

*Helicobacter pylori*에 의해 호중구 및 위점막 세포로부터 유도되는 Leukotriene B₄의 생성에 미치는 Rebamipide의 영향

이정진¹ · 한복기² · 노재열³ · 이광호⁴
윤희상⁴ · 김말남¹ · 정명희⁵

¹상명대학교 생물학과, ²국립보건원 특수질환부 퇴행성 질환과, ³연세대학교 의과대학 약리학교실
⁴경상대학교 의과대학 미생물학교실, ⁵서울대학교 의과대학 약리학교실

The Effect of Rebamipide on Cellular Release of Leukotriene B₄ by *Helicobacter Pylori*. Jung Jin Lee¹, Bok Gee Han², Jai Youl Ro³, Kwang Ho Rhee⁴, Hee Shang Youn⁴, Mal Nam Kim¹, and Myung Hee Chung⁵ ¹Department of Biology, Sangmyung University; ²Division of Degenerative Disease, National Institute of Health; ³Department of Pharmacology, College of Medicine, Yonsei University; ⁴Department of Microbiology, College of Medicine, Gyeongsang National University; and ⁵Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea

Leukotrienes(LTs) are known to act as a mediator provoking tissue response in inflammation. This finding implicates that LTs also play important roles in the pathogenesis of *H. pylori*-induced gastritis and gastric ulceration. Rebamipide is being currently used as a therapeutics for gastritis and peptic ulcer, but their mechanisms of action have not been known clearly yet. One possibility is that their therapeutic effects are ascribed to interfering with the *H. pylori*-induced release of LTs from neutrophils and gastric mucosal cells. In the present study, this possibility was tested using LTB₄ as the test material in human neutrophils and Kato III cells(gastric adenoma cells as a substitute for gastric mucosal cells).

The release of LTB₄ from both neutrophils and Kato III cells was time and *H. pylori*-dose dependent. The maximum release of LTB₄ was induced by neutrophils and Kato III cells when these cells incubated with *H. pylori* 4.8×10^8 cells/ml for 30min. But in the presence of rebamipide the release of LTB₄ from these cells was suppressed in dose dependent manners. The release was completely suppressed at 1.0 mM of rebamipide in neutrophils and 2.0 mM of this drug in Kato III cells, respectively. We also obtained the results that the release of LTB₄ was induced by A23187(Ca²⁺ ionophore) and the A23187-induced release was also inhibited by rebamipide. It seems that the mechanism of action of rebamipide is through its interaction with the level of intracellular Ca²⁺. In view of the roles of LTB₄ in inflammatory reaction and the roles of *H. pylori* in gastritis and peptic ulcer, the effects of this drug observed in this study may contribute to their therapeutic action in these gastric disorders.

Key Words: *Helicobacter pylori*, Leukotriene B₄, Rebamipide

서 론

*Helicobacter pylori*는 전세계 인구의 반수 이상 감염되어 있으며, 특히 서양보다 한국을 비롯한 동양권에서 높

은 감염율을 보인다(Andersen et al, 1987; Goodwin et al, 1986). 우리나라에서는 1~2세때 이미 감염이 시작되어 성인의 95% 이상이 *H. pylori*에 감염되어 있는 실정이다(Moss & Calam, 1992). 이것은 우리나라에서 보고되는 높은 위궤양 유발율에 일치되는 사실이다. 특히 *H. pylori*의 감염에 의한 산소 라디칼 및 염증 매개 물질의 생성에 의한 자극은 위염 및 위궤양 유발의 주요 원인으로 작용

책임저자 : 정명희, ☎ 110-799 서울 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 약리학교실

할 것이다(Kirchner et al, 1997; Nielson & Andersen, 1992).

