

## · 实验研究 ·

浙江人群幽门螺杆菌 *cagA*/*vacA* 优势基因型和不同基因型混合感染的调查

陈学军 严杰 毛亚飞 李立伟

**【摘要】** 目的 了解消化性溃疡和慢性胃炎患者感染的幽门螺杆菌(*Hp*)*cagA*/*vacA* 优势基因型及不同基因型 *Hp* 感染、混合感染与疾病的关系。方法 选择胃窦、胃体双份活检标本均培养出 *Hp* 的 42 例慢性胃炎 (CG) 和 36 例消化性溃疡 (PU) 患者作为研究对象, 采用聚合酶链反应 (PCR) 检测 156 份 *Hp* 分离株的 *cagA* 基因、*vacA* 基因的信号区 (s) 和中间区 (m) 亚型, 分析 *Hp* 基因型及多株 *Hp* 混合感染在 CG 和 PU 中的分布。结果 胃窦标本 *cagA* 基因的检测中 78 例患者中有 75 例 (96.2%) 为 *cagA* 阳性, 相应的胃体标本中, 76 例患者 (97.4%) 为 *cagA* 阳性, 有 1 例 (1.3%) 患者胃窦、胃体检出 *cagA* 状态不一的 *Hp* 混合菌株。在胃窦标本的 *vacA* 基因分型中, *s1a*/*m1*、*s1a*/*m2*、*s1a*/*m1b*、*s1a*/*m1b-m2* 4 种 *vacA* 基因型在 78 例患者中所占比例分别为 6.4% (5/78)、55.1% (43/78)、26.9% (21/78) 和 1.3% (1/78), 多株混合感染为 3.8% (3/78), 而相应的胃体标本中, 前述四种 *vacA* 基因型所占比例依次为 6.4% (5/78)、53.8% (42/78)、25.6% (20/78) 和 3.8% (3/78), 多株混合感染为 5.1% (4/78)。 *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m2* 和 *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m1b* 在胃窦标本中占 51.3% (40/78) 和 26.9% (21/78), 而在相应的胃体标本中占 52.6% (41/78) 和 25.6% (20/78)。少量胃窦、胃体标本中 *vacA* 基因 s 区和 m 区不能分型, 未发现 *s1b*、*s2* 和 *m1a* 型。联合胃窦、胃体标本分析, 16 例 (20.5%) 患者中检出不同基因型的多株 *Hp* 菌株, 同一胃内多部位采样比单部位采样者有更高的混合感染检出率。*Hp* *cagA* 基因、*vacA* 基因型、*cagA*/*vacA* 基因组合及不同基因型菌株混合感染在 CG 和 PU 中的分布差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。结论 *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m2* 是浙江地区慢性胃炎或消化性溃疡中最主要的 *Hp* 菌株的优势基因型, 其次为 *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m1b*, 部分患者同时感染不同基因型的多株 *Hp*, 但均与所致疾病类型和严重程度无密切相关。

**【关键词】** 螺杆菌, 幽门; *cagA*/*vacA* 基因; 胃十二指肠疾病; 聚合酶链反应

**Investigation on *cagA*/*vacA* dominant genotypes and the coinfection of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Zhejiang** CHEN Xue-jun, YAN Jie, MAO Ya-fei, LI Li-wei. Department of Pathogen Biology, College of Medical Sciences of Zhejiang University, Hangzhou 310031, China

