

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.034

淮南地区幽门螺杆菌感染个体菌株基因多态性与感染结局的影响*

胡素侠¹ 杨立新² 程龙强¹ 蔡霞¹ 张荣波^{3,Δ}

(1 淮南市第一人民医院检验科 安徽 淮南 232001; 2 淮南市第一人民医院耳鼻喉科 安徽 淮南 232001;

3 安徽理工大学分子与免疫实验室 安徽 淮南 232001)

摘要 目的:探讨淮南地区幽门螺杆菌感染个体菌株基因多态性及其与感染结局的影响。**方法:**选取 125 例幽门螺杆菌(*H.pylori*, HP)感染的慢性胃炎、消化性溃疡患者,常规获取胃窦、胃体部粘膜,进行 HP 分离、培养,提取 HP 基因组 DNA,采用随机扩增多态性 DNA(RAPD)指纹分析法检测菌株基因多态性;125 例患者均给予质子泵抑制、H2 受体拮抗剂、铋剂为基础的三联或四联疗法治疗,治疗后 4~6 周进行 14C-尿素呼气试验评估 Hp 根除情况;获取 HP 根除失败患者的胃窦、胃体黏膜进行 HP 分离、培养、鉴定,并采用 RAPD 指纹分析法检测菌株来源,评估 HP 基因多态性对治疗结局的影响。**结果:**cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2 阳性率分别为 92.80%、36.00%、93.60%、93.60%、29.50%、53.50%,cagA、iceA2、vacAs 阳性率均高于其他基因类型阳性率($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其他基因类型阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后 HP 根除率为 86.4%(107/125),14.4%(18/125)根除失败;18 例根除失败患者中,15 例患者治疗前后的菌株具有相同的指纹图谱,证实为原菌株复发,其中 cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2 阳性率分别为 93.33%、13.33%、86.67%、93.33%、6.67%、20.00%,cagA、iceA2、vacAs 阳性率均高于其他基因类型阳性率($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:**cagA⁺、vacAs⁺、iceA2⁺ 为淮南地区 HP 感染的优势基因型,该基因型易导致 HP 根除失败;未发现 babA2 与 HP 感染结局存在相关性。

关键词:幽门螺杆菌;cagA 基因;vacA 基因;iceA 基因;babA2 基因;感染结局

中图分类号:R573.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3531-05

Gene Polymorphism of Individual Strains of *Helicobacter Pylori* in Huainan and Infection Outcomes*

HU Su-xia¹, YANG Li-xin², CHENG Long-qiang¹, CAI Xia¹, ZHANG Rong-bo^{3,Δ}

(1 Laboratory of Huainan First People's Hospital, Huainan, Anhui, 232001, China; 2 Department of ENT Huainan First People's Hospital, Huainan, Anhui, 232001, China; 3 Molecular and immunological laboratory of Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui, 232001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the gene polymorphism and infection outcome of individual strains of *Helicobacter pylori* infection in Huainan region. **Methods:** *Helicobacter pylori* was isolated from the gastric antrum, gastric mucosa of 125 patients with HP infected chronic gastritis or peptic ulcer and cultured. Then HP DNA was extracted. Random amplified normality DNA (RAPD) fingerprinting assay was used to test the strain polymorphism. Then the 125 patients were treated with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists, bismuth-based triple or quadruple therapy. After treatment for 4 to 6 weeks, 14C-urea breath test was used for Hp eradication assessment. Then the HP were isolated from gastric antrum, gastric mucosa of patients with HP eradication failure, cultured and identified, and analyzed by RAPD fingerprinting assay to assess the effects of HP genetic polymorphism on treatment outcome. **Results:** The positive rates of cagA, iceA1, iceA2, vacAs1, vacAm1 and babA2 were respectively 92.80%, 36.00%, 93.60%, 93.60%, 29.50% and 53.50%. The positive rates of cagA, iceA2, vacAs were significantly higher than other types of gene-positive rate ($P<0.05$ or $P<0.01$), and other types of gene positive rates had no significant difference ($P>0.05$). After treatment, 86.4% (107/125) had HP eradication, and 14.4% (18 / 125) failed. Among the 18 patients with eradication failure, 15 had the same strain fingerprints before and after treatment, and were confirmed as the original strain recurrence. Their positive rates of cagA, iceA1, iceA2, vacAs1, vacAm1, babA2 were respectively 93.33%, 13.33%, 86.67%, 93.33%, 6.67%, 20.00%; the rates of cagA, iceA2, vacAs were significantly higher than other types of genes positive rate ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** cagA⁺, vacAs⁺, iceA2⁺ were the dominant genotype of HP infection in Huainan region. These genotype easily lead to HP eradication failure. babA2 was found having no correlation with the presence of HP infection outcome.

