DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.09.020
第23卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 9
1046 2001年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)09-1046-03

幽门螺杆菌感染与胃粘膜炎症反应和IL-8活性的关系

凌贤龙,房殿春,周晓东,杨仕明,罗元辉,鲁 荣 (第三军医大学附属西南医院全军消化专科中心 重庆,400038)

提 要:目的 评价幽门螺杆菌(Hp)感染与胃粘膜炎症反应和组织IL-8活性的关系。方法 采用改良Giemsa染色、Hp免疫组化染色和PCR方法检测Hp感染并对Hp分类;组织IL-8含量测定采用ELISA方法。结果 十二指肠溃疡(DU,95%)、胃溃疡(GU,80%)和慢性萎缩性胃炎(CAG,70%)组Hp感染率显著高于正常对照组(30%),而慢性浅表性胃炎(CSG,37.5%)组与正常对照组相比则无显著差异;DU(85%)、GU(60%)和CAG(50%)组$cagA^+$ Hp感染率显著高于正常对照组(15.0%),而CSG组(15.6%)与对照组相比则无显著差异;Hp感染率和IL-8水平随炎症程度的加重而增高。Hp感染和$cagA^+$ Hp感染胃粘膜IL-8水平分别显著高于非Hp感染和$cagA^-$ Hp胃粘膜。结论 胃粘膜Hp感染以及Hp cagA的表达状态与胃粘膜炎症反应程度以及胃粘膜IL-8含量密切相关。

关键词:幽门螺杆菌;慢性胃炎;消化性溃疡;IL-8
中图法分类号:R377;R392.11;R573 文献标识码:A

Relationship of *Helicobacter pylori* infection severity of gastritis and IL-8 activity in gastric mucosa

LING Xian-long, FANG Dian-chun, ZHOU Xiao-dong, YANG Shi-ming, LUO Yuan-hui, LU Rong (Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship of *Helicobacter pylori* infection, severity of gastritis and IL-8 activity in gastric mucosa. **Methods** Modified Giemsa stain, immunohistochemical technique and PCR were used to detect Hp and its cagA status; IL-8 level in gastric mucosa was examined with ELISA. **Results** Hp infection rate was 95% in duodenal ulcer (DU), 80% in gastric ulcer (GU) and 70% in chronic atrophic gastritis (CAG) and were significantly higher than that in normal control (30%), whereas no significant difference was found between chronic superficial gastritis(CSG, 37.5%) and normal control. $cagA^+$ Hp infection rate in DU was 85%, GU 60% and CAG 50% and were significantly higher than that in normal control(15.0%), whereas no significant difference was found between chronic superficial gastritis(15.6%) and normal control. Hp infection rates and IL-8 levels increased with severity of gastritis and IL-8 level in Hp infection group was significantly higher than that in non-Hp infection group. **Conclusions** Hp infection and its cagA status were closely correlated with severity of gastritis and IL-8 level in gastric mucosa.

Key words: *Helicobacter pylori*; chronic gastritis; peptic ulcer; IL-8

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,Hp)感染与慢性胃炎、消化性溃疡等胃粘膜疾病的发病有密切关系,炎症反应是Hp感染致病的重要机制之一。组织学研究表明,Hp感染胃粘膜以炎细胞浸润为特征。由于Hp是非侵入性细菌,起第二信使作用的炎性细胞因子可能参与了Hp感染后的致病过程。IL-8是一种中性粒细胞的趋化因子,可使中性粒细胞向炎症局部聚集并发生脱颗粒,加重炎症反应,在Hp相关性胃粘膜炎症反应过程中起重要作用[1~4]。为评价Hp感染在胃粘膜炎症反应的作用和机制,我们检测了胃粘膜不同病变的Hp,并分析了Hp感染与胃粘膜炎症反应和组织IL-8的关系。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870345);全军"十五"重点基金资助项目(01Z075)
作者简介:凌贤龙(1963),男,安徽省合肥市人,博士,主治医师,讲师,主要从事线粒体DNA突变整合研究。电话:(023)68755497
通讯作者:房殿春(E-mail:fangdianchun@hotmail.com)
收稿日期:2001-05-10;修回日期:2001-07-30

1 材料和方法

1.1 病例资料

慢性浅表性胃炎(CSG)32例,慢性萎缩性胃炎(CAG)20例,胃溃疡(GU)20例,十二指肠球部溃疡(DU)40例,其中男性62例,女性50例,年龄15~60岁,平均42岁。以20例胃镜直视下粘膜基本正常者作为对照。所有病例近期均未接受抗Hp治疗,无服用非类固醇类抗炎药物史,取材以胃窦为主。

