.
 29. Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I, Held M, Nyre'n O, Engstrand L, et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2001; 61: 2684-9.
 30. Hartland S, Newton JL, Griffin SM, Donaldson PT. A functional polymorphism in the interleukin-1 receptor-1 gene is associated with increased risk of *Helicobacter pylori* infection but not with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1545-50.
 31. Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tajima K, Kamatani N, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 430-4, S1-2.
 32. Khanna B, Cutler A, Israel NR, Perry M, Lastovica A, Fields PI, Gold BD. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Infect Dis* 1998; 178: 460.
 33. Saeki H, Tsunemi Y, Asano N, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Kakinuma T, Fujita H, Kagami S, Tamaki K. Analysis of GM-CSF gene polymorphisms (3606T/C and 3928C/T) in Japanese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 278-80.

- 
34. Rafatpanah H, Bennett E, Pravica V, McCoy MJ, David TJ, Hutchinson IV, Arkwright PD. Association between novel GM-CSF gene polymorphisms and the frequency and severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 593-8.
 35. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY: *Helicobacter pylori* infection: Genetic and environmental influences. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982–986.
 36. Hoda M. Malaty, MD, PhD; David Y. Graham, MD; Inger Isaksson, BA; et al. Are Genetic Influences on Peptic Ulcer Dependent or Independent of Genetic Influences for *Helicobacter pylori* Infection? *Arch Intern Med* 2000; 160: 105-109.
 37. Zhong XM, Xu CD, Xi RP, Chen SN, Xu LD and Fan LA. Human leukocyte antigen-DQB1 allele polymorphism in children with *Helicobacter pylori* infection. *World J Pediatr* 2006; 2: 109-112.
 38. Azuma T, Konishi J, Ito Y, Hirai M, Tanaka Y, Ito S, Kato T, Kohli Y. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: S151–S154
 39. Tseng FC, Brown EE, Maiese EM, Yeager M, Welch R, Gold BD, Owens M, Cranston B, Hanchard B, El-Omar E and Hisada M. Polymorphisms in cytokine genes and risk of *Helicobacter pylori* infection among Jamaican children. *Helicobacter* 2006; 11:425-30.
 40. Hamajima N, Matsuo K, Saito T. et al. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 383–9.
 41. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, et al. High anti-*Helicobacter pylori* antibody seropositivity associated with the combination of IL-8 –251TT and IL-10 –819TT genotypes. *Helicobacter* 2003; 8: 105–10
 42. Hamajima N, Shibata A, Katsuda N, Matsuo K, Ito H, Saito T, Tajima K, Tominaga S. Subjects with TNF-A-857TT and -1031TT genotypes showed the highest *Helicobacter pylori* seropositive rate compared with those with other genotypes. *Gastric Cancer*. 2003; 6: 230–6.
 43. Martins LC, de Oliveira Corvelo TC, Oti HT, et al. ABH and Lewis antigen distributions in blood, saliva and gastric mucosa and H pylori infection in gastric ulcer patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1120-4.

