P.O.Box 2345 Beijing 100023, China
Fax: +86-10-85381893
Email: wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

World Chin J Digestol 2005 November;13(21):2605-2609
世界华人消化杂志 ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R
2005年版权归世界胃肠病学杂志社

胃黏膜免疫机制研究进展

张 波, 任建林

张波, 福建医科大学研究生 福建省福州市 350004
任建林, 厦门大学附属中山医院消化内科 厦门市消化病研究所 福建省厦门市 361004
通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门市消化病研究所. jianlin.ren@xmzsh.com
电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017
收稿日期: 2005-09-20 接受日期: 2005-11-10

摘要

胃黏膜与肠黏膜组织学上的差异决定了两者在免疫相关机制上的不同. 胃黏膜固有层可在抗原的刺激下浸润淋巴细胞, 产生淋巴滤泡对抗原发生免疫应答及对黏膜组织产生损伤.

关键词: 胃黏膜; 免疫机制

张波,任建林. 胃黏膜免疫机制研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13 (21): 2605-2609
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2605.asp

0 引言

一般认为正常人胃黏膜组织结构中没有黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)[1]. 在 正常情况下, 胃黏膜固有层靠近黏膜肌仅有少量散在的淋巴细胞, 在抗原的刺激下可形成淋巴组织. 上皮层在阻止病原进入体内的同时向固有层发出抗感染的信号, 信号包括表面抗原、细胞因子、黏附因子. 这些因子诱导激活免疫、炎症细胞. 胃黏膜上皮成功启动宿主反应并将非特异性急性炎症转变为抗原特异的免疫反应, 同时不当的免疫反应又会伤及胃黏膜. 上皮细胞与免疫炎症细胞的相互交流是胃黏膜免疫系统发育与发生功能的过程. 了解其交流内容与调控机制有助于完善免疫学理论, 更有助于相关疾病的防治. 根据对这一网络的认识, 已经开展了包括幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)疫苗、提高胃癌细胞黏附分子或MHC分子表达诱导淋巴细胞杀伤肿瘤等新的疾病治疗方法的研究.

1 胃黏膜的组织结构

胃黏膜层由内到外分为上皮层、固有层、黏膜肌层. 胃黏膜上皮为单层柱状上皮, 它构成了黏膜表层并延伸入胃小凹, 在胃腺峡部与腺上皮连接. 在胃贲门与食管连接处, 食管的复层扁平上皮转变为胃的单层柱状上皮. 在幽门与十二指肠相交处, 胃上皮逐渐转变为小肠上皮. 固有层主要由胃的腺体组成, 此外还有少量结缔组织. 结缔组织由细胞胶原纤维与网状纤维构成网架, 内有成纤维细胞、少量浆细胞、肥大细胞、淋巴细胞, 正常状态时没有中性粒细胞和嗜酸细胞. 黏膜肌层可对黏膜层起支持作用, 它由平滑肌细胞组成.

2 胃黏膜本身的免疫状态

2.1 胃酸及胃黏蛋白 胃酸主要成分是由壁细胞分泌的H^+, 在黏液的胃腔侧pH值可达到1.0. 胃酸是抵御细菌侵入胃黏膜的第一道防线, 胃酸是减少胃内细菌定植最有效的因子. 胃酸过少症和胃酸缺乏症患者易于感染并加剧细菌和某些寄生虫感染的程度. 胃黏蛋白由胃黏膜表面黏液细胞胃腺颈黏液细胞分泌. 胃黏蛋白含85%的碳水化合物, 15%蛋白质和0.3-0.4%共价结合脂肪酸, 约30%胃黏蛋白含有唾液酸的羧基和巯基基团而带大量负电荷[2]. 胃黏蛋白可以作为一种抗氧化剂减少细菌及免疫细胞产生的自由基引起的损伤. 胃上皮是紧密连接上皮, 可限制抗原进入黏膜固有层及体循环, 但白蛋白大小的分子(相对分子质量M_r 80 000)可以以免疫特性完整的分子形式通过大鼠胃上皮, 提示胃内存在"抗原递呈"形式, 允许免疫系统探及胃腔内潜在的有害物质, 然后减少、限制抗原物质对胃黏膜损害.

