

# *H. pylori*感染及根除对慢性糜烂性胃炎患者IL-18水平的影响

张卫平, 朱金水, 王如华, 孙群, 张强, 陈尼维

## ■背景资料

关于IL-18的研究近几年颇多。IL-18与胃肠道疾病的关系也有相关报道。

张卫平, 朱金水, 王如华, 孙群, 张强, 陈尼维, 上海交通大学附属第六人民医院消化科 上海市 200233

张卫平, 硕士生, 研究方向胃癌及癌前疾病的基础与临床。

通讯作者: 朱金水, 200233, 上海交通大学附属第六人民医院消化科. zhujs1803@hotmail.com

电话: 021-64369181

收稿日期: 2007-05-29 修回日期: 2007-07-16

## Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on IL-18 level in chronic erosive gastritis patients

Wei-Ping Zhang, Jin-Shui Zhu, Ru-Hua Wang, Qun Sun, Qiang Zhang, Ni-Wei Chen

Wei-Ping Zhang, Jin-Shui Zhu, Ru-Hua Wang, Qun Sun, Qiang Zhang, Ni-wei Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Professor Jin-Shui Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China. zhujs1803@hotmail.com

Received: 2007-05-29 Revised: 2007-07-16

## Abstract

**AIM:** To explore the effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on Interleukin-18 (IL-18) level in patients with chronic erosive gastritis, and to detect levels of *H. pylori* IgG antibody before and after eradication.

**METHODS:** Sixty patients with chronic gastritis were randomly divided into two groups: chronic erosive gastritis (40 cases, group A) and chronic superficial gastritis (20 cases, group B). Group A patients who were *H. pylori*-positive received triple therapy [20 mg omeprazole (Losec) plus 500 mg clarithromycin and 1000 mg amoxicillin, twice daily) for 1 week; while those positive for *H. pylori* in group B were treated orally with only 20 mg omeprazole once daily until the end of week 4. Gastric endoscopy and <sup>13</sup>C breath testing were performed 1 mo after anti-*H. pylori* therapy. CagA-IgG, VacA-IgG, Ureases-IgG and *H. pylori* IgG antibody, IL-18 were detected by Western

blotting and ELISA, respectively.

**RESULTS:** The levels of IL-18 were significantly different between groups A and B ( $267.18 \pm 148.23$  ng/L, and  $119.31 \pm 45.34$  ng/L,  $P < 0.05$ ) in *H. pylori*-positive patients. *H. pylori* IgG level was not related to the presence of erosion; with no significant difference between *H. pylori* negative patients in groups A and group B. The levels of IL-18 and IgG antibody decreased after anti-*H. pylori* therapy compared with those before therapy ( $267.18 \pm 148.23$  ng/L vs  $93.82 \pm 22.15$  ng/L;  $31.36 \pm 23.26$  kU/L vs  $21.00 \pm 9.47$  kU/L; respectively,  $P < 0.05$ ), IL-18 level showed no difference among different types of *H. pylori* infection and erosion scores.

**CONCLUSION:** The decrease in IL-18 level after *H. pylori* eradication may play a crucial role in the treatment of patients with chronic erosive gastritis.

**Key Words:** Chronic erosive gastritis; Interleukin-18; *Helicobacter pylori*; Efficacy

Zhang WP, Zhu JS, Wang RH, Sun Q, Zhang Q, Chen NW. Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on IL-18 level in chronic erosive gastritis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(21): 2306-2310

## 摘要

**目的:** 探讨*H. pylori*感染及根除对慢性糜烂性胃炎患者IL-18水平的影响, 同时检测抗*H. pylori*治疗前后抗体水平的变化。

**方法:** 60例上消化道患者分两组, 慢性糜烂性胃炎组(实验组)40例, 慢性浅表性胃炎组(对照组)20例。实验组*H. pylori*阳性者予口服洛赛克20 mg和克拉霉素500 mg及阿莫西林1000 mg, 1 wk后症状缓解者, 开始口服洛赛克20 mg/d至4 wk实验结束, 对照组仅口服洛赛克抗*H. pylori*治疗, 1 mo后复查<sup>13</sup>C呼气实验和胃镜。*H. pylori*免疫印迹法进行蛋白抗体分型, 同时ELISA法检测*H. pylori*-IgG, IL-18水平。

**结果:** 治疗前*H. pylori*阳性者实验组血清IL-18

水平高于对照组( $267.18 \pm 148.23$  ng/L vs  $119.31 \pm 45.34$  ng/L;  $P < 0.05$ ). 抗*H pylori*治疗后慢性糜烂性胃炎患者的IL-18, 抗体水平均有明显下降( $267.18 \pm 148.23$  ng/L vs  $93.82 \pm 22.15$  ng/L;  $31.36 \pm 23.26$  kU/L vs  $21.00 \pm 9.47$  kU/L;  $P < 0.05$ ). *H pylori*感染类型及糜烂的严重程度与IL-18水平无明显的相关性.