**【Abstract】 Objective** To determine *cagA*/*vacA* dominant genotypes of *Helicobacter pylori* in patients suffering from chronic gastritis (CG) or peptic ulcer (PU), and to understand the correlation of different genotype *H. pylori* infection, coinfection and the gastroduodenal diseases. **Methods** *H. pylori* strains were isolated from antrum and corpus samples on 42 patients with CG and 36 patients with PU. Polymerase chain reaction was used to detect *cagA* and the s and m regions of *vacA* in 156 *H. pylori* isolates from both antrum and corpus. The distribution of *H. pylori* genotypes and coinfection in CG and PU was analyzed. **Results** Almost all of the isolated *H. pylori* strains were *cagA* positive. In region of *vacA*, only one genotype of signal region (*s1a*) and four genotypes of the middle region (*m1*, *m2*, *m1b* and *m1b-m2*) were found. The proportions of *s1a*/*m1*, *s1a*/*m2*, *s1a*/*m1b*, *s1a*/*m1b-m2* and coinfection of multiple *H. pylori* strains in 78 isolates from antrum samples were 6.4%, 55.1%, 26.9%, 1.3% and 3.8% and the related proportions of those from corpus samples were 6.4%, 53.8%, 25.6%, 3.8% and 5.1%, respectively. Sixteen (20.5%) patients had multiple *H. pylori* strains with different *cagA* and *vacA* genotypes, and multiple samples were better than single sample taken from one stomach to increase the positive proportion of coinfection. **Conclusion** *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m2* was the dominant genotype of *H. pylori* in the CG or PU patients followed by *cagA*<sup>+</sup> *s1a*/*m1b* in the Zhejiang area of China. Some of the patients were coinfecting with multiple *H. pylori* strains of different *cagA* and *vacA* genotypes. However, there was no significant correlation between the genotypes or mixed infection with multiple strains, CG or PU.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; *cagA*/*vacA* gene; Gastroduodenal diseases; Polymerase chain reaction

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎、消化性溃疡的病原体,也与胃癌发病密切相关。Hp 空泡毒素基因(vacuolating cytotoxin gene A, vacA)的产物(VacA)能使上皮细胞产生空泡变性,细胞毒素相关蛋白基因(cytotoxin-associated gene A, cagA)的产物(CagA)与毒力密切相关,均为该菌重要的致病因子。vacA 一般可分为 s1/m1、s1/m2 和 s2/m2 三个基因型,s1/m1 毒素产量高,s1/m2 产毒量中等,s2/m2 产毒量较低或不产生毒素<sup>[1]</sup>。流行病学调查资料证实,所有菌株均含 vacA 基因,但只有部分 Hp 菌株携带 cagA 基因<sup>[2]</sup>。近年国外文献屡有报道,同一患者可感染多株 cagA 状态和(或) vacA 基因型不同的 Hp<sup>[3,4]</sup>。因此,了解患者单株或多株 Hp 感染、cagA 和 vacA 优势基因型,分析不同感染情况与胃病的关系,对于了解 Hp 的致病机制、流行特点、感染来源等均有一定意义。本文分别采取患者胃窦和胃体黏膜标本按常规方法分离 Hp,用聚合酶链反应(PCR)检测了所分离 Hp 菌株的 cagA 基因和 vacA 基因型,并分析了不同基因型 Hp 感染与相关临床疾病的关系。

### 材料与方 法

1. 临床资料 2001 年 11 月至 2003 年 2 月在浙江省中医院、浙江大学邵逸夫医院和浙江大学儿童医院接受胃镜检查的浙江籍患者(剔除外省人群)每人均取胃窦和胃体黏膜组织各 1 块做 Hp 分离培养,选取胃窦、胃体均培养出 Hp 的 78 例患者作为研究对象,其中男性 49 例,女性 29 例,年龄范围 6~78 岁,其中慢性胃炎 42 例(慢性浅表性胃炎 27 例、慢性活动性胃炎 8 例和慢性萎缩性胃炎 7 例)、消化性溃疡 36 例(胃溃疡 8 例、十二指肠球部溃疡 23 例和复合溃疡 5 例)。

2. Hp 的分离和鉴定:胃窦或胃体黏膜活检标本匀浆后接种于选择性哥伦比亚血琼脂平板上(含 5 mg/L TMP、10 mg/L 万古霉素、2 500 U/L 多粘菌素和 2 mg/L 两性霉素 B),37℃ 微需氧培养 3~5 天。挑取可疑菌落增菌,革兰染色镜检、尿素酶试验、氧化酶试验鉴定为 Hp 后,悬于 30% 甘油布氏肉汤中 -70℃ 保存。

3. 模板 DNA 的制备:冻存菌株接种于上述培养基上,37℃ 微需氧培养 5 天。收集的 Hp 经 0.01 mol/L、pH 7.4 的 PBS 洗涤 3 次,细菌沉淀悬于适量 TE 缓冲液,采用酚-氯仿法提取 DNA,DNA