Key words: *Helicobacter pylori*; CagA gene; VacA gene; IceA gene; BabA2 gene; Infection outcome

Chinese Library Classification: R573.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3531-05

* 基金项目:淮南市科技计划项目(2012A01402)

作者简介:胡素侠(1973-)女,主要从事检验,临床检验与诊断, Tel: 15305548917 Email: 1530554891@189.cn

Δ 通讯作者:张荣波(1962-),教授,男,汉族,主要从事分子免疫研究, Email: zh_angrb@163.com, 手机: 13505540977

(收稿日期:2013-11-25 接受日期:2013-12-20)

前言

幽门螺杆菌是消化道系统疾病的重要致病菌,国际癌症研究中心将其列为一级致癌病原菌^[1]。目前发现的 HP 致病基因类型包括细胞毒素相关基因 (Cytotoxin-associated gene A, *cagA*)、接触诱导基因(Induced by contact with epithelium A, *iceA*)、空泡毒素基因(Vacuolating cytotoxin A gene, *vacA*)、血型抗原结合黏附素基因 (blood group antigen-binding adhesin gene 2, *babA2*)等。研究报道不同个体感染 HP 具有显著的基因多态性,特定的基因类型可影响 HP 的定植、繁殖,并引发不同的感染结局^[2],基因多态性与基因类型是否与种族与地域相关尚不清楚。本课题旨在探讨淮南地区幽门螺杆菌感染个体菌株基因多态性与 HP 感染及复发的关系,为 HP 感染胃肠道疾病的治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

367 例均为自 2011 年 1 月~2013 年 12 月到淮南市第一人民医院就诊的有消化道症状的患者,选取 125 例快速尿素酶试纸(珠海市克迪科技公司生产)检测为 HP 阳性的患者作为研究对象。其中男 77 例,女 48 例;年龄 16~63 岁,平均(41.2±13.6)岁;民族:汉族 75 例,壮族 21 例,白族 9 例,瑶族 9 例,纳西族 8 例,朝鲜族 3 例;出生地:淮南 64 例,北京 22 例,广州

15 例,合肥 15 例,天津 9 例。经胃镜检查及病理学检查确诊慢性胃炎 84 例、消化性溃疡 41 例,均符合《实用消化病学》中相关诊断标准^[3]。

1.2 检测方法

1.2.1 HP 的分离及鉴定 在电子胃镜下获取 125 例患者胃窦、胃体部黏膜组织块,接种 Skirrow 选择性培养基(北京朋利驰科技有限公司生产)上培养,待 HP 长满平板后,刮取菌落于 HP 保存液(10g/L 蔗糖+500mL/L 小牛血清)中,置于 -70℃ 保存,备用。

1.2.2 模板 DNA 鉴定 将冻存的菌株常规复苏,接种于 Skirrow 选择性培养基上,给予 37℃ 微需氧培养 5 d;传代一次后,刮取细菌采用 pH 7.4、0.01 mol/L 的 PBS 洗涤 2 次,使细菌沉淀悬于 TE 缓冲液中;随后采用 UNIQ-10 柱式基因组 DNA 抽提试剂盒(上海生工生物工程公司生产)提取基因组 DNA,置于 -70℃ 保存,备用。

1.2.3 RAPD 指纹分析法检测菌株基因多态性 参考文献^[4,5]设计 *cagA*、*iceA*、*vacA*、*babA2* 等的引物,5'-CCG CAG CCA A-3' 由上海捷瑞生物技术有限责任公司合成,引物序列、扩增条件及见表 1。PCR 反应体系为 25μl(引物 1.6μmol/L、10× 缓冲液 2.5μl、dNTP 400μmol/L、3 mmol/L MgCl₂、0.5μl Taq DNA 聚合酶、5.0μl 模板、)^[6];PCR 产物经 1.0%琼脂糖凝胶电泳观察。