**结论:** 抗*H pylori*治疗后IL-18水平的下降在慢性糜烂性胃炎糜烂的治疗过程中发挥重要作用.

**关键词:** 慢性糜烂性胃炎; *H pylori*感染; IL-18; 疗效

张卫平, 朱金水, 王如华, 孙群, 张强, 陈尼维. *H pylori*感染及根除对慢性糜烂性胃炎患者IL-18水平的影响. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2306-2310

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2306.asp>

## 0 引言

*H pylori*是一种革兰阴性微需氧的细菌, 他定植于人胃内, 在人体内的持续性存在引起了慢性炎症的发展. 尽管过去的10 a在确认*H pylori*相关性疾病的细菌致病成分的研究中作了很大的努力, 但与慢性糜烂性胃炎相关的*H pylori*致病成分知之甚少<sup>[1-4]</sup>. 关于*H pylori*的致病机制目前有诸多研究报道, 主要是集中在两方面: *H pylori*自身的毒力成分CagA蛋白, VacA蛋白<sup>[5]</sup>等; *H pylori*感染后产生的胃黏膜上皮的免疫和炎症反应损伤作用<sup>[6]</sup>. 许多研究证明*H pylori*感染患者血清细胞因子水平显著改变. 目前有关的研究的细胞因子主要有IL-6, 8, 10, 1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 等而关于IL-18的研究较少<sup>[7-8]</sup>. 另有报道认为*H pylori*感染患者的胃癌发生率与血清抗体有明显的相关性, 事实上所有的*H pylori*感染患者都产生IgG抗体, 且抗体持续一定时间存在<sup>[9-13]</sup>. 而关于*H pylori*的抗体水平与糜烂性胃炎的相关研究国内外少见报道, 本文以慢性糜烂性胃炎患者为基础研究*H pylori*感染与否及不同毒力类型感染与IL-18的关系, 同时观察治疗前后IL-18, 抗体水平的变化关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 经电子胃镜证实慢性糜烂性胃炎患者40例, 浅表性胃炎患者20例, 均由同一位经验胃镜医师操作. 1 mo内均存在下列上消化道症状之一: 上腹不适、腹痛、腹胀、嗝气、反酸、早饱、恶心、呕吐、厌食. 结合病史不符合下列排除标准之一: (1)妊娠; (2)既往接受过抗

*H pylori*治疗或使用过非甾体抗炎药(NASID); (3)1 mo内未服用过以下药物: 抗生素, 质子泵抑制剂, 铋剂, 类固醇激素, 免疫抑制剂; (4)饮酒等所致的糜烂形成. 免疫印迹试剂盒由上海元古科技发展有限公司提供. *H pylori* -IgG抗体ELISA法试剂盒购自biocheck inc公司. IL-18 ELISA试剂盒购自MBL(medical biological laboratories co.LTD)公司

### 1.2 方法

**1.2.1 胃镜常规操作** 胃窦2块取自距幽门2-3 cm处的大弯和小弯, 留取治疗前及治疗后1 mo静脉血3 mL, 分离血清, -20℃, 保存备测. 所有标本黏上滤纸, 放入40 g/L甲醛固定液中, 常规石蜡包埋, 5  $\mu$ m厚切片, HE染色后按悉尼标准对患者慢性胃炎进行组织学分级(5种形态学变量要分级(*H pylori*、慢性炎症、活动性、萎缩和肠化), 分成无、轻度、中度和重度4级(或0、+、++、+++)记分0、1、2、3分). 对患者糜烂程度参照慢性胃炎的内镜分型分级标准: I级: 糜烂单发, II级: 多发局部 $\leq 5$ , III级: 多发广泛 $\geq 6$ . Giemsa染色确认*H pylori*若可疑, 再行甲苯胺蓝染色, 两者皆阴性为*H pylori*染色阴性, 否则为染色阳性. 同时所有患者均行<sup>13</sup>C呼气实验检查, 呼气及染色均阳性者为*H pylori*阳性, 均阴性为*H pylori*阴性. 单一阴性或阳性者排除.

