대한소화기학회지 2000;35:163 - 169

*Helicobacter pylori*에 감염된 위점막에서의 Chemiluminescence치의 변화

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 약리학교실*

이선영 · 정혜경 · 추상희* · 이경은*

Enhanced Levels of Chemiluminescence in *Helicobacter pylori*-infected Human Gastric Mucosa

Sun Young Yi, M.D., **Hye Kyung Jung,** M.D., **Sang Hui Chu,** B.S.* and **Kyung Eun Lee,** M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pharmacology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: *Helicobacter pylori* (Hp) plays an important role in the formation of gastric and duodenal ulcers in a syndrome characterized by a high urease activity. On the other hand enhancement in oxygen radical production is observed in the patients with peptic ulcers. The presen study was designed to investigate the relationship between the different aspects of gastric mucosa injury, urease activity, oxygen free radical production in gastric specimens. **Methods:** Biopsy specimens were obtained from 32 patients (7 normal control; 18 gastritis; 7 gastric or duodena ulcers). Urease activity was detected by a rapid urease test (CLO test). Oxygen free radica production was measured using luminol-dependent chemiluminescence (ChL) in the biopsy sample. **Results:** The CLO-positive rates were 100% in patients with ulcer, and 44.4% in the patients with gastritis. On the other hand, it was 0% in controls. ChL value was significantly increased in patient with ulcer and gastritis, especially in CLO-positive ulcer specimens. **Conclusions:** The positiv rates of CLO test and elevated ChL value are strong indications for the existence of Hp, as we as for an enhanced oxygen free radical producing ability of infiltrated neutrophils. **(Kor Gastroenterol 2000;35:163 - 169)**

Key Words: *Helicobacter pylori*, Chemiluminescence value

접수: 1999년 5월 17일, 승인: 1999년 11월 8일
연락처: 이선영, 158-710, 서울시 양천구 목동 911-1번지
이대목동병원 내과
Tel: (02) 650-5575, Fax: (02) 655-2076
E-mail: syy@mm.ewha.ac.kr

서 론

1982년 호주의 Marshall과 Warren은 위염 및 위궤양 환자의 위점막 생검조직으로부터 그람 음성의

만곡성 세균을 관찰하였고 이를 인공배지에서 처음 순배양하는 데 성공함으로써 *Helicobacter pylori* (Hp)가 인체 위질환의 원인균일 가능성 여부가 중대한 관심의 대상이 되어 왔다. 이 세균이 B형 위축성 위염의 원인균이며 소화성 궤양에 있어서도 일차적인 발병 원인일 뿐만 아니라, 위암의 일차적 발병에 있어서 결정적 병인으로 주목되는 세균으로 보고되고 있다.

전세계적으로 위암은 치명적인 암 중에 두 번째로 흔한 병이며 아시아 국가 특히 우리 나라에서는 1993년 현재, 남자와 여자 모두의 경우에서 암에 의한 사망률 중 가장 높게 나타나고 있다. 이제 Hp는 위암에 있어서 하나의 독립적인 위험인자로 간주되며 1994년 WHO에서 1군의 발암인자로 규명한 바 있다.[1-4]

