

盐城市幽门螺杆菌感染及 *vacA* 和 *cagA* 基因型的流行特征及其与常见胃肠疾病的关系

成秀梅¹, 杨留才^{1*}, 宋 曙², 徐 康³, 吕强声⁴, 王亚东⁵, 顾 芹⁶, 杨 煜⁷, 吴育红⁸

¹江苏医药职业学院基础医学部, 江苏 盐城 224005; ²盐城市第一人民医院病理科, 江苏 盐城 224000; ³东台市人民医院消化内科, 江苏 东台 224200; ⁴滨海县人民医院消化外科, 江苏 滨海 224500; ⁵阜宁县人民医院消化科, 江苏 阜宁 224400; ⁶响水县人民医院消化科, 江苏 响水 224600; ⁷建湖县人民医院消化科, 江苏 建湖 224700; ⁸射阳县人民医院消化科, 江苏 射阳 224300

[摘要] 目的: 研究盐城市幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染的流行特征, 并探讨Hp的*vacA*和*cagA*基因型与常见胃肠疾病的关系。方法: 取江苏盐城确诊的1 892例常见胃肠疾病的近幽门胃黏膜组织, 培养菌株, 提取基因组DNA, 采用PCR法检测Hp的*vacA*和*cagA*基因型。结果: 2 682例消化病患者, 胃肠疾病确诊率为70.54%, 发病率男性高于女性($P < 0.01$); 1 892例样本, 胃肠疾病Hp总感染率为41.81%, 良性胃肠疾病Hp感染率之间无差异($P > 0.05$), 胃癌低于良性胃肠疾病, 差异显著($P < 0.05$); 各县区Hp的临床感染, 市区感染率低于其他县区($P < 0.05$), 而各县区无差异($P > 0.05$); Hp基因型中, *cagA*阳性率盐城地区为88.85%, 各市区无差异($P > 0.05$), 响水达95.92%, 与最高的射阳相比较, 差异显著($P < 0.05$); *vacA*阳性率各县市区无差异($P > 0.05$); *cagA*和*vacA*均为阳性、*cagA*阳性而*vacA*阴性、*cagA*阴性而*vacA*阳性三者各县市区比较, 均无差异($P > 0.05$)。盐城市Hp的*vac*基因亚型中, 各市区均无差异($P > 0.05$)。胃溃疡、复合性溃疡、胃癌和胃淋巴瘤与其他胃病之间, Hp的*cagA*阳性率比较, 有差异($P < 0.05$), Hp的*vacA*阳性率比较, 差异亦显著($P < 0.01$), Hp的*cagA*和*vacA*均为阳性比较, 差异显著($P < 0.01$), 而Hp的*cagA*阳性和*vacA*阴性的比率及Hp的*cagA*阴性和*vacA*阳性的比率比较, 差异无意义($P > 0.05$), 各种胃病Hp感染的*vac*基因亚型, 各种胃病之间经统计学处理无差异($P > 0.05$); *s1b*阳性率经统计学处理无差异($P > 0.05$)。结论: 盐城胃肠疾病发病率男性高于女性; 盐城地区市区Hp感染率低于其他县区; 盐城地区Hp的*vacA*和*cagA*亚型以*cagA*、*vacA*均阳性和*cagA*阴性而*vacA*阳性两种形式存在。

[关键词] 幽门螺杆菌; 盐城市; 流行特征; *vacA*和*cagA*; 胃肠疾病

[中图分类号] R573, R574

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)05-691-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180525

江苏盐城地处苏北, 是胃病的高发地域^[1], 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是胃病的重要致病因素^[2-3], 在Hp的毒力因子中, 细胞毒素基因相关蛋白(cytotoxin associated gene protein, *cagA*)和空泡细胞毒素(vacuating cytotoxin A, *vacA*)是2个最重要的毒力因子, 本课题研究盐城市Hp的基因型分布, 揭示该地区菌株分布的地域流行特征, 并进一步探讨Hp与常见胃病的关系, 为盐城市常见胃肠疾病的预防提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2013年2月—2016年12月在盐城市所属的共10家二级和三级综合性医院就诊的盐城地区长期居住的2 682例上消化病患者, 胃镜及病理明