**1.2.2 免疫印迹法和ELISA法** *H pylori*免疫印迹法具体方法按说明书进行, 结果判读: 以VacA(+)和/或CagA(+)为*H pylori* I型阳性, UreA(+)和/或UreB(+)为*H pylori* II型阳性, 以上4条带均无为*H pylori*感染阴性. *H pylori* -IgG抗体和IL-18水平分别由ELISA法和双抗体夹心法检测, 具体的操作方法均按说明书进行.

**统计学处理** 应用SPSS11.5统计分析软件包进行统计学处理, 实验结果以mean $\pm$ SD表示. 计数资料采用 $t$ 检验和单因素方差分析, 治疗前后的比较采用配对 $t$ 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ .

## 2 结果

**2.1 实验组与对照组之间IL-18水平、IgG抗体水平、年龄的相关性** *H pylori*阳性患者实验组与对照组之间的IL-18水平具有明显的差异, 阴性患者两组间差异无统计学意义, 且*H pylori*感染与否在两组的抗体水平及年龄的差异无统计学意义. *H pylori*感染患者的慢性糜烂性胃炎的形成与IL-18存在着一定的相关性(表1).

**2.2 慢性糜烂性胃炎内镜分型分级** 40例患者中

### ■ 研发前沿

*H pylori*根除后的IL-18下降在慢性糜烂性胃炎的治疗过程中具有重要作用, 具体机制需进一步研究.

## ■创新盘点

本文通过血清IL-18及*H pylori*抗体水平的变化来探讨IL-18, *H pylori*及糜烂性胃炎之间的关系。

表 1 两组患者*H pylori*感染与IL-18, IgG抗体、年龄相关性(mean ± SD)

分组		<i>n</i>	IL-18(ng/L)	IgG(kU/L)	年龄
实验组	<i>H pylori</i> 阳性	16	267.18 ± 148.23 <sup>a</sup>	31.36 ± 23.26	41.81 ± 13.98
	<i>H pylori</i> 阴性	24	109.49 ± 40.02	12.70 ± 12.24	53.33 ± 14.90
对照组	<i>H pylori</i> 阳性	7	119.31 ± 45.34	37.32 ± 14.77	33.57 ± 10.95
	<i>H pylori</i> 阴性	13	92.24 ± 25.57	6.02 ± 6.71	33.15 ± 10.70

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 对照组。

I级18例, II级16, III级6例, 具体的关系见表2, 不同级别糜烂患者体内IgG和IL-18水平无明显差异, 但I与III之间患者的年龄有差异, 年龄越大糜烂程度越重。 *H pylori*阳性患者经抗细菌治疗后复查胃镜见糜烂程度有不同程度的减轻。

2.3 慢性糜烂性胃炎病理分级 慢性糜烂性胃炎病理分级统计(表3), 慢性炎症程度及炎症活动性与抗体水平和IL-18水平存在相关性, 中度慢性炎症患者抗体水平和IL-18水平显著高于轻度患者, 活动者高于非活动者, 差异有统计学意义。 *H pylori*感染患者免疫反应和炎症反应同时存在。 *H pylori*感染存在与否与IL-18, 抗体水平及年龄相关, 差异有统计学意义。 年龄越轻越易发生*H pylori*感染。 *H pylori*现症感染患者体内抗体水平高于曾感染者。 *H pylori*感染患者体内细胞因子IL-18的水平高于*H pylori*阴性患者(表4)。

2.4 *H pylori*抗体分型 糜烂性胃炎组不同类型*H pylori*感染患者体内的IL-18水平和年龄之间差异无统计学意义, *H pylori*的毒力不同免疫反应的程度不同, 高毒力型*H pylori*感染可产生强的免疫反应加强组织损伤, 产生的抗体成分可通过补体途径和抗体介导通路加强损伤。 但不同的毒力成分对IL-18的产生无相关性(表2)。

