

不同基因亚型幽门螺杆菌对大蒜素的敏感性

王莹, 孙丽萍, 袁媛

王莹, 孙丽萍, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三教研室 辽宁省沈阳市 110001

王莹, 女, 1970-07-08 生, 辽宁省沈阳市人, 汉族. 2004 年中国医科大学硕士, 主要从事幽门螺杆菌基因分型及药敏研究.

国家重点基础研究发展规划项目(973), No. G1998051203

项目负责人: 袁媛, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三研究室. yyuan@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-23256666-6153

收稿日期: 2004-07-28 接受日期: 2004-08-25

Susceptibility of *Helicobacter pylori* with diversified genotypes to allitridi

Ying Wang, Li-Ping Sun, Yuan Yuan

Ying Wang, Li-Ping Sun, Yuan Yuan, Cancer Institute, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by China State Key Basic Research Program, No.G1998051203

Correspondence to: Yuan Yuan, Cancer Institute, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yyuan@mail.cmu.edu.cn

Received: 2004-07-28 Accepted: 2004-08-25

Abstract

AIM: To study the susceptibility of *Helicobacter pylori* strains with diversified genotypes to allitridi.

METHODS: Fifty-one strains of *H pylori* were isolated and cultured from the fresh gastric mucosal specimens. CagA and vacA (s1, m1b, m2) genotypes of *H pylori* were determined by PCR method. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of allitridi on 51 *H pylori* strains were determined by agar dilution methods. MIC₅₀ was also calculated.

RESULTS: Fifty-one strains of *H pylori* were satisfactorily susceptible to allitridi. The gross bacteriostatic rate of allitridi on 51 *H pylori* strains was 92.2% (47/51), and MIC₅₀ was 7.97 mg/L. MIC was in a range of 1.25 mg/L to 40 mg/L. *H pylori* with vacAm1b⁺ genotype was more susceptible to allitridi than that with vacAm1b⁻ genotype (relative median potential = 0.55, 95% credible range from 0.30 to 0.89). *H pylori* with vacAm2⁺ genotype was more susceptible to allitridi than that with vacAm2⁻ genotype (relative median potential = 0.67, 95% credible range from 0.44 to 0.98). *H pylori* with cagA⁺ vacAs1⁺ m1b⁺, cagA⁺ vacAs1⁺ m2⁺ genotypes were more susceptible to allitridi than those with cagA⁺ vacAs1⁻ m1b⁻ genotypes (relative median potential = 0.38/0.37, 95% Credible Range from 0.10 to 0.78/from 0.11 to 0.81).

CONCLUSION: *H pylori* is satisfactorily susceptible to allitridi. The bacteriostatic effect increases with the concentration of allitridi. The MIC₅₀ is 7.97 mg/L and MIC range between 1.25 mg/L and 40 mg/L. Diversified genotypes or genotype combinations of *H pylori* show different susceptibilities

to allitridi.

Wang Y, Sun LP, Yuan Y. Susceptibility of *Helicobacter pylori* with diversified genotypes to allitridi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(10):2325-2328

摘要

目的: 研究不同基因亚型幽门螺杆菌对大蒜素的敏感性.

方法: 从新鲜胃黏膜中分离、培养出 *H pylori* 共 51 株. 经聚合酶链反应(PCR)鉴定 *H pylori* 菌株的 cagA, vacA(s1, m1b, m2) 基因亚型. 用琼脂稀释法测定 51 例 *H pylori* 分离株对大蒜素的最低抑菌浓度(MIC), 并计算 MIC₅₀ 值.

结果: 大蒜素对 51 株 *H pylori* 菌株表现出良好的抑菌效果, 总抑菌率达 92.2%(47/51), 其 MIC₅₀ 值为 7.97 mg/L, MIC 值范围在 1.25-40 mg/L. vacAm1b⁺ 基因亚型 *H pylori* 菌株较 vacAm1b⁻ 基因亚型 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感(相对中位数潜力 0.55, 95% 可信区间 0.30-0.89); vacAm2⁺ 基因亚型 *H pylori* 菌株较 vacAm2⁻ 基因亚型 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感(相对中位数潜力 0.67, 95% 可信区间 0.44-0.98). cagA⁺vacAs1⁺m1b⁺、cagA⁺vacAs1⁺m2⁺ 基因亚型组合 *H pylori* 菌株较 cagA⁺vacAs1⁻m1b⁻ *H pylori* 菌株对大蒜素敏感(相对中位数潜力 0.38/0.37, 95% 可信区间 0.10-0.78/0.11-0.81).