表 1 HP 基因引物序列、产物片段及扩增条件

Table 1 HP gene primers, product footage and amplification conditions

基因类型 Gene type	引物序列(5'~3') Primer sequences (5'~3')	产物片段(bp) Product fragment (bp)	扩增条件 Amplification conditions
<i>cagA</i>	CCA CAA TAA CGC TCT GTC TTC TG	215	94℃ 1min, 60℃ 1min, 72℃ 1min (30 个循环)
	TCT CAC CAC CTG CTA TGA CTA AC		
<i>iceA1</i>	GTG TTT TTA ACC AAA GTA TC	246	94℃ 30s, 50℃ 45s, 72℃ 45s (25 个循环)
	TA TAG CCA GTC TCT TTG CA		
<i>iceA2</i>	GTT GGG TAT ATC ACA ATT TAT	229	94℃ 30s, 51℃ 45s, 72℃ 45s(28 个循环)
	TTG CCC TAT TTT CTA GTA GGT		
<i>vacAs</i>	s1 ATG GAA ATA CAA CAA ACA CAC	259	94℃ 1min, 57℃ 1min, 72℃ 50s (25 个循环)
	s2 CTG CTT GAA TGC GCC AAA C		
<i>vacAm</i>	CAA TCT GTC CAA TCA AGC GAG	215	94℃ 1min, 53℃ 1min, 72℃ 50s (28 个循环)
	GCG TCT AAA TAA TTC CAA GG		
<i>babA2</i>	CAA TCT GTC CAA TCA AGC GAG	645	94℃ 1 min, 57℃ 1 min, 72℃ 45 s, (35 个循环)
	GCG TCT AAA TAA TTC CAA GG		

1.2.4 RAPD 重复性与稳定性检验 随机选取 5 株每个基因型的菌株重复进行 PCR 产物纯化,并选取镜下为典型形态的 HP 菌株进行传代,传 4 代后,将原代株与传代株 DNA 再次进行 RAPD 检测。

1.3 治疗方法

125 例患者均给予质子泵抑制(奥美拉唑、泮托拉唑)、H2 受体拮抗剂(西咪替丁、雷尼替丁)、铋剂为基础,并联合抗生素三联或四联治疗,持续治疗 6 个月以上。

治疗结束后 4~6 周进行 14C- 尿素呼气试验评估 Hp 根除情况,获取 HP 根除失败患者的胃窦、胃体黏膜进行 HP 分离、培养、鉴定,并采用 RAPD 指纹分析法检测菌株来源,方法同

上。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包对数据行统计学分析,计数资料采用 Fisher 精确检验或 χ^2 检验,采用 Spearman 秩相关进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HP 基因型及亚型检出率

设标准菌株 NCTC 11637 作为阳性对照,125 株菌株中 *cagA*、*iceA1*、*iceA2*、*vacAs1*、*vacAm1*、*babA2* 阳性率分别为 92.80%、36.00%、93.60%、93.60%、29.50%、53.50%,*cagA*、

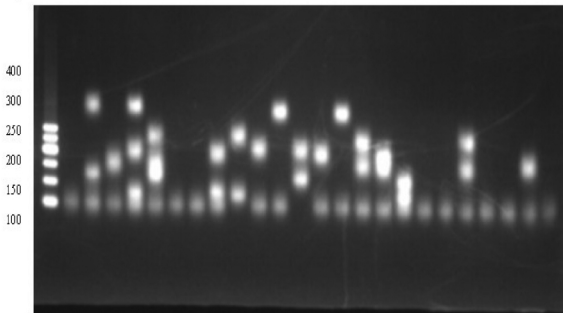
iceA2、vacAs 阳性率均高于其他基因类型阳性率 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其他基因类型阳性率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。125 株菌株经琼脂糖凝胶电泳结果见图 1。

表 2 HP 各基因型及亚型阳性率 [n(%)]
Table 2 HP genotypes and subtypes positive rate [n (%)]