2.5 慢性糜烂性胃炎抗*H pylori*治疗前后IL-18及抗体水平变化 慢性糜烂性胃炎组16例*H pylori*阳性患者均予抗细菌治疗, 其中2例经三联疗法治疗1 wk后呼气试验仍阳性加用铋剂治疗1 wk后呼气实验阴性, 同时复查胃镜检查组织染色*H pylori*阴性, 治疗前后患者的IL-18和抗体水平均有明显的下降(表5)。

### 3 讨论

慢性糜烂性胃炎又称疣状胃炎或痘状胃炎, 他常和消化性溃疡、浅表性或萎缩性胃炎等伴发, 亦可单独发生。 主要表现为胃黏膜出现多个疣状、膨大皱襞状或丘疹样隆起, 直径5-10 mm, 顶端可见黏膜缺损或脐样凹陷, 中心有糜烂, 隆

表 2 慢性糜烂性胃炎内镜分型分级与IL-18、IgG抗体、年龄相关性(mean ± SD)

	<i>n</i>	IgG(kU/L)	IL-18(ng/L)	年龄
分级				
I级	18	17.73 ± 15.49	115.02 ± 89.47	41.72 ± 13.94
II级	16	24.39 ± 24.08	187.09 ± 159.84	51.25 ± 15.09
III级	6	16.18 ± 18.11	186.47 ± 123.08	63.00 ± 8.76 <sup>a</sup>
分型				
I型	23	29.10 ± 21.68 <sup>a</sup>	204.35 ± 139.48	46.74 ± 16.57
II型	5	7.40 ± 1.91	144.35 ± 155.06	44.0 ± 6.96
未感染	12	8.34 ± 4.44	123.39 ± 47.41	57.75 ± 13.81

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs I级, 未感染。

表 3 慢性糜烂性胃炎组患者悉尼评分数据表(*n*(%))

分级	0分	1分	2分	3分
慢性炎症	0(0)	22(55.0)	18(45.0)	0(0)
活动性	23(57.5)	8(20.0)	10(22.5)	0(0)
萎缩	35(87.5)	5(12.5)	0(0)	0(0)
肠化	31(77.5)	8(20.5)	1(2.5)	0(0)
<i>H pylori</i> <sup>1</sup>	24(60.5)	15(37.5)	0(0)	1(2.5)

<sup>1</sup>同时呼气实验检查结果一致。

起周围多无红晕, 但常伴有大小相仿的红斑, 以胃窦部多见。 由多种病因刺激所致, 如药物, 尤其是阿司匹林和非类固醇抗炎药, 克罗恩病, 以及细菌和病毒的感染。 *Helicobacter pylori*是慢性糜烂性胃炎的重要致病原因之一<sup>[14-15]</sup>。

IL-18是由kuffer细胞和激活的单核巨嗜细胞在刺激因子如LPS, 革蓝阳性菌释放的外毒素和各种微生物代谢产物的刺激下产生。 IL-18与许多疾病相关如: 肿瘤, 自身免疫性疾病, 克隆恩病, 关节炎等。 也有研究认为IL-18与*H pylori*相关, 该菌能诱导IL-18的产生, Day *et al*<sup>[16]</sup>利用不同类型的*H pylori*体外作用于胃上皮细胞发现, 在*H pylori*的作用下IL-18的分泌明显增加。 同时不同类型的*H pylori*产IL-18作用无统



表 4 慢性糜烂性胃炎组悉尼评分标准与IL-18、IgG抗体、年龄相关性(mean ± SD)

分级	评分	n	年龄	IL-18(ng/L)	IgG(kU/L)
<i>H pylori</i>	0	24	53.33 ± 14.90 <sup>a</sup>	109.49 ± 40.02 <sup>a</sup>	12.70 ± 12.24 <sup>a</sup>
	1-3	16	41.81 ± 13.98	267.18 ± 148.23	31.36 ± 23.26
慢性炎症	1	22	50.64 ± 14.07	113.70 ± 46.24 <sup>a</sup>	9.26 ± 6.59 <sup>a</sup>
	2	18	46.39 ± 17.11	244.51 ± 151.62	33.49 ± 21.93
活动性	0	23	51.96 ± 14.68	125.29 ± 75.67 <sup>a</sup>	12.16 ± 12.38 <sup>a</sup>
	1-3	17	44.35 ± 15.82	236.52 ± 149.64	30.99 ± 22.45

<sup>a</sup>*P* < 0.05.