- 
44. Rothenbacher D, Weyermann M, Bode G, Kulaksiz M, Stahl B, Brenner H. Role of Lewis A and Lewis B blood group antigens in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004; 9: 324-9.
 45. Clarke CA, Cowan WK, Edwards JW, Howel-Evans AW, Mcconnell RB, Woodrow JC, Sheppard PM. The relationship of the ABO blood groups to duodenal and gastric ulceration. *Br Med J*. 1955; 10: 643–6.
 46. Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tajima K, Kamatani N, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012; 44:430-4, S1-2.
 47. Wu TC, Chen LK, Hwang SJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in school-aged Chinese in Taipei City and relationship between ABO blood groups. *World J Gastroenterol*. 2003; 9:1752-5
 48. Li J, Wang F, Zhou Q, Ou Z, Jia H, Deng X, He Y, Wu X. IL-1 polymorphisms in children with peptic symptoms in South China. *Helicobacter* 2011; 16: 246-51
 49. Feng Y, Zhang J, Dai L, Zhang J, Wang P, Zang J, Li Y, Wang K. Inflammatory cytokine gene polymorphisms in gastric cancer cases' and controls' family members from Chinese areas at high cancer prevalence. *Cancer Lett* 2008; 270: 250-9.
 50. Chang YW, Oh HC, Jang JY, Hwangbo Y, Lee JW, Lee HJ, Joo KR, Dong SH, Kim SS, Kim HJ, Kim BH, Chang R. IL-1 β and IL-8, matrix metalloproteinase 3, and pepsinogen secretion before and after *H. pylori* eradication in gastroduodenal phenotypes. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1184-93.
 51. Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Goksel S, Dirican A, Kocazeybek B. Role of host interleukin 1 β gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in clinical outcomes in *Helicobacter pylori*-positive Turkish patients with dyspepsia. *J Gastroenterol* 2008; 43: 705-10.
 52. Hellmig S, Titz A, Steinel S, Ott S, Fölsch UR, Hampe J, Schreiber S. Influence of IL-1 gene cluster polymorphisms on the development of *H. pylori* associated gastric ulcer. *Immunol Lett* 2005; 100:107-12.

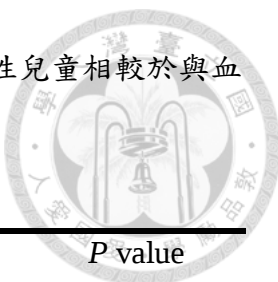
第七章 表

表一、 研究收案兒童基本資料及血液生化檢驗資料。



	All cases (N = 644)
Sex, male (%)	291 (45.2)
Age (y)	14.0 ± 2.0
Body weight (kg)	53.0 ± 12.9
Body height (cm)	159.0 ± 9.2
Body mass index	20.8 ± 4.0
Overweight, n (%)	41 (9.6)
Obesity, n (%)	57 (13.4)
H. pylori seropositivity	69 (10.7)
Ferrum (ug/dL)	103.8 ± 45.3
Albumin (g/dL)	4.9 ± 0.4
Ferritin (ng/dL)	84.1 ± 60.4
TIBC (ug/dL)	399.9 ± 118.1

表二、幽門桿菌血清陽性兒童與血清陰性兒童之比較。血清陽性兒童相較於與血清陰性兒童之年齡較大，血中鐵濃度較低，統計上有顯著差異。



	Positive H. pylori (n = 69)	Negative H. pylori (n = 575)	<i>P</i> value
Sex, male (%)	27 (39.1)	264 (45.9)	0.285
Age (y)	14.4 ± 1.7	14.0 ± 2.1	0.0195
Body weight (kg)	51.6 ± 10.3	53.1 ± 13.1	0.6738
Body height (cm)	158.2 ± 9.7	159.1 ± 9.2	0.7441
Body mass index	20.6 ± 3.4	20.8 ± 4.0	0.8632
Overweight, n (%)	5 (7.2)	66 (11.5)	0.284
Obesity, n (%)	6 (8.2)	51 (8.9)	0.871
Albumin (g/dL)	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	0.7153
Ferrum (ug/dL)	80.6 ± 41.7	104.8 ± 45.7	0.0059
Ferritin (ng/dL)	81.7 ± 60.9	84.3 ± 60.4	0.3443
TIBC (ug/dL)	403.8 ± 120.0	399.4 ± 117.9	0.7333

表三、幽門桿菌血清陽性兒童和陰性兒童之 Interleukins 和 ABO 基因多型性。在單變數分析下，幽門桿菌血清陽性兒童較高比率帶有 ABO 基因 rs505922 中的 T allele，統計上有顯著差異。