溶于 TE 中并用紫外分光光度法测定其浓度<sup>[5]</sup>。

4. PCR vacA 信号区(s) 中间区(m)的引物和 cagA 的引物见表 1。PCR 反应总体积为 100 μl,内含:0.25 mmol/L 各 dNTP、250 nmol/L 各引物、2.0 mmol/L MgCl<sub>2</sub>、2.5 U Taq 酶、100 ng DNA 模板、PCR 缓冲液(pH 8.3)。PCR 反应参数:94℃ 变性 5 min;继以 35 个循环,每一循环包括 94℃ 变性 1 min,退火(扩增 s1a、s1b、s2、m1、m1a、m2 时设定为 52℃,扩增 cagA、m1b、m1b-m2 时设定为 55℃)1 min 及 72℃ 延伸 1.5 min,72℃ 终延伸 7 min。引物由上海博彩生物工程公司合成,所有 PCR 试剂均为 TaKaRa 公司产品。1.5% 的琼脂糖凝胶电泳检测扩增产物。

表 1 PCR 扩增 Hp 菌株 cagA 和 vacA s、m 区的引物

扩增区域	引物编号	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
cagA <sup>[6]</sup>	F1	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG	349
	B1	CTGCAAAGATTGTTTGGCAGA	
cagA <sup>[6]</sup>	D008	ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCG	298
	R008	TTAGAATAATCAACAACATCACGCCA	
VacA 亚型			
S1 <sup>[11]</sup>	SS1-F	GTCAGCATCACACCGCAAC	190
	VA1-R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
S1 <sup>[11]</sup>	SS3-F	AGCGCCATACCGCAAGAG	187
	VA1-R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
S2 <sup>[11]</sup>	SS2-F	GCTAACACGCCAAATGATCC	199
	VA1-R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
m1 <sup>[11]</sup>	VA3-F	GGTCAAATGCGGTCATGG	290
	VA3-R	CCATTGGTACCTGTGAAAC	
m2 <sup>[11]</sup>	VA4-F	GGAGCCCCAGGAAACATTG	352
	VA4-R	CATAACTAGCGCCTTGCAC	
m1b <sup>[7]</sup>	Vam-F3	GGCCCCAATGCAGTCATGGAT	291
	Vam-R3	GCTGTTAGTGCCTAAAGAAGCAT	
m1b-m2 <sup>[7]</sup>	Vam-F3	GGCCCCAATGCAGTCATGGAT	295
	VA4-R	CATAACTAGCGCCTTGCAC	
m1 <sup>[8]</sup>	VA3-F	GGTCAAATGCGGTCATGG	290
	VA3.1-R	CTGTTAGTGCCCGCAGAAAC	

5. 统计学方法:率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

### 结 果

1. Hp 菌株中 cagA、vacA 亚型的检测:分离自 78 例患者胃窦和胃体黏膜的 156 份 Hp 菌株 cagA、vacA 基因型检测结果见表 2。采用 cagA 及 vacA s1a、m1、m2、m1b 和 m1b-m2 基因型的引物均可获得预期大小的 PCR 产物(图 1),但所有菌株均未见 s1b、s2、m1a 的阳性扩增产物。

表2 Hp 菌株 cagA 及 vacA 亚型在 CG 和 PU 患者中的分布

基因型	胃窦标本分型			胃体标本分型		
	CG (n=42)	PU (n=36)	合计	CG (n=42)	PU (n=36)	合计
vacA						
s1a/m1	3(7.1)	2(5.6)	5(6.4)	3(7.1)	2(5.6)	5(6.4)
s1a/m2	24(57.2)	19(52.7)	43(55.1)	25(59.5)	17(47.2)	42(53.8)
s1a/m1b	11(26.2)	10(27.8)	21(26.9)	10(23.8)	10(27.8)	20(25.6)
s1a/m1b-m2	0(0.0)	1(2.8)	1(1.3)	0(0.0)	3(8.3)	3(3.8)
m2 multiple	1(2.4)	2(5.6)	3(3.8)	2(4.8)	2(5.6)	4(5.1)
untyped(s)	1(2.4)	1(2.8)	2(2.6)	1(2.4)	1(2.8)	2(2.6)
untyped(m)	2(4.8)	1(2.8)	3(3.8)	1(2.4)	1(2.8)	2(2.6)
cagA						
cagA <sup>+</sup>	39(92.8)	36(100.0)	75(96.2)	40(95.2)	36(100.0)	76(97.4)
cagA <sup>-</sup>	3(7.1)	0(0.0)	3(3.8)	2(4.8)	0(0.0)	2(2.6)