[基金项目] 盐城市科技局自然科学课题(YK2013050)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jsyc.ylc@163.com

确诊断为Hp感染患者1 892例, 其中男922例, 女970例, 平均年龄(52.34 ± 15.11)岁。所有患者均为盐城市常住户口, 排除长期外地居留史、4周内抗生素使用史、检查前4周内使用抑酸剂或铋剂和酗酒者。所有受试者均符合伦理学标准, 并得到伦理委员会批准, 所有对象均签署知情同意书。

琼脂糖(HydraUene公司, 美国), 胎牛血清、羊血(南京大源公司), 基因组提取试剂盒(上海Roche公司), PCR引物(上海生工生物有限公司), DNA聚合酶($2 \times$ Taq PCR Master Mix)购自北京天根公司。SW-CJ-1F型超净台(苏州净化设备有限公司), 厌氧培养箱(Ruskinn Technology limited公司, 英国), D1000紫外分光光度计(Pharmacia Biotech公司, 瑞典), 2720 Thermal Cycler PCR仪(Applied Biosystem公司, 美国), DYY-8C型电泳仪(北京六一仪器厂), 凝胶成像系统(Syngene公司, 美国), 54178型低温高速台式离心机(Eppendorf公司, 德国), 超纯水仪

(Millipore公司,美国), $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱(Thermo Forma公司,美国)。

1.2 方法

所有患者均于胃镜下在胃窦近幽门5 cm处钳取3块胃黏膜组织,1块用于尿素酶检测,对鉴定为幽门螺杆菌的菌株于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 含有30%甘油布氏肉汤溶液中冻存,另外1~2块标本置于含有5%羊血的哥伦比亚血琼脂平板, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 厌氧条件下孵化3~7 d,培养后收集呈半透明Hp菌落,洗涤菌体2~3遍,8 000 r/min离心5 min,使用基因组提取试剂盒提取细菌基因组DNA,方法同产品说明书。将提取的基因组DNA,在260 nm紫外分光光度计测定浓度和纯度,调节DNA浓度至 $50\text{ ng}/\mu\text{L}$,2支分装,用于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存和作为PCR模板。用Primer 3.0在线软件设计引物,引物序列和产物大小如下^[4-5]:cagA region-F:5'-ACCCTAGTCGGTAATGGGTTA-3',region-R:5'-GTAATGTCTAGTTTCGC-3',片段大小400 bp;vacA s1a-F:5'-CTCTGCTTTAGTAGGAGC-3',vacA s1a-R:5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3',片段大小190 bp;vacA s1b-F:5'-AGCGCCATACCGC.AAGAG-3',vacA s1b-R:5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3',片段大小187 bp;vacA s2-F:5'-GCTAACACGCCAAATGATCC-3',vacA s2-R:5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3',片段大小199 bp;vacA m1a-F:5'-GGTCAAAATGCGGTCATGG-3',vacA m1a-R:5'-CCATTGGTACCTGTAGAAAC-3',片段大小290 bp;vacA m1b-F:5'-GGCCCCAATGCAGTCATGGAT-3',vacA m1b-R:5'-GCTGTTAGTGCCTAAAGAAGCAT-3',片段大小291 bp;PCR扩增反应体系为 $25\text{ }\mu\text{L}$,PCR产物 $10.0\text{ }\mu\text{L}$,包括 $10\times\text{buffer } 2.5\text{ }\mu\text{L}$ 、dNTP $2.0\text{ }\mu\text{L}$ 、 MgCl_2 $1.5\text{ }\mu\text{L}$ 、引物($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)各 $1.0\text{ }\mu\text{L}$ 、Taq聚合酶 $0.125\text{ }\mu\text{L}$ 、模板DNA $1.0\text{ }\mu\text{L}$ 、灭菌双蒸水 $15.875\text{ }\mu\text{L}$,置ABI2720热循环仪(美国)中,预变性 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 min; $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s、退火 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 45 s、延伸 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 min,共35个循环;最后 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。将扩增产物进行2%琼脂糖凝胶电泳,采用凝胶成像分析仪观察。Hp NCTC11637为阳性对照,ddH₂O为阴性对照。

