

云南汉、白、纳西族人群幽门螺杆菌的基因型与致病性

王红, 程丽, 杨宇梅, 周曾芬, 张建中, 和泽元, 陶中原, 木金花

王红, 程丽, 杨宇梅, 周曾芬, 昆明医学院第一附属医院消化内科

云南省昆明市 650032

张建中, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 北京市 102206

和泽元, 云南丽江市医院内科 云南省丽江市 674100

陶中原, 云南省大理市人民医院胃镜室 云南省大理市 671000

木金花, 云南丽江地区医院胃镜室 云南省丽江市 674100

云南省教委自然科学基金资助项目, No. 0012332

通讯作者: 周曾芬, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院消化内科. zzfshi@public.km.yn.cn

电话: 0871-6772955

收稿日期: 2005-03-09 接受日期: 2005-04-01

摘要

目的: 探讨云南白族、纳西族与汉族幽门螺杆菌(*H pylori*)菌株 *vacA*、*cagA*、*cagE*、*iceA1*、*iceA2* 和 *babA2* 基因型与上消化道疾病的关系。

方法: 选取 *H pylori* 相关慢性胃炎和消化性溃疡患者的胃黏膜, 分离培养 *H pylori* 菌株; 用 PCR 方法检测云南白族、纳西族与汉族菌株的 *vacA* 基因亚型及 *cagA*、*cagE*、*iceA* 和 *babA* 等基因; 通过组织病理学观察胃黏膜炎症等级和 *H pylori* 定植密度等级。

结果: *iceA1* 检出率在重度慢性胃炎组和重度 *H pylori* 定植密度组明显高于中度慢性胃炎组和中度 *H pylori* 定植密度组。*babA2* 基因在无、轻度、中度和重度 *H pylori* 定植等级中的检出率分别为 12.5%(1/8)、26.5%(9/34)、89.7%(26/29) 和 97.4%(37/38), 不同密度组间检出率有显著性差异($P < 0.05$), 其中, 中重度组的检出率要高于另两组。而慢性胃炎、消化性溃疡组, 胃黏膜炎症等级和 *H pylori* 定植密度组间, *vacA* 基因亚型和 *cagA*、*cagE*、*iceA2* 基因型的检出率及其在三民族间均无显著性差异。

结论: 云南患者感染的 *H pylori* 菌株 *iceA1* 和 *babA2* 基因与 *H pylori* 致病性有关, 而 *vacA* 基因亚型和 *cagA*、*cagE*、*iceA2* 基因型与致病性无关。

王红, 程丽, 杨宇梅, 周曾芬, 张建中, 和泽元, 陶中原, 木金花. 云南汉、白、纳西族人群幽门螺杆菌的基因型与致病性. 世界华人消化杂志 2005;13(16): 2052-2055

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2052.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)的感染率虽高, 但却只有少部分被感染者有明显的临床症状, 这说明不同 *H pylori* 菌株的毒力、宿主的免疫应答以及环境因素可能都存在一定的差异^[1]。我们探讨云南地区白族、纳西族和汉族人群感染 *H pylori* 株基因型与上消化道疾病致病性的关系, 以期对云南三民族 *H pylori* 感染的预防和今后治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2000-08/2001-08在云南地区具有上消化道症状行胃镜检查的患者, 除外有严重心、肝、肺、肾疾病, 且近期末使用抗生素、质子泵抑制剂、激素及非甾体抗炎药。所有患者均经胃镜、尿素酶和病理检查确诊。采集胃黏膜标本共444例, 其中汉族165例, 白族117例, 纳西族162例(注: 汉族、白族、纳西族患者均为三代纯系民族, 均居住在城镇)。

1.2 方法

1.2.1 *H pylori* 的分离培养 胃镜下已确定为消化性溃疡或慢性胃炎者, 用无菌活检钳于胃窦部大弯侧2-3 cm处取胃黏膜1块做快速尿素酶试验, 尿素酶试验呈阳性者再于该处取2块标本, 分别用于 *H pylori* 培养和组织病理学检查。将胃黏膜组织块研碎后直接接种于含选择性抗生素添加剂和50-100 mL/L 绵羊血的哥伦比亚琼脂培养基, 微需氧条件(50 mL/L O_2 , 100 mL/L CO_2 , 85 mL/L N_2), 37℃培养48-72 h。