注: untyped(s) :vacA s 区不能分型, untyped(m) :vacA m 区不能分型, 括号内数字为各基因型在 CG 和 PU 中的分布百分数, multiple :仅指胃窦或胃体单部位的 Hp 混合株



M: 100 bp 的 DNA 分子 Marker; 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 泳道分别为 cagA (298 bp) λ cagA (349 bp) λ s1a (190 bp) λ m1 (290 bp) λ m2 (352 bp) λ m1k (291 bp) λ m1b-m2 (295 bp); 其余泳道均为相应的空白对照

图1 Hp 菌株 cagA 和 vacA 亚型 PCR 扩增产物电泳

2. cagA 及 vacA 基因型别和混合感染的分布: 分析胃窦标本的 Hp cagA 基因, 78 例患者中有 75 例(96.2%)为 cagA 阳性, 3 例(3.8%)为 cagA 阴性; 分析相应的胃体标本, 76 例(97.4%)为 cagA 阳性, 2 例(2.6%)为 cagA 阴性, 有 1 例(1.3%)患者胃窦、胃体检出 cagA 状态不一的 Hp 混合菌株。分析胃窦标本的 Hp vacA 基因, s1a/m1、s1a/m2、s1a/m1b 和 s1a/m1b-m2 四种 vacA 基因型在 78 例患者中所占比例分别为 6.4%(5/78) λ 55.1%(43/78) λ 26.9%(21/78) 和 1.3%(1/78), 存在多种基因型 Hp 菌株混合感染的占 3.8%(3/78), 而相应的胃体标本中, 前述四种 vacA 基因型所占比例依次为 6.4%(5/78) λ 53.8%(42/78) λ 25.6%(20/78) 和 3.8%(3/78), 多株混合感染为 5.1%(4/78)。未发现 s1b、s2 和 m1a 型。具体结果见表 2。s1a/m2 检出率明显高于其他基因型(55.1% vs 26.9%,  $\chi^2 = 27.52$ ,  $P < 0.01$ ), s1a/m1b 检出率也高于除 s1a/m2 外其他基因型(26.9% vs 6.4%,  $\chi^2 = 11.82$ ,  $P < 0.01$ ), cagA<sup>+</sup> s1a/m2 和 cagA<sup>+</sup> s1a/m1b 在胃窦标本中占 51.3%(40/78) 和 26.9%(21/78), 而在相应的胃体

标本中占 52.6%(41/78) 和 25.6%(20/78), 20.5%(16/78) 的患者其胃窦、胃体标本中检出不同 cagA 携带状态和(或) vacA 基因型的多株 Hp 菌株, 明显高于单分析胃窦或胃体一份标本, 胃内多部位采样比单部位采样者有更高的 Hp 混合感染检出率。

3. 不同 cagA、vacA 基因型别及多株混合感染与胃病的关系: 无论 Hp cagA 基因型、vacA 基因型, 还是 cagA/vacA 基因型组合检出率在 CG 和 PU 中的分布差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。16 例患者的胃窦、胃体标本中检出多株不同基因型的 Hp(表 3), 同 CG 组(7/42, 16.7%)相比, 多种基因型 Hp 菌株混合感染在 PU 组(9/36, 25.0%)中较常见, 但是这种差别也无显著性 ( $\chi^2 = 0.83$ ,  $P > 0.25$ )。