结论: 大蒜素对 *H pylori* 菌株有良好的抑菌效果, 其 MIC₅₀ 值为 7.97 mg/L, MIC 值范围在 1.25-40 mg/L. 并且其抗菌作用随着大蒜素浓度的增高而加强. 不同基因亚型及组合的 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性不同.

王莹, 孙丽萍, 袁媛. 不同基因亚型幽门螺杆菌对大蒜素的敏感性. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2325-2328

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2325.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)感染与慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤(MALT)以及胃癌等的发生有密切的病因学联系^[1-7]. *H pylori* 致病相关基因包括细胞毒素相关基因(cagA)和空泡毒素基因(vacA)等, vacA 基因又可根据其中间区(m区)和信号区(s区)分为不同的基因亚型. 不同基因亚型的 *H pylori* 毒力不同, 致病性不同. 根除 *H pylori* 能使胃黏膜炎症消退、溃疡愈合、MALT 缓解, 预防及治疗 *H pylori* 感染是胃病防治领域的重要研究课题.

大蒜素是从天然大蒜中提取的有效成分, 研究表明大蒜素可以抑制 *H pylori* 生长、繁殖, 且无毒副作用. 但是其抑制 *H pylori* 的浓度范围没有统一的规范, 不同基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性是否存在差异, 值得进一步探索. 我们通过对 51 例 *H pylori* 分离株进行大蒜素体外药敏试验及 *cagA*, *vacA* 基因分型, 探讨不同基因亚型 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感性的差异, 以期为大蒜素在临床 *H pylori* 根除治疗中的合理应用提供有价值的参考.

1 材料和方法

1.1 材料 *H pylori* 菌株 51 株取自辽宁庄河及沈阳中国医科大学附属第一医院内窥镜中心胃镜活检新鲜胃黏膜组织, 男 36 例, 女 15 例; 年龄 34-74(平均 49.3 岁). 大蒜素注射液(Allitridi, 上海禾丰制药厂, 批号 020901). 脱纤维冻融羊血(沈阳市大东区前进生物试剂厂). BH 和 MH 琼脂(Becton Dickinson 公司, 货号 241830 和 225250). Tag DNA 聚合酶、dNTPs 及 DNA 分子标准(大连宝生物公司), 引物为上海生工生物工程技术有限公司合成.

1.2 方法

1.2.1 *H pylori* 培养及鉴定 将胃黏膜活检标本接种于含 70 mL/L 羊血的脑心浸液培养基, 三气培养箱内微需氧条件(50 mL/L O₂, 100 mL/L CO₂, 850 mL/L N₂)培养 3-7 d 后观察, 培养基上出现散在的针尖样、半透明菌落, 刮取阳性菌落, 将其接种到新鲜血平皿上, 继续培养, 直至菌落长满平皿, 收集待用. *H pylori* 阳性菌株的鉴定方法包括培养基上生长典型菌落(图 1A); 革兰染色阴性; *H pylori* 通用型引物 *ureB* 检测出现阳性条带; 将培养病例胃黏膜活检标本石蜡切片 HE 染色, 光学显微镜下观察, 在胃黏膜表面黏液层及小凹上皮内见呈“S”型弯曲状、杆状细菌者为 *H pylori* 阳性(图 1B).

1.2.2 *H pylori* 基因亚型鉴定 提取 *H pylori* 菌株 DNA, 按已知 *H pylori* 基因亚型特异性引物(表 1)进行 PCR 扩增, 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 确定 *H pylori* 菌株的 *cagA*, *vacA*(s1, m1b, m2)基因亚型(图 2).