현재 위궤양을 유발하는 주요 원인으로 *H. pylori*의 감염 및 허혈-재관류(Ischemia-reperfusion)등이 보고되어 있으며(Andrews et al, 1992; Grisham et al, 1987), 이때 생성된 산소 라디칼에 의하여 위점막 손상이 유발된다. 위염 및 위궤양 치료에 효과를 나타내는 rebamipide(2-4-(chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid)가 위산 분비 억제 작용 뿐만 아니라 특히 산화적 스트레스에 의한 위점막 손상에 대해 산소 라디칼 제거 기능을 가지고 항위궤양 효과를 나타낸다는 사실은 이미 알려져 있다(Han et al, 1995; Ogino et al, 1992). 한편 *H. pylori*는 산화적 스트레스 생성 이외에 각종 염증 매개 물질의 유리를 통하여 위점막에 염증을 유발함이 알려져 있다(Graham, 1993; Malfertheiner & Miehle, 1997). Leukotrienes(LTs)는 염증 유발 물질에 속하는 대표적인 물질로서 arachidonic acid로부터 다단계 효소 촉매 작용에 의해 유도 생성되어(Fig. 1), 염증·천식·shock·trauma등을 일으킨다(Barnes et al, 1984; Lefer, 1986). LTs 중 특히 leukotrien B₄(LTB₄)는 염증부위로 호중구 세포의 침윤을 유도하여 염증반응을 촉진시키는 chemotactic factor로 보고되어 있으며(Angelo et al, 1996; Kozol et al, 1993), 각각의 구분되는 효소반응단계에 의해 유도되는 LTB₄의 생성 과정중, 인지질로부터 arachidonic acid의 생성에 관여하는 phospholipase A₂(PLA₂)와 arachidonic acid에서 5-HPETE(5-hydroperoxy-eicosatetra-enoic acid)의 생성을 유도하는 5-lipoxygenase는 효소의 활성화가 세포내 Ca²⁺ 농도의 영향을 받음이 알려져있다(Dixon et al, 1990; Bauldry & Wooten, 1997). 즉, LTs의 생성은 면역적 자극 뿐만 아니라 비면역적 자극 요소인 calcium ionophore에 의해서도 유발되며 그 생성물은 calcium ionophore에 농도 의존적으로 증가한다(Piper, 1984; Samuelsson, 1983).

이같은 사실과 관련하여 본 연구에서는 *H. pylori*에 의하여 위점막 세포와 호중구로부터 LTB₄가 생성되어 유리되는가를 알아보고 항위궤양 효과를 나타내는 rebamipide가, *H. pylori*의 자극에 의해 호중구 및 위점막 세포로부터 유도 생성되는 산화적 스트레스에 대한 항산화 효과 이외에 염증 매개 물질인 LTs 특히 이들 세포로부터 LTB₄의 유리에 대한 억제 효과를 나타내는지 고찰함으로써 *H. pylori*의 감염에서 비롯되는 위궤양 발병의 기전에 새로운 방향을 모색하고자 하였다.

재료 및 방법

사람 호중구의 분리

성인의 혈액을 20 ml 채혈한 후 heparin(5000 unit/ml)

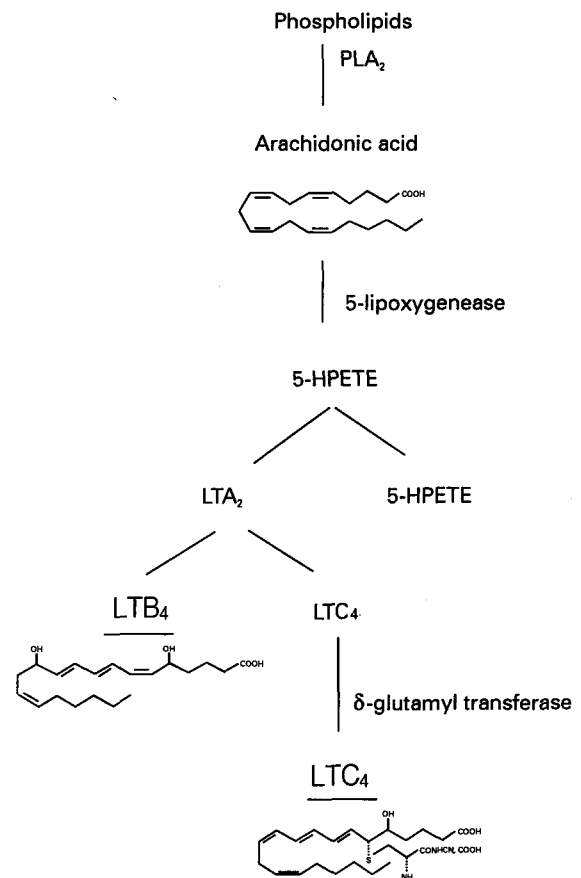


Fig. 1. Schematic presentation of key pathways in leukotrienes formation from arachidonic acid.