疾病类型 Type of disease	cagA	iceA1	iceA2	vacAs1	vacAm1	babA2
慢性胃炎 Chronic gastritis	65(52.00)	28(22.40)	62(49.60)	68(54.40)	20(16.00)	39(31.20)
消化性溃疡 Peptic ulcer	51(40.80)	17(13.60)	55(44.00)	49(39.20)	17(13.60)	28(22.40)
总计 Total	116(92.80)	45(36.00)**	117(93.60)	117(93.60)	37(29.50)**	67(53.50)*

注: 与 cagA、iceA2、vacAs 阳性率相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$

bp M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22



MDNAb 标准分子量标志; 1: 空白对照; 2: vacAs 阳性对照; 3、4、5: vacAs; 6、7: vacAm 阳性对照; 9、10: vacAm; 11、14: babA2; 12、13: iceA1; 15、16: iceA2; 18、19: cagA 阳性对照; 22: cagA

图 1 125 株菌株经琼脂糖凝胶电泳图

Fig. 1 125 strains by agarose gel electrophoresis

2.2 基因类型与感染结局的关系

经 6 个月以上的 PH 根除治疗后, HP 根除的有 107 例 (86.40%), HP 根除失败的有 18 例 (14.40%)。取 18 例 HP 基因 RAPD 分析发现, 15 例患者治疗前、后的菌株具有相同的指纹图谱, 证实为原菌株复发, 其中 cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2 阳性率分别为 93.33%、13.33%、86.67%、93.33%、6.67%、20.00%, cagA、iceA2、vacAs 阳性率均高于其他基因类型阳性率 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 3 例患者治疗前、后菌株指纹图谱发生改变, 推测 3 例患者可能感染了新的 HP 菌株。

2.3 基因类型与年龄、性别、民族、出生地的关系

cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2 在不同性别、年龄、民族、出生地患者之间的表达差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 HP 基因类型与性别、年龄、民族、出生地的关系

Table 3 The relationship of HP with genotype and gender, age, nationality, place of birth

		n	cagA	iceA1	iceA2	vacAs1	vacAm1	babA2
性别	男 male	77	71(92.21)	27(35.06)	72(93.51)	72(93.51)	22(28.57)	42(54.55)
Sex	女 female	48	45(93.75)	18(37.50)	45(93.75)	45(93.75)	15(31.25)	25(52.06)
年龄	<40 Years	82	76(92.69)	29(35.37)	76(92.69)	76(92.69)	25(30.49)	44(53.66)
Age	≥ 40 Years	43	40(93.02)	16(37.21)	41(93.35)	41(93.35)	12(27.91)	23(53.49)
民族 Nation	汉族 Han	75	71(94.67)	28(37.33)	71(94.67)	71(94.67)	21(28.00)	39(52.00)
	壮族 Zhuang	21	19(90.48)	7(33.33)	20(95.23)	20(95.23)	6(28.57)	12(57.14)
	白族 Bai	9	8(88.89)	3(33.33)	8(88.89)	8(88.89)	3(33.33)	5(55.55)
	瑶族 Yao	9	8(88.89)	3(33.33)	8(88.89)	8(88.89)	3(33.33)	5(55.55)
	纳西族 Naxi	8	7(87.50)	3(37.50)	7(87.50)	7(87.50)	3(37.50)	4(50.00)
	朝鲜族 Korean	3	3(100.00)	1(33.33)	3(100.00)	3(100.00)	1(33.33)	2(66.67)
出生地 Place of birth	淮南 Huainan	64	60(93.75)	22(34.38)	61(95.31)	61(95.31)	16(25.00)	35(54.69)
	北京 Beijing	22	21(95.45)	9(40.91)	21(95.45)	21(95.45)	6(28.57)	12(54.55)
	广州 Guangzhou	15	15(100.00)	5(33.33)	15(100.00)	15(100.00)	5(33.33)	8(53.33)
	合肥 Hefei	15	14(93.33)	5(33.33)	14(93.33)	14(93.33)	5(33.33)	7(46.67)
	天津 Tianjin	9	8(88.89)	4(44.44)	8(88.89)	8(88.89)	3(33.33)	5(55.56)

3 讨论

幽门螺杆菌是一种全球流行的致病菌,成年人感染率可达30%~80%^[7]。HP感染与胃肠道多种组织病理学改变密切相关,包括慢性胃炎、萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤等。国内外研究均认为,HP感染与胃肠道疾病的关系与HP菌株的毒力因素有关,而HP菌株的毒力程度与其基因多态性相关^[8]。本课题拟研究淮南地区HP感染个体菌株基因多态性及对感染结局的影响,为淮南地区HP感染的治疗提供参考。