计学差异, Tomita *et al*<sup>[17]</sup>也认为*cagA*基因的存在与否与*H pylori*诱导IL-18产生无明显的相关性. Toshihiko *et al*研究胃窦部和胃体部的IL-18 mRNA表达发现*H pylori*感染患者胃窦部IL-18 mRNA的表达高于未感染者, 前体和成熟IL-18 mRNA的表达在感染和未感染者中均存在, 胃体部也存在IL-18 mRNA的表达<sup>[18]</sup>. 但具体机制尚未明确. 胃黏膜中IL-18的存在提高了TH1型细胞免疫反应, 同时增加了IFN- $\gamma$ 的产生和NK细胞的毒性作用, 然而局部的IL-18可能通过提高IL-13, IL-15的产生增加TH2型体液免疫反应. IL-18在骨骼系统, 血管系统和免疫系统发挥重要作用. 在免疫系统方面, IL-18刺激TH1细胞分化、促进IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF的分泌和提高NK细胞的毒性作用等. 相反IL-18与IL-12共同诱导宿主免疫系统的TH2型免疫反应, 加强炎症损伤作用, *H pylori*与IL-18共同作用于胃黏膜导致糜烂性胃炎的形成<sup>[19-22]</sup>. 另外慢性糜烂性胃炎患者的炎症程度不同与IL-18的水平存在相关性, IL-18通过各种通路激发炎症反应过程加强组织损伤, IL-18与各种炎症因子共同招募中性粒细胞聚集. *H pylori*根除后他的致IL-18产生作用削弱, 但IL-18的降解能力弱因此即使*H pylori*根除后血清IL-18的水平仍持续一定的时间存在. 在根除*H pylori*后抗体水平有明显的下降但并不一定到正常的水平, 抗体水平能持续一定的时间存在.

我们实验研究还认为*H pylori*抗体水平与慢性糜烂性胃炎患者的炎症程度、活动性及其现症感染存在相关性, *H pylori*感染后人体体液免疫反应产生IgG抗体, 抗体水平代表着免疫反应程度, 可见免疫反应与炎症反应是共同存在于*H pylori*感染患者, 且存在协同作用, 抗体水平越高炎症反应程度越强, 中性粒细胞越聚集<sup>[23-26]</sup>; 本实验研究了年龄因素与糜烂程度, 病理分级

## ■应用要点

临床上通过检测血清抗体及IL-18水平评估*H pylori*治疗的疗效及糜烂性胃炎的治疗.

表 5 慢性糜烂性胃炎组16例*H pylori*阳性患者抗*H pylori*治疗前后IL-18、IgG抗体水平的变化

分组	IgG(kU/L)	IL-18(ng/L)
治疗前	31.36 ± 23.26	267.18 ± 148.23
治疗后	21.00 ± 9.47 <sup>a</sup>	93.82 ± 22.15 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 治疗前.

及不同类型感染者的差异, 随着年龄的增加, 糜烂程度越重, 这可能与糜烂的病程和机体免疫力有关; *H pylori*感染者与非感染者年龄存在差异, 年龄越轻越易发生*H pylori*感染, 但不同类型的感染与年龄因素无关, 这可能与饮食习惯, 经济状况等因素有关<sup>[27-29]</sup>; 事实上局部胃黏膜的IL-18水平与血清间存在差异, 故本研究存在一定的局限性, IL-18对慢性糜烂性胃炎患者的具体作用机制尚需进一步研究.

## 4 参考文献

- Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 14-20
- Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 Suppl 1: S12-20
- Basso D, Plebani M. *H. pylori* infection: bacterial virulence factors and cytokine gene polymorphisms as determinants of infection outcome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 313-337
- Kononov AV. Inflammation as a basis for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Arkh Patol* 2006; 68: 3-10
- Olivares D, Gisbert JP. Factors involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 374-386
- Suarez G, Reyes VE, Beswick EJ. Immune response to *H. pylori*. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5593-8
- Shimada T, Terano A. Chemokine expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol* 1998; 33: 613-617
- Berg K, Chatterjee A, Yasmin T, Shara M, Bagchi D. Cytokine expression due to *Helicobacter pylori* in a tissue culture model. *Mol Cell Biochem* 2007; 300:

## ■同行评价

本文通过探讨血清中IL-18及*H pylori*抗体水平的变化研究了两者与糜烂性胃炎之间的关系,具有一定的先进性和科学性,得出的结果较可信,有一定的理论意义和实际应用价值。

