

胃十二指肠黏膜防护研究进展

吴成跃, 张传勇

吴成跃, 张传勇, 武警8690部队医院消化内科 江苏省宜兴市 214206

作者贡献分布: 本文由吴成跃综述, 张传勇审校。

通讯作者: 张传勇, 主任医师, 214206, 江苏省宜兴市, 武警8690部队医院消化内科。wj2szy@163.com

电话: 0510-87075000

收稿日期: 2008-11-25 修回日期: 2009-03-02

接受日期: 2009-03-09 在线出版日期: 2009-07-08

Advance in gastroduodenal mucosal defense

Cheng-Yue Wu, Chuan-Yong Zhang

Cheng-Yue Wu, Chuan-Yong Zhang, Department of Gastroenterology, 8690 Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Yixing 214206, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Chuan-Yong Zhang, Department of Gastroenterology, 8690 Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Yixing 214206, Jiangsu Province, China. wj2szy@163.com

Received: 2008-11-25 Revised: 2009-03-02

Accepted: 2009-03-09 Published online: 2009-07-08

Abstract

The gastrointestinal tract has developed multiple mechanisms of protection from intrinsic and extrinsic injury, including but not limited to drugs, ischemic/reperfusion injuries, and infections such as *Helicobacter pylori*. These range from mucosal blood flow and strengthening the epithelial barrier to luminal factors such as HCO_3^- secretion and regulating epithelial cell-surface pH. We reviewed recent development in host defense against *Helicobacter pylori*, duodenal bicarbonate secretion, protection from nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastrointestinal injury, and apoptosis, as well as newer therapies.

Key Words: Bicarbonate; Cyclooxygenase inhibitors; Leptin; Matrix metalloproteinase; Orexins; Survivin; Stomach; Duodenum

Wu CY, Zhang CY. Advance in gastroduodenal mucosal defense. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(19): 1957-1961

摘要

胃肠道对于药物、缺血及再灌注、*H pylori*感染等内源性和外源性损伤具有多重保护机制,

包括胃黏膜血流、上皮细胞屏障、碳酸氢盐分泌调节上皮细胞表面pH值等。本文就近来宿主对*H pylori*感染的防御、十二指肠花生四烯酸分泌、非甾体类消炎药诱发的胃肠道损伤的保护、凋亡及治疗进行综述。

关键词: 花生四烯酸; 环氧合酶抑制剂; 来普汀; 基质金属蛋白酶; 食欲素; 存活素; 胃; 十二指肠

吴成跃, 张传勇. 胃十二指肠黏膜防护研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(19): 1957-1961

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1957.asp>

0 引言

胃肠道通过多层黏膜防御机制免于酸损伤, 包括黏膜血流, 上皮屏障, HCO_3^- 分泌调节黏膜pH, 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)通过COX-1抑制前列腺素的合成^[1]. COX-2通常是在炎症中表达的诱导酶, 产生介导炎症的前列腺素, 最近研究结果弱化了COX-1、COX-2的这种区别. 黏膜损伤其他原因包括胃酸、*H pylori*感染. 十二指肠黏膜主要的防御机制是DBS(HCO_3^- 分泌), 保护组织免于胃酸损伤^[2]. 三叶肽和黏蛋白与胰腺、肝脏、上皮细胞的 HCO_3^- 分泌进入黏膜层中和胃酸. 除了这些经典的防御机制, 近几年, 研究还发现了其他一些机制.

1 *H pylori*感染

20世纪80年代以来, *H pylori*感染的研究主要集中在上消化道黏膜损伤相关的发病机制. 目前, 对*H pylori*感染的治疗颇为有效, 溃疡发病率亦呈下降趋势. 关于*H pylori*为何产生黏膜损伤, 为何致癌尚在进一步研究中.