1.2.3 *H pylori* 菌株对大蒜素最低抑菌浓度(MIC)测定 按

照美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)制定的琼脂稀释法^[8-11]进行药敏试验. 用 MH 培养基将大蒜素注射液倍比稀释为 40-0.3125 mg/L 8 个浓度. 将受试菌在 *H pylori* 培养基血平板上转种 3 次以保证其纯度及活力, 生理盐水制成菌悬液, 浓度相当于 2.0 号麦氏标准比浊管(1×10¹⁰-1×10¹¹ CFU/L 菌), 直接点接种于含大蒜素的琼脂稀释法平板(每个点 1-3 μL). 另做不含大蒜素的培养基接种菌悬液作阳性对照. 培养条件同前. 结果判定: *H pylori* 被完全抑制可见生长的最低大蒜素浓度值为其 MIC 值. 阳性对照培养基上应出现接近融合生长.

统计学处理 应用 SPSS 11.5 软件包进行概率单位(Probit)分析, 计算大蒜素对 *H pylori* 的 MIC₅₀ 及组间相对中位数潜力, 如果相对中位数潜力的 95% 可信区间包含 1, 即认为两组结果对大蒜素的敏感性无显著差异; 如果相对中位数潜力的 95% 可信区间不包含 1, 即认为两组结果对大蒜素的敏感性有显著差异, 如果 1/2 组相对中位数潜力值 < 1, 则表示 1 组的 MIC₅₀ < 2 组的 MIC₅₀, 即 1 组较 2 组对大蒜素敏感.

2 结果

2.1 *H pylori* 菌株不同基因亚型的分布 在 51 例 *H pylori* 菌株中, *cagA*+ 及 *cagA*- 分别占 90.2% 和 9.8%; *vacAs1*+ 及 *vacAs1*- 分别占 62.8% 和 37.2%; *vacAm1b*+ 及 *vacAm1b*- 分别占 64.7% 和 35.3%; *vacAm2*+ 及 *vacAm2*- 分别占 74.5% 和 25.5%.

2.2 大蒜素对 *H pylori* 菌株的抑菌作用 经概率单位(Probit)分析, 大蒜素对 51 例 *H pylori* 菌株表现出良好的抑菌效果, 总抑菌率达 92.2%(47/51), 其 MIC₅₀ 值为 7.97 mg/L, MIC 值范围在 1.25-40 mg/L. 并且其抗菌作用随着大蒜素浓度的增高而加强(图 3).

2.3 不同基因亚型 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性 经概率单位(Probit)分析, *cagA*+/*cagA*-, *vacAs1*+/*vacAs1*- 基因亚型的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性无显著差异; *vacAm1b*+/*vacAm1b*-, *vacAm2*+/*vacAm2*- 基因亚型的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性有显著差异, *vacAm1b*+ 基因亚型的 *H pylori* 菌株较 *vacAm1b*- 菌株对大蒜素敏感, *vacAm2*+ 菌株较 *vacAm2*- 菌株对大蒜素

表 1 *H pylori* *cagA* 和 *vacA* 基因的 PCR 引物序列

扩增基因	引物	引物序列(5' -3')	PCR 产物长度(bp)	参考文献
<i>cagA</i>	CAGAF	GGCAATGGTGGTCTGGAGCTAGGC	324	Pan ZJ ^[8]
	CAGAR	GGAAATCTTTAATCTCAGTTCGG		
<i>vacAs1</i>	VA1-F	ATGGAAATACAACAAACACAC	259	Atherton JC ^[9]
	VA1-R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC		
<i>vacAm1b</i>	VAm-F3	GGCCCCAATGCAGTCATGGAT	291	Atherton JC ^[10]
	VAm-R3	GCTGTTAGTGCCATAAGAAGCAT		
<i>vacAm2</i>	VA4-F	GGAGCCCCAGGAAACATTG	352	Atherton JC ^[9]
	VA4-R	CATAACTAGCGCCTTGAC		

敏感(表 2).