### 讨 论

西方国家分离的 Hp 菌株中约 60% 具有 cagA 基因, 并发现 cagA 阳性与疾病严重程度呈正相关<sup>[4]</sup>。在日本、中国等亚太地区国家分离的 Hp 菌株 cagA 阳性率高达 90% 以上, 且与疾病类型及严重程度无确切相关性<sup>[9, 10]</sup>。我们采用两对引物来扩增 Hp 菌株的 cagA 基因, 其阳性率高达 96% 以上, 但在慢性胃炎和消化性溃疡类型中的分布差异无显著性, 提示我国患者感染的 Hp 主要是 cagA 阳性菌株, 并与疾病类型和严重程度无关。

vacA 基因存在于所有 Hp 菌株中, 但只有部分菌株表达 vacA 蛋白, 其表达产量也有差异, 这与 vacA 基因型的不同有关<sup>[1]</sup>。Atherton 等<sup>[1]</sup>发现不同 Hp 菌株 vacA 基因序列差异较大的区域主要位于信号肽区域(s 区)和中间长约 730 bp 的区域(m 区); 并认为 s 区可分为 s1a、s1b 和 s2, m 区可分为

m1 和 m2, 如此 vacA 基因可形成 s1a/m1、s1a/m2、s1b/m1、s1b/m2、s2/m2 和 s2/m1 多个基因型。此后 Pan 等<sup>[7]</sup>和 Strobel 等<sup>[8]</sup>在不能按 m1 和 m2 分型的 Hp 菌株中发现了 m1a、m1b 和 m1b-m2 等 m 区变异体。采用 HeLa 细胞检测 Hp 菌株的细胞毒作用, 发现 s1/m1 型毒力强, s1/m2 型毒力中等, s2/m2 型毒力较弱或无<sup>[1]</sup>, 且 s1a/m1b 型、s1a/m1b-m2 型毒力也较 s1a/m2 为强<sup>[7]</sup>。

表3 16 例胃病患者不同基因型 Hp 混合感染的情况

疾 病	部 位	cagA	vacA s 区	vacA m 区
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m1b
	C	+	s1a	m1、m2
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1、m2
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m1b
	C	+	s1a	m2
慢性浅表性胃炎	A	-	s1a	m2
	C	+	s1a	m2
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m1
	C	+	s1a	m1b
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m1b-m2
	C	+	s1a	m2
慢性浅表性胃炎	A	+	s1a	m1b
	C	+	s1a	m2
胃溃疡	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1、m2
胃溃疡	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1b-m2
十二指肠球部溃疡	A	+	s1a	m1b
	C	+	s1a	m1b-m2
十二指肠球部溃疡	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1b
十二指肠球部溃疡	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1、m2
十二指肠球部溃疡	A	+	s1a	m1b、m2
	C	+	s1a	m1b、m2
十二指肠球部溃疡	A	+	s1a	m1b
	C	+	s1a	m2
复合溃疡	A	+	s1a	m2
	C	+	s1a	m1
复合溃疡	A	+	s1a	m1
	C	+	s1a	m1b

注: A:胃窦(antrum); C:胃体(corpus)

不少研究资料证实, 东欧和北欧以 s1a 型为主, 法国、意大利及北美地区 s1a 和 s1b 型常见, 中南美地区以 s1b 为主, 但 m1 和 m2 的分布却大致相同<sup>[11]</sup>; 日本分离的 Hp vacA 则以 s1a/m1 为主<sup>[9]</sup>, 我国广东地区以 s1a/m2 为主<sup>[12]</sup>, 上海地区则均为 s1a/m2 型<sup>[13]</sup>。我们的研究发现, 浙江地区 Hp 菌株 vacA 的 s 区几乎均为 s1a 型, m 区主要为 m2 和

m1b, 主要的 vacA 基因型为 s1a/m2(占胃窦标本的 55.1%, 占胃体标本的 53.8%) 和 s1a/m1b(占胃窦标本的 26.9%, 占胃体标本的 25.6%)。本研究中 s1a/m2 为最主要的优势基因型与广东、上海地区的报道一致, 但 s1a/m1b 作为优势基因型尚未见报告, 不能按 m1 和 m2 分型的 Hp 菌株 vacA m 区可能为 m1b, 在以后的 m 区分型研究应重视 m1b 亚型。此外, 我们检出的 vacA s 区均为单一的 s1a, 但 m 区则有 m1、m2、m1b 和 m1b-m2 四个亚型, 提示 s 区较为稳定, m 区变异较大。在 Hp 菌株 cagA 与 vacA 各基因型组合中, cagA<sup>+</sup> s1a/m2 为主(占胃窦标本的 51.3%, 占胃体标本的 52.6%), 其次为 cagA<sup>+</sup> s1a/m1b(占胃窦标本的 26.9%, 占胃体标本的 25.6%)。西方国家的研究显示 cagA<sup>+</sup>/s1 基因型与消化性溃疡有显著的相关关系<sup>[4]</sup>, 而本研究中无论 Hp cagA 基因、vacA 基因型, 还是 cagA/vacA 基因型组合检出率在 CG 和 PU 中的分布差异均无显著性。