0.1 ml를 첨가하여 혈장과 혈구를 분리하여 Grisham 등 (1985)의 방법에 따라 표준 텍스트란 침강법과 Histo-paque-1077에서의 경사 분리 방법으로 분리하였다.

위점막 세포와 미생물의 배양

사람 위점막 세포(Kato III)의 세포배양: 서울대학교 군주 분양소(Seoul National University Cell Bank)로부터 공급받은 Kato III 세포(사람 위점막 세포)는 10% fetal bovine serum(Gibco-BRL), 100 IU/ml의 penicillin(Gibco-BRL)과 100 μl/ml의 streptomycin(Gibco-BRL)을 함유하고 있는 RPMI1640 배양액(Gibco-BRL)으로 37°C, 습도 95%, CO₂ 5%의 조건하에서 5~7일간 배양하였다. 배양된 세포는 멸균된 PBS 완충액(Phosphate-buffered saline, pH7.4)으로 수회 세척한 후 1×10⁶ cells/ml가 되도록 현탁하여 사용하였다.

*Helicobacter pylori*의 배양: 사람의 위점막에서 분리된 *H. pylori*를 경상대학교 의과대학 이광호 교수로부터 분

양반아 본 실험에 사용하였다. 균주의 배양에 사용된 배지는, Muller Hinton(Difco Co.)과 brucella broth(Difco Co.)를 1:1로 혼합한 후 dimethyl- β -cyclodextrin(Gibco-BRL)을 0.1%로 첨가하여 제조하였다. 멸균된 배지에 균을 접종하고 37°C, 혼합가스(질소 85%, 이산화탄소 10%와 산소 5%)의 환경에서 15~18시간 배양하고, 이 세포를 100 rpm으로 2회 원심세척하고 4.8×10^8 cells/ml로 재부유시켜 사용하였다.

Leukotriene B₄(LTB₄)의 측정

LTB₄ assay를 위한 시료의 제조: 실험 직전에 각 세포들은 Hank's Balanced Salt Solution(HBSS(pH 7.25); 5 mM KCl, 4.4 mM KH₂PO₄, 3 mM NaHCO₃, 0.4 mM MgCl₂ · 6H₂O, 0.4 mM MgSO₄ · 7H₂O, 13.6 mM NaCl, 5.5 mM glucose)으로 1회 세척하였다. 실험군에서는 rebamipide(Otsuka 제약회사)를 각각의 처리농도로 제조하여 호중구 및 Kato III 세포에 10분간 전처리한 후 calcium ionophore인 A23187(Sigma)이나 *H. pylori*로 30분간 처리하여 LTB₄의 생성을 유발시켰다. 이때 대조군에는 0.05% DMSO(Dimethyl Sulfoxide)를 처리하였다. 자극제 처리후 4°C, 10000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 상등액을 LTB₄ 측정용 시료로 취하고, 측정전까지 -20°C에 보관하였다.

LTB₄의 측정: 시료로부터 LTB₄의 생성량은 RIA 방법으로 정량하였다. LTB₄ antibody는 0.1% gelatin이 함유된 PBS로 1:1000으로 희석하여 사용하였으며, 반응은 시료가 포함된 시험관을 얼음에 채운 상태에서 시행하였다. 희석된 antibody 50 μ l를 시료 100 μ l에 첨가한 후 50 μ l의 LTB₄(39 Ci/mM)과 잘 섞어주었다. 2시간동안 반응시키고 50 μ l PBS/0.1% gelatin을 첨가하여 10분간 방치한 후 0.5 ml dextran-coated charcoal을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 10분 후 반응액을 4°C, 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상등액만을 취하였다. Polyethylene 시험관에서 400 μ l의 상등액을 5 ml의 scintillation cocktail solution(NEN)과 혼합한 다음 Liquid Scintillation Analyzer(Packard 1600CA)로 분석하였다. 측정된 방사능 값은 표준 곡선을 이용하여 LTB₄ 값으로 환산하였다.