2.2 免疫球蛋白SIgA 胃黏膜固有层浆细胞产生并分泌IgA 到黏膜表面. SIgA可结合到黏膜表面上皮细胞内或固有层中细菌, 防止细菌在黏膜表面黏附和呈集落生长, SIgA可中和细菌毒素结合病毒阻止病毒复制和扩散. SIgA 结合抗原后并不能促进吞噬细胞吞噬抗原, 但可借助溶菌酶等杀死结合微生物. 近来研究表明SIgA Fc段功能与IgM、IgG Fc 段不同, 不能经经典途径激活补体, 没有调理吞噬作用, 所以SIgA通常不引起炎症反应[3]. 这一点对机体维持胃肠道环境的稳定避免胃肠道黏膜的免疫损伤十分重要. IgE 胃黏膜中有IgE 产生细胞和肥大细胞, 结合在肥大细胞上的IgE与相应抗原交联后可引起肥大细胞脱颗粒, 释放过敏介质LT等对胃黏膜引起保护和损伤双重作用. IgG胃黏膜中产生IgG的B细胞较少, 但在黏膜炎症性疾病时IgG产生的细胞量显著增加. 正常胃黏膜抗原物质主要由IgA清除, 而黏膜炎症则由IgG介导. IgG主要通过激活补体, 调理吞噬和刺激炎性细胞释放炎症介质引起胃肠道炎症反应.

2.3 兼职抗原呈递细胞 胃黏膜柱状上皮细胞在通常

情况下并不表达MHC II 类分子, 无抗原呈递功能, 当在某些炎症过程中接受某些活性分子(IFN-γ)的刺激也可表达MHC II类分子. Barrera *et al* [4]研究证实胃黏膜上皮细胞表面分子呈现极化表达现象, 与内化抗原有关的受体(GM1、DEC-205及FcRn等)在细胞腔面优势表达, 与抗原呈递有关的分子(HLA-A、B、C、CDLd、HLA-II类分子等)和协同刺激有关分子(CD58、ICAM-1等)主要表达于细胞的基底面. 上皮细胞还能够表达CD86(B7.2)、CD80(B7.1)等与抗原呈递有关分子[5], 这些表面分子在黏膜炎症状态时表达增加. 实际结果证实, 胃黏膜上皮细胞内小体有*H pylori*抗原时, 并且胃上皮细胞内表达的多聚免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, PigR)能促进抗原-Ig抗体复合物的摄入, 而IgA是黏膜免疫系统所共有的成分. Barrera *et al*[4]证实胃上皮细胞内存在把摄入胞内的抗原消化为多肽片段的酶系统(主要是蛋白酶B与组织蛋白酶D,E)其蛋白降解机制与传统的抗原呈递细胞相似. 胃黏膜上皮细胞与抗原直接接触的同时, 又与局部浸润T细胞直接接触, 因而能活化T细胞, 胃黏膜Th1细胞分泌IFN-γ, 后者造成局部炎症并对上皮屏障功能造成破坏. 由此可认为胃上皮细胞损害可能是其本身激活了有害的辅助T细胞反应的结果. 现代研究多集中在*H pylori*感染时抗原呈递细胞与浸润淋巴细胞的相互作用及对黏膜上皮的影响上. Suzuki *et al*[6]认为胃固有层中的巨噬细胞在胃黏膜感染*H pylori*时可作为抗原呈递细胞, 他们的依据是胃黏膜固有层中巨噬细胞除可以将抗原呈递给T细胞外, 自身表达B7.1(CD80)和B7.2(CD86)共刺激分了, 从而为T细胞的分化与激活提供双信号. Krauss-Etschmann *et al* [7]通过免疫组化技术认为$CD14^+$巨噬细胞在感染的胃黏膜中非常稀少, 不可能象在外固血中那样丰富, 进而支持胃黏膜中存在有其它类型的抗原呈递细胞的说法. 众多的实验证实胃黏膜上皮感染*H pylori*后, 上皮细胞表达MHC II类分子显著增高, 并且MHC II 抗原表达区与特异单核细胞浸润区毗邻, 局疗浸润$CD4^+$T细胞数量显著增多, 这是*H pylori*感染者胃黏膜IFN-γ分泌增多刺激的结果. Krauss-Etschmann对*H pylori*感染儿童胃黏膜上皮进行活检, 并进行免疫组化处理证实上皮细胞存在辅助刺激因子CD80/CD86. 抗CD80及抗CD86抗体能够阻断胃上皮细胞对$CD4^+$的激活. 此外, 胃上皮细胞还表达细胞间黏附分子(ICAM-1), 淋巴细胞功能抗原3(LFA-3)以调节免疫反应[8]. B7分子、ICAM-1表达增加对抗原呈递细胞活化T细胞非常重要[9]. 随后, Barrera *et al*[10]证实胃上皮细胞表达的MHC II 类分子与传统APC表达MHC II 类分子电泳动度不同, 原因在于两种分子的糖基有差别, 这种差别对于胃黏膜上皮细胞的潜在作用是非常重要的. 胃黏膜上皮MHC II分子相关不变链Ii(CD74)组成性表达的测定界定了胃黏膜上皮是实质意义上的抗原呈递细胞[11].