1.3 统计学方法

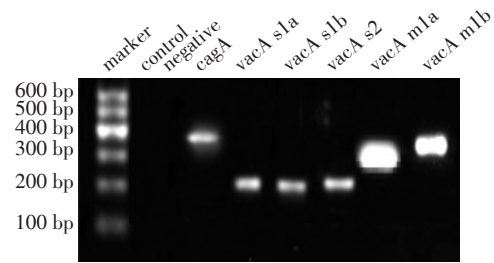
采用SPSS 13.0统计软件处理,各组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp基因PCR扩增检测结果

Hp基因cagA和vacA各基因亚型PCR扩增阳性

检测结果如图1所示。



cagA: 400 bp; vacA s1a: 190 bp; vacA s1b: 187 bp; vacA s2: 199 bp; vacA m1a: 290 bp; vacA m1b: 291 bp。

图1 Hp基因PCR扩增检测结果

2.2 胃肠疾病的类型及与性别的关系

2 682例消化病患者,经胃镜及病理明确诊断为胃肠疾病1 892例,明确诊断率为70.54%,其他790例(23.79%)。各种胃肠疾病发病率及男女发病率情况见表1。分析性别与胃肠疾病间的关系,发现男性胃肠疾病的发病率均高于女性,经卡方检验,差异具有统计学意义($\chi^2=38.36, P<0.0001$)。

2.3 菌株分离培养以及各种胃肠疾病的Hp感染率

1 892例样本置于哥伦比亚血琼脂平板孵化3~7 d后,平板上可见有针尖大小的半透明Hp菌落,经单染涂片观察形态,确诊为Hp,共鉴定出临床菌株791株,各种胃肠疾病的Hp总感染率为41.81%,各种胃病类型的Hp感染率如表1所示,经统计学处理,各种良性胃肠疾病的Hp感染率之间无显著性差异($P>0.05$),胃癌低于其他良性胃肠疾病,差异具有显著性($\chi^2=5.00, P=0.025$),而胃淋巴瘤的Hp感染率虽低于其他良性疾病和胃癌,但差异无统计学意义。

2.4 盐城地区各县区Hp的临床感染比较

各种胃肠疾病中,盐城地区各县区Hp的临床感染率,市区为29.51%,其他地区为41%~44%,市区感染率明显低于其他县区,差异具有统计学意义($P<0.05$),而各县区感染率之间无差异($P>0.05$)。

2.5 盐城地区Hp的cagA及vacA基因型阳性率的临床分布

各种胃肠疾病中,盐城地区Hp的临床感染及cagA及vacA基因型的临床分布见表2所示,Hp基因型中,cagA阳性率盐城地区为88.85%,各市区(响水除外)也在88.1%~88.8%,差异无统计学意义($\chi^2=2.41, P=0.125$),响水达95.92%,与最高的射阳(88.78%)比较,差异具有统计学意义($\chi^2=4.13, P=0.042$);vacA阳性率盐城地区为49.21%,各县市区在49%~51%,各县市区比较,差异无统计学意义($\chi^2=$

3.71, $P=0.592$); cagA 和 vacA 均为阳性的比例盐城地区约为 27%左右,各县市区比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.01, P>0.999$); cagA 阳性而 vacA 阴性的比例盐城地区约为 8%,各县市区比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.03, P>0.999$); cagA 阴性而 vacA 阳性的比例盐城地区约为 21%,各县市区比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.98, P=0.964$)。