1.1 Capsaicin 小剂量的Capsaicin通过激活肠传入神经元的活性, 对胃起保护作用^[3], 另外他对*H pylori*感染的胃上皮细胞有抗炎效果, Capsaicin阻断*H pylori*诱发的IL-8的合成及减少IL-8基因转录. *H pylori*感染增加I κ B激酶(IKK)的活性, Capsaicin预处理经抑制IKK和

■背景资料

胃肠道通过多层黏膜防御机制免于酸损伤, 包括黏膜血流, 上皮屏障, HCO_3^- 分泌调节黏膜pH, 非甾体抗炎药(NSAIDs)通过COX-1抑制前列腺素的合成. 黏膜损伤其他原因包括胃酸、*H pylori*感染. 十二指肠黏膜主要的防御机制是DBS(HCO_3^- 分泌), 保护组织免于胃酸损伤. 三叶肽和黏蛋白与胰腺、肝脏、上皮细胞的 HCO_3^- 分泌进入黏膜层中和胃酸. 除了这些经典的防御机制, 近几年, 研究还发现了其他一些机制.

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

■研发前沿

目前,对*H pylori*感染的治疗颇为有效,溃疡发病率亦呈下降趋势。关于*H pylori*为何产生黏膜损伤,为何致癌尚在进一步研究中。

降解IkB α 来预防NF- κ B信号激活,因此认为Capsaicin在*H pylori*感染中有抗炎特性。

1.2 *H pylori*感染对细胞增殖的影响 Schmees *et al*^[4]发现*H pylori*分泌的GGT和胃黏膜持续*H pylori*感染相关。*H pylori*感染使Ras依赖的信号中断, G₁细胞周期停滞,抑制T细胞扩增。VacA是一种由VacA基因分泌的空泡细胞毒素,在50%的*H pylori*菌株中存在, VacA抑制人类胃上皮细胞由G₁期向S期的进化, VacA过度表达通过激活受体介导的凋亡caspase-8,尤其是线粒体凋亡途径caspase-9,诱导上述细胞的凋亡。因此, GGT、VacA、Hsp8可能是抗*H pylori*的靶点。

1.3 宿主的防护和免疫 与胃窦活检黏膜中性粒细胞浸润有关的肥大细胞密度,在*H pylori*感染的患者中明显增加(尤其cagA, vacAs1/m1, babA2阳性菌株)^[5],肥大细胞高密度同时和抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-x表达减少及促凋亡蛋白Bax、caspase-3表达增加相关,所以,肥大细胞可能诱发了胃上皮细胞的凋亡。因此,*H pylori*感染的患者,胃窦部组织检测肥大细胞的数量可预示疾病的活动性。

*H pylori*可诱导诱生型NO合酶(iNOS)合成NO,杀死体外的*H pylori*。然而,*H pylori*能够在人体胃内存活。Bussiere *et al*^[6]证明L-精氨酸限制iNOS翻译,体内内源性L-精氨酸的数量不足以产生杀死*H pylori*的NO。

*H pylori*通过MyD88(TLR衔接蛋白)信号通路^[7]诱导细胞介导的免疫。*H pylori*诱发的适应性免疫中,TLRs激活树突状细胞,控制抗原提呈、共同刺激和细胞因子分泌。TLR、T细胞激活依赖于MyD88。*H pylori*激活TLR可更好的理解*H pylori*免疫机制。

2 环氧合酶和前列腺素

环氧化酶抑制仍是上消化道黏膜损害的主要原因。目前对于缓和黏膜损伤的选择性COX抑制和抗分泌药物使用尚存争议。

2.1 动物研究 COX-1具有胃保护作用,COX-2有促炎作用。最近研究显示COX-1减少大肠埃氏菌LPS诱导小鼠胃iNOS的增加,具有临床意义,iNOS和黏膜损伤易感性增加有关^[8],LPS减少PGE₂合成,上调胃黏膜iNOS和COX-2表达。非选择性COX抑制剂和选择性COX-1抑制剂均加重LPS诱导的胃损伤,尽管外源性PGE₂可逆转COX抑制的作用。研究认为非选择性NSAIDs在怀疑LPS激活的患者中如脓血症应慎用。