1.2.2 PCR 检测 *H pylori* 基因 模板DNA的制备和PCR反应: *babA2*引物由上海生工合成, 其余引物均由北京奥科生物技术有限公司合成, 序列见表1和图1。

1.2.3 组织病理学检查 胃黏膜活检标本经100 mL/L 甲醛固定、石蜡包埋、切片、染色。其中HE染色用于组织炎症及炎症活动度的评价; Warthing-Starry染色用于 *H pylori* 定量评价。胃黏膜炎症的程度和 *H pylori* 的定植密度均根据2000-05中华医学会消化病学分会制定的“全国慢性胃炎研讨会共识意见”分为无、轻、中、重4级^[6]。由不知菌株背景的病理科高级职称医师读片。

统计学处理 本研究实验数据采用SPSS for Windows Ver 10.0统计软件包进行统计处理。P0.05为差异有统计学意义。

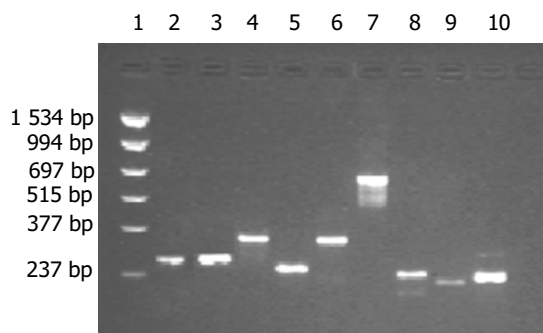


图1 PCR扩增产物电泳结果。1: PCR Marker; 2: *vacA* m1a; 3: *vacA* m1b; 4: *vacA* m2; 5: *vacA* s1; 6: *cagA*; 7: *cagE*; 8: *iceA1*; 9: *iceA2*; 10: *babA2*。

表1 引物序列

扩增区域	引物	序列	片段长度
<i>vacA</i> m1a ^[2]	VA3-F	5' -GGT CAA AAT GCG GTC ATG G-3'	290 bp
	VA3-R	5' -CCA TTG GTA CCT GTA GAA AC-3'	
m1b ^[2]	VAm-F3	5' -GGCCCCAATGCAGTCATGGAT-3'	290 bp
	VAm-R3	5' -GCTGTTAGTGCCTAAAGAAGCAT-3'	
m2 ^[3]	VA4-F	5' -GGAGCCCCAGGAAACATTG-3'	352 bp
	VA4-R	5' -CATAACTAGCGCCTTGAC-3'	
s1 或 s2 ^[3]	VA1-F	5' -ATG GAA ATA CAA CAA ACA CAC-3'	259 bp(s1)
	VA1-R	5' -CTG CTT GAA TGC GCC AAA C-3'	286 bp(s2)
<i>CagA</i> ^[4]	F	5' -GAT AAC AGG CAA GCT TTT GAG G-3'	349 bp
	R	5' -CTG CAA AAG ATT GTT TGG CAG A-3'	
<i>CagE</i> ^[4]	F	5' -CACTCTCAATGAACCCGTTATG-3'	700 bp
	R	5' -GACGCATTCTTAACGCTTTGT-3'	
<i>iceA1</i> ^[5]	<i>iceA1</i> F	5' -GTGTTTTTAACCAAAGTATC-3'	247 bp
	<i>iceA1</i> R	5' -CTATAGCCASTYTCTTTGCA-3'	
<i>iceA2</i> ^[5]	<i>iceA2</i> F	5' -GTTGGGTATATCACAATTTAT-3'	229 bp
	<i>iceA2</i> R	5' -TTRCCCTATTTCTAGTAGGT-3'	
<i>babA2</i>	F	5' CTT CTG ACG TGT GGA CTT AT-3'	242 bp
	R	5' CAT CCT CAC TAA CAT GTT GA-3'	