1.2 Hp诊断

采用改良的Giemsa染色、免疫组化和PCR检测Hp, cagA基因检测采用PCR方法。Hp及cagA基因扩增PCR试剂盒均由上海复星科技公司提供,免疫组化一抗(兔抗Hp IgG)由本校临床微生物教研室馈赠,二步法免疫组化试剂盒由Boster公司提供。

1.3 胃粘膜炎症活动度评价

胃粘膜组织10%甲醛固定,石蜡包埋、切片,HE染色。按Sydney标准分为0、1、2、3级。

1.4 胃粘膜组织IL-8测定

采用ELISA方法。IL-8单位以每毫克蛋白含有的IL-8量

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表示(pg/mg)。蛋白定量采用 Lowry 方法。

1.5 统计学方法

采用 χ^2 检验和方差分析。

2 结果

2.1 Hp 与 cagA$^+$ Hp 感染率

DU、GU、CAG、CSG 和对正常照组 Hp 感染率分别为 95%、80%、70%、37.5%和 30%, DU、GU 和 CAG 组 Hp 感染率显著高于正常对照组($P<0.05$, $P<0.01$), 而 CSG 组与正常对照组相比则差异不显著($P>0.05$)。cagA$^+$ Hp 感染率在 DU、GU、CAG、CSG 和对照组检出率分别为 85%、60%、50%、15.6%和 15%, DU、GU 和 CAG 组 cagA$^+$Hp 感染率显著高于正常对照组($P<0.05$, $P<0.01$), 而 CSG 组与对照组相比则差异不显著($P>0.05$), 见表 1。

表 1　各组病变 **Hp and cagA$^+$ Hp** 的检出率(%)

Tab 1　Hp and cagA$^+$ Hp infection in different groups(%)

	Control	CSG	CAG	GU	DU
Hp	30	37.5	70 *	80 **	95 **
CagA$^+$ Hp	15	15.6	50 *	60 **	85 **

*: $P<0.05$　**: $P<0.01$ *vs* control

2.2 Hp 感染与胃粘膜炎症反应的关系

1、2、3 级 Hp 感染率显著高于 0 级($P<0.05$, $P<0.01$); 2 和 3 级 Hp 感染率显著高于 1 级($P<0.05$, $P<0.01$), 3 级与 2 级相比则差异不显著($P>0.05$)。cagA$^+$ Hp 检出率在 2、3 组显著高于 0 级组($P<0.05$), 其他各级别间则差异不显著($P>0.05$), 见表 2。

表 2　**Hp** 感染、**cagA** 表达与胃炎程度

Tab 2　Hp infection and cagA status and severity of gastritis

	Gastritis severity				
	n	0	1	2	3
Hp$^+$	86	5	13 *	30 **#	38 **##
Hp$^-$	46	20	12	7	7
cagA status$^+$	64	1	9	23 *	31 *
cagA status$^-$	22	4	4	7	7

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* degree 0;
#: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* degree 1

2.3 Hp cagA 状态与胃粘膜组织 IL-8 水平

Hp$^+$与 Hp$^-$以及 cagA$^+$Hp 与 cagA$^-$ Hp 感染之胃粘膜组织 IL-8 含量比较均差异显著($P<0.05$, $P<0.01$), 见表 3。

表 3　胃粘膜 **Hp** 感染与 **IL-8** 水平的关系

Tab 3　Relationship between Hp infection and IL-8 in gastric mucosa

	n	IL-8(pg/mg)
Hp$^+$	86	75.3±4.4 *
Hp$^-$	46	47.0±3.9
cagA$^+$	64	90.6±5.5 **
cagA$^-$	22	65.6±3.2

*: $P<0.05$ Hp$^+$ *vs* Hp$^-$;
**: $P<0.01$ cagA$^+$Hp *vs* cagA$^-$ Hp

2.4 胃粘膜炎症反应与组织 IL-8 的关系

0、1、2、3 级胃粘膜炎症之组织 IL-8 含量比较, 除 0 与 1 级之间差异不显著($P>0.05$), 其它各级别间均差异显著($P<0.05$), 见表 4。

表 4　胃炎程度与 **IL-8** 水平($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Severity of gastritis and IL-8 in gastric mucosa ($\bar{x}\pm s$)

Degrees	*n*	IL-8(pg/mg)
0	25	43.3±3.3
1	25	47.8±3.8
2	37	85.7±4.5 *
3	45	127.4±5.6 **#