COX-2衍生的PGE₂对于溃疡自愈有决定性

作用,而COX-1衍生的PGE₂意义不大^[9]。非选择性COX和选择性COX-2抑制剂降低溃疡自愈率。COX-2和非选择性COX抑制剂可逆转溃疡中COX-2表达及PGE₂水平的增加。COX-1受抑制,黏膜PGE₂含量减少,但不损害溃疡愈合,也不促进溃疡愈合。COX-2衍生的PGE₂通过激活EP₄受体和上调VEGF、血管再生而增加溃疡愈合。尽管COX-1不促进胃溃疡愈合,Starodub *et al*^[10]发现COX-1^{-/-}和COX-1^{+/-}小鼠有缓慢胃上皮损害。COX-1对于早期细胞脱落增加损害的微观事件中有保护胃上皮的作用。

胆汁酸牛磺胆酸盐诱发的胃黏膜损害,伴有管腔碱化的抑制和酸分泌。在损伤的鼠胃中,COX-1衍生的前列腺素抑制酸分泌。这种前列腺素诱导的酸抑制是由激活的PGE₂/EP₃和PGI₂/前列环素受体介导的。

2.2 环氧合酶抑制剂的临床应用 随机前瞻性研究评估选择性COX-2抑制剂(coxib)lumiracoxib,对于骨关节炎患者胃肠道的安全性^[11],服用NSAIDs和lumiracoxib并发溃疡的危险因素包括年龄 ≥ 65 ,男性,非白色人种,有胃肠出血或溃疡病史。BMI < 27 被认为是NSAIDs服用者的危险因素,而低剂量的阿司匹林、吸烟、*H pylori*阳性认为是服用lumiracoxib的危险因素。对于未服用阿司匹林而有胃肠并发症高风险的患者,lumiracoxib比传统的NSAIDs较少出现胃肠并发症,可用于骨关节炎的长期治疗。

先前研究比较长期服用传统的NSAIDs和coxib的胃肠结果,却没有比较二者加上胃保护综合治疗的效果。非随机队列研究证实NSAIDs和PPI的综合治疗比coxib单药治疗明显减少NSAIDs服用者消化性溃疡的住院率,有趣的是萘普生服用者的住院率最高,而布洛芬和罗非考昔相当^[12]。coxib和PPI综合治疗可提供最好的胃保护。在服用阿司匹林的患者中,联合coxib和PPI胃保护作用明显优于单用coxib或PPI。研究显示,服用NSAIDs高风险患者应服用PPI综合治疗或者是用coxibs。假如布洛芬或不伴PPI的联合用药比较安全,则coxib的需求重新考虑。

3 NSAIDs诱发的胃肠损伤的治疗

NSAIDs相关的胃十二指肠病仍是上消化道黏膜损伤的主要病因。先前研究认为奥美拉唑、枸橼酸铋对于NSAIDs诱发的溃疡、糜烂及症状均有相同的预防作用,奥美拉唑维持治疗复发率低。最近研究发现,瑞巴派特增加胃黏液,刺

激内源性前列腺素合成, 在预防NSAIDs诱发的消化性溃疡与枸橼酸铋有相同的疗效^[13]. 瑞巴派特可加速溃疡愈合, 抑制超氧化物形成, 具有抗炎活性. 研究认为尽管瑞巴派特和枸橼酸铋对于NSAIDs诱发的胃肠道毒性预防具有相同的保护作用, 但前者不良反应少, 包括腹泻、下腹疼痛、恶心、腹胀. 比较瑞巴派特和硫糖铝治疗慢性糜烂性胃炎的研究发现, 瑞巴派特比硫糖铝能明显抑制*H pylori*感染的炎症, 增加黏膜PGE2的合成. 因此瑞巴派特和PPI可作为NSAIDs诱发损伤的治疗或预防的选择用药.

雷贝拉唑第2代PPI, 在保护阿司匹林诱发的胃十二指肠糜烂、溃疡能快速发挥作用. 先于阿司匹林初始用药5 h口服雷贝拉唑, 第2-4天内镜检查发现糜烂溃疡较少. 研究^[14]证明雷贝拉唑和H₂受体拮抗剂雷尼替丁比较, 明显增加胃黏膜PGE2和COX-2 mRNA的表达, 炎症介质LT-B4的表达明显减少.