결 과

*H. pylori*의 농도 및 반응시간에 따른 효과

LTB₄의 생성에 미치는 *H. pylori*의 농도별 효과를 알아 보았다. 호중구 및 위점막 세포를 다양한 농도의 *H. pylori*로 자극시킨 다음, 이들 세포로부터 생성된 LTB₄를

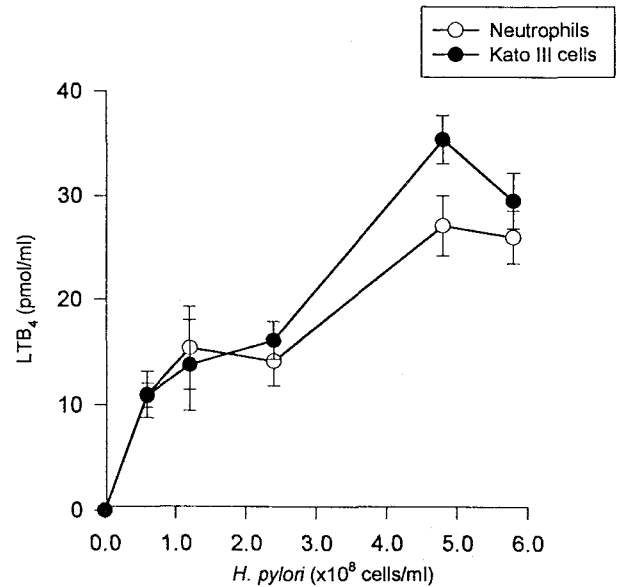


Fig. 2. Dose-dependent effect of *H. pylori* on the LTB₄ released from neutrophils and Kato III cells. LTB₄ induced by incubating neutrophils(1×10^6 cells/ml) or Kato III cells(1×10^6 cells/ml) with *H. pylori* for 30 min. This reaction was followed in the presence of various concentration of *H. pylori*. The data are expressed as means \pm SEM four measurements.

정량하였다(Fig. 2). 호중구의 경우 4.8×10^8 cells/ml의 *H. pylori*로 자극되었을 때 급진적인 LTB₄ 생성량의 증가를 보였으며 이 증가율은 *H. pylori*의 농도를 5.8×10^8 cells/ml로 증가시켰을 때에 더 이상 증가되지는 않았다. Kato III 세포에서는 4.8×10^8 cells/ml의 *H. pylori*로 자극되었을 때 최고치의 LTB₄를 생성하였으며, 균체량을 5.8×10^8 cells/ml로 증가하였을 때 오히려 LTB₄의 생성물은 감소되었다. 따라서 호중구 및 Kato III 세포로부터 LTB₄의 생성을 유도하는 *H. pylori*의 최적농도는 4.8×10^8 cells/ml임을 알 수 있었다.

일정농도(4.8×10^8 cells/ml)의 *H. pylori*로 자극된 호중구 및 Kato III 세포에서 반응시간에 따른 LTB₄ 생성량의 변화를 측정하였다(Fig. 3). 호중구에서는 반응 30분에서 최대 LTB₄의 생성이 이루어졌으며, 이후 생성물은 감소되었다. Kato III 세포의 경우 반응 시간 45분까지 LTB₄의 생성은 지속적으로 증가되는 양상을 보였으나, 반응 시간 45분에서 LTB₄ 생성물은 수회 반복실험 하였지만 실험의 재현성이 부족하였다. 따라서 4.8×10^8 cells/ml의 *H. pylori*로 호중구 및 Kato III 세포를 자극하였을 때 LTB₄가 최대 생성 유도되는 시간을 30분으로 확인하고 이후 실험에서는 반응 시간을 30분으로 설정 하였다.