2.6 盐城市 Hp 感染的 vac 基因亚型的临床分布特征

各种胃肠疾病中,盐城市 Hp 感染的 vac 基因亚型的临床分布特征如表 2 所示,其中 s1a 阳性率在 64.4%~67.8%,各市区之间经统计学处理无差异($\chi^2=2.34, P=0.800$); s1b 阳性率在 5.6%~6.7%,各市区之间经统计学处理无差异($\chi^2=0.11, P>0.999$); s2、m1a 和 m1b 阳性数目极少,无意义。

2.7 各种胃肠病 Hp 的 cagA 及 vacA 基因型阳性率的临床分布

各种胃肠病中, Hp 的 cagA 及 vacA 基因型阳性

率的临床分布如表 3 所示,胃溃疡、复合性溃疡、胃癌和胃淋巴瘤与其他胃肠病之间, Hp 的 cagA 阳性率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=13.89, P=0.016$), Hp 的 vacA 阳性率比较,差异亦具有统计学意义($\chi^2=207.63, P<0.001$), Hp 的 cagA 和 vacA 均为阳性的比率比较,差异亦具有统计学意义($\chi^2=410.41, P<0.001$),而 Hp 的 cagA 阳性和 vacA 阴性的比率比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.24, P=0.283$), Hp 的 cagA 阴性和 vacA 阳性的比率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.98, P=0.964$)。

2.8 各种胃肠病 Hp 感染的 vac 基因亚型的临床分布特征

各种胃肠病 Hp 感染的 vac 基因亚型的临床分布特征见表 3 所示,各种胃肠病之间经统计学处理无差异($\chi^2=0.85, P=0.974$); s1b 阳性率经统计学处理无差异($\chi^2=1.39, P=0.925$); s2、m1a 和 m1b 阳性数目极少,无意义。

表 1 胃肠疾病的类型及与菌株分离培养鉴定结果

胃肠疾病类型	总例数	男		女		确诊 Hp
确诊胃肠病	1 892(70.54)	1 268(67.02)	624(32.98)	791(41.81)		
胃炎	859(32.03)	531(61.82)	328(38.28)	364(42.37)		
胃溃疡	275(10.25)	223(81.09)	52(18.91)	117(42.55)		
十二指肠溃疡	240(8.95)	168(70.00)	72(30.00)	102(42.50)		
反流性食管炎	105(3.91)	81(77.14)	24(22.86)	46(43.81)		
十二指肠球炎	85(3.06)	57(65.85)	28(34.15)	37(43.53)		
胃黏膜脱垂症	66(2.46)	36(54.55)	30(45.45)	28(42.42)		
复合性溃疡	62(2.31)	41(66.13)	21(33.87)	28(45.16)		
胃息肉	55(2.05)	36(65.45)	19(34.55)	24(43.64)		
胃癌	131(4.88)	86(65.65)	45(34.35)	41(32.06)		
胃淋巴瘤	14(0.52)	9(64.29)	5(35.71)	4(21.43)		