2.4 不同基因亚型组合的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感性的关系 经概率单位(Probit)分析, *cagA+vacAs1+m1b+/cagA+vacAs1+m2+* 基因亚型组合的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性无显著差异; *cagA+vacAs1+m1b+/cagA+vacAs1-m1b-*, *cagA+vacAs1+m2+/cagA+vacAs1-m1b-* 基因亚型组合的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性有显著差异, *cagA+vacAs1+m1b+*, *cagA+vacAs1+m2+* 基因亚型组合的 *H pylori* 菌株较 *cagA-vacAs1-m1b-* *H pylori* 菌株对大蒜素敏感(表 2).

表 2 不同基因亚型及组合 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感性的比较

基因亚型及组合	相对中位数潜力	95% 可信区间	
<i>cagA+ vs cagA-</i>	1.39	0.81	2.50
<i>s1+ vs s1-</i>	0.90	0.64	1.26
<i>vagA m2+ vs m2-</i>	0.67	0.44	0.98 ¹
<i>m1b+ vs m1b-</i>	0.55	0.30	0.89 ²
<i>cagA+s1+m1b+ vs cagA+s1+m2+</i>	0.89	0.51	1.46
<i>cagA+s1+m1b+ vs cagA+s1-m1b-</i>	0.38	0.10	0.78 ³
<i>cagA+s1+m2+ vs cagA+s1-m1b-</i>	0.37	0.11	0.81 ⁴

¹ 相对中位数潜力的 95% 可信区间不包含 1, *m2+ vs m2-* 对大蒜素的敏感性有显著差异. ² 相对中位数潜力的 95% 可信区间不包含 1, *m1b+ vs m1b-* 对大蒜素的敏感性有显著差异. ³ 相对中位数潜力的 95% 可信区间不包含 1, *cagA+s1+m1b+ vs cagA+s1-m1b-* 对大蒜素的敏感性有显著差异. ⁴ 相对中位数潜力的 95% 可信区间不包含 1, *cagA+s1+m2+ vs cagA+s1-m1b-* 对大蒜素的敏感性有显著差异.

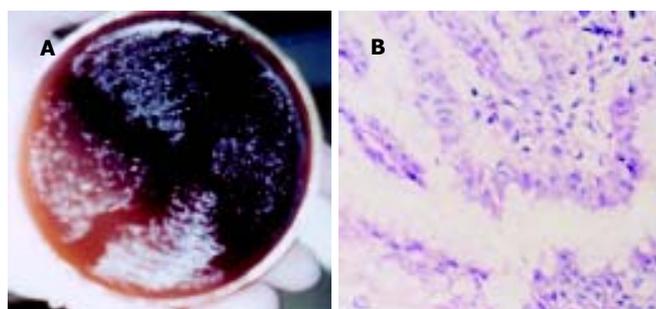


图 1 *H pylori* 鉴定. A: 培养 3 d 出现针尖样半透明状 *H pylori* 菌落; B: 胃黏膜表面黏液层内见到呈“S”型弯曲状 *H pylori*(HE × 400).

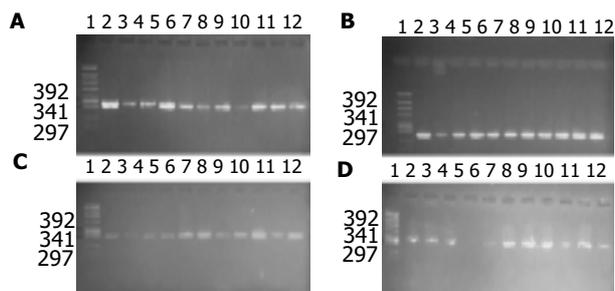


图 2 *H pylori* 基因分型鉴定(PCR 产物 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 1 为 DNA 分子标准). A: *cagA* 基因, 2-12 为 *cagA* 阳性(324 bp); B: *vacAs1* 基因, 2-12 为 *vacAs1* 阳性(259 bp); C: *vacAm1b* 基因, 2-12 为 *vacAm1b* 阳性(291 bp); D: *vacAm2* 基因, 5 为阴性; 其余为 *vacAm2* 阳性(352 bp).