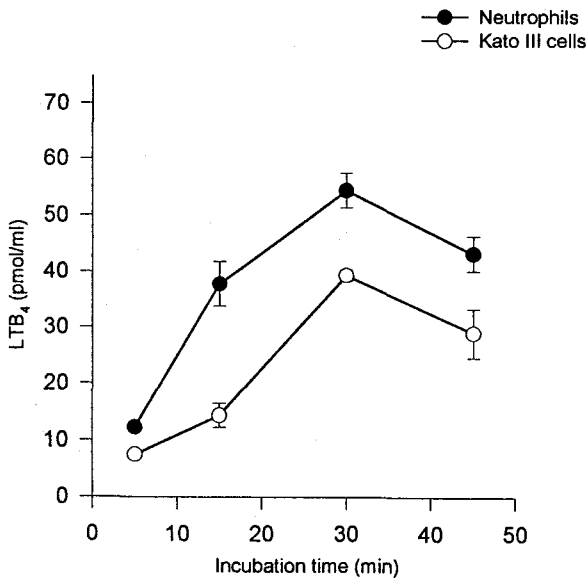


Fig. 3. Incubation time-dependent effect of *H. pylori* on the LTB₄ released from neutrophils and Kato III cells. Neutrophils or Kato III cells were stimulated by *H. pylori*(4.8×10^8 cells/ml) up to 45 min. LTB₄ was measured by RIA method. The results are expressed as means \pm SEM of five measurements.

LTB₄의 생성에 미치는 rebamipide의 억제 효과

*H. pylori*에 의해 호중구 및 위점막 세포로부터 유도 생성되어진 LTB₄는 rebamipide로 처리되었을 때 농도 의존적으로 억제되었다(Fig. 4). Rebamipide의 농도 0.01 mM의 경우, 특히 위점막 세포에서 다소 미약한 억제 효과를 나타내었으나, 10배 증가된 0.1 mM로 첨가 되었을 때 약 32%의 억제율을 보였으며, 각각 1.0 mM 그리고 2.0 mM의 rebamipide로 처리된 호중구와 Kato III 세포에서 LTB₄의 생성은 완전히 억제되었다. 호중구 및 Kato III 세포에 미치는 rebamipide의 억제 효과를 비교하면 호중구에서 약 17%정도 강한 억제를 나타내었다.

Calcium ionophore A23187로 유도된 LTB₄의 생성에 미치는 rebamipide의 억제 효과

동일한 실험과정을 *H. pylori*가 아닌 calcium ionophore A23187과 LTs의 전구물질인 arachidonic acid로 유도하였을 때 생성되는 LTB₄는, 호중구 및 Kato III 세포를 *H. pylori*로 자극시킨 경우에서보다 5배 이상 더 많은 양으로 산출되었으며, 이 전환과정에 미치는 rebamipide의 억제효과는 다소 미약하여 2.0 mM의 rebamipide가 첨가되었을 때에도 LTB₄ 생성은 호중구에서 약 47%, 그리고 위점막 세포에서 약 40%정도만이 억제되었다(Fig. 5). 2.0

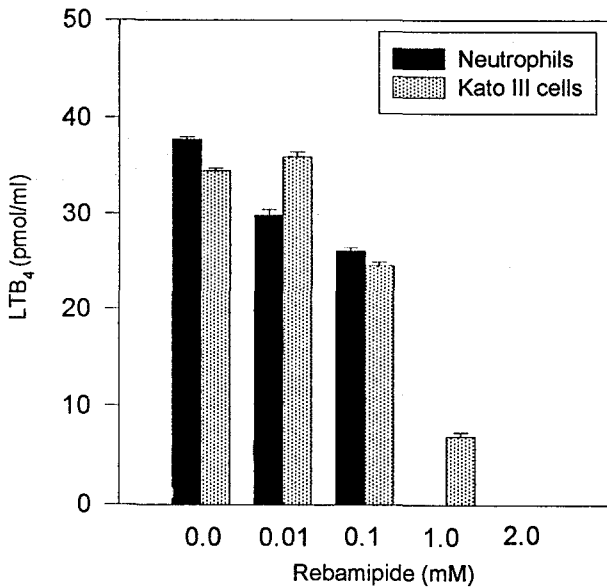


Fig. 4. Effect of rebamipide on the LTB₄ released from neutrophils and Kato III cells stimulated by *H. pylori*. Neutrophils to Kato III cells were preincubated for 10 min with rebamipide and then reacted with *H. pylori* for 30 min. Control was prepared by treating with DMSO(0.05%). The results are expressed as means \pm SEM of four measurement.