表 2 盐城地区各县区 Hp 感染 cagA、vacA 基因型和 vac 基因及其亚型的临床分布

地区	cagA(+)	vacA(+)	cagA(+)		cagA(-)	vac 基因亚型				
			vacA(+)	vacA(-)		vacA(+)	s1a(+)	s1b(+)	s2(+)	m1a(+)
盐城地区(n=1 892)	1 681(88.85)	931(49.21)	512(27.06)	152(8.03)	398(21.04)	771(40.75)	114(6.03)	10(0.53)	18(0.95)	12(0.63)
市区(n=122)	108(88.52)	60(49.18)	33(27.05)	10(8.20)	26(21.31)	42(34.42)	7(5.74)	2(1.64)	1(0.82)	1(0.82)
亭湖(n=135)	119(88.15)	67(49.63)	37(27.41)	11(8.15)	28(20.74)	54(40.00)	9(6.67)	2(1.48)	2(1.48)	1(0.74)
盐都(n=192)	171(89.06)	95(49.48)	52(27.8)	16(8.33)	40(20.83)	79(42.19)	12(6.25)	2(1.04)	2(1.04)	1(0.52)
东台(n=212)	188(88.68)	104(49.06)	57(26.89)	17(8.02)	44(20.75)	80(37.74)	13(6.13)	0(0.00)	2(0.94)	1(0.47)
大丰(n=223)	197(88.34)	110(49.33)	60(26.91)	18(8.07)	46(20.63)	83(37.22)	13(5.83)	0(0.00)	2(0.90)	1(0.45)
建湖(n=165)	144(87.27)	81(49.09)	44(26.67)	13(7.88)	35(21.21)	65(39.39)	10(6.06)	1(0.61)	1(0.61)	1(0.61)
射阳(n=196)	174(88.78)	95(48.47)	53(27.04)	16(8.16)	41(20.92)	80(40.82)	12(6.12)	0(0.00)	2(1.02)	1(0.51)
阜宁(n=264)	234(88.64)	129(48.86)	71(26.89)	21(7.95)	55(20.83)	106(40.15)	15(5.68)	1(0.38)	2(0.76)	2(0.76)
滨海(n=28)	252(88.42)	140(49.12)	77(27.02)	22(7.72)	60(21.05)	116(40.70)	17(5.96)	2(0.70)	3(1.05)	2(0.70)
响水(n=98)	94(95.92)	50(51.02)	28(28.57)	8(8.16)	23(23.47)	41(41.84)	6(6.12)	0(0.00)	1(1.02)	1(1.02)

表3 各种胃肠病Hp的cagA、vacA基因型和vac基因及其亚型阳性率的临床分布 [n(%)]

胃肠疾病类型	cagA(+)	vacA(+)	cagA(+)		cagA(-)		vac基因亚型				
			vacA(+)	vacA(-)	vacA(+)	vacA(-)	s1a(+)	s1b(+)	s2(+)	m1a(+)	m1b(+)
胃炎(n=859)	754(87.78)	351(40.86)	101(11.76)	76(8.85)	186(21.65)	356(41.44)	48(5.59)	3(0.35)	7(0.81)	6(0.70)	
胃溃疡(n=275)	254(92.36)	221(80.36)	162(58.91)	12(4.36)	56(20.36)	114(41.45)	18(6.55)	3(1.09)	3(1.09)	2(0.73)	
胃黏膜脱垂症(n=66)	57(86.36)	27(40.91)	12(18.18)	6(9.09)	12(18.18)	27(40.91)	4(6.06)	1(0.15)	1(1.15)	1(1.52)	
胃息肉(n=55)	46(83.64)	35(63.64)	14(25.45)	6(10.91)	11(20.00)	22(40.00)	3(5.45)	0(0.00)	1(1.82)	0(0.00)	
反流性食管炎(n=105)	89(84.76)	30(28.57)	22(20.95)	9(8.57)	21(20.00)	43(40.95)	6(5.71)	1(0.95)	1(0.95)	0(0.00)	
十二指肠溃疡(n=240)	211(87.92)	67(27.92)	42(17.50)	20(8.33)	51(21.25)	98(40.83)	15(6.25)	0(0.00)	1(0.42)	1(0.42)	
复合性溃疡(n=62)	57(91.94)	50(80.65)	35(56.45)	2(3.23)	13(20.97)	23(37.10)	4(6.45)	1(1.61)	1(1.61)	1(1.61)	
十二指肠球炎(n=85)	74(87.06)	25(29.41)	11(12.94)	8(9.41)	18(21.18)	33(38.82)	6(7.06)	0(0.00)	1(1.18)	0(0.00)	
胃癌(n=131)	126(96.18)	113(86.26)	104(79.39)	11(8.40)	28(21.37)	50(38.17)	9(6.87)	1(0.76)	2(1.52)	1(0.76)	
胃淋巴瘤(n=14)	13(92.86)	12(85.71)	9(64.29)	1(7.14)	2(14.29)	5(35.71)	1(7.14)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	