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* degrees 0 and 1; #: $P<0.05$ *vs* degree 2

3 讨论

本研究表明, 胃粘膜 Hp 感染以及不同 cagA 基因型的 Hp 感染与胃粘膜炎症反应程度密切相关。胃溃疡和十二指肠溃疡由于其 Hp 以及 cagA$^+$ Hp 感染率高而胃粘膜的炎症反应程度较重。文献[2, 5]报道, Hp 感染相关的胃粘膜病变炎细胞浸润的程度与 Hp 的密度有密切的关系, 但在伴有严重腺体萎缩和肠化的胃炎中炎症细胞浸润却很少。此外, Hp 相关性胃粘膜炎症反应的发生还与被感染宿主的个体因素有密切的关系[2, 6]。从本组资料来看, Hp 相关性胃炎有如下 3 个特点: ①胃粘膜上皮细胞变性; ②多形核细胞和慢性炎细胞浸润; ③胃粘膜上皮细胞萎缩和肠上皮细胞化生。

Hp 是慢性胃炎、消化性溃疡的重要致病因子。但 Hp 本身属非侵入性细菌, Hp 的代谢产物以及 Hp 感染后诱导胃粘膜细胞产生的炎症细胞因子在 Hp 相关性胃粘膜病变的发生过程中可能起重要作用。这些炎症细胞因子包括 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 等。本研究对胃粘膜 Hp 与 IL-8 水平的关系进行研究, 结果发现 Hp 感染以及 Hp cagA 的表达状态与胃粘膜 IL-8 含量密切相关。Hp 和 cagA$^+$ Hp 感染的胃粘膜 IL-8 的含量均明显高于 Hp$^-$以及 cagA$^-$ Hp 感染的胃粘膜, 且胃粘膜 IL-8 含量与胃粘膜炎症反应程度密切相关。Martin Guerrero[1]和 Yamaoka 等[2]报道 Hp 感染可导致胃粘膜 IL-8 分泌增加, IL-8 增加的程度与 Hp 的数量和 cagA 的表达状态有密切的关系。Shimoyama 等[7]报道 Hp 感染, 特别是 cagA$^+$ Hp 感染后胃粘膜 IL-8 mRNA 表达增强, IL-8 mRNA 表达强度与胃粘膜炎症程度呈正相关。根除 Hp 治疗后 IL-8 水平降低。给于抑制胃酸治疗, 可能使胃粘膜组织 IL-8 水平升高[8]。以上研究结果与本研究相符合。

在 Hp 感染诱导胃粘膜组织 IL-8 产生的过程中, 一般认为只有活的 Hp 才能诱导 IL-8 的分泌, 并且 Hp 与上皮细胞直接接触是诱导上皮细胞分泌 IL-8 的先决条件。另有研究认为, Hp 感染诱导胃粘膜细胞分泌 IL-8 并不完全依靠活的细菌以及 Hp 活跃的代谢活动, 而细菌表面的蛋白是诱导上皮细胞表达 IL-8 的主

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

要因素。表达 cagA 和 VacA 的 Hp 可直接刺激胃粘膜上皮细胞 IL-8 mRNA 的表达和 IL-8 的分泌，本研究发现 $cagA^+$ Hp 感染组的 IL-8 水平显著高于 $cagA^-$ Hp 组，亦证明这一点。新近的研究发现[9]，Hp 的染色体上有一段被称为 cag 致病岛（Pathogenicity island，PAI）的 DNA 片段，其中 cagE，cagG，cagH，cagI，cagL 和 cagM 等基因的插入突变，均可导致 Hp 诱导胃粘膜细胞产生 IL-8 能力的丧失，其在诱导 IL-8 产生中的作用值得进一步研究。

参考文献：

[1] Martin Guerrero J M, Hergueta Delgado P, Carretero J J, *et al*. Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in antral gastritis associated with *Helicobacter pylori*[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2000, 92(5): 301—315.

[2] Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, *et al*. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1beta and 8 production, and cagA status[J]. Gut, 1999, 45(6): 804—811.

[3] Zhong Q B, Etolhi C, Dawodu J B, *et al*. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation[J]. Clin Sci, 1999, 96(4): 409—414.

[4] Audibert C, Janvier B, Grignon B, *et al*. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates[J]. Res Microbiol, 2000, 151(3): 191—200.

[5] Ando T, Kusugami K, Ohsuga M, *et al*. Interleukin-8 activity correlates with histological severity in *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis[J]. Am J Gastroenetrol, 1996, 91(6): 1 150—1 156.