Locus	allele	Positive H. pylori (N = 59)	Negative H. pylori (N = 84)	O.R.	95% C.I.	P-value
IL-1 β -511 C/T (rs4073)	C allele	60 (50.9%)	76 (45.2%)	1.000		
	T allele	58 (49.2%)	92 (54.8%)	0.803	0.487-1.325	0.363
IL-1 β -31 C/T (rs1143627)	CC	18 (30.5%)	16 (19.1%)	1.000		
	T carrier	41 (69.5%)	68 (80.9%)	0.495	0.209-1.170	0.077
	C allele	60 (50.8%)	71 (42.3%)	1.00		
	T allele	58 (49.2%)	97 (57.7%)	0.743	0.450-1.225	0.217
IL-8 -251 A/T (rs4073)	AA	5 (8.5%)	17 (20.2%)	1.000		
	T carrier	54 (91.5%)	67 (79.8%)	2.740	0.889-10.057	0.055
	A allele	50 (42.4%)	70 (41.7%)	1.000		
	T allele	68 (57.6%)	98 (58.3%)	1.045	0.632-1.731	0.856
IL-10 -1082 A/G (rs1800896)	A allele	64 (54.2%)	79 (47.0%)	1.000		
	G allele	54 (45.8%)	89 (53.0%)	0.749	0.454-1.234	0.2297
ABO gene C/T (rs505922)	C carrier	27 (45.8%)	55 (65.5%)	1.000		
	TT	32 (54.2%)	29 (34.5%)	2.248	1.076-4.704	0.019
	C allele	30 (25.4%)	64 (38.1%)	1.000		
	T allele	88 (74.6%)	104 (61.9%)	1.805	1.045-3.149	0.025

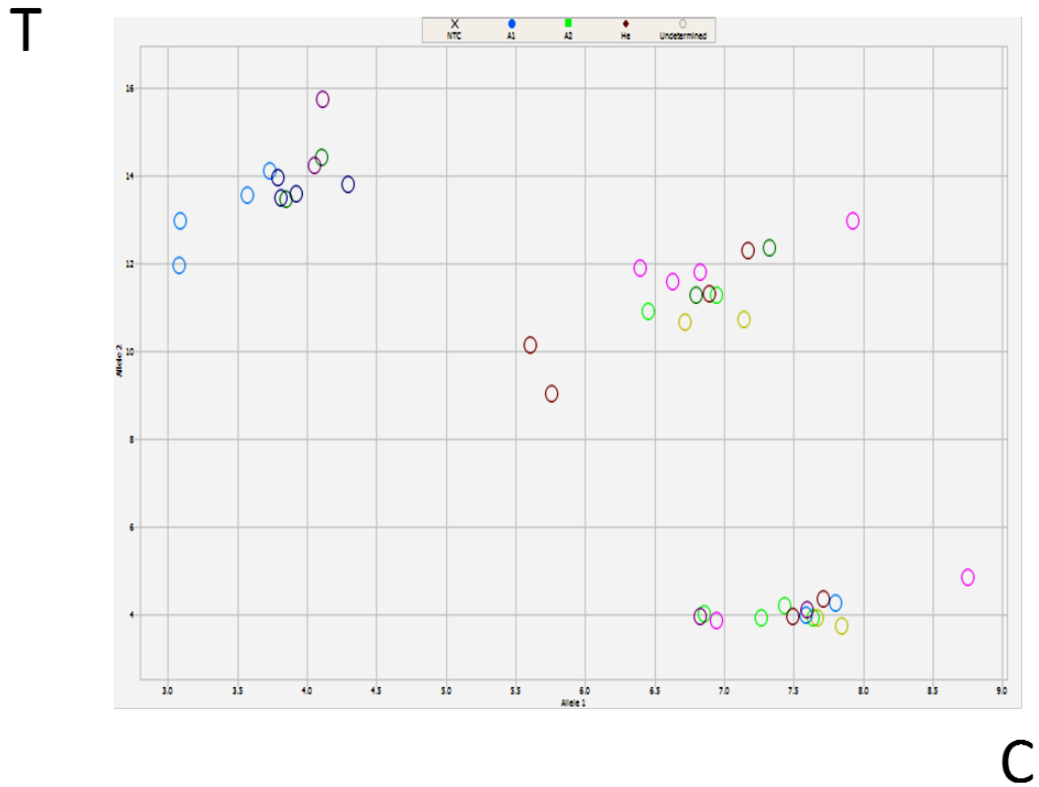
表四、幽門桿菌血清陽性兒童和陰性兒童基因多型性之多變數分析(multivariate analysis)。幽門桿菌血清陽性兒童帶有 ABO 基因 rs505922 中的 T allele 之比率較高，而陰性兒童帶有 IL-1 β -31 基因 rs1143627 中的 T allele 之比率較高，統計上有顯著差異。