3 讨论

Hp是引起胃肠道疾病的重要致病因素,但并不是所有感染的个体均引起相关性疾病,而vacA毒素和cagA蛋白是已经确认Hp的重要致病因子, Hp感染率各地区存在差异,发达国家50%,发展中国家为80%~90%^[4],在中国为40%~90%^[5-10]。本研究中,1 892例样本Hp总感染率为41.81%,与广东地区的42%基本相近,比上海市区的40.5%略高,比北京的57%略低,比西藏的90%低得多^[3]。究其原因可能是盐城地区已对Hp感染的方式方法和危害加以广泛宣传,使群众理解了Hp感染的传播方式,从而切断了Hp的传播途径,使Hp的感染率下降。

当Hp感染胃黏膜上皮后,其定植在其上皮细胞中, Hp菌体所含尿素酶、空泡毒素、磷脂等及其分泌的毒素,刺激黏膜产生促炎因子,并聚集到胃黏膜固有层,引起炎症细胞浸润,释放炎症介质和氧自由基,形成慢性炎症,使胃黏膜萎缩以及肠上皮化生和不典型增生,可能进一步发展成胃癌^[10-11]。本研究中,各种良性胃肠疾病的Hp感染率之间无显著性差异($P > 0.05$),而恶性疾病中,胃癌低于其他良性胃肠疾病,差异具有显著性($P < 0.05$),胃淋巴瘤的Hp感染率虽低于其他良性疾病和胃癌,但差异无统计学意义。可能Hp具有胆固醇缺陷,当胆固醇过量时会导致Hp被巨噬细胞、树突细胞等吞噬,而恶性肿瘤细胞营养过剩,导致胆固醇过量,从而使胃癌的Hp感染率降低^[3,11];而胃淋巴瘤Hp感染率与其他良性疾病差异无统计学意义,因样本量较少,故无意义。

本研究中,盐城地区的市区感染率29.51%,明显低于其他县区,差异具有统计学意义($P < 0.05$),

是因为城市就医环境良好,及时切断了传染源,而农村阳性患者得不到及时治疗,导致Hp传播,同时城市的个人卫生习惯较好,减少了感染机会。

幽门螺杆菌cagA基因被视为影响Hp感染结局的标志基因,编码的cagA蛋白在Hp致病机制中起着重要作用,为一种致癌蛋白,与疾病的严重程度相关;本研究中, Hp基因型中,cagA阳性率盐城地区为88.85%,各市区(响水除外)也在88.1%~88.8%,表明盐城地区的阳性率较高,与广东、宁夏地区相近^[8,10],而响水高达95.92%,与射阳比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),这可能与响水的高胃癌发病率密切相关。

vacA基因存在于所有的Hp菌株,其多态性主要体现在s区和m区,s又可分出s1a、s1b、s1c 3个亚型,m1有m1a、m1b亚型。vacA阳性率在49%~51%之间,这与洛阳地区的阳性率基本一致^[12],cagA和vacA均为阳性的比例盐城地区约为27%左右,cagA阳性而vacA阴性的比例盐城地区约为8%左右,cagA阴性而vacA阳性的比例盐城地区约为21%左右,所有的vacA基因亚型,市区与各县市区比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与洛阳等专区报道具有一致性^[13]。所以,盐城地区Hp的vacA基因以cagA、vacA均阳性和cagA阴性而vacA阳性两种形式存在。