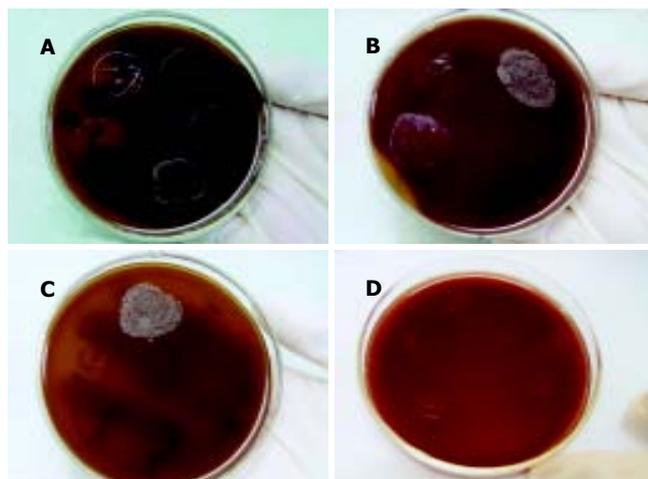


图 3 大蒜素对 *H pylori* 菌株的抑菌作用. A: 未加抗生素的阳性对照培养基上 5 株 *H pylori* 菌株出现接近融合生长; B: 2.5 mg/L 大蒜素, 部分 *H pylori* 菌株(3/5)被抑制的情况; C: 10 mg/L 大蒜素, 部分 *H pylori* 菌株(4/5)被抑制的情况; D: 40 mg/L 大蒜素, 全部 *H pylori* 菌株被抑制的情况.

3 讨论

目前普遍认为幽门螺杆菌(*H pylori*)感染与多种胃肠道疾病的发生密切相关^[12-16]. *H pylori* 致病相关基因包括细胞毒素相关基因(*cagA*)和空泡毒素基因(*vacA*)等. *vacA* 基因又包括中间区(m 区)和信号区(s), 据此可将 *H pylori* 分为 *cagA+/-*, *vacAm1a+/-*, *vacAm1b+/-*, *vacAm1c+/-*, *vacAm2+/-*, *vacAs1a+/-*, *vacAs1b+/-* 及 *vacAs2+/-* 等多种基因亚型, 这些基因亚型又可以产生多种基因亚型的组合, 不同基因亚型与体外毒素活性水平及感染的临床结局密切相关^[17-23]. 根除 *H pylori* 可治疗 *H pylori* 相关性疾病^[24-28]. 目前使用的标准治疗方案存在着耐药率高、副作用大、患者依从性差、费用高等诸多问题. 如何进行抗 *H pylori* 药物的筛选, 寻找高效、低毒、廉价的抗 *H pylori* 疗法, 特别是挖掘祖国医学宝库、开发新型抗 *H pylori* 药物的研究等引人注目.

近年来发现大蒜素有抑制 *H pylori* 的作用. 但是其抑制 *H pylori* 的浓度范围没有统一的规范. 并且不同基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性是否存在差异则尚未见报道. 为研究 *H pylori* 对大蒜素的敏感性, 给患者提供较为理想的 *H pylori* 根除药物, 必须进行抗生素敏感性试验. 抗生素敏感性试验常使用最低抑菌浓度(MIC)这一指标, 较低的 MIC 表示此种抗生素更容易抑制此种微生物. 目前 *H pylori* 的抗生素敏感性试验方法很多, 琼脂稀释法在这些试验技术中是要求最高的, 也是惟一被美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)和美国食品及药品管理局(FAD)批准的试验方法本研究采用. 我们采用琼脂稀释法对 51 株 *H pylori* 分离株进行大蒜素体外药敏试验. 结果发现大蒜素对 51 株 *H pylori* 菌株表现出良好的抑菌效果, 总抑菌率达 92.2% (47/51), 其 MIC₅₀ 值为 7.97 mg/L, MIC 值范围在 1.25-40 mg/L, 并且其抗菌作用随着大蒜素浓度的增高而加强. 目前国际上尚无对大蒜素抗 *H pylori* 的体

