

HBsAg 转阴^[20-21]。因此, DC 疫苗的研制应是未来肝炎临床治疗重要手段之一, 对于慢性 HBsAg 携带者治疗还有待于进一步的研究。

4 参考文献

- 1 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003;109:487-495
- 2 Zheng BJ, Zhou J, Qu D, Siu KL, Lam TW, Lo HY, Lee SS, Wen YM. Selective functional deficit in dendritic cell-T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11:217-224
- 3 Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252
- 4 Melief CJ. Mini-review: Regulation of cytotoxic T lymphocyte responses by dendritic cells: peaceful coexistence of cross-priming and direct priming? *Eur J Immunol* 2003;33:2645-2654
- 5 Salio M, Shepherd D, Dunbar PR, Palmowski M, Murphy K, Wu L, Cerundolo V. Mature dendritic cells prime functionally superior melan-A-specific CD8+ lymphocytes as compared with nonprofessional APC. *J Immunol* 2001;167:1188-1197
- 6 Anderson CF, Lucas M, Gutierrez-Kobeh L, Field AE, Mosser DM. T cell biasing by activated dendritic cells. *J Immunol* 2004;173:955-961
- 7 于建武, 王贵强, 吕淑兰. 慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞功能的研究. *中华传染病杂志* 2001;19:144-147
- 8 李晓光, 吕淑兰, 王贵强, 岳蓓, 王志宏. 慢性丙型肝炎患者树突状细胞功能的研究. *中华内科杂志* 2002;41:325-328
- 9 Kakumu S, Ito S, Ishikawa T, Mita Y, Tagaya T, Fukuzawa Y, Yoshioka K. Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:431-436
- 10 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43-50
- 11 Li L, Gu CH, Li X. The significance of activation-induced cell death (AICD) in pathogenesis of hepatitis B. *Zhonghua Yixue* 2003;83:1146-1149
- 12 Morse MA, Zhou LJ, Tedder TF, Lyerly HK, Smith C. Generation of dendritic cells in vitro from peripheral blood mononuclear cells with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, interleukin-4 and tumor necrosis factor- α for use in cancer immunotherapy. *Ann Surg* 1997;226:6-16
- 13 Salgaller ML, Tjoa BA, Lodge PA, Ragde H, Kenny G, Boynton A, Murphy GP. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer. *Crit Rev Immunol* 1998;18:109-119
- 14 Wang FS, Xing LH, Liu MX, Zhu CL, Liu HG, Wang HF, Lei ZY. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2001;7:537-541
- 15 Zwaveling S, Ferreira Mota SC, Nouta J, Johnson M, Lipford GB, Offringa R, van der Burg SH, Melief CJ. Established human papillomavirus type 16-expressing tumors are effectively eradicated following vaccination with long peptides. *J Immunol* 2002;169:350-358
- 16 Arima S, Akbar SM, Michitaka K, Horiike N, Nuriya H, Kohara M, Onji M. Impaired function of antigen-presenting dendritic cells in patients with chronic hepatitis B: localization of HBV DNA and HBV RNA in blood DC by in situ hybridization. *Int J Mol Med* 2003;11:169-174
- 17 Motsinger A, Haas DW, Stanic AK, Van Kaer L, Joyce S, Unutmaz D. CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection. *J Exp Med* 2002;195:869-879
- 18 Li YG, Chen M, Zhang DZ, Wang ZY, Zeng WQ, Shi XF, Guo Y, Guo SH, Ren H. Clinical research on the treatment effect of autologous dendritic cell vaccine on the patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;11:206-208
- 19 周雨迁, 邓庆丽, 詹俊, 邵静, 黄志明, 魏菁, 智慧. 经树突状细胞递呈的 HBcAg 特异性细胞毒 T 淋巴细胞的体外研究. *中华传染病杂志* 2004;22:34-37
- 20 Akbar SM, Horiike N, Onji M, Hino O. Dendritic cells and chronic hepatitis virus carriers. *Intervirology* 2001;44:199-208
- 21 Akbar SM, Furukawa S, Hasebe A, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Production and efficacy of a dendritic cell-based therapeutic vaccine for murine chronic hepatitis B virus carrier. *Int J Mol Med* 2004;14:295-299

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

幽门螺杆菌相关胃炎患者 IL-8 的表达研究

徐新前, 段永强

徐新前, 段永强, 湖北省黄石市第一医院内科 湖北省黄石市 435001
项目负责人: 徐新前, 435001, 湖北省黄石市第一医院内科.
收稿日期: 2004-06-30 接受日期: 2004-07-22