활성화 산소 유리기(reactive oxygen free radical)의 증가는 소화기질환을 포함한 많은 질환의 발병원인으로 여겨져 왔으나 대부분의 연구가 실험 동물에 국한되어 있었다.[5,6] 최근 Hp에 의한 위점막 손상이 Hp에 의해 활성화된 호중구의 산소 유리기 생성 및 자극과 관련이 있다는 연구[7]가 있은 후 십이지장궤양 환자와 십이지장염 환자가 대조군에 비해 점막의 산소 유리기 생성이 증가하고 염증이 심해짐에 따라 산소 유리기 발생이 증가하여 점막 손상을 가져온다고 하였다.[6] 그러나 산소 유리기의 발생원은 Hp 자체가 아니고 Hp에 의해 유도된 호중구나 가용성 산물이라고 여겨지고 있다. 즉, Hp에 감염된 위점막은 많은 호중구의 응집이 야기되며 이 활성화된 호중구가 반응성이 높고 독성이 강한 산소 유리기들을 생성한다.[8-10] Hp와 연관된 염증이 위암의 유발에 있어서 활성화된 산소 유리기가 중요한 역할을 할 것이라고 생각되며 이러한 관심은 역학적 조사에서 음식에서 산소 유리기의 좋은 청소체계(scavenger)로서 ascorbic acid가 방어적인 역할을 할 수 있다는 기대를 하게 되었다.[11-13] Hp 감염에 관련된 산소 유리기의 존재 확인은 다양한 방법으로 할 수 있는데 산소 유리기의 손상으로 인한 생성 물질의 측정 방법으로 luminol-dependent chemiluminescence (ChL) 방법으로 산소 유리기 생성을 측정하는 방법,[14] 지질의 산화 손상으로 생성되는 지질 과산화 측정 방법,[15] nitric oxide 생성의 측정 방법,[16] 활성 산소에 노출되어 세포의 DNA에서 생성되는 8-hydroxydeoxyguanine 측정 방법 등[17,18]과 산소 유리기 손상의 방어 활성화 기전으로 인한 superoxide dismutase activity 상승을 측정하는 방법,[19,20] ascorbic acid 저하를 측정하는 방법,[15] glutathione 농도 저하를 측정하는 방법 등이다.[21,22]

Hp 감염은 만성 위축성 위염, 위십이지장궤양 나아가서는 위암에 이르기까지 다양한 위장관질환의 일차적 발병 요인이며 이에 동반되는 활성 산소가 위 점막 상피세포에 돌연변이를 유발하는 과정의 결과로 생각된다. 이에 본 연구는 인체의 위점막 생검조직을 채취한 후 요소분해효소검사나 조직학적 검사를 시행하여 Hp의 존재를 확인하고 동시에 ChL치를 측정하여 Hp 감염이 된 위점막에서의 활성 산소 유리기의 역할을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

위점막 생검조직을 얻기 위해 이대목동병원 내과 외래에서 내시경검사를 시행한 환자 32예를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 내시경검사 결과 정상 점막으로 보이며 조직검사에서 만성 위염의 조직학적 분류 Sydney stage I 이하인 환자 7예였으며, 내시경 소견으로 만성 위염 환자이며 조직검사에서 Sydney stage II 이상인 환자 18예, 그리고 내시경검사 결과 위 또는 십이지장궤양 환자 7예였다. 평균연령은 42세(범위 22-71세)이며 남녀 비율은 1.6:1이었다. 모든 내시경은 1인의 내시경전문의가 시행하였다.

2. 방 법

1) 위내시경검사

모든 환자는 위내시경검사를 시행하기 위해 하루 전 저녁부터 금식시키고 검사 30분 전에 전처치로 위운동 저하를 목적으로 부교감신경차단제인 Buscopan®을 근육 주사하고 위 내의 포말 제거를 목적으로 dimethylpolysiloxan (Gascol®) 10 mL를 경구 투여하며 인두의 국소마취를 위하여 2% lidocaine viscus 용액을 도포했다. 위 생검조직은 각 환자 당

5개 내지 6개를 채취하고 두 개의 검체는 위 전정부와 체부에서 한 개씩 채취하여 요소분해효소검사(CLO test)를 시행하거나 Giemsa 염색을 위해 고정하고 2개의 전정부 조직은 염증 정도를 파악하였으며 나머지 1개 내지 2개는 ChL를 위해 완충용액에 담아 즉시 검사하였다. 내시경검사 시 생검에 관하여서는 내시경 시행 전에 환자의 동의를 받았다.

2) 요소분해효소검사

위 전정부와 체부에서 채취한 두 개의 조직으로 CLO 검사(Delta West, Bentley, Western Australia)를 시행하였다. CLO 검사는 실온에서 24시간 후 색깔이 붉은 색으로 변화되는 것을 양성으로 판정하였다.