3 胃黏膜免疫损伤与相关疾病

3.1 消化性溃疡中黏膜免疫对黏膜上皮直接损害 *H pylori*感染产生的免疫应答对胃黏膜、十二指肠黏膜直接损伤破坏了胃黏膜防御机制, 又能间接促进H^+对十二指肠的损伤, 加强了对十二指肠直接侵袭因素. 免疫损伤在消化性溃疡中占重要地位.

从细菌在胃上皮细胞黏附定居开始, 机体免疫系统即被激活, 表现为黏膜上皮合成IL-8, IL-12, 单核细胞趋化因子MCP-1, 粒单集落刺激因子GM-CSF及肿瘤坏死因子TNF-α等促炎因子能力明显增强. Yamaoka *et al*[12]检测了*H pylori*感染者上皮细胞各种趋化因子mRNA表达和蛋白分泌, 趋化因子超家族C-C、C-X-C mRNA表达和蛋白分泌增加, 其中IL-8通过激活NF-KB途径[13]. NF-KB/Rel家族成员能激活各种具有免疫或炎症反应物质的基因[14]. 这些细胞因子可使中性粒细胞、淋巴、单核等炎症免疫细胞活化并聚集到胃黏膜组织, 激活后免疫炎症细胞进一步分泌IL-6、IFN-γ、IL-1、IL-8等细胞因子, 并使黏膜上皮细胞的主要MHC II类分子和CD54(细胞间黏附分子-1)表达增加, 从而将*H pylori*抗原成分有效呈递给T、B细胞产生针对抗原特异性细胞免疫和体液免疫, 也造成黏膜上皮损伤.

3.1.1 体液免疫及其损伤机制 *H pylori*特异性体液免疫表现为感染局部和全身抗*H pylori*抗体增加, 包括IgG、IgA和IgE等抗体型. 其中IgA, 尤其是分泌型IgA(sIgA)被认为是黏膜免疫中起保护作用抗体. 然而有研究表明[15], *H pylori*感染者胃内的特异性IgA抗体多数为非分泌型IgA, 其原因可能为*H pylori*感染损害了胃黏膜屏障, 导致IgA抗体绕过正常的分泌转运系统. 尚不知Th_1细胞分泌的细胞因子是否有分解sIgA的作用. IgG可激活补体及诱导粒-单细胞在感染部位聚集, 释放炎性介质及活性氧等物质损害胃上皮细胞, 从而产生免疫损伤作用. IgE则可趋化固有层中的肥大细胞产生超敏反应和脱颗粒[16,17]. 肥大细胞的胞浆颗粒中含有组胺, 肝素, 蛋白酶和某些趋化因子. 脱颗粒后肥大细胞还分泌释放前列腺素、白三烯、PAF等炎症介质和IL-8、IL-4、IL-5、IL-6、TNF-α等炎性细胞因子, 造成血管扩张和通透性增加以及其它炎症细胞移行至感染部位, 加重黏膜损伤. 此外*H pylori*某些抗原成分与胃黏膜上皮组织有相似结构, 可通过"分子模拟"导致*H pylori*抗体与胃腺上皮或隔细胞发生交叉反应. 这种自身免疫也是*H pylori*的一种免疫致病机制, 尤其在*H pylori*与慢性萎缩性胃炎的关系方面[18]. 自身免疫能够解释*H pylori*感染清除后胃黏膜仍继续发生萎缩性改变. 目前认为可能导致自身免疫反应的

抗原包括*H pylori*鞭毛蛋白、脂多糖、热休克蛋白等.