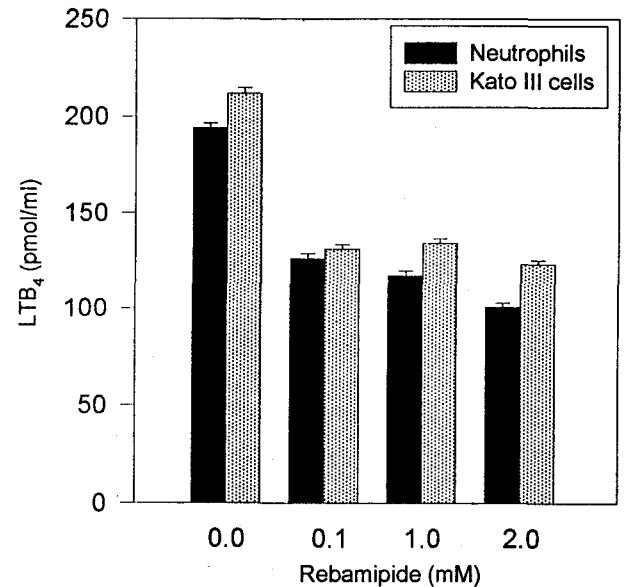


Fig. 5. Effect of rebamipide on the LTB₄ released from neutrophils and Kato III cells stimulated by A23187(μ Ml). LTB₄ was generated by incubating cells with calcium ionophore A23187 for 30 min after preincubation of the cells with rebamipide for 10min. The data are expressed as means \pm SEM of five measurements.

mM 보다 높은 농도로 rebamipide를 첨가하였을 때에는 rebamipide가 결정으로 석출되어 농도 증가에 따른 억제율을 정확하게 산출할 수 없었다.

고 찰

*H. pylori*의 감염은 감염세포에 대한 호중구의 침윤효과를 유도한다는 보고(Lambert et al, 1995; Mai et al, 1992; Reymunde et al, 1993)와 *H. pylori*의 자극에 의해 호중구 및 위점막 세포로부터 유출되는 LTs 중 LTB₄가 chemotactic factor로 작용하여 염증 부위로 호중구의 침윤을 일으킴으로써 염증반응을 촉진시킨다는 연구 결과(Painter et al, 1984; Ringertz et al, 1982)에서 *H. pylori*에 의해 유발되어지는 위염 및 위궤양 질환과 염증 질환에 LTB₄의 유리가 중요한 역할을 담당한다는 사실을 알 수 있었다. 따라서 위산 분비 억제 및 산소 라디칼 생성에 대한 억제 작용으로 항위궤양 효과가 보고 되어 있는 rebamipide를, *H. pylori*로 자극된 호중구 및 위점막 세포로부터 생성되는 LTB₄의 유도반응에 적용시켜 보았다. LTB₄의 생성반응은 4.8×10^8 cells/ml의 *H. pylori*로 30분간 호중구 및 Kato III 세포를 자극하였을 때 수득률이 가장 높게 나타났으며, 이들 세포로부터 유도되어진 LTB₄의 생성은 rebamipide의 첨가에 의해 농도 의존적으로 억제되었다. *H. pylori*로 자극된 호중구 및 위점막 세포에서 유도되는 LTB₄의 생성을 완전 억제시키는 rebamipide의 농도가 1.0 mM 과 2.0 mM로서 고농도이지만 이 농도는 LTB₄의 전환 반응에 대한 1회 첨가 농도이므로, 일정 기간동안 지속적 투여를 실시하는 임상적 치료 과정에서도 rebamipide에 의한 LTB₄ 유리의 억제 효과는 충분히 유도되리라 생각된다.