3) Chemiluminescence assay

침윤된 호중구에서 생성되는 oxychloride (OCl-)를 생검조직에서 6 channel ChL analyzer 혹은 photomultiplier (Biolumat LB9505, Berthold, Germany)를 이용하여 luminol-dependent ChL 측정을 하였다. 각 생검조직을 미리 산소를 포화시킨(preoxygenated) 차가운 phosphate-buffered-saline (PBS, pH 7.4)에 옮기고 질량을 잰 후 다시 산소를 포화시킨 37℃ PBS에서 10분간 부드럽게 흔들어주면서 가온하였다. 0.1 mg의 luminol (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione, Sigma, St Louise, MO)을 넣어 5분간 미리 안정화시킨 시험관(precounted tube)에 생검조직을 넣어 37℃에서 5분간 측정한 후 활성화제(stimulant)로 phorbol myristate acetate (PMA, Sigma)를 최종 농도가 0.1 μg/mL가 되게 가하여 다시 10분간 측정하였다. 실험 결과는 각 생검조직에서 측정된 cpm값 중 최대값으로 표현하였다.

4) 통 계

도출된 수치는 평균±표준편차로 표시하며 통계 프로그램 Statview를 사용하고 통계 처리는 ANOVA, unpaired t-test를 이용하였으며 p값이 0.05 이하를 통계적으로 유의하게 간주하였다.

결 과

1. CLO검사 양성률

전체 32예의 대상에서 CLO검사 양성은 15예(46.8%)였다. 내시경검사에서 정상으로 보이고 조직검사 결과 Sydney stage I 이하인 예에서는 한 예도 CLO 양성은 없었고 위 또는 십이지장궤양 환자 7예에서는 모두가 CLO검사 양성이었다. 위염 환자에서는 CLO 양성이 8예(44.4%), 음성이 10예였다.

2. 대상 환자의 Chemiluminescence 치의 비교

정상 대조군의 ChL치는 408,142.9±96,701.3 cpm/g이었고 위염 환자는 6,620,500±2,858,365 cpm/g, 위 또는 십이지장궤양 환자는 26,140,000±22,281,828.2 cpm/g 이었다. 위염과 궤양 환자에서 ChL치는 대조군에 비하여 각각 통계적으로 유의한 상승치를 보였다($p<0.001$, $p<0.01$). 또한 궤양 환자와 위염 환자사이에서도 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1, $p<0.05$).

3. 정상 대조군과 CLO검사 양성 위염 환자의 비교

CLO 양성 위염 환자의 ChL치는 7,400,000±5,455,552.9 cpm/g으로 정상 대조군에 비하여 통계

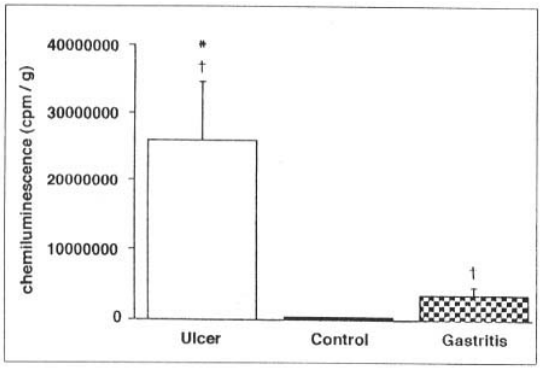

Fig. 1. The maximum values of luminol-dependent chemiluminescence (I). Among three group (control, ulcer, gastritis), the data represents mean value±SD.
* $p<0.01$ as compared with control group.
† $p<0.05$ as compared with gastritis group.

적으로 유의한 상승치를 보였다(Fig. 2, p<0.01). 그러나 정상 대조군과 CLO 음성 위염 환자 간에는 통계적 차이가 없었다(p=0.1118).

4. 만성 위염 환자간의 비교

CLO 음성인 위염 환자의 ChL치는 584,100±261,177.4 cpm/g으로 CLO 양성인 위염 환자와의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 3, p<0.01).