HP菌株基因多态性发生的主要机制是基因重组,重组菌株的发现证实HP长期感染或定植的胃肠黏膜中,具有特殊基因型的菌株具有明显的生存优势^[9]。当前研究发现,cagA、iceA、vacA、babA2是常见的HP致病基因类型。cagA是HP的主要毒力因子,其编码的cagA蛋白可刺激胃肠道上皮细胞分泌炎症因子,使胃黏膜中聚集大量粒细胞,进而引发炎症反应。陈明红等^[10]研究报道,在胃肠道分离出的HP菌株中,cagA阳性率为70%~95%,并认为其是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病基因。本研究125株菌株中,cagA的阳性率为92.80%,与文献报道基本相符。该结果可能与iceA是一种独立于cagA、vacA的毒力因子相关。本研究中iceA1、iceA2的阳性率分别为36.00%、93.60%,略高于文献报道水平^[11]。目前主要认为iceA阳性表达的HP菌株可启动胃肠黏膜上皮细胞的面应答,诱导炎症反应,引发消化性溃疡,尤其是十二指肠溃疡^[12]。95%以上的HP菌株中含有vacA基因,但仅有50%左右的HP表达vacA^[13]。vacA由不同的信号序列(s区)及中间序列(m区)组成,s区、m区可组成不同的vacA亚型。本研究中vacAs1的检出率为93.60%,与文献报道基本一致^[14],而vacAm1阳性率仅为29.50%。既往研究发现,vacAs1的表达多见于胃癌低发地区,如澳大利亚及北美洲等^[15]。这提示淮南地区致病HP的致病特性。babA2基因是近年研究发现的新型HP致病基因,其基因及所编码的babA蛋白在HP感染引发的十二指肠溃疡中的作用受到临床广泛关注。Matsuda等^[16]研究报道,在分离得到的HP菌株中,babA2的阳性率为55%~72%,且进一步证明其参与了胃癌的发生、发展。本研究中babA2的阳性率为53.50%,略低于文献报道水平,可能与病例中无胃癌患者相关。综上可以获知,淮南地区HP感染的优势基因包括cagA+、iceA1+、vacA1+。

Shiota等^[17]研究发现,来自同一患者活检标本的HP菌株的RAPD带形是较为相似的,说明同一患者胃肠道HP基因具有同源性。胡林等^[18]研究报道,同一患者可感染甲硝唑耐药和甲硝唑敏感的混合菌株,其种类可达5种,但大多数患者为一种细菌占优势。王芬等^[19]的研究亦有形同发现,对胃体和胃窦配对Hp菌株的RAPD指纹图相同或高度相似,仅4对菌株的指纹图有轻微差异。本研究中对治疗后HP根除失败的18例患者中,15例患者治疗前、后的菌株具有相同的指纹图谱,证实为原菌株复发,仅有3例指纹图谱发生改变,与文献报道基本相符。其中cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2阳性率分别为93.33%、13.33%、86.67%、93.33%、6.67%、20.00%,cagA、iceA2、vacAs1阳性率均高于其他基因类型阳性率(P<0.05),

与治疗前基因谱分布相符合。由此可知,HP基因型为cagA+、iceA2+、vacAs1+的患者,HP根除后复发率较高。

国内外均有研究认为,HP基因多态性与地域相关,但其相关机制尚未明确^[20]。本研究中cagA、iceA1、iceA2、vacAs1、vacAm1、babA2在不同性别、年龄、民族、出生地患者之间的表达差异均无统计学意义(P>0.05),与文献报道有些许出入,可能是因为来自不同地区的HP感染患者在淮南居住的时间较长,已具有淮南地区的HP感染特异性,可能也与本次研究的样本量偏小相关,具体结果值得进一步研究。

综上所述,HP感染的临床结局与菌株的基因多态性相关。淮南地区HP感染的优势基因因为cagA+、iceA2+、vacAs1+,临床应将检测出这三类基因或混合基因的患者加强观察,降低此类患者成为耐药而高复发机会的危险性。

参考文献(References)