3.1.2 细胞免疫及其损伤机制 体外研究发现, *H pylori*有中等程度促T细胞增生作用. *H pylori*粗提物诱导*H pylori*感染者外周血单核细胞(PBMC)和固有层淋巴细胞(LPLS)的增生, 主要是$CD4^+$T细胞增生反应. 感染过程中大量T细胞在胃黏膜中聚集, 但不清楚浸润T细胞中有多少是特异于*H pylori*感染的. 浸润的T细胞以$TCR\alpha\beta^+$T细胞为主, $TCR\gamma\zeta^+$T细胞是否增加尚有争议. *H pylori*感染自然免疫以Th_1为主[19], 它既不能清除*H pylori*感染也无保护作用, 而是参与了*H pylori*相关胃、十二脂肠疾病的发病. 感染性疾病中根据细胞因子产生情况及功能可将$CD4^+$Th细胞分为Th_0、Th_1、Th_2亚群. Th_1亚群分泌IL-2, IFN-γ和TGF-β,主要介导细胞免疫反应, 并辅助B细胞产生IgG2a等具有调理及补体结合功能的抗体. Th_2亚群分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-6介导体液免疫反应辅助了B细胞产生IgG、IgE抗体. Th_0在适当条件下向Th_1、Th_2转化, Th_1和Th_2可通过各自分泌的细胞因子制约对方功能. IFN-γ下调Th_2反应, IL-10下调Th_1反应[20]. 一般而言Th_1反应主要是针对细胞内病原体感染, 如病毒; Th_2反应则主要针对细胞外感染的病原体, 如某些细菌寄生虫等. 不同感染诱导的免疫反应对于感染的最后转归是很重要的. 研究指出无论动物还是在人体内*H pylori*自然感染均导致Th_1型反应, 表现为黏膜组织内特异型$CD4^+$Th细胞增加, T细胞产生IL-2、IL-12、IFN-γ等细胞分子增加, 以及B细胞分泌IgG2a型抗体增加, Th_1应答分泌大量的IFN-γ[21], 可增强各种炎症细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞活性, 并释放各种炎性细胞因子、ROS和RNS等造成上皮损伤. Th_1应答释放的炎性因子还可增加Fas抗原的表达, 通过FasL-Fas途径诱导上皮细胞的凋亡[22]. 对感染*H pylori*小鼠用IL-12治疗或输入Th_1细胞可加重胃部炎症, 反之若给予IFN-γ单抗治疗则可使炎症减轻. 用基因剔除小鼠所做实验进一步表明缺乏IFN-γ基因小鼠感染*H pylori*后不发生炎症反应. Fox *et al*[23]研究发现p53基因敲除的小鼠感染*H pylori*后, Th_1免疫反应下调, 减轻了慢性炎症, 间接抑制胃上皮向癌前转变. 对恒河猴*H pylori*感染实验证明*H pylori*感染早期主要是Th_1介导免疫为主, Th_1免疫可能是一种病理性反应, 是一种迟发型过敏反应. 测定慢性胃炎与消化性溃疡患者胃黏膜中$CD4^+$T细胞介导的免疫反应谱也证明Th_1介导的免疫在消化性溃疡的发生中起重要作用.