5. CLO검사 양성 위염 환자와 궤양 환자의 비교

CLO검사가 모두 양성인 환자에서 같은 CLO 양성이라도 위염과 궤양 환자를 비교하여 볼 때 궤양 환자에서 통계적으로 의미 있는 수치 상승이 있었다 (Fig 4. p<0.05).

고 찰

위점막의 Hp가 소화성 궤양을 형성하는 데에 있어서 가장 중심적인 역할을 한다는 것은 이미 잘 알려져 있다.[23] Hp 감염은 고도의 urease 활성도와 밀접한 관련이 있는데[24] Hp에 감염된 개체의 위액에서 urease에 의하여 고농도의 ammonia를 함유하고 있게 되고 이는 위점막에서 유해하게 작용하지만 그 과정에 대해서는 아직 명백하지 않다.[25] 많은 연구자들이 위점막에 있는 ammonia의 세포독성은 점막에 직접적으로 작용하는 것, 수소이온의 역류(back diffusion) 증가 그리고 높은 혈청 gastrin 농도로 인한 위산의 분비 증가 등으로 보고하고 있다.

그러나 몇몇의 보고에 따르면 Hp 감염 후 위점막 질환의 발생은 ammonia에 의한 것뿐만 아니라 Hp를 함유한 위점막에 많은 호중구를 모이게 하고 이 활성화된 호중구는 활성화 산소들을 생성하여 반응하고 독성으로 작용한다고 하였다.[8-10,26]

CLO검사는 Hp 감염을 진단하는 데 있어서 내시경의들이 사용할 수 있는 간편하고, 예민하며 urease 활성도를 가장 잘 표현하는 검사법으로[27] 예전의 보고에 따르면 Hp 감염의 위음성률은 2-4% 정도라고 한다.[28] 본 연구에서는 CLO검사의 양성률이 위 또는

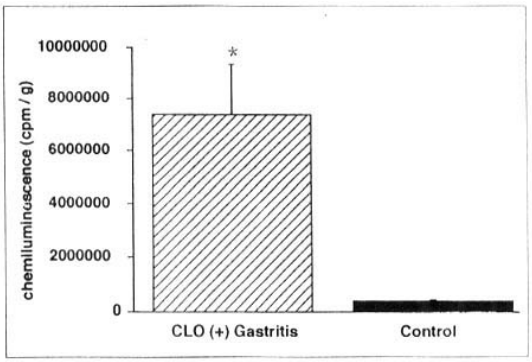

Fig. 2. The maximum values of luminol-dependent chemiluminescence (II). Between control and CLO (+) gastritis, the data represents mean value±SD.
* p<0.01 as compared with control group.

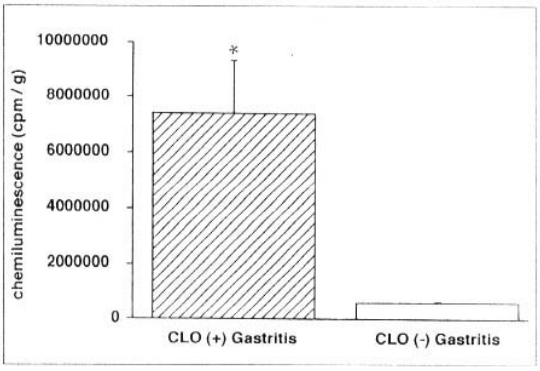

Fig. 3. The maximum values of luminol-dependent chemiluminescence (III). Between CLO (+) gastritis and CLO (-) gastritis, the data represents mean value±SD.
* p<0.01 as compared with CLO (-) gastritis group.

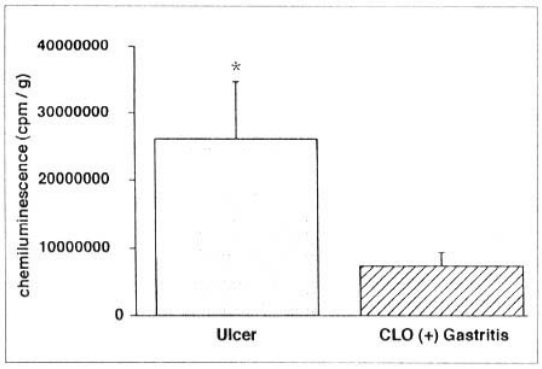

Fig. 4. The maximum values of luminol-dependent chemiluminescence (IV). Between ulcer and CLO (+) gastritis, the data represents mean value±SD.
* p<0.05 as compared with CLO (+) gastritis group.