盐城地区Hp感染的vac基因亚型中,s1a阳性率在64.4%~67.8%,s1b阳性率在5.6%~6.7%,s2、m1a和m1b阳性数目极少,无意义。故盐城地区的vac基因以s1a阳性为主。

各种胃肠病Hp的cagA及vacA基因型阳性率比较,胃溃疡、复合性溃疡、胃癌和胃淋巴瘤与其他胃肠病之间, Hp的cagA、vacA阳性率以及cagA和vacA均为阳性比较,差异均具有统计学意义($P <$

0.05),其他无差异,说明 cagA、vacA 的阳性检测对于胃肠疾病严重程度的判断有一定意义。

[参考文献]

[1] 王 慧,黄水平,李海朋.苏北农民胃癌主要影响因素及防治知识现状[J].现代预防医学,2013,40(23):4362-4365
[2] Okuchukwu EH,Olayiwola OA. Epidemiology and clinicopathological characteristics of gastric cancer—the Nigerian setting in view[J]. Niger J Med,2015,24(1):71-80
[3] 高 鹏,王玉平,周永宁.胃癌与幽门螺杆菌相关性研究进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(1):1-4
[4] Testerman TL,Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (36) : 12781-12808
[5] 阿孜尔古丽·阿布都克日木,许海峰,刘玉梅,等.新疆地区幽门螺杆菌 cagA、vacA 基因型与常见胃病的关系研究[J].新疆医科大学学报,2016,39(2):160-163
[6] 吴戌年,周 伟,王 猛,等.河西走廊地域幽门螺杆菌

vacA 和 cagA 基因型分布研究[J].临床消化病杂志,2016,28(4):212-215

[7] 胡素侠,杨立新,程龙强,等.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[J].现代生物医学进展,2014,14(18):3531-3535
[8] 吴炜景,李立平,林延超,等.广东地区胃窦溃疡患者幽门螺杆菌 cagA 基因型与中医证型相关性分析[J].中华中医药杂志,2013(6):1803-1807
[9] 蒋双红,吴 莺,贺明洁,等.镇江地区胃肠病患者幽门螺杆菌 vacA 基因 i、d 区分型特点及临床关联[J].江苏大学学报(医学版),2013,23(2):156-160
[10] 谢 娟.宁夏地区幽门螺杆菌 cagA 基因亚型、oipA 基因、cagX 基因分布特征及与慢性胃、十二指肠疾病及胃癌关系的研究[D].银川:宁夏医科大学,2010
[11] 朱立宁,徐 岷,张允历,等.不同基因型幽门螺杆菌对人胃黏膜上皮细胞引起免疫损伤的作用[J].国际消化病杂志,2016,36(1):63-65
[12] 戚艳丽.洛阳地区不同基因型HP感染的临床流行特征及与胃肠疾病关系[D].郑州:河南科技大学,2015

[收稿日期] 2017-11-01

(上接第 690 页)

management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010, 31 (19) : 2369-2429
[6] Saint LL,Damiano RJ Jr. Surgical treatment of atrial fibrillation[J]. Mo Med,2012,109(4):281-287
[7] Khargi K, Hutten BA, Lemke B, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2005,27(2):258-265
[8] 黄从新,张 澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议[J].中华心律失常学杂志,2015,15(5):321-384
[9] 刘 俊,方丕华,刘 悦,等.心房颤动消融术后3个月内房性心律失常发生与远期成功率的关系[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2011,25(2):115-118

[10] Fujita T, Kobayashi J, Toda K, et al. Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010,140(6):1332-1337
[11] Shah M, Avgil TM, Jackevicius CA, et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure[J]. Am J Cardiol,2014,114(3):401-406
[12] Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA - CVRN study [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8 (1):49-58
[13] 张晓慎,郭惠明,卢 聪,等.左心房后壁盒式消融的改良心脏迷宫手术疗效[J].中华胸心血管外科杂志,2012,11(28):665-667

[收稿日期] 2017-05-14