3.2 原发性胃淋巴瘤与胃黏膜免疫 胃肠道原发淋巴瘤多数为黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤, 这类肿瘤特征起源于黏膜MALT, 胃部淋巴瘤可能起源于胃的MALT. 正常生理状态下胃黏膜并无MALT, 胃黏膜一般没有或仅有少量淋巴细胞, 胃黏膜淋巴瘤的发病却相对高于淋巴组织丰富的小肠组织. Parsonnet *et al* [24], Fischbach *et al*[25]基础临床研究证实*H pylori*感染与原发性胃淋巴瘤特别是胃MALT淋巴瘤发病相关. *H pylori*诱发慢性活动性胃炎中胃黏膜固有层出现B淋巴滤泡的生发中心. 少量的*H pylori*可以进入黏膜固有层形成黏膜炎症和免疫的恶性循环. MALT淋巴瘤是在淋巴滤泡形成的基础上发生. *H pylori*抗原持续刺激促使胃黏膜淋巴滤泡边缘T淋巴细胞、B淋巴细胞增生、分裂, 部分患者可导致淋巴瘤的产生. 目前的证据表明低度恶性B淋巴细胞与幽门螺杆菌感染有一定关系, 但不足以明确胃MALT淋巴瘤的具体发病机制. 有推测: 胃MALT淋巴瘤是在特异性抗原的作用下由边缘区域细胞形成, 这些抗原可能直接来源于幽门螺杆菌, 也可能间接通过T淋巴细胞形成, 并通过某种抗原受体形成对肿瘤细胞产生一种显性选择作用. 体外研究表明, 低分化原始B细胞来源的胃MALT淋巴瘤对*H pylori*的增生反应必须有非瘤样T淋巴细胞存在, 从培养基中去除这种T细胞可以中止这一增生反应, 此结果提示这种T细胞在*H pylori*感染有关黏膜相关性淋巴瘤发病中起重要作用. *H pylori*刺激T细胞活化有助于肿瘤细胞的增生. 在体外缺乏T细胞时可使用CD40系统替代促进需T细胞辅助的B细胞增生. 正常情况下, CD40系统可以通过B细胞的抗原特异性交联刺激B细胞增生并分泌免疫球蛋白[26]. 使用CD40系统替代T细胞后*H pylori*并不能刺激肿瘤细胞增生, 说明*H pylori*刺激肿瘤细胞生长的作用需T细胞的介导. Noy *et al*[27]进行的临床研究显示, 24名对*H pylori*根除不敏感的胃MALT淋巴瘤患者进行化疗后进行了均期为63 mo的追踪. 22名患者PCR显示B细胞仍有克隆, 但组织学显示恶性组织已经消退, 可能是放射杀死浸润的对*H pylori*特异T细胞消除了刺激单克隆B细胞分化的作用. Guindi[28], D'Elios *et al*[18,29]研究认为T细胞的CD40L(CD154), 细胞因子在胃MALT淋巴瘤的发生、发展中起作用, 同时与慢性胃炎的T细胞克隆相比, 胃MALT淋巴瘤中的T细胞克隆不能通过穿孔素、FasL-Fas机制杀伤B细胞. *H pylori*相关性胃MALT淋巴瘤呈现自身免疫疾病本质. 胃MALT淋巴瘤分泌的免疫蛋白对滤泡树突状细胞, IgG、IgA、IgM相关抗原决定簇发生反应, 提示肿瘤分泌的免疫球蛋白具有自身免疫活性. 其他研究也发现, 大多数MALT淋巴瘤可以识别自身抗原, 特别是滤泡树突状细胞[30]存在于淋巴瘤组织中, 为外来抗原处理和沉积的部位, 为浆细胞的转化和淋巴细胞的增生提供持续的抗原刺激. Griener提纯并克隆淋巴瘤特异性抗体, 这一抗体可以与所有的分泌免疫球蛋白的MALT淋巴瘤细胞产生反应, 同时发现这一抗体可以与*H pylori*胃炎黏膜中决大多数浆细胞发生反应, 这种特异性抗原为MALT中产生免疫球蛋白的浆细胞的普通抗原, 而非*H pylori*菌体成分, 这提示自身免疫机制参与淋巴瘤的发病过程. Montalban *et al*[31]进行了一项为期10 a的前瞻性研

究证实了胃MALT淋巴瘤自身免疫机制的参与: 在胃低度恶性B淋巴瘤进行抗*H pylori*清除后96%的患者存在IgV(H)基因单克隆, 且与t(11;18)等位融合无关, I期胃低度恶性淋巴瘤中90%患者组织学特征消失, 但多数患者B细胞自身免疫分子依然存在. *H pylori*清除无反应的胃MALT淋巴瘤可能有基因变异. Wotherspoon *et al*[32]证实具有恶性增生潜力的淋巴瘤前体细胞的出现可能是基因变异所致. Nakamura *et al*[33]在胃淋巴滤泡*H pylori*清除无反应型发现t(11;18)(q21;q21)平衡易位后API2-MALT1嵌合转录体存在. Du[34]发现3号染色体三体化阳性阶段肿瘤对*H pylori*根除治疗有效, 在t(1;14)(p22;q32)与t(11;18)(q21;q21)阳性阶段肿瘤发展对*H pylori*根除治疗无效.

胃MALT淋巴瘤发生机制复杂. *H pylori*持续感染是胃MALT淋巴瘤发生的背景, 自身免疫、基因突变起推动作用. *H pylori*感染者中很少发生胃MALT淋巴瘤, 遗传、免疫背景等众多因素参与其中.