遗传在药物代谢中起重要作用, 包括NSAIDs诱发的胃十二指肠出血^[13], NSAIDs和COX-2选择性抑制剂由CYP2C9代谢, CYP2C9-3变异比CYP2C9-2明显降低酶的活性, NSAIDs诱发的胃肠道出血在CYP2C9-1, 2和CYP2C9-1, 3基因型比CYP2C9-1, 1野生型更多见. CYP2V9-2, 3与出血不相关. 纯合子CYP2C9-2, 2和CYP2C9-3, 3很少见. 有趣的是CYP2C93等位基因与较高的出血风险一致, CYP2C92等位基因与出血风险不相关. 通过基因测定可避免NSAIDs诱发的胃十二指肠出血的发作.

除了NSAIDs诱发的胃损伤, 胃肠道还经常受到氧化损伤. COX非选择性抑制剂消炎痛诱发的胃黏膜损伤和活性氧及凋亡信号激活有关. 最近动物实验研究硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)抗氧化和氧化还原调节功能可用来治疗NSAIDs诱发的胃肠道溃疡^[16]. Trx-1转基因小鼠, 消炎痛诱发的出血性黏膜损害小, 野生型小鼠损害则较大. 这种胃保护作用可能与PGE2和COX无关, 因为消炎痛在野生型及Trx-1转基因型的小鼠中对PGE2的合成均有抑制. 人重组Trx-1抑制消炎痛诱发的小鼠胃黏膜(RGM)细胞内ROS的增加, 在Trx-1转基因小鼠及rt Trx-1预处理的细胞中, 消炎痛诱发的抗凋亡蛋白生存素的下调及凋亡抑制的Akt磷酸化受抑制, Trx-1抑制磷酸化和弹力蛋白同系物(PTEN), PTEN在染色体10被删除促进凋亡. Trx-1还通过磷酸肌醇对Akt激活起负性调节作用. 因此, 清除活

性氧, 调节PTEN/Akt/存活素通路, Trx-1及Trx-1诱导剂如替普瑞酮为胃肠黏膜损伤的治疗预防可提供吸引人的治疗选择.

4 存活素-抗凋亡蛋白

存活素, 凋亡蛋白抑制剂家族, 对于胚胎、胎儿发育、组织再生及致癌具有关键性作用. 消炎痛降低存活素在胃黏膜上皮和培养的胃上皮RGM-1细胞的表达机制最近才阐明. 消炎痛诱发的存活素下调发生在转录后水平, 降低存活素蛋白而不是mRNA, 另外还降低存活素蛋白的半衰期. 存活素通过泛素化及蛋白酶通路降解(消炎痛治疗后存活素蛋白泛素化及总量增加), 蛋白酶抑制剂延长存活素半衰期. 蛋白酶抑制剂的预处理预防消炎痛诱发的存活素下调. 过度表达存活素的细胞株可抵抗消炎痛诱发的损害和凋亡.

存活素同时对乙醇诱发的胃上皮细胞损伤也有保护作用^[17]. 在用小剂量、细胞保护性乙醇浓度预处理的RGM-1细胞中, 总的及磷酸化的存活素蛋白表达增加; 这牵涉到新的蛋白合成, 无新生的mRNA, 这些预处理细胞显示出p34cdc2细胞周期蛋白依赖性激酶活性增加, 使存活素磷酸化并稳定其作用. 抑制p34cdc2可逆转用乙醇预处理引起的存活素蛋白表达的增加, 并降低由乙醇诱发的细胞毒的保护作用. 存活素蛋白表达下降同时也减弱对乙醇诱发的细胞毒及凋亡的细胞保护作用. 相反, 存活素过度表达, 抵抗损伤的能力增强. 因此, 认为小鼠胃黏膜暴露于乙醇时, p34cdc2酶作为存活素磷酸化的主要介质, 对胃黏膜细胞保护有着至关重要的作用.