Locus	allele	Positive H. pylori (N = 59)	Negative H. pylori (N = 84)	O.R.	95% C.I.	P-value
IL-1 β -511 C/T (rs4073)	C allele	60 (50.9%)	76 (45.2%)	1.000		
	T allele	58 (49.2%)	92 (54.8%)	4.167	0.540-32.165	0.171
IL-1 β -31 C/T (rs1143627)	C allele	60 (50.8%)	71 (42.3%)	1.000		
	T allele	58 (49.2%)	97 (57.7%)	0.846	0.012-0.607	0.014
IL-8 -251 A/T (rs4073)	A allele	50 (42.4%)	70 (41.7%)	1.000		
	T allele	68 (57.6%)	98 (58.3%)	1.640	0.396-6.800	0.495
IL-10 -1082 A/G (rs1800896)	A allele	64 (54.2%)	79 (47.0%)	1.000		
	G allele	54 (45.8%)	89 (53.0%)	0.364	0.082-1.605	0.182
ABO gene C/T (rs505922)	C allele	30 (25.4%)	64 (38.1%)	1.000		
	T allele	88 (74.6%)	104 (61.9%)	6.128	2.381-15.769	<0.001



第八章 圖

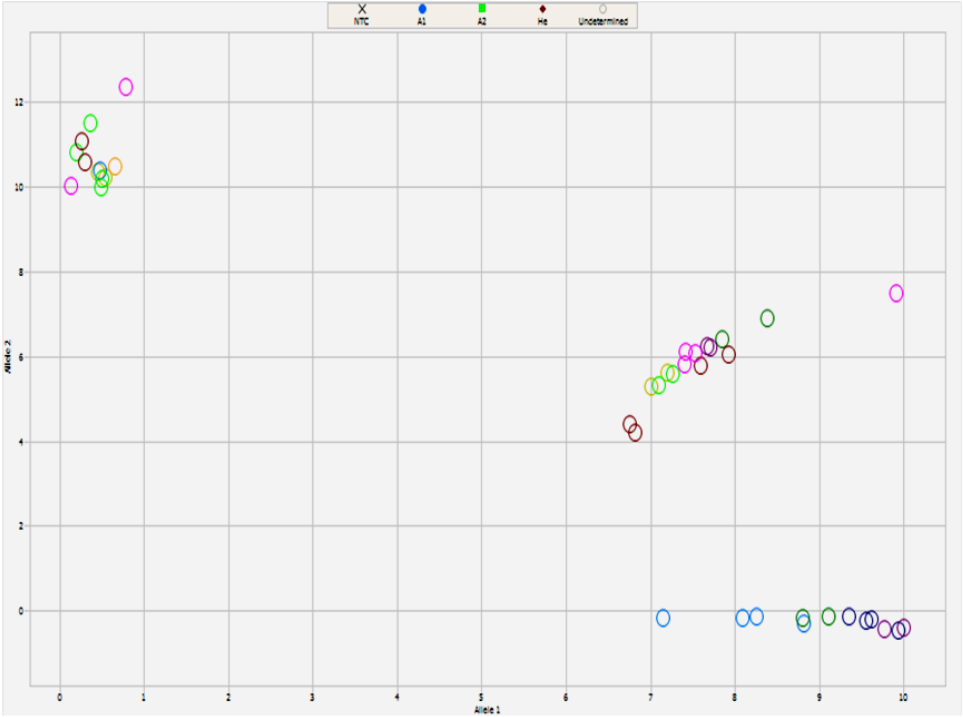
圖一、IL-1 β -511 等位基因 RT-PCR 分佈圖。



圖二、IL-1 β -31 等位基因 RT-PCR 分佈圖。



T

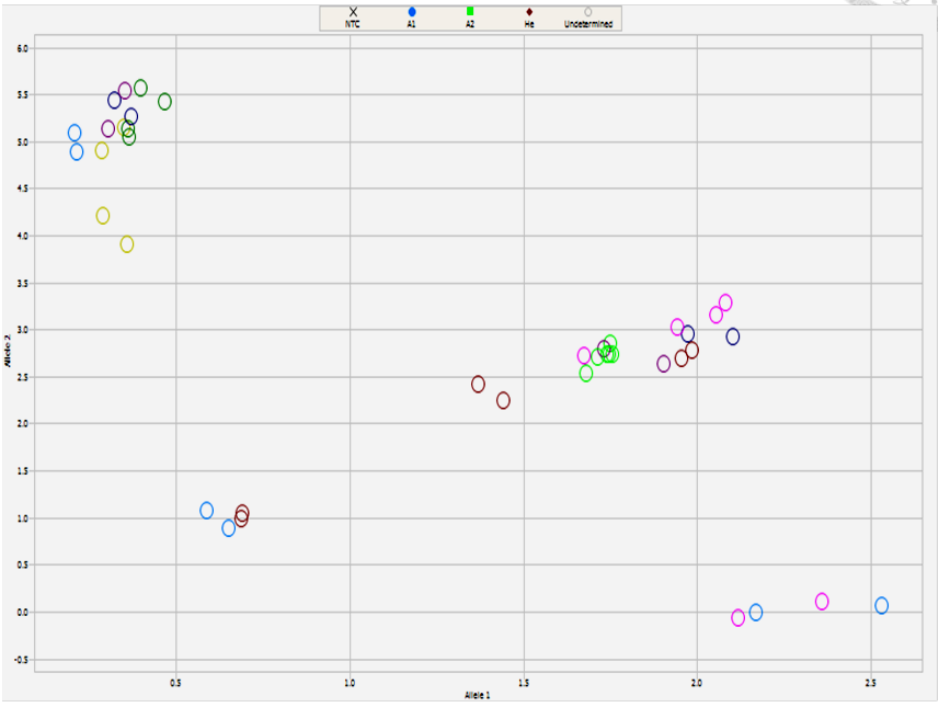


C

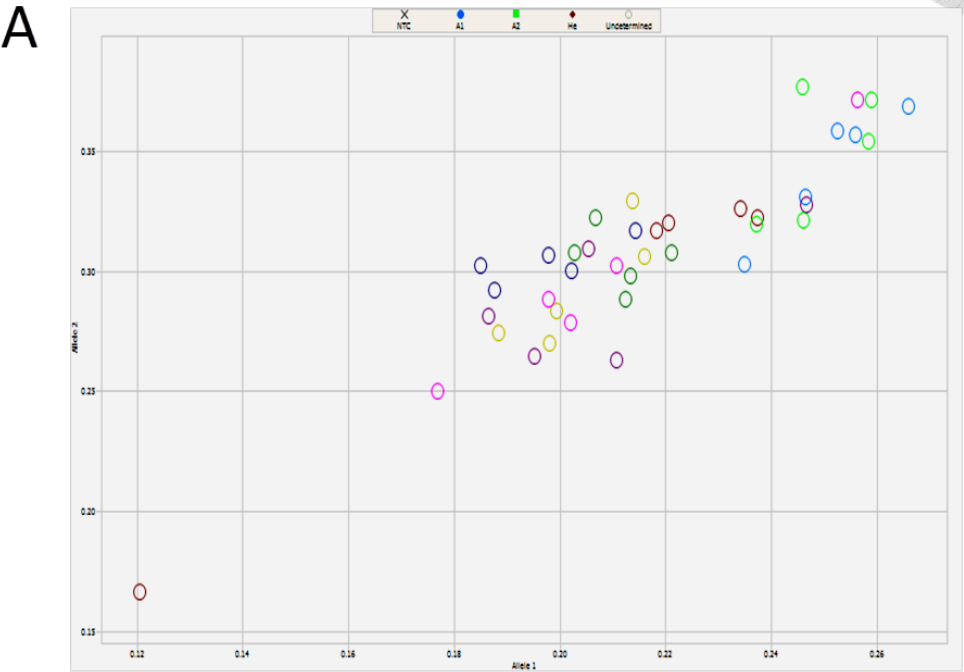
圖三、IL-8 -251 等位基因 RT-PCR 分佈圖。



T



圖四、IL-10 -1082 等位基因 RT-PCR 分佈圖。

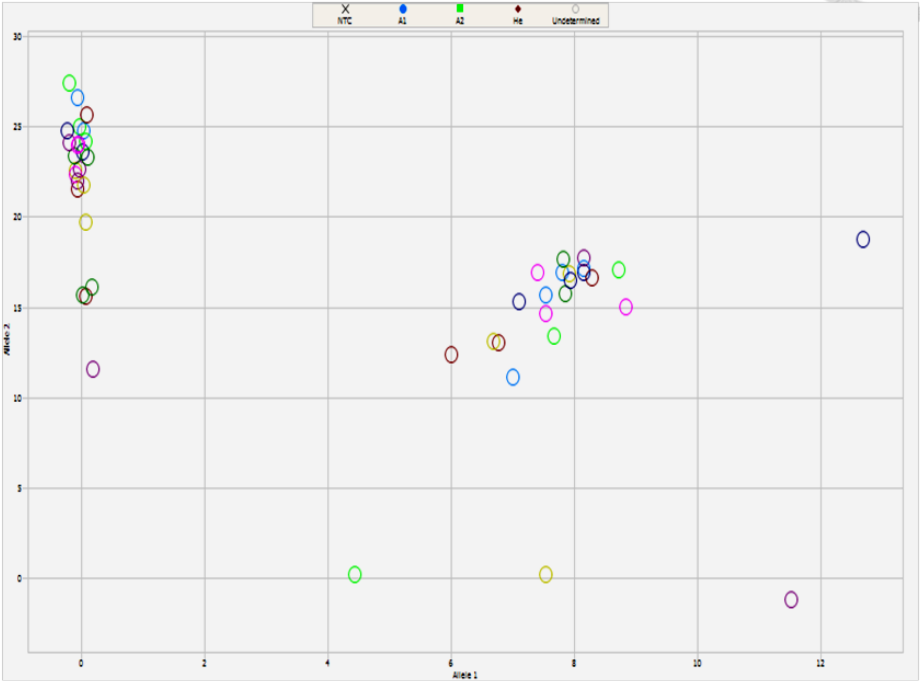


G

圖五、ABO gene 等位基因 RT-PCR 分佈圖。



T



C

第九章 附錄

附錄一、倫理委員會同意書。



發文方式：郵寄

檔 號：

保存年限：

國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

64041

雲林縣斗六市雲林路2段579號

地址：10002台北市中山南路7號

承辦人：林景雅

電話：02-2312-3456分機63594

傳真：02-2395-1950

電子信箱：ntuhrec@ntuh.gov.tw

受文者：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院小兒部陳思達醫師

發文日期：中華民國101年9月10日

發文字號：校附醫倫字第1013703830號

類別：普通件

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：如文

主旨：有關 台端所主持之「兒童幽門桿菌感染的基因多型性研究」
(案件編號：201205055RIB)純學術臨床試驗計畫案，通過
本院B研究倫理委員會第32次會議審查，符合研究倫理規範，
惟應依說明辦理。隨函檢附「臨床試驗許可書」乙份，請
查照。