外抑菌浓度范围的标准界定, 本尝试有可能为进一步的体内药敏试验用药剂量提供参考。

另外我们还利用目前广泛用于 *H pylori* 菌株基因型研究, 具有一定通用性和特异性的引物, 分别扩增 *cagA*, *vacAs*, *vacAm* 基因高度保守区域. 然后研究不同 *cagA/vacA* 基因亚型 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性是否存在差异. 结果发现, *cagA*+/*cagA*-, *vacAs*1+/*vacAs*1- 基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性无显著差异; *vacAm*1b+/*vacAm*1b- 及 *vacAm*2+/*vacAm*2- *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性组间差异有统计学意义: *vacAm*1b+ 基因亚型的 *H pylori* 菌株较 *vacAm*1b- 基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感; *vacAm*2+ 基因亚型的 *H pylori* 菌株较 *vacAm*2- 基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感; 不同 *cagA/vacA* 基因亚型组合的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感性不同: *cagA*+*vacAs*1+m1b+/*cagA*+*vacAs*1+m2+ 基因亚型组合的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性无显著差异; *cagA*+*vacAs*1+m1b+/*cagA*+*vacAs*1-m1b-, *cagA*+*vacAs*1+m2+/*cagA*+*vacAs*1-m1b- 基因亚型组合的两组 *H pylori* 菌株对大蒜素的敏感性有显著差异; *cagA*+/*vacAs*1+m1b+, *cagA*+*vacAs*1+m2+ 基因亚型组合的 *H pylori* 菌株较 *cagA*+/*vacAs*1-m1b- *H pylori* 菌株对大蒜素敏感. 此结果是否适用于其他抗 *H pylori* 药物还需在进一步的试验中得到验证. Doorn *et al* 报道, 兰索拉唑、胶体铋、四环素、大蒜素联合用药治疗不同 *cagA/vacA* 基因亚型 *H pylori* 菌株感染患者, 发现不同基因型的 *H pylori* 菌株对抗生素治疗具有不同的反应, s1/m1 和 s1/m2 型产毒素菌株(大多为 *cagA*+) 较 s2/m2 型非产毒素菌株(大多为 *cagA*-) 对治疗更为敏感. 可能因为毒力不同的 *H pylori* 菌株能引起胃内不同的生理变化, 毒力强的菌株引起的炎症较重, 而抗生素在炎症黏膜可达到更高的浓度, 使之较易被根除. 本试验中 *vacAm*1b+ 基因亚型的 *H pylori* 菌株较 *vacAm*1b- 基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感; *vacAm*2+ 基因亚型的 *H pylori* 菌株较 *vacAm*2- 基因亚型的 *H pylori* 菌株对大蒜素敏感; *cagA*+*vacAs*1+m1b+, *cagA*+*vacAs*1+m2+ *H pylori* 菌株较 *cagA*+*vacAs*1-m1b- *H pylori* 菌株对大蒜素敏感, 可能因为这些亚型及组合的菌株毒力较强, 增生迅速, 因而对干扰细菌细胞的分裂、生长和代谢的大蒜素活性更为敏感. 如果此型毒力强的 *H pylori* 菌株在宿主胃黏膜内定殖而未及时根治清除, 则有可能产生较严重的胃黏膜损伤, 进一步引起较严重的胃疾病, 甚至导致胃癌的发生. 我们建议采取“因型施治”的原则, 充分发挥大蒜的药用价值, 有望为 *H pylori* 感染治疗开辟一条新的途径.