십이지장궤양 환자에서 매우 높았는데(100%) 이는 대부분이 십이지장궤양 환자가 대상이었기 때문으로 생각되며 또한 궤양에 있어서 Hp 감염이 밀접한 관계가 있다는 것을 시사하는 것이다. 위염 환자에서는 44%의 양성률을 보였고, 대조군에서는 내시경 검사 결과 거의 정상에 가까운 환자를 대상으로 하였는데 모두 CLO검사가 음성이었다.

Hp가 정착하고 있는 장소는 해부조직학적으로 염증세포가 도달하여 공격할 수 없는 곳이기 때문에 체액성 및 세포 매개성 면역작용이 총 동원되어도 이 세균이 제거되지 않아 만성적인 염증 상태가 초래될 수밖에 없다. 이것이 B형 만성 위염의 본체이며 Hp와 염증세포가 장기간 대치하고 있는 상황에서 면역반응의 기능 중 숙주측에 불리하게 작용하는 역기능이 필연적으로 나타나게 된다. 이러한 역기능을 포함하여 식세포가 생산하는 활성 산소 유리기가 끼치는 영향을 거론할 수 있다.[17] 최근 endogenous mutagen으로 주목받고 있는 nitric oxide, superoxide anion, hydrogen peroxide, hydrochloride, hydroxyl radical, singlet oxygen 등의 활성 산소는 호중구 및 활성화된 거식세포에 의해 다량 생산된다.[29] 면역 반응으로 활성화된 식세포는 이물질을 연소시키기 위해 활성 산소의 생산 능력이 향상된 세포이며 활성 산소는 각종 유기물을 산화시킬 뿐만 아니라 핵산도 산화시키는 돌연변이원으로 작용한다. 따라서 만성 염증이란 지속적으로 체내의 돌연변이원을 생산할 수 있는 조건이며 따라서 만성 염증이 있는 위점막은 국소적으로 돌연변이원이 생산되어 인접 세포 및 조직에 장기간에 걸쳐 피해를 주고 있는 상황이라는 것을 이해할 수 있다.

활성화된 호중구는 O_2^-와 H_2O_2를 반복적으로 생산하며 더욱이 활성화된 호중구는 degranulation되어 세포 밖으로 myeloperoxidase (MPO)를 생산한다. 이 효소는 H_2O_2에 의하여 chloride의 산화를 촉매시켜 OCl^-를 형성하는데 이는 높은 lipophilic 상태로 살균력과 조직 파괴에 중요한 역할을 한다. Hp에 의해 생성된 ammonia는 OCl^-를 NH_2Cl로 생성한다. 이 물질은 실험에서(*in vivo*) 높은 lipophilic 상태로 모든 생체막을 자유롭게 통과할 수 있으며 세포 내의 성분들을 산화시켜 세포의 생존 기간을 급격히 감소시킨다.[30-35]