5 食欲素

Bengtsson *et al*^[18]研究发现了胃肠道和中枢神经系统间有趣的联系. 食欲素-A, 一种在十二指肠黏膜表达的食欲调控肽, 刺激小鼠十二指肠碳酸氢盐分泌(DBS). 这是由外周食欲素受体-1(OX-1)介导的, 不依赖于胆碱能通路. 禁食减少十二指肠黏膜OX1、OX2受体mRNA表达, 和禁食过夜后OX诱发的DBS减少相一致. 可口可乐等碳酸饮料也增加鼠类胃和十二指肠DBS, 被消炎痛和乙酰唑胺抑制. 因此认为碳酸饮料诱发的HCO₃的分泌可能系饮料中的酸和高PCO₂产生的碳酸酐酶和内源性前列腺素介导的.

6 Mucin-1

Mucin-1在胃肠道的重要性近来尤其突出^[19]. 空肠弯曲杆菌感染快速增加正常小鼠MUC-1胃肠

■ 相关报道

Motawi *et al*报道消炎痛处理的小鼠胃溃疡指数、胃液酸度、组织髓过氧化物酶活性、血清NO、组织共轭烯增加, 同时组织NO、组织谷胱甘肽、谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶活性下降. 胃液黏蛋白含量及组织谷胱甘肽过氧化物酶活性无变化.

■应用要点

至2008年,发现了新的关于来普汀、存活素、MMP的胃十二指肠防护机制, DBS调节的新机制,对于*H pylori*感染如何损伤黏膜有了新的理解. 胃十二指肠黏膜防御机制的新发现将为临床提供更有效的治疗.

表达. *Muc-1*^{-/-}小鼠感染后1 wk细菌全身性播散, *MUC-1*^{+/+}小鼠却没有. *Muc-1*^{-/-}小鼠凋亡增加, 上皮细胞及绒毛上皮脱落较常见. *Muc-1*^{-/-}定居的*H pylori* 5倍于野生型小鼠, *Muc-1*^{-/-}小鼠定居量居于*MUC-1*^{+/+}和*Muc-1*^{-/-}小鼠之间^[19]. 野生型小鼠感染*H pylori*后2 mo发生轻度胃炎, 而*Muc-1*^{-/-}鼠壁细胞丢失发展成萎缩性胃炎. 总之, 细胞表面黏蛋白, 尤其*MUC-1*在针对感染的动态黏膜防护中有重要的作用.

7 来普汀及其潜在的胃保护作用

来普汀, 由脂肪细胞产生的饱肽, 在消化系中的功能不明确, Motawi *et al*^[20]报道消炎痛处理的小鼠胃溃疡指数、胃液酸度、组织髓过氧化物酶、活性、血清NO、组织共轭烯增加, 同时组织NO、组织谷胱甘肽、谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶活性下降. 胃液黏蛋白含量及组织谷胱甘肽过氧化物酶活性无变化. 来普汀预处理增加黏蛋白和组织NO合成减低胃溃疡指数及中性粒细胞浸润. 同时来普汀还可恢复谷胱甘肽还原酶及超氧化物歧化酶活性. 然而, 胃液酸度、血清NO、谷胱甘肽及共轭二烯无变化. 根据这些结果, 来普汀通过减轻中性粒细胞浸润、NO合成、氧化应激对消炎痛诱发的黏膜损伤具有保护作用.

8 基质金属蛋白酶在胃保护中的作用

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑. 在胃上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞发现的一种炎症蛋白MMP-9的表达, 和胃溃疡严重程度相关^[21]. 乙醇诱发胃溃疡的严重程度和前MMP-9的上调及MMP-2分泌的下调一致. 此外, 炎症因子TNF- α 在乙醇诱发的溃疡中触发MMP-9的分泌. 法莫替丁和抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸、二甲亚砷通过减少小鼠胃组织中TNF- α 及IL-6表达而减少前MMP-9的分泌. 抗氧化剂减少MMP-9基因表达, 抑制炎症细胞浸润和髓过氧化物酶催化反应, 抑制脂质过氧化反应和蛋白羟基化作用, 从而保护胃黏膜. 褪黑色素抑制前MMP-9的活性, 上调组织金属蛋白酶抑制因子(TIMP-1、TIMP-2)对乙醇诱发的氧化损伤具有胃保护作用^[22]. 褪黑色素同时通过抑制TNF- α 下调MMP-9. 和野生型小鼠相比, *MMP-9*^{-/-}的小鼠杯状细胞数量增加, *MUC-2*表达增加, 主要由杯状细胞分泌的黏蛋白形成肠黏液层. Kruppel样因子(kruppel-like factor 4,