2 结果

2.1 云南三民族 *H. pylori* 分离培养结果 444例云南胃黏膜标本中分离培养出 *H. pylori* 菌株109例, 分离率为24.55%。其中, 白族26.5%(31/117), 纳西族27.8%(45/162), 汉族20.0%(33/165)。三民族相比无显著性差异。已分离出的109例 *H. pylori* 菌株中慢性胃炎56例, 消化性溃疡53例; 其中白族(31例)、纳西族(45例)和汉族(33例)菌株分别为17例、14例、28例、17例和11例、22例。

2.2 云南地区 *H. pylori* 菌株 *vacA* 基因亚型、*cagA*、*cagE*、*iceA1*、*iceA2* 和 *babA2* 基因型与致病性的关系。

2.2.1 *vacA* 基因亚型与致病性的关系 云南109例 *H. pylori* 菌株 *vacA* 基因 s1/m2、s1/m-、s1/m1a、s1/m1b、s2/m2、s1/m1b+m2、s1/m1a+m1b、s1/m1a+m2 亚型在慢性胃炎中的检出率分别为44.6%(25/56)、19.6%(11/56)、0、26.8%(15/56)、3.5%(2/56)、5.4%(3/56)、0、0; 在消化性溃疡中的检出率分别为43.4%(23/53)、17%(9/53)、1.9%(1/53)、20.8%(11/53)、0、9.4%(5/53)、1.9%(1/53)、5.7%(3/53), 两疾病组间检出率均无显著性差异($\chi^2 = 11.028$, $P > 0.05$)。

vacA 基因 s1/m-、s1/m2、s1/m1a+m2、s1/m1a、s1/m1a+m1b、s1/m1b+m2、s1/m1b、s2/m2 亚型在轻度、中度、重度胃黏膜炎症中的检出率分别为13.3%(4/30)、53.1%(17/32)、3.3%(1/30)、0、0、3.3%(1/30)、20.0%(6/30)、3.3%(1/30); 17.8%(8/45)、42.2%(19/45)、2.2%(1/45)、0、0、8.9%(4/45)、26.7%(12/45)、2.2%(1/45); 23.5%(8/34)、35.3%

(12/34)、2.9%(1/34)、2.9%(1/34)、2.9%(1/34)、8.8%(3/34)、23.5%(8/34)、0。胃黏膜炎症等级各组间检出率均无显著性差异($\chi^2 = 0.394$, $P > 0.05$)。

vacA 基因 s1/m-、s1/m2、s1/m1a+m2、s1/m1a、s1/m1a+m1b、s1/m1b+m2、s1/m1b、s2/m2 亚型在未观察到、轻度、中度、重度 *H. pylori* 定植密度患者中的检出率分别为50%(4/8)、12.5%(1/8)、0、0、0、0、37.5%(3/8)、0; 17.6%(6/34)、50%(17/34)、5.9%(2/34)、0、2.9%(1/34)、2.9%(1/34)、17.6%(6/34)、2.9%(1/34); 13.8%(4/29)、55.2%(16/29)、0、0、0、0、27.6%(8/29)、3.4%(1/29); 15.8%(6/38)、36.8%(14/38)、2.6%(1/38)、2.6%(1/38)、0、18.4%(7/38)、23.7%(9/38)、0。不同程度 *H. pylori* 定植密度各组间检出率均无显著性差异($\chi^2 = 4.321$, $P > 0.05$)。

三民族间 *vacA* 基因亚型在慢性胃炎与消化性溃疡疾病组、胃黏膜炎症等级和不同程度 *H. pylori* 定植密度组间的检出率均无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2.2 *cagA*、*cagE* 基因与致病性的关系 云南109例 *H. pylori* 菌株中 *cagA*、*cagE* 在慢性胃炎中的检出率分别为96.2%(51/53)、89.3%(50/56); 在消化性溃疡中的检出率分别为89.3%(50/56)、96.2%(51/53), 两疾病组间检出率无显著性差异($P > 0.05$)。

cagA 在轻度、中度、重度胃黏膜炎症等级中的检出率分别为90%(27/30)、93.3%(42/45)、94.1%(32/34); *cagE* 分别为93.3%(28/30)、84.4%(38/45)、94.1%(32/34)。两基因在胃黏膜炎症等级组间检出率均无显著性差异($P > 0.05$)。

*cagA*在未观察到、轻度、中度、重度 *H pylori* 定植密度患者中的检出率分别为 12.5% (1/8)、85.3% (29/34)、96.6% (28/29)、97.4% (37/38); *cagE* 分别为 75% (6/8)、94.1% (32/34)、89.7% (26/29)、97.4% (37/38). 两基因在不同程度 *H pylori* 定植密度组间检出率均无显著性差异 ($P>0.05$).