摘要

目的: 探讨(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)相关胃炎患者 IL-8 的表达及其作用。

方法: 用 RIA 法测定慢性胃炎患者 *H pylori* 阳性($n=11$)与 *H pylori* 阴性($n=10$)外周血和胃窦黏膜培养上清液中 IL-8 含量。

结果: *H pylori* 阳性者外周血和原位胃窦黏膜的 IL-8 含量

明显高于阴性者($P<0.01$); 血 IL-8 对 *H pylori* 阳性的诊断效率为 66.7%, 原位胃窦黏膜 IL-8 对 *H pylori* 阳性的诊断效率为 81.0%。

结论: 血清和原位胃窦黏膜中的 IL-8 含量增高与 *H pylori* 感染者胃黏膜损伤有关。

徐新前, 段永强. 幽门螺杆菌相关胃炎患者 IL-8 的表达研究. *世界华人消化杂志* 2004;12(9):2264-2266

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2264.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)定植于胃黏

膜表面,而不侵入胃黏膜内,诱导胃黏膜局部产生多种炎症细胞因子^[1],影响胃黏膜组织结构.由于IL-8具有介导炎症反应,参与免疫调节等广泛的生物学功能,而文献报道少见.我们用放射免疫法(RIA)测定了 *H pylori* 相关胃炎患者的血和黏膜培养上清液中IL-8表达水平,探讨 *H pylori* 对细胞因子IL-8的影响,以及IL-8在 *H pylori* 相关性胃炎中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 因反复腹痛、恶心、呕吐、暖气、纳差等症状来院接受胃镜检查及胃黏膜组织病理检查21例.其中 *H pylori* 阳性11例, *H pylori* 阴性10例.慢性浅表性胃炎(CSG)7例,慢性萎缩性胃炎(CAG)13例,慢性萎缩性胃炎伴非典型增生1例.男9例,女12例,年龄17-45岁.1 mo内未接受过抗生素、铋剂和H₂受体阻滞剂等药物治疗.分别取胃窦处黏膜4块,1块行快速尿素酶试验、1块行病理组织学检查、2块行组织培养.作出病理诊断和胃窦部 *H pylori* 感染诊断. *H pylori* 感染的诊断标准为:快速尿素酶试验和切片Giemsa染色均为阳性确定为 *H pylori* 感染阳性;两种检查均为阴性视为 *H pylori* 感染阴性.病理组织学检查诊断标准参照病理学教科书. *H pylori* 感染阳性和阴性者,抽晨血2 mL,分离血清置-70℃贮存备检细胞因子含量.

1.2 方法^[2] 将2块黏膜组织称重(每一黏膜组织质量要一致)并迅速放入盛有1 mL RPMI 1640培养瓶中,在37℃、50 mL/L CO₂培养孵育24 h.用匀浆器将胃黏膜组织制成组织匀浆,将匀浆液吸入另一个洁净EP试管中,低温高速离心15 min,取上清液置另一种EP试管中置-70℃贮存备检细胞因子含量.IL-18 RIA Kit由天津九鼎医学生物工程有限公司提供,血和黏膜上清液IL-8测定,严格按说明书操作.质控批内、批间控制在5%.

统计学处理 数据以 $\chi^2 \pm \text{ug/L}$ 表示浓度,检验两样本间显著性差异用 *t* 检验.以 *H pylori* 阴性组IL-8 $\geq \chi^2 + 2s$ 观察灵敏度、特异性和诊断效率.

2 结果

H pylori 阳性与 *H pylori* 阴性患者血IL-8含量为 3.93 ± 1.21 vs $0.45 \pm 0.11 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$);而胃黏膜中为 0.68 ± 0.11 vs $0.30 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.01$).IL-8对 *H pylori* 阳性的诊断效率(见表1).

表1 IL-8对 *H pylori* 阳性的诊断效率

	血清(IL-8 $\geq 0.67 \mu\text{g/L}$)	胃窦黏膜(IL-8 $\geq 0.4 \mu\text{g/g}$)
灵敏度	72.7% (8/11)	81.8% (9/11)
特异性	60.0% (6/10)	80.0% (8/10)
诊断效率	66.7% (14/21)	81.0% (17/21)