4 参考文献

- Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001;107:767-773
- 徐智民, 张万岱, 周殿元. 幽门螺杆菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11:635-639
- Shirai Y, Wakatsuki Y, Kusumoto T, Nakata M, Yoshida M, Usui T, Iizuka T, Kita T. Induction and maintenance of immune effector cells in the gastric tissue of mice orally immunized to *Helicobacter pylori* requires salivary glands. *Gastroenterology* 2000;118:749-759
- 林三仁, 张莉. 幽门螺杆菌与胃癌关系的研究进展. 中华医学杂志 2004;84:1210-12112
- Locatelli A, Catapani WR, Junior CR, Silva CB, Waisberg J. Detection of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in serum and duodenal fluid in peptic gastroduodenal disease. *World J Gastroenterol* 2004;10:2997-3000
- 周志韶, 马澄城, 廖赞豪, 赵毅, 郑永雄, 潘文雄, 黄盛宜. 广东潮阳地区海尔曼螺杆菌感染与食管疾病的相关性研究. 世界华人消化杂志 2004;12:1593-1595
- 陈世耀, 王吉耀. 从循证医学观点看胃食管反流病与幽门螺杆菌感染. 中华医学杂志 2004;84:1219-1220
- van der Ende A, Pan ZJ, Bart A, van der Hulst RW, Feller M, Xiao SD, Tytgat GN, Dankert J. *cagA*-positive *Helicobacter pylori* populations in China and The Netherlands are distinct. *Infect Immun* 1998;66:1822-1826
- Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1995;270:17771-17777
- Atherton JC, Sharp PM, Cover TL, Gonzalez-Valencia G, Peek RM Jr, Thompson SA, Hawkey CJ, Blaser MJ. Vacuolating cytotoxin(*vacA*) alleles of *Helicobacter pylori* comprise two geographically widespread types, m1 and m2, and have evolved through limited recombination. *Curr Microbiol* 1999;39:211-218
- 王辉, 高屹, 陈民钧. 简介美国 NCCLS 药敏试验法规(1999年1月版)的变动部分. 中华检验医学杂志 1999;22:318-320
- 张世强, 鲍勇, 祖茂衡. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌关系的相关性研究. 中国肿瘤临床 2004;31:761-764
- 王伯军. 胆汁反流性胃炎的病因分析及与幽门螺杆菌关系. 中华消化杂志 2004;24:298-299
- 罗和生, 高振军, 操寄望, 余保平, 宋刘来, 周中银. 幽门螺杆菌感染与胃嗜酸性肉芽肿发病相关性的初步研究. 中华消化杂志 2004;24:247-248
- 郭继忠, 占强, 朱晓红, 夏敏, 尤一萍, 杜虎, 张国强, 严洁. 血清抗幽门螺杆菌热休克蛋白 60 抗体与慢性萎缩性胃炎的关系. 中华消化杂志 2004;24:246-247
- 陈星, 岑戎, 徐富星, 项平, 欧平安. 慢性胃炎结肠状改变与幽门螺杆菌感染的关系研究. 中华消化内镜杂志 2004;21:89-91
- 钱可大, 朱永良. 幽门螺杆菌毒素相关蛋白 A 基因干扰细胞信息传导的机制. 中华医学杂志 2004;84:1217-1218
- 陶然, 方平楚, 刘海燕, 姜云水, 陈晶. 浙江地区幽门螺杆菌 *cagA* 基因 3' 区多态性研究. 中华微生物学和免疫学杂志 2004;24:576
- Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: Association with *Helicobacter pylori cagA*(+) infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:491-496
- Liu XL, Li SQ, Liu CJ, Tao HX, Zhang ZS. Antigen epitope of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A. *World J Gastroenterol* 2004;10:2340-2343
- 朱永良, 杜勤, 钱可大, 方平楚, 郑树. 幽门螺杆菌 *CagA* C-端功能域特征及其生物学功能研究. 中华消化杂志 2004;24:278-281
- 魏金文, 张尤历, 吴莺, 许静. *CagA* 阳性幽门螺杆菌感染和血清胃泌素相关性探讨. 中华消化杂志 2004;24:245
- Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361-6370
- 郑宝轩, 赵东海. 雷尼替丁三联方案治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡疗效观察. 中华消化内镜杂志 2003;20:417
- 何兴祥, 赵英恒, 郝元涛. CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 中华内科杂志 2004;43:13-15
- 吕宾, 王慧萍, 陈明涛, 范一宏, 孟立娜. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜萎缩和肠化影响的随访研究. 中华内科杂志 2004;43:299-301
- 胡品津. 规范幽门螺杆菌感染的诊断和治疗. 中华内科杂志 2004;43:243
- 靖大道, 汪佩文, 陈洁, 周怡和, 王宁宁, 王兴鹏. 以雷贝拉唑为基础的短程三联或四联疗法根除幽门螺杆菌的随机对照研究. 中华消化杂志 2004;24:250-251