三民族间 *cagA*、*cagE* 基因在慢性胃炎与消化性溃疡疾病组、胃黏膜炎症等级和不同程度 *H pylori* 定植密度组间的检出率均无显著性差异 ($P>0.05$).

2.2.3 *iceA* 基因与致病性的关系 (1) *iceA1* 基因: 云南 109 例 *H pylori* 菌株中 *iceA1* 基因在不同上消化道疾病组中的检出率分别为慢性胃炎 75.0% (42/56), 消化性溃疡 73.6% (39/53), 两疾病组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 在轻度、中度、重度胃黏膜炎症等级中的检出率分别为 76.7% (23/30), 64.4% (29/45), 85.3% (29/34), 各胃黏膜炎症等级组间检出率有显著性差异 ($P<0.05$), 重度组的检出率高于中度组, 其他组间无显著性差异. 在未观察到、轻度、中度、重度 *H pylori* 定植患者中的检出率分别为 75.0% (6/8)、61.8% (21/34)、65.5% (19/29)、92.1% (35/38), 不同程度 *H pylori* 定植密度组间检出率有显著性差异 ($P<0.05$), 重度组的检出率高于中度组, 其他组间无显著性差异. 三民族间 *iceA1* 基因在慢性胃炎、消化性溃疡疾病组、胃黏膜炎症等级和 *H pylori* 定植密度组间的检出率均无显著性差异 ($P>0.05$). (2) *iceA2* 基因: 云南 109 例 *H pylori* 菌株中 *iceA2* 基因在不同胃肠疾病组中的检出率分别为慢性胃炎 46.4% (26/56), 消化性溃疡 50.9% (27/53), 两疾病组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 在轻度、中度、重度胃黏膜炎症等级中的检出率分别为 36.7% (11/30), 53.3% (24/45), 52.9% (18/34), 各胃黏膜炎症等级组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 在未观察到、轻度、中度、重度 *H pylori* 定植患者中的检出率分别为 37.5% (3/8)、47.1% (16/34)、51.7% (15/29)、50.0% (19/38), 不同程度 *H pylori* 定植密度组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 三民族间 *iceA2* 基因在慢性胃炎与消化性溃疡疾病组、胃黏膜炎症等级和 *H pylori* 定植密度组间的检出率均无显著性差异 ($P>0.05$).

2.2.4 *babA2* 基因与致病性的关系 云南 109 例 *H pylori* 菌株中 *babA2* 基因在不同胃肠疾病组中的检出率分别为慢性胃炎 73.2% (41/56), 消化性溃疡 60.4% (32/53), 两疾病组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 在轻度、中度、重度胃黏膜炎症等级中的检出率分别为 76.7% (23/30)、64.4% (29/45)、61.8% (21/34), 各胃黏膜炎症等级组间检出率无显著性差异 ($P>0.05$). 在未观察到、轻度、中度、重度 *H pylori* 定植患者中的检出率分别为 12.5% (1/8)、26.5% (9/34)、89.7% (26/29)、97.4% (37/38), 不同程度 *H pylori* 定植密度组间检出率有显著性差异 ($P<0.05$), 其中, 中重度组的检出率要高于另两组, 而中重度组间无显著差异性. *babA2* 基因在慢性

胃炎与消化性溃疡疾病组、胃黏膜炎症等级和 *H pylori* 定植密度组间的检出率均无显著性差异.

3 讨论

3.1 *H pylori vacA* 基因亚型与致病性的关系 *vacA* 基因编码空泡毒素蛋白 (vacuolating cytotoxin, *VacA*)^[7], 存在于所有的 *H pylori* 菌株中, 但仅有 60% 左右的菌株产生空泡毒素, 此毒素可引起组织细胞空泡变性, 以致数天后死亡. 德国 Sonja *et al*^[8] 报道 m2 型在消化性溃疡和胃癌中较流行, 而国内上海^[9] 和广东^[10] 两个地区的 *vacA* 基因各亚型均与临床结局无相关性. 本研究中云南地区三民族 *H pylori* 菌株 *vacA* 基因各亚型与胃黏膜炎症等级、消化性溃疡的发生及 *H pylori* 定植密度均无相关性. 因此, *vacA* 基因无法解释 *H pylori* 的致病性差异.