다단계 효소 반응으로 이루어지는 LTB₄의 전환 반응에서 반응 효소의 활성이 세포내 Ca²⁺ 농도에 영향을 받는다는 연구 보고에 따라 *H. pylori*가 아닌 calcium ionophore A23187로 호중구 및 위점막 세포에서 LTB₄의 생성을 유도하였는데, 이들 세포로부터 LTB₄의 유리는 *H. pylori*에 의한 유도생성의 경우보다 약 5배 높게 나타났다. 또한 그 전환 반응은 rebamipide에 의해 억제되었는데 이때 rebamipide에 의한 억제 효과는 *H. pylori*로 자극되어 유도된 LTB₄의 생성에 미치는 억제 효과와 비교하여 미약하였다. 이러한 결과는 LTB₄ 전환반응의 활성이 세포내 Ca²⁺ 농도에 의존적으로 변화된다는 연구보고(Angelo et al, 1996)와 관련하여, 무생물적 요소인 calcium ionophore에 의해 형성되는 세포내 Ca²⁺ 농도의 증가가 생물적 요소인 *H. pylori*에 의해 제공되는 세포내 Ca²⁺

농도의 변화보다 안정적으로 지속되기 때문인 것으로 사료된다.

H. pylori 또는 calcium ionophore 로 자극된 호중구 및 Kato III 세포로부터 유도되는 LTB₄의 생성에 rebamipide가 유사한 경향의 억제 효과를 유발했다는 사실에서, rebamipide의 첨가로 반응 세포내 Ca²⁺의 농도가 변화되고 그 결과 LTB₄의 유리가 억제되었을 것이라는 가능성을 rebamipide의 또 다른 작용 기전으로 유추할 수 있으며, 이러한 예측은 앞으로의 실험에서 *H. pylori*에 의한 세포내 Ca²⁺ 농도의 변화 및 rebamipide와 Ca²⁺과의 직접적인 반응성을 조사함으로써 입증되어야 할 것이다.

결 론

본 연구는 *H. pylori*로 자극된 호중구 및 위점막 세포로부터 염증 매개 물질인 LTs 특히 LTB₄의 생성이 유도되는가를 알아보고 이에 대하여 위궤양 치료제인 rebamipide가 미치는 억제효과 및 그 억제기전을 알아보고자 시행하였다.

1. *H. pylori*의 자극으로 반응세포에서 LTB₄가 유리되는가를 조사한 결과 4.8×10^8 cells/ml 로 30분간 호중구 및 위점막 세포를 자극하였을 때 LTB₄의 생성은 최대 수득율로 생성되었다.
2. 반응 세포로부터 *H. pylori*에 의해 유도되는 LTB₄의 전환과정에 rebamipide를 처리하였을 때 LTB₄의 생성에 대해 rebamipide는 농도 의존적인 억제효과를 나타내었으며, 반응계에 있어서 완전한 억제작용을 형성하였다.
3. 비면역적 요소인 calcium ionophore A23187를 첨가하였을 때에도 호중구 및 위점막 세포로부터 LTB₄의 생성이 유도되었으며, 그 생성은 rebamipide에 의해 억제되었다.

참 고 문 헌

- Andersen LP, Holock S, Povlsen CO, Esborg L, Justesen T. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease. I Gastric and duodenal infection caused by *C. pyloridis*: Histopathologic and microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 22: 219-224, 1987
- Andrews FJ, Malcontenti C, O'Brien PE. Sequence of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion: role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 37: 1356-1361, 1992
- Angelo S, Tullio T, Giancarlo F. Leukotriene A₄ and not leukotriene B₄, is the main 5-lipoxygenase metabolite