說明：

- 一、依據本院101年7月20日B研究倫理委員會第32次會議決議辦理，請自行上網查詢會議紀錄：(網址：<http://www.ntuh.gov.tw/RECO>)。
- 二、本臨床試驗核准之有效期限為1年，計畫主持人應於到期前3個月至6週向本會提出持續審查報告，本案需經持續審查，方可繼續執行。
- 三、本臨床試驗計畫若需變更、暫停執行、中途終止或結束時，主持人應向本會提出審查申請。
- 四、依據國際醫學雜誌編輯委員會(The International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)之投稿規定，臨床試驗研究計畫投稿者，需於招募第一位受試者參與試驗前，將通過研究倫理委員會審核之臨床試驗計畫資料登錄於臨床試驗公開網站，完成登錄作業後，國際醫學雜誌編輯委員會(ICMJE)才會接受研究結果之發表。WHO對臨床試驗



研究計畫之定義為任何對受試者或特定族群進行一個或多個與健康有關的介入措施(如藥物、外科處置、器材、行為治療、飲食介入及照護過程改變)以評估對健康的效益之計畫，非屬上述臨床試驗計畫，請計畫主持人自行決定是否登錄。

五、本院已向美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH) ClinicalTrials. gov 網站- Protocol Registration System (PRS [https:// register. clinicaltrials.gov/](https://register.clinicaltrials.gov/))申請本院專用帳號，供本院計畫主持人(PI)登錄所主持之臨床試驗研究計畫，登入網頁之帳號及密碼如下列：

(一)Organization：NTaiwanUH

(二)User Name：NTUH

(三>Password：NTUH99

六、計畫主持人及研究團隊應遵循之相關研究倫理規範，請參閱研究倫理委員會網頁<http://www.ntuh.gov.tw/RECO>，並遵照執行；臨床試驗執行期間，請確實依據「人體研究法」、「人體生物資料庫管理條例」、「研究用人體檢體採集與使用注意事項」之相關規定辦理；並請計畫主持醫師保存所有文件備查。

七、隨函另檢附「嚴重不良事件及非預期問題通報須知」及「臨床研究重要訊息通知單」，請依計畫需要辦理相關事宜。

正本：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院小兒部陳思達醫師

副本：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院臨床醫學倫理委員會、本院研究倫理委員會(均含許可書附件)

院長 陳明豐

國立台灣大學醫學院附設醫院B研究倫理委員會

Research Ethics Committee B

National Taiwan University Hospital

7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan 100, R.O.C

Phone: 2312-3456 Fax: 23951956

臨床試驗/研究許可書

許可日期：2012年9月7日

倫委會案號：201205055RIB

計畫名稱：兒童幽門桿菌感染的基因多型性研究

部門/計畫主持人：國立台灣大學醫學院附設醫院雲林分院小兒部陳思達醫師

計畫文件版本日期：【計畫書：2012/05/15、中文摘要：2012/05/15、同意書：2012/8/22、同意書(兒童版)：2012/8/22、兒童慢性腹痛問卷：20101115、兒童慢性腹痛問卷(注音版)：2012/8/29】

上述計畫業經2012年7月20日本院B研究倫理委員會第32次會議審查同意，符合研究倫理規範。本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。

本臨床試驗/研究許可書之有效期限為1年(自2012年9月7日起至2013年9月6日止)，計畫主持人須依國內相關法令及本院規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少6週前提出持續審查申請表，本案需經持續審查，方可繼續執行。

主任委員

何弘能

Clinical Trial/Research Approval
National Taiwan University Hospital

Date of approval: Sep 7, 2012

NTUH-REC No.: 201205055RIB

Title of protocol: The genetic polymorphisms of immunity in children with Helicobacter pylori infection.