- [1] 陈莫耶,宫月华,袁媛.不同胃病来源幽门螺杆菌菌株PPIase编码基因分布频率及其意义[J].世界华人消化杂志,2012,20(2):155-159
Chen Mo-ye, Gong Yue-hua, Yuan Yuan. Different sources of Helicobacter pylori gastric diseases PPIase gene frequency distribution and its significance [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012,20 (2): 155-159
- [2] Tour Yu, Liu Yu-hui. Resistant strains of Helicobacter pylori in gastric origin probiotic Screening[J]. Jiangxi Medicine, 2012,47(6):471-473
- [3] 张亚历.实用消化病学[M].北京:清华大学出版社,2009:221
Zhang Ya-li. Practical Gastroenterology[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2009:221
- [4] Tanih NF, McMillan M, Naidoo N, et al. Prevalence of helicobacter pylori vacA,cagA and iceA genotypes in south african patient with upper gastrointestinal diseases[J]. Acta Trop, 2010,116(1):68-73
- [5] Amjad N, Osman HA, Razak NA, et al. Clinical significance of helicobacter pylori cagA and iceA genotype status [J]. World J Gastroenterol, 2010,16(35):4443-4447
- [6] 李大欢,刘苓,刘娅琳,等.贵州省某院幽门螺杆菌致病性的优势基因型特征[J].重庆医学,2013,42(5):504-507
Li Da-huan, Liu Ling, Liu Ya-lin, et al. in a hospital in Guizhou Province, the advantages of genotypes of Helicobacter pylori pathogenicity characteristics [J]. Chongqing Medicine, 2013,42(5):504-507
- [7] 刘苓,胡林,刘娅琳,等.贵州省幽门螺杆菌临床菌株的抗生素耐药现状[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(8):702-705
Liu Ling, Hu Lin, Liu Ya-lin, et al. Guizhou Province of antibiotic-resistant strains of Helicobacter pylori status [J]. Gastroenterology and Hepatology, 2012,21 (8):702-705
- [8] Zhu Lin, Tang Ren-xian, Shao Jian-zhong. Helicobacter pylori clinical isolates major protein antigen expression and induces host antibody diversity research [J]. Zhejiang University (Science Edition), 2009,36 (1): 90-96
- [9] Zhang Xiang, Yan Zhi, Qu Kai, et al. Xi'an Helicobacter pylori cagA, iceA genes associated with diseases caused [J]. World Journal of Gastroenterology, 2009,17 (16):1632-1637
- [10] 陈明红,力超,彭,Guillermo P,等.不同种族幽门螺杆菌菌株CagA蛋白羧基端结构和生物学功能的差异[J].胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(9):834-837

- Chen Ming-hong, Li Chao, Peng, Guillermo P, et al. Different races *Helicobacter pylori* CagA protein carboxy-terminal structure and biological function of the difference[J]. Gastroenterology and Hepatology, 2010,19 (9): 834-837
- [11] Han Ran, Zhou Li, Li Li-bin *Helicobacter pylori* CagA antibody relationship with digestive diseases research [J]. Guizhou Medicine, 2009,33 (4) :308-310
- [12] Correa P, Piazuelo MB. Evolutionary history of the *Helicobacter pylori* genome: implication for gastric carcinogenesis [J]. Gut Liver, 2012,6(1):21-28
- [13] Marie Ma. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcome in Saudi Patients[J]. JK Korean Med sci, 2012,27 (2):190-193
- [14] Chen Lin, Wang Ke-xia Hui Li-fa, et al. Strains of *Helicobacter pylori* infection in family members Polymorphism [J]. Journal of Preventive Medicine, 2009,36 (6) :1134-1135
- [15] Ben MK, Fendri C, Zribi M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA cagA iceA and opvA genotypes in Tunisian patients[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2010,9(1):10-15
- [16] Matsuda M, Shiota S, Matsunari O, et al. Prevalence of two homologous genes encoding glycosyl transferases of *Helicobacter pylori* in the United States and Japan [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011,26 (9):1451-1456
- [17] Shiota S, Watada M, Matsunari O, et al. *Helicobacter pylori* icaA, clinical outcome, and correlation with cagA: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2012,7(1):303-354
- [18] Hu Lin, Liu Ling, Tan Qing-hua, et al. Guizhou Province isolation and culture of *Helicobacter pylori* strains [J]. World Journal of Gastroenterology, 2009,17 (27):2830-2834
- [19] 王芬,潘建华,罗丽丹,等.不同幽门螺杆菌临床菌株对人胃黏膜细胞系 GES-1 增殖和凋亡的影响及其致癌性的研究[J].中南大学学报(医学版),2011,36(9):865-871
- Wang Fen, Pan Jian-hua, Luo Li-Dan, et al. Different strains of *Helicobacter pylori* to human gastric cell line GES-1 proliferation and apoptosis of its carcinogenicity study [J]. Central South University (Medical Sciences), 2011,36(9):865-871
- [20] 黄敬敬,魏良洲,战淑慧,等.幽门螺杆菌毒力基因型与胃癌的相关性研究[J].现代生物医学进展,2012,12(18):3525-3528
- Huang Jing-jing, Wei Liang-zhou, Zhan Shu-hui, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* virulence genotypes and gastric cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(18):3525-3528
- [21] 苏艳华,王松松,董全江,等.幽门螺杆菌 23s rRNA 基因突变与克拉霉素耐药性关系的研究 [J]. 现代生物医学进展,2013,13(13):2468-2471
- Su Yan-hua, Wang Song-song, Dong Quan-jiang, et al. *Helicobacter pylori* 23s rRNA gene mutation and resistance to clarithromycin relationship [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(13):2468-2471