KLF-4)和Ets样因子(Ets-like factor 3, Elf-3)(参与杯状细胞终末分化的转录因子)也上调, *MMP-9*过度表达预防杯状细胞分化, 增加细菌黏附, 结果导致感染易感性增加. 因此, *MMP-9*通过调节小肠结肠杯状细胞分化来调节*MUC-2*的表达.

9 碳酸氢盐分泌

关于碳酸氢盐分泌的调节有新的进展. 动脉内及管腔内尿苷、鸟苷蛋白以及内源性鸟苷酸环化酶[GCC, 一种囊性纤维化跨膜传输调节子(CFTR)]配体刺激离体DBS^[23], 给鼠注射鸟苷蛋白, DBS由选择性褪黑色素拮抗剂2-苯基-N-乙酰色胺和外周毒蕈碱拮抗剂硝酸甲酯阿托品逆转, 认为注射给予鸟苷蛋白诱发的DBS是通过褪黑色素和胆碱能介质介导通路. 当腔内灌注鸟苷蛋白时, 2-苯基-N-乙酰色胺和阿托品对于碳酸氢盐分泌没有作用或很小作用, 认为腔内鸟苷蛋白直接刺激碳酸氢盐分泌.

DBS也受十二指肠刷状缘小肠碱性磷酸酶(IAP)活性的影响^[24]. 首次离体评估IAP活性依赖于腔内*H pylori*和DBS, 认为IAP活性受催化部位局部pH影响. 酶的最适pH大于9, IAP活性也受局部pH的调节, IAP的抑制增加DBS. 另有观点认为, P2选择性拮抗剂苏拉明降低DBS, 因此, DBS可能由结合到P2受体表面的管腔外生嘌呤信号系统、ATP释放, pH调节的磷酸酶活性调节.

PGE2增加十二指肠黏膜磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K), 通过新的循环的AMP、Ca²⁺、PI3K依赖性信号通路刺激DBS. 在鼠科的十二指肠, PGE2经由EP3、EP4、NOR3受体增加HCO₃⁻分泌. 非选择性磷酸二酯酶抑制剂(PDE)参与了PGE2和NOR3的反应, 在鼠类的十二指肠, PDE1、PDE3参与调节HCO₃⁻的分泌, 两个同工酶均参与PGE2/cAMP的反应, PDE1调节对NO/cGMP的反应. GCC敲除的小鼠, 大肠埃氏菌热稳定肠毒素(STa)刺激DBS, 表明在十二指肠存在非GCC受体. STa、尿苷蛋白、鸟苷蛋白刺激GCC敲除小鼠的DBS, 尿苷蛋白、鸟苷蛋白诱发的DBS由格列苯脲(CFTR抑制剂)抑制, 而STa诱发的DBS由DIDS抑制. 因此, 尿苷蛋白、鸟苷蛋白刺激的DBS是CFTR依赖性的, STa诱发的DBS是不依赖于CFTR^[25]. 这些研究为囊性纤维病提供了新的分子治疗靶点.

10 结论

至2008年, 发现了新的关于来普汀、存活素、MMP的胃十二指肠防护机制, DBS调节的新机制, 对于*H pylori*感染如何损伤黏膜有了新的理

解. 胃十二指肠黏膜防御机制的新发现将为临床提供更有效安全的治疗. 未来, 我们还要研究胃十二指肠黏膜针对酸和毒物损伤的防护方式, 在治疗上取得更多的进展.