3 讨论

H pylori 感染引起的相关胃肠疾病是目前广泛关注的课

题, *H pylori* 感染引起胃黏膜强烈的中性粒细胞反应造成组织损伤被认为是相关性胃肠疾病的机制之一.其中IL-8对特异性和非特异性的免疫反应细胞具有强烈的趋化作用,尤其是对中性粒细胞的趋化和激活作用,并参与中性粒细胞与内皮细胞黏附过程的调节,诱导细胞发生变形、脱颗粒、释放氧自由基、白三烯和各种蛋白酶,从而导致细胞膜变性坏死,溶酶体破裂,进一步导致局部细胞、组织损伤.IL-8以一种剂量和时间依赖的方式诱导中性粒细胞迁移并穿过单层培养的胃上皮细胞,中性粒细胞在穿膜移行过程中明显增加了钠离子的逆向扩散,损伤胃黏膜屏障^[3],造成以中性粒细胞为主的炎症细胞在局部聚集.IL-8在 *H pylori* 感染的胃黏膜中强烈表达,使中性粒细胞持续激活和进入胃黏膜^[4].IL-8会在 *H pylori* 感染的胃窦标本表层上皮的细胞及该活检标本的上清液中表达明显增加^[2], Holck *et al*^[5] 研究表明在 *H pylori* 感染者胃黏膜中IL-8水平明显升高,而IL-8水平升高与胃黏膜的炎症反应程度明显相关. Kranzer *et al*^[6] 在探讨研究 *H pylori* 和树突细胞IL-8水平之间的关系时也发现,应用不同浓度的 *H pylori* 刺激树突细胞,经过不同时间的反应后,IL-8水平呈现出剂量依赖性并随着时间的增加不断升高.我们的研究也表明IL-8在活检标本培养的上清液中表达亦显著增加.IL-8转录增高的量与胃炎活动程度的粒细胞浸润的等级明显相关^[3].另外 *H pylori* 在从慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-非典型增生-胃癌的演变过程中起重要作用,他既是慢性胃炎的重要致病因素又是胃癌的起动力之一. *H pylori* 能引起局部的细胞免疫和体液免疫反应增强,激活T淋巴细胞、巨噬细胞和补体通路,引起胃上皮细胞释放多种细胞因子如IL-1 β 、IL-8和CD44等,IL-8对免疫反应有强烈的趋化作用,又介导胃上皮的炎症反应.慢性过程越长,形成肠化生及非典型增生越严重,最终诱导原癌基因和抑癌基因突变激活,引起凋亡与增生的失衡促细胞恶变^[7-8].因此,局部黏膜产生的IL-8是在 *H pylori* 感染中起重要作用的细胞因子.

Wang *et al*^[9] 研究发现 *H pylori* 左旋结构通常出现在慢性胃炎患者感染中,而且这些患者大多为男性并与年龄有密切关系,同时他也是引起 *H pylori* 诱发的慢性胃炎患者细胞免疫功能紊乱的一个重要因子.而 Shimoyama *et al*^[10] 发现 *H pylori* 水浸液能刺激IL-8的产生,在中性粒细胞的分化、迁移中起着重要作用,也从而导致胃黏膜损害的出现.

人类 *H pylori* 感染不仅在成人中出现,通常在其一生中的早期就已开始出现了. Guiraldes *et al*^[11] 应用RT-PCR方法,测定5-18岁儿童胃黏膜活检标本中IL-8水平时,发现在 *H pylori* 阳性小儿胃黏膜中的IL-8水平明显高于 *H pylori* 阴性患者的水平.同样,有慢性胃炎患者的IL-8水平明显高于那些胃黏膜正常者.而在消化溃疡患者中的IL-8水平与正常者相比亦明显升高.这说

明IL-8也与儿童 *H pylori*感染相关的胃黏膜损害有关,而且也可能是决定临床转归的重要因素. Shimizu *et al*^[12]也发现与未感染 *H pylori*儿童相比,感染 *H pylori*儿童的胃窦、胃体部黏膜中的IL-8水平明显升高,特别是胃窦处升高尤为明显,而且该部分儿童的炎性细胞浸润也明显升高,这些结果表明在感染 *H pylori*儿童就象成人一样,其黏膜中IL-8水平升高也可导致胃炎的发生.

长期制酸治疗可能会加速萎缩性胃炎的发展,因此, Sanduleanu *et al*^[13]发现在 *H pylori*和非 *H pylori*双重感染患者周围循环血中的IL-8水平比单纯 *H pylori*感染以及没有任何细菌感染者的IL-8水平明显升高.而且,在 *H pylori*阳性患者长期制酸治疗中,可能会导致IL-8水平升高以及萎缩性胃炎的发展,因而,他们认为 *H pylori*和非 *H pylori*双重感染可能是制酸治疗过程中导致萎缩性胃炎发生的一个主要因素.