(上接第 3530 页)

- [11] 杨玲,黄彤.瑞芬太尼靶控输注系统用于清醒气管插管的效果[J].山西医药杂志,2007,36(3):237-238
- Yang Ling, Huang Tong. The Efficacy of remifentanyl-TCI for awake intubation[J]. Shanxi Medical Journal, 2007, 36(3): 237-238
- [12] 李天佐.右美托咪啶在麻醉中的应用 [J].北京医学,2010,32(8):587-590
- Li Tian-zuo. The application of dexmedetomidine in anesthesia[J]. Beijing Medicine, 2010,32(8):587-590
- [13] 李秦.计算机辅助静脉麻醉系统的研究与实现 [J].兰州大学学报(自然科学版),2010,46(02):98-102.
- Li Qin. Research and Implementation of Computer-aided system for intravenous anesthesia [J]. Journal of Lanzhou University (Natural Science Edition), 2010, 46(02): 98-102
- [14] 赵倩,王晓亮,鲍红光.靶控输注系统(TCI)在清醒插管中的应用进展[J].现代生物医学进展,2012,12(7):1378-1380
- Zhao Qian, Wang Xiao-liang, Bao Hong-guang. Progress of Target Controlled Infusion for Awake Intubation [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(7):1378-1380
- [15] Kunisawa T, Nagashima M, Hanada S, et al. Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports[J]. J Anesth, 2010,24(5):789-792
- [16] Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, et al. A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. Anaesthesia, 2010, 65(3): 254-259
- [17] 张熙哲,吴新民.腰麻病人瑞芬太尼和舒芬太尼呼吸抑制的半数血浆靶控浓度[J].中华麻醉学杂志,2007,27(1):58-61
- Zhang Xi-zhe, Wu Xin-min. Respiratory depressant half-effective target plasma concentration of remifentanyl and sufentanyl during subarachnoid anesthesia[J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2007, 27(1): 58-61
- [18] Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanyl target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation[J]. Anesth Analg, 2009, 108(3):852-857
- [19] Cafiero T, Esposito F, Fraioli G, et al. Remifentanyl-TCI and propofol-TCI for conscious sedation during fiberoptic intubation in the acromegalic patient[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008,25(8):670-674
- [20] Liu SH, Wei W, Ding GN, et al. Relationship between depth of anesthesia and effect-site concentration of propofol during induction with the target-controlled infusion technique in elderly patients [J]. Chin Med J(Engl), 2009,122(8): 935-940
- [21] 程加文,谢英,宗川日,等.浅全麻下拔除气管导管在临床中的应用[J].现代生物医学进展,2011,11(23):4678-4680
- Cheng Jia-wen, Xie Ying, Zong Chuan-ri, et al. The Clinical Effectiveness of Extubation under Light General Anesthesia with Continuous Infusion of Propofol and Remifentanyl [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011,11(23): 4678-4680