Department/ Principle Investigator: National Taiwan University Hospital Yun-Lin Branch, Department of Pediatrics Dr. Szu-Ta Chen

Version date of documents: 【Protocol: 2012/05/15; Chinese abstract: 2012/05/15; ICF: 2012/8/22;

ICF(children): 2012/8/22; 兒童慢性腹痛問卷：20101115、兒童慢性腹痛問卷(注音版)：2012/8/29】

The protocol has been approved by the 32nd meeting of Research Ethics Committee B of the National Taiwan University Hospital on July 20, 2012. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

The duration of this approval is one year (from Sep 7, 2012 to Sep 6, 2013). The investigator is required to report Serious Adverse Events and Unanticipated Problems in accordance with the governmental laws and regulations and NTUH requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.

Hong-Nerng Ho, M.D.
Chairman
Research Ethics Committee B

檔 號：
保存年限：

國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

地址：10002台北市中山南路7號
承辦人：林景雅
電話：02-2312-3456分機63594
傳真：02-2395-1950
電子信箱：ntuhrec@ntuh.gov.tw

受文者：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲
林分院小兒部陳思達醫師

發文日期：中華民國99年12月17日

發文字號：校附醫倫字第0993704987號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：如文（3704987A00_ATTCH1.PDF，共1個電子檔案）

主旨：有關 台端所主持之「兒童慢性腹痛與幽門桿菌之盛行率
/The Prevalence of Chronic Abdominal Pain and Helicobacter
Pylori Infection in Children」（本院案號：201012010RC）
純學術臨床試驗案，符合簡易審查條件及研究倫理規範，
通過本院研究倫理委員會審查，同意核備，並提C研究倫
理委員會第12次會議報備追認，請 查照。

說明：

- 一、本臨床試驗核准之有效期限為1年，計畫主持人應於到期
前的1個月提出持續審查申請表，本案需經持續審查，方
可繼續執行。
- 二、本臨床試驗計畫若需變更、暫停執行、中途終止或結束時
，主持人應向本會提出審查申請。
- 三、本會同意之臨床試驗計畫書、受試者說明及同意書等其他
相關資料之版本日期如下：
(一)臨床試驗計畫書：201004022。
(二)受試者說明及同意書：20101115。
(三)受試者說明及同意書(家屬版)：20101115。
(四)受試者說明及同意書(兒童版)：20101115。
(五)兒童慢性腹痛問卷：20101115。



四、臨床試驗執行期間，請確實依據「人體研究倫理政策指引」、「研究用人體檢體採集與使用注意事項」之相關規定辦理；並請計畫主持醫師保存所有文件備查。

五、依據國際醫學雜誌編輯委員會(The International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)之投稿規定，臨床試驗研究計畫投稿者，需於招募第一位受試者參與試驗前，將通過研究倫理委員會審核之臨床試驗計畫資料登錄於臨床試驗公開網站，完成登錄作業後，國際醫學雜誌編輯委員會(ICMJE)才會接受研究結果之發表。WHO對臨床試驗研究計畫之定義為任何對受試者或特定族群進行一個或多個與健康有關的介入措施(如藥物、外科處置、器材、行為治療、飲食介入及照護過程改變)以評估對健康的效益之計畫，非屬上述臨床試驗計畫，請計畫主持人自行決定是否登錄。

六、本院已向美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH) ClinicalTrials.gov網站-Protocol Registration System (PRS <https://register.clinicaltrials.gov/>)申請本院專用帳號，供本院計畫主持人(PI)登錄所主持之臨床試驗研究計畫，登入網頁之帳號及密碼如下列：

(一)Organization：NTaiwanUH

(二)User Name：NTUH

(三>Password：NTUH99

七、隨函檢附臨床研究重要訊息通知單，請依計畫需要辦理相關事宜。

正本：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院小兒部陳思達醫師

副本：國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院臨床醫學倫理委員會、本院研究倫理委員會

99/12/20
08:55:51