总之, 胃黏膜组织结构没有黏膜相关淋巴样组织, 在抗原如*H pylori*刺激下固有层会存在淋巴细胞浸润、形成淋巴滤泡发生对抗原的免疫应答的同时造成对黏膜的损伤, 淋巴细胞的来源、免疫表型、免疫途径、具体分子作用机制还都不清楚. 胃黏膜上皮细胞具有抗原呈递细胞的功能, 酒精会通过对专职抗原呈递的单核细胞的作用来影响免疫类型[35], 那么酒精会不会影响胃黏膜上皮细胞的抗原呈递功能, 长期饮酒的人*H pylori*感染率低于对照组[36], 是否是胃黏膜上皮表面抗原的改变及分泌细胞因子的不同影响胃黏膜的免疫类型而清除*H pylori*, 这些问题有待于进一步的研究.

4 参考文献

1 萧树东. 消化疾病的基础与临床进展. 第1版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 125-131

2 Ma L, Wang WP, Chow JY, Lam SK, Cho CH. The role of polyamines in gastric mucus synthesis inhibited by cigarette smoke or its extract. *Gut* 2000; 47: 170-177

3 Otten MA, van Egmond M. The Fc receptor for IgA (FcalphaRI, CD89). *Immunol Lett* 2004; 92: 23-31

4 Barrera C, Ye G, Espejo R, Gunasena S, Almanza R, Leary J, Crowe S, Ernst P, Reyes VE. Expression of cathepsins B, L, S, and D by gastric epithelial cells implicates them as antigen presenting cells in local immune responses. *Hum Immunol* 2001; 62: 1081-1091

5 Ye G, Barrera C, Fan X, Gourley WK, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. Expression of B7-1 and B7-2 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells: potential role in $CD4^+$ T cell activation during *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997; 99: 1628-1636

6 Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, Shimosegawa T. Localization of antigen-presenting cells in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Pathol Int* 2002; 52: 265-271

7 Krauss-Etschmann S, Gruber R, Plikat K, Antoni I, Demmelmair H, Reinhardt D, Koletzko S. Increase of antigen-presenting cells in the gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter* 2005; 10: 214-222

8 Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 649-670

9 Gemmell E, Walsh LJ, Savage NW, Seymour GJ. Adhesion molecule expression in chronic inflammatory periodontal disease tissue. *J Periodontal Res* 1994; 29: 46-53

10 Barrera C, Espejo R, Reyes VE. Differential glycosylation of MHC class II molecules on gastric epithelial cells: implications in local immune responses. *Hum Immunol* 2002; 63: 384-393

11 Barrera CA, Beswick EJ, Sierra JC, Bland D, Espejo R, Mifflin R, Adegboyega P, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. Polarized Expression of CD74 by Gastric Epithelial Cells. *J Histochem Cytochem* 2005

12 Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Tanahashi T, Kashima K, Imanishi J. Chemokines in the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 42: 609-617

13 Shi T, Liu WZ, Gao F, Xiao SD. The role of nuclear factor kappa B in secretion of interleukin-8 by gastric cancer cell line SGC 7901 induced by *Helicobacter pyiori*. *Zhonghua YiXue ZaZhi* 2003; 83: 133-136

14 Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 1997; 113: 1099-1109

15 Birkholz S, Schneider T, Knipp U, Stallmach A, Zeitz M. Decreased Helicobacter pylori-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients. *Digestion* 1998; 59: 638-645

16 Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 165-170

17 de Bernard M, Cappon A, Pancotto L, Ruggiero P, Rivera J, Del Giudice G, Montecucco C. The *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin activates RBL-2H3 cells by inducing cytosolic calcium oscillations. *Cell Microbiol* 2005; 7: 191-198

18 D'Elios MM, Amedei A, Benagiano M, Azzurri A, Del Prete G. *Helicobacter pylori*, T cells and cytokines: the "dangerous liaisons". *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 113-119

19 Bamford KB, Fan X, Crowe SE, Leary JF, Gourley WK, Luthra GK, Brooks EG, Graham DY, Reyes VE, Ernst PB. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998; 114: 482-492

20 Blanchard TG, Czinn SJ. Immunology of *Helicobacter pylori* and prospects for vaccine. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 671-685