Hamaguchi *et al*^[14]在研究根治性 *H pylori*治疗与早期胃癌行大部分胃切除术后残胃癌的发生关系时发现,与治疗前相关,在经过根治性消灭 *H pylori*后,残胃黏膜中的黏膜水肿和红斑等均消失.而在组织学测定上,出现单核细胞浸润降低,也基本上没有中性粒细胞浸润,其IL-8水平亦明显下降.因此,他们认为治疗前 *H pylori*诱发的黏膜损伤及活动性胃炎使残胃黏膜处于高度癌变风险之中,杀灭 *H pylori*不仅能使残胃黏膜损害等恢复,而且可以降低 *H pylori*相关感染残胃癌发生的危险性.

本研究表明, *H pylori*感染时,不管是原位胃黏膜和血循环中IL-8含量均明显高于 *H pylori*阴性者.说明 *H pylori*感染者胃黏膜损伤以及中性粒细胞浸润与IL-8的过量产生有关.

总之, *H pylori*感染患者容易出现胃黏膜损伤及IL-8水平升高,从而导致一系列的临床反应,并在 *H pylori*相关性胃炎、萎缩性胃炎以及胃癌的发生发展中起着生要作用.通过 *H pylori*及IL-8细胞因子等的研究,可能会为临床上 *H pylori*阳性感染者的治疗以及胃癌等的预防和治疗上提供新的途径和方法,也可能会更好的指导临床治疗.

4 参考文献

- 姚永莉, 张万岱. 幽门螺杆菌致病因子的研究进展. 世界华人消化杂志 2002;10:455-458
- 陈洁, 虞燕平, 黄晓磊, 陈飞波. *Hp*感染儿童十二指肠黏膜IL-8及IL-8mRNA的研究. 中华儿科杂志 2003;41:168-170
- Fujiwara K, Arakawa T, Fukuda T, Sasaki E, Nakagawa K, Fujiwara K, Higuchi K, Kobayashi K, Tarnawshi A. Interleukin-8 stimulates leukocyte migration across a monolayer of culture'd rabbit gastric epithelial cells. Effect associated with the impairment of gastric epithelial barrier function. *Dig Dis Sci* 1997;42:1210-1215
- 王继恒, 刘文忠. 细胞因子基因多态性和幽门螺杆菌相关性疾病. 中华消化杂志 2003;23:685-687
- Holck S, Norgaard A, Bennedsen M, Permin H, Norn S, Andersen LP. Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacteria load. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;36:175-180
- Kranzer K, Eckhardt A, Aigner M, Knoll G, Deml L, Speth C, Lehn N, Rehli M, Schneider-Brachert W. Induction of maturation and cytokine release of human dendritic cells by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2004;72:4416-4423
- 傅熙玲, 孙为豪. 幽门螺杆菌感染和环氧化酶-2表达在胃癌发生中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12:1638-1640
- 崔梅花, 胡伏莲. 幽门螺杆菌的致病因子. 世界华人消化杂志 2003;11:1993-1996
- Wang KX, Chen L. *Helicobacter pylori* L-form and patients with chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2004;10:1306-1309
- Shimoyama T, Fukuda S, Liu Q, Nakaji S, Fukuda Y, Sugawara K. *Helicobacter pylori* water soluble surface proteins prime human neutrophils for enhanced production of reactive oxygen species and stimulate chemokine production. *J Clin Pathol* 2003;56:348-351
- Guiraldes E, Duarte I, Pena A, Godoy A, Espinosa MN, Bravo R, Larrain F, Schultz M, Harris P. Proinflammatory cytokine expression in gastric tissue from children with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:127-132
- Shimizu T, Haruna H, Ohtsuka Y, Kaneko K, Gupta R, Yamashiro Y. Cytokines in the gastric mucosa of children with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatrica* 2004;93: 322-326
- Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1163-1175
- Hamaguchi K, Ogawa K, Katsube T, Konno S, Aiba M. Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Langen Arch Surg* 2004;389:83-91

老年人无痛胃镜检查 Holten 监测 30 例

李莉, 吕海权, 陈瑜, 杨传

李莉, 吕海权, 陈瑜, 杨传, 广西玉林市红十字会医院消化内科 广西壮族自治区玉林市 537000

项目负责人: 李莉, 537000, 广西壮族自治区玉林市五里桥路86号, 玉林市红十字会医院消化内科.

电话: 0775-2676924

收稿日期: 2004-06-08 接受日期: 2004-07-22

摘要

目的: 探讨无痛胃镜对老年人心血管的影响.

方法: 对30例老年患者在异丙酚静脉麻醉诱导下行胃镜检查