11 参考文献

- Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. *Eur J Med Chem* 2001; 36: 109-126
- Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C1-C19
- Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neurosci* 2006; 125: 70-75
- Schmees C, Prinz C, Treptau T, Rad R, Hengst L, Volland P, Bauer S, Brenner L, Schmid RM, Gerhard M. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterology* 2007; 132: 1820-1833
- Hofman V, Lassalle S, Selva E, Kalem K, Steff A, Hébuterne X, Sicard D, Auberger P, Hofman P. Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 600-607
- Chaturvedi R, Asim M, Lewis ND, Algood HM, Cover TL, Kim PY, Wilson KT. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2007; 75: 4305-4315
- Rad R, Brenner L, Krug A, Volland P, Mages J, Lang R, Schwendy S, Reindl W, Dossumbekova A, Ballhorn W, Wagner H, Schmid RM, Bauer S, Prinz C. Toll-like receptor-dependent activation of antigen-presenting cells affects adaptive immunity to *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 150-163.e3
- West SD, Suliburk JW, Helmer KS, Mercer DW. Cyclooxygenase-1 suppresses lipopolysaccharide-induced changes in rat gastric inducible nitric oxide synthase. *Crit Care Med* 2008; 36: 572-579
- Hatazawa R, Tanaka A, Tanigami M, Amagase K, Kato S, Ashida Y, Takeuchi K. Cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 accelerates the healing of gastric ulcers via EP4 receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G788-G797
- Starodub OT, Demitrack ES, Baumgartner HK, Montrose MH. Disruption of the Cox-1 gene slows repair of microscopic lesions in the mouse gastric epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C223-C232
- Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, Gitton X, Sallstig P, Stricker K, Krammer G, Mellein B, Richard D, Matchaba P. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007; 133: 57-64
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007; 132: 498-506
- Park SH, Cho CS, Lee OY, Jun JB, Lin SR, Zhou LY, Yuan YZ, Li ZS, Hou XH, Zhao HC, Kachintorn U, Kositchaiwat C, Lertkupun C. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 148-155
- Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M, Fujiwara S, Yamamoto H, Shiraishi T, Horie T, Iuchi A, Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest* 2007; 54: 83-90
- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133: 465-471
- Tan A, Nakamura H, Kondo N, Tanito M, Kwon YW, Ahsan MK, Matsui H, Narita M, Yodoi J. Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice. *Free Radic Res* 2007; 41: 861-869
- Jones MK, Padilla OR, Webb NA, Norng M. The anti-apoptosis protein, survivin, mediates gastric epithelial cell cytoprotection against ethanol-induced injury via activation of the p34(cdc2) cyclin-dependent kinase. *J Cell Physiol* 2008; 215: 750-764
- Bengtsson MW, Mäkelä K, Sjöblom M, Uotila S, Akerman KE, Herzig KH, Flemström G. Food-induced expression of orexin receptors in rat duodenal mucosa regulates the bicarbonate secretory response to orexin-A. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G501-G509
- McGuckin MA, Every AL, Skene CD, Linden SK, Chionh YT, Swierczak A, McAuley J, Harbour S, Kaparakis M, Ferrero R, Sutton P. Muc1 mucin limits both *Helicobacter pylori* colonization of the murine gastric mucosa and associated gastritis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1210-1218
- Motawi TK, Abd Elgawad HM, Shahin NN. Gastroprotective effect of leptin in indomethacin-induced gastric injury. *J Biomed Sci* 2008; 15: 405-412
- Lempinen M, Inkien K, Wolff H, Ahonen J. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in indomethacin-induced rat gastric ulcer. *Eur Surg Res* 2000; 32: 169-176
- Swarnakar S, Mishra A, Ganguly K, Sharma AV. Matrix metalloproteinase-9 activity and expression is reduced by melatonin during prevention of ethanol-induced gastric ulcer in mice. *J Pineal Res* 2007; 43: 56-64
- Bengtsson MW, Jedstedt G, Flemström G. Duodenal bicarbonate secretion in rats: stimulation by intra-arterial and luminal guanylin and uroguanylin. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 191: 309-317
- Akiba Y, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1223-G1233
- Sellers ZM, Mann E, Smith A, Ko KH, Giannella R, Cohen MB, Barrett KE, Dong H. Heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli* (StA) can stimulate duodenal HCO₃⁻ secretion via a novel GC-C- and CFTR-independent pathway. *FASEB J* 2008; 22: 1306-1316

■同行评价

本文内容丰富, 参考文献引用合理, 具有较好的可读性.