- 171-175
- 9 Kato S, Furuyama N, Ozawa K, Ohnuma K, Iinuma K. Long-term follow-up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after *Helicobacter pylori* eradication. *Pediatrics* 1999; 104: e22
- 10 Akhiani AA. The role of type-specific antibodies in colonization and infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 223-227
- 11 Miernyk KM, Bruden DL, Bruce MG, McMahon BJ, Hennessy TW, Peters HV, Hurlburt DA, Sacco F, Parkinson AJ. Dynamics of *Helicobacter pylori*-specific immunoglobulin G for 2 years after successful eradication of *Helicobacter pylori* infection in an American Indian and Alaska Native population. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 85-86
- 12 Lazebnik LB, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Sokolova GN, Klishina MV, Gubina AV. Antibodies to *Helicobacter pylori* in gastric diseases. *Ter Arkh* 2006; 78: 15-19
- 13 Schumann C, Triantafilou K, Rasche FM, Moricke A, Vogt K, Triantafilou M, Hahn P, Schneider EM, Lepper PM. Serum antibody positivity for distinct *Helicobacter pylori* antigens in benign and malignant gastroduodenal disease. *Int J Med Microbiol* 2006; 296: 223-228
- 14 Glickman JN, Antonioli DA. Gastritis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 717-740
- 15 Toljamo KT, Niemela SE, Karvonen AL, Karttunen TJ. Evolution of gastritis in patients with gastric erosions. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1275-1283
- 16 Day AS, Su B, Ceponis PJ, Jones NL, Yau E, Sieveking D, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection induces interleukin-18 production in gastric epithelial (AGS) cells. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1830-1835
- 17 Tomita T, Jackson AM, Hida N, Hayat M, Dixon MF, Shimoyama T, Axon AT, Robinson PA, Crabtree JE. Expression of Interleukin-18, a Th1 cytokine, in human gastric mucosa is increased in *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Dis* 2001; 183: 620-627
- 18 Fera MT, Carbone M, Buda C, Aragona M, Panetta S, Giannone M, La Torre F, Giudice A, Losi E. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and IL-18 mRNA expression in human gastric biopsy specimens. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 326-328
- 19 Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 2: S370-384
- 20 Kawakami K. Interleukin-18 and host defense against infectious pathogens. *J Immunother* (1997) 2002; 25 Suppl 1: S12-19
- 21 Bastos KR, Barboza R, Sardinha L, Russo M, Alvarez JM, Lima MR. Role of endogenous IFN-gamma in macrophage programming induced by IL-12 and IL-18. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27: 399-410
- 22 Ye ZB, Ma T, Li H, Jin XL, Xu HM. Expression and significance of intratumoral interleukin-12 and interleukin-18 in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1747-1751
- 23 Li S, Lu AP, Zhang L, Li YD. Anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G (IgG) and IgA antibody responses and the value of clinical presentations in diagnosis of *H. pylori* infection in patients with precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 755-758
- 24 Zhang L, Blot WJ, You WC, Chang YS, Kneller RW, Jin ML, Li JY, Zhao L, Liu WD, Zhang JS, Ma JL, Samloff IM, Correa P, Blaser MJ, Xu GW, Fraumeni JF Jr. *Helicobacter pylori* antibodies in relation to precancerous gastric lesions in a high-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 627-630
- 25 Barbosa J, Dinis-Ribeiro M, Guilherme M, Filipe T, Lomba-Viana R, Guimaraes MA, Lopes C. Use of *Helicobacter pylori*-specific antibodies in the evaluation of intestinal metaplasia and gastric dysplasia. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 175-179
- 26 Bhat N, Gaensbauer J, Peek RM, Bloch K, Tham KT, Blaser MJ, Perez-Perez G. Local and systemic immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* strains. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1393-1400
- 27 Kim N. Epidemiology and transmission route of *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 153-158
- 28 Seyda T, Derya C, Fusun A, Meliha K. The relationship of *Helicobacter pylori* positivity with age, sex, and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. *Helicobacter* 2007; 12: 244-250
- 29 Kanbay M, Gur G, Arslan H, Yilmaz U, Boyacioglu S. The relationship of ABO blood group, age, gender, smoking, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1214-1217

编辑 程剑侠 电编 郭海丽