3.2 *cagA*、*cagE* 基因分布及其与致病性的关系 *cagA* 基因编码的 CagA 蛋白与空泡毒素的表达相关, *cagE* 基因则被认为是 *H pylori* 诱导胃黏膜上皮细胞表达白介素-8 (IL-8) 的基因之一, 而 IL-8 是诱发胃黏膜炎症的重要细胞因子^[11]. 在欧美国家中, *H pylori* 菌株 *cagA* 检出率约为 50-70%, *cagA* 阳性菌株感染与较严重的胃十二指肠疾病和胃黏膜炎症相关^[3]. 而在中国的上海和广东地区以及日本和韩国等东亚地区国家, *H pylori* 菌株 *cagA* 检出率高达 90% 以上, 都与临床疾病类型无确切相关性^[5]. 本研究云南地区 *H pylori* 菌株 *cagA* 的总检出率也高达 92.7%. 其中纳西族、白族和汉族 *H pylori* 菌株 *cagA* 的总检出率分别为 88.9%、93.5% 和 97.0%, 且均与胃黏膜炎症等级、消化性溃疡的发生及 *H pylori* 定植密度无相关性. 此结果与东亚地区及我国其他地区基本相仿, 与欧美国家不同. 目前国外未见明确的 *cagE* 检出率报道. 国内仅有上海的 1 篇 *cagE* 检出率为 99.0% (98/99) 的报道^[4]. 本研究中云南地区 *H pylori* 菌株 *cagE* 的总检出率为 92.7%. 其中纳西族、白族和汉族 *H pylori* 菌株 *cagE* 的总检出率分别为 86.7%、96.8% 和 97.0%, 三民族患者 *H pylori* 的 *cagE* 检出率均与胃黏膜炎症等级、消化性溃疡的发生及 *H pylori* 定植密度也无相关性. 以上研究表明, *cagA*、*cagE* 基因不能解释云南地区三民族人群感染 *H pylori* 的致病性差异.

3.3 *iceA* 基因分布及其与致病性的关系 Yamaoka *et al*^[4] 发现了一种新的 *H pylori* 基因-上皮细胞接触诱导基因 (induced by contact epithelium gene A, *iceA*). DNA 序列分析显示 *iceA* 有两个不同的等位基因型, 命名为 *iceA1* 和 *iceA2*. *iceA1* 与 II 型限制性核酸内切酶有显著的同源性^[12]. 在体内, *iceA1* 和 *iceA2* 均能表达, 但体外 *H pylori* 与胃上皮细胞的接触只诱导 *iceA1* 的转录, *iceA1* 与消化性溃疡及 IL-8 的黏膜浓度增高显著相关. 因此, 认为 *iceA1* 可能是独立于 *cagA* 和 *vacA* 之外的又一毒力相关基因.

Yamaoka *et al*^[4] 对 424 例来自美国、哥伦比亚、日

本和韩国的胃十二指肠疾病患者的 *H pylori* 菌株进行了研究,发现日本和韩国以 *iceA1* 株为主 (*iceA1* 的检出率分别为 61.6% 和 69.6%);而美国以 *iceA2* 株为主 (*iceA2* 的检出率为 78.6%);在哥伦比亚,胃癌和胃炎患者以 *iceA2* 为主,而十二指肠溃疡患者 *iceA1* 与 *iceA2* 的比例相等。目前,国内未见关于 *H pylori iceA* 基因与致病性的研究。本研究表明云南地区三民族患者 *H pylori* 的 *iceA1* 与胃黏膜炎症等级及 *H pylori* 定植密度有相关性,提示云南患者感染的 *H pylori* 菌株 *iceA1* 与 *H pylori* 致病性有关。