- released by bovine leukocytes. *FEBS* 388: 94–98, 1996
- Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Actions of inhaled leukotrienes and their interactions with other allergic mediators. *Prostaglandins* 28: 629–631, 1984
- Bauldry SA, Wooten RE. Leukotriene B₄ and platelet activating factor production in permeabilized human neutrophils. *Biochim Biophys Acta* 1303(1): 63–73, 1997
- Daniel Lew P, Monod A, Waldvogel FA, Pozzan T. Role of cytosolic free calcium and phospholipase C in leukotriene B₄ stimulated secretion in human neutrophils. *Eur J Biochem* 162: 161–168, 1987
- Dixon RAF, Deihl RE, Opas E, Rands E, Vickers PJ, Econs JF, Gillard JW, Miller DK. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* 343: 282–284, 1990
- Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 39: 353–365, 1986
- Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. *New Engl J Med* 349–350, 1993
- Grisham MB, Engerson TD, McCord JM, Jones HP. A comparative study of neutrophil purification and function. *J Immunol Methods* 82: 315–320, 1985
- Grisham MB, Von Ritter C, Smith BF, Lamont JT, Granger DN. Interaction between oxygen radicals and gastric mucin. *Am J Physiol* 253: G93–G96, 1987
- Gyllenhammar H. Correlation between neutrophil superoxide formation, luminol-augmented chemiluminescence and intracellular Ca²⁺ levels upon stimulation with leukotriene B₄, formylpeptide and phorbol ester. *Scand J Clin Lab Invest* 49: 317–322, 1989
- Han BG, Kim HS, Rhee KH, Chung MH. Effects of rebamipide on gastric cell damage by *H. pylori*-stimulated human neutrophils. *Pharm Res* 32(2): 1–7, 1995
- Kao JPY, Harootunian AT, Tsien RY. Photochemically generated cytosolic calcium pulses and their detection by fluo-3. *J Biol Chem* 264: 8179–8184, 1989
- Kawano S, Sato N, Kamada T. Protective effect of rebamipide(OPC-12759) on the gastric mucosa in rats and humans. *Nippon-Yakurigaku-Zasshi* 97: 371–380, 1991
- Kirchner T, Steininger H, Faller G. Immunopathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Digestion* 58(1): 14–16, 1997
- Kozol R, Domanowski A, Jaszewski R, Czanko R, McCurdy B, Prasad M, Fromm B, Calzada R. A neutrophil chemotactic actor present in *H. pylori* but absent in *H. mustelae*. *Dig Dis Sic* 38: 137–141, 1993
- Lambert JR, Lin SK, Aranda-Michel J. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 208: 33–46, 1995
- Lefer AM. Leukotrienes as mediators of ischemia and shock. *Biochem Pharmacol* 35: 123–127, 1986
- Lehr HA, Gnähmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest* 87: 2036–2041, 1991
- Mai UEH, Perez-Perez GI, Wahl LM, Wahl SM, Blasr J, Smith PD. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. *J Clin Invest* 87: 894–900, 1991
- Malfertheiner P, Miehke. *Helicobacter pylori* infection in ulcer pathogenesis. *Digestion* 58(1): 17–20, 1997
- Moss S, Calam J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer: the present position. *Gut*, 1992
- Nielsen H, Andersen LP. Activation of human phagocyte oxidative metabolism by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 103: 1747–1753, 1992
- Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, Yamasaki K, Kobayashi H, Izumi Y, Oka S. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcer in rats. *Eur J Pharm* 212: 9–13, 1992
- Painter RG, Sklar LA, Jesatis AJ, Schmitt M, Cochrane CG. Activation of neutrophils by N-formyl chemotactic peptides. *FASEB* 43(2): 2737–2742, 1984
- Piper PJ. Formation and action of leukotrienes. *Physiol Rev* 64(2): 744–761, 1984
- Reymunde A, Deren J, Nachevkin I, Oppengeim D, Weinbaum G. Production of chemoattractant by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sciences* 38(9): 1697–1701, 1993
- Ringertz B, Palmblad J, Radmark O, Malmsten C. Leukotriene-induced neutrophil aggregation in vitro. *FEBS Lett* 147(2): 180–182, 1982
- Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 220: 568–575, 1983
- Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T. Free radical scavenging activity of the novel anti-ulcer agent rebamipide studied by electron spin resonance. *Arzneimittelforschung* 43: 363–366, 1993