Luminol은 aminophthalic dianion으로 산화되고 photon이 제거되어 최대파장 길이가 425 nm이며 luminol-dependent ChL에서 MPO 종류인 OCl^- 같은 중요한 활성 산화제로[36,37] 아직까지 luminol의 NH_2Cl 산화는 발표된 적이 없다. 본 연구에서 CLO 양성 위점막의 조직에서 매우 높은 농도의 ChL치를 나타내었다. 이러한 결과는 Hp에서 생성된 요소분해효소의 존재는 위점막 조직에서 호중구에 의한 활성 산소의 생성을 의미한다. 결국은 Hp urease는 주화능이 있으며 urease 양성 상태에서 luminol ChL치가 상승하게 된다. 다른 보고는 Hp에 의한 위 전정부 염증에서 과다한 점막 활성화 산소가 생성되었다고 하였으나 이 보고는 객관적인 luminol ChL치의 상승과 침윤된 호중구에 의해 생성된 활성 산소의 양을 정량적으로 증명하지 못하였다.[11] 본 연구에서 위십이지장궤양 환자 모두에서 CLO 양성이었고 이들의 ChL치는 대조군에 비해 상당히 높은 것으로 나타났으며, 위염 환자들 중 CLO 양성인 환자에서 대조군과 CLO 음성인 위염 환자보다 통계적으로 유의한 차이가 있었다. CLO 양성인 환자 중에서 궤양과 위염 환자를 비교하여 보았을 때 궤양 환자에서 통계적으로 유의한 차이가 있어 위염에서보다는 궤양에서 활성화 산소의 점막 손상이 많음을 시사한다. 결론적으로 요소분해효소검사 양성과 ChL치의 상승은 Hp 존재를 강력히 의미할 뿐만 아니라 침윤된 호중구의 활성화 산소 유리기의 생성 능력이 높은 것을 의미한다. 그러므로 Hp 양성인 위염 및 궤양 환자에 있어서 Hp의 치료는 위염과 위십이지장궤양의 치료와 재발 방지에 필수적이라 하겠다.

요 약

목적: *Helicobacter pylori* 감염은 만성 위축성 위염, 위십이지장궤양 나아가서는 위암에 이르기까지 다양한 위장관질환의 일차적 발병 요인이며 이에 동반되는 활성 산소가 위점막 상피세포에 돌연변이를 유발하는 과정의 결과로 생각된다. 본 연구의 목적은 인체의 위점막 생검조직을 채취한 후 요소분해효소검사나 조직학적 검사를 시행하여 Hp의 존재를

확인하고 동시에 ChL치를 측정하여 Hp에 감염된 위점막에서의 활성 산소 유리기의 역할을 규명하고자 하였다. 대상 및 방법: 32명의 내시경 시행 환자를 대상으로(대조군 7예, 위염 18예, 소화성 궤양 7예) 요소분해효소검사와 luminol-dependent chemiluminescence (ChL) 검사를 시행하였다. 결과: CLO 검사 양성률은 궤양 환자에서 100%, 위염 44.4%, 정상 대조군은 0%였다. ChL치는 궤양 환자와 위염 환자에서 월등히 높았고, 특히 CLO 양성 환자에서 더 높았다. 결론: 요소분해효소검사 양성과 ChL치의 상승은 Hp 존재를 강력히 의미할 뿐만 아니라 침윤된 호중구의 활성화 산소 유리기의 생성 능력이 높은 것을 의미한다. 그러므로 Hp 양성인 위염 및 궤양 환자에 있어서 Hp의 치료는 위염과 위십이지장궤양의 치료와 재발 방지에 필수적이라 하겠다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, Chemiluminescence치