[6] Van Doorn N E, Namavar F, Sparrius M, *et al*. *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice is host and strain specific[J]. Infect Immun, 1999, 67(6): 3 040—3 046.

[7] Shimoyama T, Everett S M, Dixon M F, *et al*. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with *Helicobacter pylori* cagA positivity and severity of gastritis[J]. J Clin Pathol, 1998, 51(10): 765—770.

[8] Yoshinaga M, Ohtani A, Tsuruta S, *et al*. Effect of acid-suppressive therapy on *Helicobacter pylori* production of interleukin-8 in the gastric mucosa[J]. Can J Gastroenterol, 2000, 14(4): 277—282.

[9] Segal E D, Lange C, Covacci A, *et al*. Induction of host signal transduction pathways by *Helicobacter pylori*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(14): 7 595—7 599.

（编辑 汪勤俭）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2001)09-1048-01

口腔软硬腭交界性恶性黑色素瘤 1 例报告

A case of melanoma of the oral mucosa between soft palate and hard palate

蒋金妍，肖 文华 （第三军医大学附属西南医院肿瘤科，重庆 400038）

患者，女，56 岁，1999-10 因“双颈包块进行性增大 1 周”到本院就诊，考虑恶性肿瘤。行鼻咽镜检查未见异常。胸片发现：双肺多个类圆形结节影考虑肺转移癌。入院查体扪及双颈多个包块，直径 2～4 cm，不活动，无压痛。口腔软、硬腭交界处见 4 cm×5 cm 包块，向口腔突出、呈淡紫色、表面溃烂。考虑口腔恶性肿瘤。遂于 10 月下旬行活检，病理示：“送检腭部组织，大部分为癌组织，癌细胞呈卵圆形、短梭形，核呈圆形、卵圆形，大小不等，可见核分裂像，胞浆少，部分细胞呈空泡状，癌细胞呈弥漫性排列，癌组织中可见色素沉积。免疫组化染色：S-100 蛋白阳性，CK 散在弱阳性，Vimentin 阳性，HMB45 阳性。病理诊断口腔软硬腭交界处恶性黑色素瘤（追问病史，曾于 10 年前看中医舌诊时发现软硬腭交界处有胡豆大紫色斑）。遂于 1999-11 初行 1 次化疗。化疗后双颈包块无变化，上腭紫色区无改善。因体质差，未再次化疗。1 月后出现腰痛，X 线片示：胸腰椎骨质破坏。予局部姑息放疗，腰痛稍缓解。

讨论

恶性黑色色素瘤是一种恶性程度极高的恶性肿瘤，起源于表皮与真皮交界处的黑色素细胞，约占恶性肿瘤的 3%。恶性黑色素瘤多发于皮肤，以双下肢，胸腹部多见，发生于口腔粘膜者较少，约 0.2%[1]。口腔粘膜恶性黑色素瘤好发于上腭，硬腭大于软腭，软硬腭交界处极少见。国内外报道极少，北京医科大学口腔医学研究所报道口腔恶性黑色素瘤 41 例，软硬腭交界处仅 1 例[2]。由于口腔粘膜恶性黑色素瘤恶性程度极高且不易发现，容易漏诊及误诊，病理检查是确诊最有效方法。其治疗方法主要是手术切除，其次是化疗及大剂量干扰素，但疗效极差，5 年生存率仅 5%，故预防及早期发现是提高生存率的关键[3]。据统计恶性黑色素瘤约 30%～50% 发病前存在黑斑[4]，而口腔良性黑斑多发生于唇部，对腭部一旦发现黑斑应首先考虑恶性黑色素瘤。故建议凡发现腭部黑斑宜及早手术切除。

关键词：软腭；硬腭；恶性黑色素瘤
中图法分类号：R739.83 文献标识码：B

参考文献：

[1] Regezi J A. Superficial melanomas of oral, mucous membranes[J]. Oral surg, 1978, 45: 730.

[2] 王 瑛，吴奇光. 口腔粘膜恶性黑色素瘤的临床病理分析[J]. 中华口腔学杂志，1990, 25(3): 142.

[3] Rogers R S. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma[J]. Mayo Clin Proc, 1997, 72(4): 362—366.

[4] 王 瑛，吴奇光. 口腔粘膜黑斑[J]. 中华口腔医学杂志，1990, 25(1): 34

（编辑 陈聪连）

作者简介：蒋金妍（1975—），女，四川省安岳县人，医师，主要从事中西结合治疗肿瘤方面的研究。电话：(023)65428424

收稿日期：2000-12-10；修回日期：2001-03-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net