cagA 和 vacA 均为单拷贝基因, 同一 Hp 菌株只有携带或不携带 cagA 基因两种情况, vacA 的 s 区或 m 区各亚型也不能同时出现于同一 Hp 菌株中, 因而多种 cagA 和(或) vacA 亚型的存在表明其来源于不同 Hp 菌株。国外学者<sup>[3, 4]</sup>报道不同基因型 Hp 菌株混合感染能促进消化性溃疡的发生。我们的研究发现, 20.5% 的患者其胃窦、胃体标本中检出不同的 cagA 携带状态和(或) vacA 亚型的多株 Hp 菌株, 明显高于单分析胃窦或胃体一份标本, 胃内多部位采样检出 Hp 的混合感染率明显高于单部位采样者, 但多种基因型 Hp 菌株混合感染在 CG 和 PU 组中分布差异无显著性( $P > 0.25$ )。事实上, Hp 菌株混合感染现象可能被低估。首先, 本研究只检测 cagA 状态和 vacA 亚型, 其他 cagA 和 vacA 相同而别的基因型不同的 Hp 菌株可能会漏掉; 其次, 使用培养物来扩增基因型, 而培养本身是个选择性过程; 再次, 胃窦、胃体两份标本并不能完全代表整个胃内 Hp 菌株的情况。混合感染现象的存在表明了 Hp 的感染来源的多样性, 提示同一 Hp 菌株可能通过点突变、基因重排或水平转移方式来适应宿主的胃内环境。我们的研究结果未能证实不同基因型 Hp 菌株混合感染与消化性溃疡发生的密切关系, 故不同基因型 Hp 菌株混合感染的临床意义有待于进一步研究。

## 参 考 文 献

- Atherton JC, Cao P, Richard MPJ, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. J Biol Chem, 1995, 270: 17771-17777.
- Cover TL. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. Mol Microbiol, 1996, 20: 241-246.
- Figura N, Vindigni C, Covacci A, et al. cagA positive and negative *Helicobacter pylori* strain are simultaneously present in the stomach of most patients with non-ulcer dyspepsia relevance to histological damage. Gut, 1998, 42: 772-778.
- Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, et al. *Helicobacter pylori* genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. Scand J Gastroenterol, 2001, 36: 128-135.
- 金冬燕, 黎孟枫, 译. 分子克隆实验指南. 第 3 版, 北京: 科学出版社, 1996. 27-30.
- Eleanor S, Robert J, Williams OM, et al. Conservation of cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*: associations with vacuolating cytotoxin allele and IS605 diversity. Gastroenterology, 1999, 117: 1308-1315.
- Pan ZJ, Berg DE, van der Hulst, et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of Distinct vacA alleles in *Helicobacter pylori* from China. J Infect Dis, 1998, 178: 220-226.
- Strobel S, Bereswill S, Balig P, et al. 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.
- Ito Y, Azuma T, Ito S, et al. Analysis and typing of the vacA gene from cagA-positive strains of *Helicobacter pylori* isolated in Japan. J Clin Microbiol, 1997, 35: 1710-1714.
- 杜奕奇, 许国铭, 纪徐淮, 等. 细胞毒素相关抗原(cagA)基因在中国人幽门螺杆菌中的分布及其临床意义. 中华消化杂志, 1999, 19: 165-167.
- van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 1999, 116: 823-830.
- 何瑶, 胡品津, 何兴祥, 等. 幽门螺杆菌 cagA、vacA 基因的调查及其临床意义. 中华内科杂志, 2000, 39: 818-820.
- 张尤历, 刘厚钰, 周康. 幽门螺杆菌 vacA 基因型及其表达产物与胃十二指肠疾病关系的研究. 中华消化杂志, 2000, 20: 89-91.