참 고 문 헌

1. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Asso ciation between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-1305.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandestern DP, et al *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-1131.
3. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I Perez-Perez GI, Blaser KJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991;325 1132-1136.
4. IARC-WHO. The evolution of carcinogenic risks in humans. Monograph 62. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994.
5. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Grandison A, Blake DR, Rampton DS. Mucosal reactive oxy gen metabolite production in duodenal ulcer disease Gut 1992;33:1467-1472.
6. Davies GR, Simmonds MJ, Stevens TR, et al. *Helic obacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. Gut 1994;35 179-185.
7. Rautelin H, Blomberg B, Fredlund H, Jarnerot G Danielsson D. Incidence of *Helicobater pylori* strains activating neutrophils in patients with peptic ulcer disease. Gut 1993;34:599-603.
8. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust 1985;142:436-439.
9. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacte pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987;82:192-199.
10. Grisham MB, Jefferson MM, Melton DF, Thomas EL. Chlorination of endogenous amines by isolated neutrophils. Ammonia-dependent bactericidal, cytotoxic, and cytolytic activities of the chloramines. J Biol Chem 1984;259:10404-10413.
11. Ramon JM, Serra-Majem L, Cerdo C, Oromi J Nutrient intake and gastric cancer risk: a case control study in Spain. Int J Epidemiol 1993;22:983 988.
12. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-contro study of gastric cancer and diet in Italy: II. Asso ciation with nutrients. Int J Cancer 1990;45:896-901
13. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low density lipoprotein against oxidative damage. Am J Clin Nutr 1991;54:1113S-1118S.
14. Suzuki H, Miura S, Imaeda H, et al. Enhanced levels of chemiluminescence and platelet activating factor in urease-positive gastric ulcers. Free Radic Biol Med 1996;20:449-454.
15. Drake IM, Mapstone NP, Schorah CJ, et al. Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in *Helicobacter pylori* associated gastritis: relation to gastric mucosal ascorbic acid concentrations and effect of *H. pylori* eradiation. Gut 1998;42:768-771
16. Shiotani A, Yanaoka K, Iguchi M, et al. Nitric oxid and *Helicobacter pylori* infection. Digestion 1998; 59(suppl 3):391.
17. 윤희상, 이우곤, 조명제 등. *Helicobacter pylori* 감염에 따른 위점막 조직 내 8-hydeoxydeoxyduanine의 함량(I). 대한미생물학회지 1994;29:411-419.

18. Baik SC, Youn HS, Chung MH, et al. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. Cancer Res 1996;56 1279-1282.
19. 채현석, 정인식. 비궤양성 소화불량 환자에서 *Helicobacter pylori* 감염시 superoxide dismutase 변화. 가톨릭대학의학부논문집 1994;47:1527-1539.
20. Klinowski E, Broide E, Varsano R, Eshchar J, Scapa E. Superoxide dismutase activity in duodenal ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1151-1155.
21. Holmes EW, Yong SL, Eiznhamer D, Keshavarzian A. Glutathione content of colonic mucosa: evidence for oxidative damage in active ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1998;43:1088-1095.
22. Sido B, Hack V, Hochlehnert A, Lipps H, Herfarth C, Droge W. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1998;42:485-492.
23. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1987;93:371-383.
24. Mobley HL, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1988;26:831-836.
25. Triebling AT, Korsten MA, Dlugosz JW, Paronetto F, Lieber CS. Severity of Helicobacter-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia Dig Dis Sci 1991;36:1089-1096.
26. Nielsen H, Anderson LP. Chemotactic activity of *Helicobacter pylori* sonicate for human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. Gut 1992;33: 738-742.
27. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. Am J Gastroenterol 1987;82:200-210.
28. Morris A, Mclntyre D, Rose T, Nicholson G. Rapid diagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection. Lancet 1980:1:149.
29. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. Ann Intern Med 1980;93 480-489.
30. Thomas EL, Grisham MB, Jefferson MM. Myeloperoxidase-dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils. J Clin Invest 1983;72:441-454.
31. Thomas EL, Grisham MB, Jefferson MM. Cytotoxicity of chloramines. Methods Enzymol 1986; 132:585-593.
32. Grisham MB, Gaginella TS, von Ritter C, Tamai H Be RM, Granger DN. Effects of neutrophil-derived oxidants on intestinal permeability, electrolyte transport, and epithelial cell viability. Inflammation 1990 14:531-542.
33. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, et al. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. Am J Physiol 1992;263:G719-G725.
34. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, et al. *Helicobacter pylori* elicits gastric mucosal cell damage associated with neutrophil-derived toxic oxidants. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5(suppl 1):S35-S39.
35. Suzuki H, Miura S, Suzuki M, Terada S, Nakamura M, Tsuchiya M. Gastric mucosal injury: microcirculation and *Helicobacter pylori*. Keio J Med 1994;43:1-8.
36. Nurcombe HL, Edwards SW. Role of myeloperoxidase in intracellular and extracellular chemiluminescence of neutrophils. Ann Rheum Dis 1989;48 56-62.
37. Misra HP, Squatrito PM. The role of superoxide anion in peroxidase-catalyzed chemiluminescence of luminol. Arch Biochem Biophys 1982;215:59-65.