21 Monteleone G, Del Vecchio Blanco G, Palmieri G, Vavassori P, Monteleone I, Colantoni A, Battista S, Spagnoli LG, Romano M, Borrelli M, MacDonald TT, Pallone F. Induction and regulation of Smad7 in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 674-682

22 Hahn S, Erb P. The immunomodulatory role of CD4-positive cytotoxic T-lymphocytes in health and disease. *Int Rev Immunol* 1999; 18: 449-464

23 Fox JG, Sheppard BJ, Dangler CA, Whary MT, Ihrig M, Wang TC. Germ-line p53-targeted disruption inhibits helicobacter-induced premalignant lesions and invasive gastric carcinoma through down-regulation of Th1 proinflammatory responses. *Cancer Res* 2002; 62: 696-702

24 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271

25 Fischbach W. *Helicobacter pylori* eradication therapy in primary high-grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 393

26 Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 40-43

27 Noy A, Yahalom J, Zaretsky L, Brett I, Zelenetz AD. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma detected by clonotypic polymerase chain reaction despite continuous pathologic remission induced by involved-field radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3768-3772

28 Guindi M. Role of activated host T cells in the promotion of

MALT lymphoma growth. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 341-344
29 D'Elios MM, Amedei A, Manghetti M, Costa F, Baldari CT, Quazi AS, Telford JL, Romagnani S, Del Prete G. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1105-1112
30 Foester E, Kock P, Kak D. Serum response to *Helicobater pylori* in primary B-cell gastric lymphoma. *Gut* 1995; 37: A6
31 Montalban C, Santon A, Redondo C, Garcia-Cosio M, Boixeda D, Vazquez-Sequeiros E, Norman F, de Argila CM, Alvarez I, Abraira V, Bellas C. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with *H pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. *Ann Oncol* 2005; 16:1539-1544
32 Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995; 85: 2000-2004
33 Nakamura T, Inagaki H, Seto M, Nakamura S. Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma: treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol* 2003; 38: 921-929
34 Du MQ. Molecular biology of gastric MALT lymphoma: application in clinical management. *Hematology* 2002; 7: 339-344
35 Latif O, Peterson JD, Waltenbaugh C. Alcohol-mediated polarization of type 1 and type 2 immune responses. *Front Biosci* 2002; 7: a135-a147
36 Kuepper-Nybelen J, Rothenbacher D, Brenner H. Relationship between lifetime alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 607-613

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

首届北京地坛感染病学术会议

本刊讯 为庆祝建院60周年, 北京地坛医院决定于2006-03-02/04在北京召开全国性的“首届北京地坛感染病学术会议”, 预计全国的同行500人参加这次重要的会议. 会议邀请了40余位我国德高望重、年富力强的感染病专家作专题学术讲演.

1 会议征稿内容

这次感染病学术会议征文的内容包括病毒性肝炎、HIV/AIDS、各种传染性疾病和感染性疾病, 抗生素的合理使用, 也包括新发/复燃的传染病. 论文全文和摘要请发到电子信箱: cj@genetherapy.com.cn; 或hy@genetherapy.com.cn.

2 与会专家名单

首届北京地坛感染病学术会议邀请的专题报告专家（按照汉语拼音排序）有: 白雪帆, 陈智, 陈志海, 成军, 段钟平, 窦晓光, 范小玲, 高志良, 郭利民, 侯金林, 贾继东, 郎振为, 李长青, 李兰娟, 李太生, 李兴旺, 刘沛, 刘庄, 伦文辉, 毛羽, 缪晓辉, 穆毅, 宁琴, 牛俊奇, 任红, 施光峰, 斯崇文, 谭德明, 唐红, 唐小平, 万谟彬, 王凤水, 王福生, 王贵强, 王磊, 王玲, 王宇明, 王宪波, 魏红山, 魏来, 翁心华, 谢青, 谢雯, 谢尧, 邢卉春, 徐道振, 杨东亮, 杨钧, 袁正宏, 赵红心, 庄辉.

3 联系方式

首届北京地坛感染病学术会议组织委员会主席为成军教授. 地址: 北京市东城区安外大街地坛公园13号, 邮编: 100011; 电话: 010-64481639; 传真: 010-64481639. Email: cj@genetherapy.com.cn

欢迎全国感染病学界的各位专家和同仁来北京参加这次盛会.