(收稿日期: 2002-09-09)

(本文编辑: 尹廉)

## · 疾病控制 ·

## 山东省青州市恙虫病流行特征分析

秦开贵 李汝勇 李鲁平

青州市于 2000 年首次发生恙虫病爆发性流行, 以前我市无此病发生; 由于该病误诊率高, 为有效地预防和控制该病的发生, 现将我市恙虫病的流行特征总结分析如下。

1. 对象与方法 (1) 调查对象为 2000 年 8 月至 2002 年 12 月 31 日确诊的恙虫病患者。(2) 诊断标准: ①症状典型且流行病学支持; ②外斐反应  $O_{Xk}$  凝集滴度  $\geq 1:160$  (上海生物制品研究所产品); ③间接免疫荧光试验, 血清效价  $\geq 1:16$  (北京生物制品研究所产品)。(3) 方法: 对患者资料进行描述性研究。

2. 结果 ①人群分布: 自 2000 年 8 月发现首例恙虫病患者, 截止 2002 年 12 月 31 日, 经血清学证实有临床诊断且资料完整者 157 例 (男 117 例, 女 40 例), 年龄 9~76 岁, 患者均为农民 (包括 4 名家居农村的学生), 以青壮年为主, 其中 18~55 岁年龄组 128 例, 占 80.5%。均有野外作业或与草地接触史。②地区分布: 流行波及我市 6 个乡镇 42 个自然村, 恙虫病流行区地形以低山丘陵为主, 其次为河谷阶地。③季节分布: 我市恙虫病流行主要集中于每年的 10~11 月, 2000 年确诊 60 例, 10~11 月份 54 例 (90.0%), 2001 年 54 例, 10~11 月份 32 例 (59.3%), 2002 年 43 例, 10~11 月份 28 例 (65.1%), 每月均有病例发生, 受季节影响明显, 因天气干旱等原因, 2002 年 2~6 月无病例发生。④临床特征: 发热、焦痂或皮肤破溃、胸或背部红色皮疹、淋巴结肿大分别为

100.0% (157/157), 92.9% (146/157), 70.7% (111/157), 52.2% (82/157), 患者均有头痛、全身酸痛不适、精神萎靡、食欲不振等急性感染症状, 部分病例伴肝、脾肿大, 发病第 3 周  $O_{Xk}$  凝集滴度均在 1:320 以上, 间接免疫荧光法检测均为阳性。采用土霉素抗感染治疗均痊愈。

3. 结论: 青州市恙虫病患者主要分布在南部的石灰岩低山丘陵区, 其居住地植被丰富, 杂草丛生, 鼠类猖獗, 卫生状况欠佳, 为恙虫病的流行提供了条件。患者均为农民, 以青壮年为主, 这与他们在劳动作业时与杂草、砂地等恙螨孳生场所密切接触有关。部分农民受经济利益的驱动, 在干涸的河谷底部挖砂时感染, 所以我市恙虫病自然疫源地类型主要为低山丘陵型, 其次为河谷型。从流行季节看, 每月均有病例发生。其季节消除恙螨本身的生物学特点外, 受温湿度和雨量的影响较为明显。我市属暖温带半湿润季风气候, 四季分明, 年平均气温 12.7℃, 2002 年春夏季, 山东省遭遇百年不遇的大旱, 我市 2~6 月份无恙虫病发生, 几场秋雨后, 9 月下旬至 10 月份, 恙虫病又出现流行高峰, 因此季节性反映了恙虫病流行病的特征, 按季节划分恙虫病类型, 具有实用价值。我市恙虫病集中在 10~11 月份, 纵观山东省蒙阴、五莲、济南、济宁、肥城等地报道, 与我市恙虫病流行季节基本相同, 流行高峰均集中于 10~11 月份, 说明山东地区恙虫病按季节分型应为同一型。

(本文部分内容承蒙于恩庶教授指导, 谨此致谢)

(收稿日期: 2003-02-25)

(本文编辑: 尹廉)