3.4 *babA* 基因分布及其与致病性的关系 最近 Ilver *et al*^[13] 发现的黏附素基因,血型抗原结合黏附素基因 (blood-group antigen-binding adhesin gene, *babA*), 编码 78 ku 的蛋白质,在胃上皮细胞表面与 Lewis b (Le^b) 血型抗原结合,他有两个基因型: *babA1* 和 *babA2*, 二者的序列高度同源,区别只是 *babA2* 在信号肽区存在 10 bp 的插入序列,形成转录的起始密码子。缺失实验证明,只有 *babA2* 具有功能活性,缺失 *babA1* 对 *H pylori* 与 Le^b 抗原的结合无影响。*babA2* 基因是 *H pylori* 外膜蛋白基因或 *hop* 基因家族的一员。

babA 黏附素并非存在于所有 *H pylori* 菌株中,西方人群的研究表明, *babA2* 与消化性溃疡有相关性^[9]。但日本的研究未发现这种相关性^[14]。本研究发现云南 109 例菌株的 *babA2* 基因与 *H pylori* 定植密度显著相关。这种相关关系提示 *babA2* 在 *H pylori* 与胃黏膜上皮细胞的黏附中起重要作用, *babA2* 阳性的菌株在胃黏膜的定植力强,从而导致不同临床结局。目前国内外尚无这种相关关系的研究。此外,本研究 *babA2* 基因与胃黏膜炎症等级、消化性溃疡的发生不相关,原因可能是综合性的,譬如不同 *H pylori* 菌株毒力的差异及毒力因子之间相互关系的复杂性以及 *H pylori* 的黏附因子众多, *BabA* 在与胃黏膜上皮细胞的黏附中作用的大小和差异有待明确,这进一步说明了 *H pylori* 致病机制的复杂性,即除 *H pylori* 的毒力因素外,还与宿主及环境因素有关。

4 参考文献

- 1 Axon AT. Are all *Helicobacters* equal? Mechanisms of gastroduodenal pathology and their clinical implications. *Gut* 1999;45(Suppl 1):I1-4
- 2 Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, Datta S, Ito Y, Chowdhury A, Chowdhury S, Santra A, Bhattacharya SK, Azuma T, Nair GB, Berg DE. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. *J Bacteriol* 2000;182:3219-3227
- 3 Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270:17771-17777
- 4 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M (r) 34000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7533-7538
- 5 Zheng PY, Hua J, Yeoh KG, Ho B. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not *cagA*, *iceA*, and *vacA* in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population. *Gut* 2000;47:18-22
- 6 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. *胃肠病学* 2000;5:77-79
- 7 Ikenoue T, Maeda S, Ogura K, Akanuma M, Mitsuno Y, Imai Y, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Determination of *Helicobacter pylori* virulence by simple gene analysis of the *cag* pathogenicity island. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:181-186
- 8 Strobel S, Bereswill S, Balig P, Allgaier P, Sonntag HG, Kist M. Identification and analysis of a new *vacA* genotype variant of *Helicobacter pylori* in different patient groups in Germany. *J Clin Microbiol* 1998;36:1285-1289
- 9 侯鹏, 许国铭, 龚燕芳, 屠振兴, 李兆申, 纪徐淮. 上海人幽门螺杆菌 *vacA* 基因型与相关胃肠疾病. *中华内科杂志* 1999;38: 744-746
- 10 何瑶, 胡品津, 何兴祥, 曾志荣, 陈为, 彭晓忠. 广东地区幽门螺杆菌 *vacA* 基因型及其与胃肠疾病的关系. *胃肠病学* 2000;5:90-92
- 11 van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, Quint W. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:58-66
- 12 Morgan RD, Camp RR, Wilson GG, Xu SY. Molecular cloning and expression of Nla III restriction- modification system in *E. coli*. *Gene* 1996;183:215-218
- 13 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Boren T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373-377
- 14 Kim SY, Woo CW, Lee YM, Son BR, Kim JW, Chae HB, Youn SJ, Park SM. Genotyping *cagA*, *vacA* subtype, *iceA1*, and *babA* of *Helicobacter pylori* isolates from Korean Patients, and their association with gastroduodenal diseases. *J Korean Med Sci* 2001;16:579-584

编辑 徐协群 审读 张海宁