

幽门螺杆菌中国分离株 *vacA* 基因多态性分析

傅见英 姜葵 张茂俊 何利华 张建中

【摘要】 目的 分析幽门螺杆菌(HP)中国菌株 *vacA* 基因多态性。方法 对分离自中国 7 个不同地区、不同胃十二指肠相关疾病患者的 119 株 HP, 采用特异引物聚合酶链反应(PCR)方法, 对其 *vacA* 基因进行 PCR 扩增。根据核酸电泳中产物片段大小确定 *vacA* 等位基因类型并统计分析各型分布。对 *vacA* 基因核心片段进行 PCR 扩增和 DNA 测序, 利用软件 MEGA4.0 对 DNA 测序结果进行聚类分析。结果 119 株 HP 的 *vacA* 基因以 *s1a*、*m2* 和 *i1* 型为主, 分别为 97.5%(116/119)、68.9%(82/119) 和 91.6%(109/119)。26.1%(31/119) 为 *m1b*; *s1b*, *m1a* 未检出。*vacA* 组合基因型以 *s1a/m2/i1* 为主(62.2%, 74/119), *s1a/m1b/i1* 次之(25.2%, 30/119)。不同地区、不同疾病来源菌株 *s1a* 分布的差异无统计学意义($P>0.05$)。而 *m* 区基因多态性在疾病类型及分离地区间差异有统计学意义($P<0.01$)。不同疾病来源菌株间 *i* 区基因分型分布的差异无统计学意义, 但不同分离地区菌株间差异有统计学意义($P<0.01$)。119 株的 *vacA* 基因序列聚类为三个不同组群。结论 HP 中国分离株 *vacA* 基因型以 *s1a/m2/i1* 组合型为主, *s1a* 分型结果与菌株分离地区及疾病类型无关。不同地区、不同疾病来源菌株 *m* 区基因分型不同。不同地区菌株 *vacA* 基因 *i* 区分型不同, 但 *i* 区基因分型与菌株的疾病来源无显著相关性。

【关键词】 幽门螺杆菌; *vacA* 等位基因多态性; 分子流行病学

Polymorphism of *Helicobacter pylori vacA*, isolated in China FU Jian-ying^{1, 2}, JIANG Kui¹, ZHANG Mao-jun², HE Li-hua², ZHANG Jian-zhong². 1 Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; 2 State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute of Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: ZHANG Jian-zhong, Email: zhangjianzhong@icdc.cn

This work was supported by grants from the National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2007BAD4B02) and the National Science and Technology Mega Project of China (No. 2008ZX10004-002).

【Abstract】 Objective To understand the polymorphism of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) *vacA* alleles in China. Methods A total of 119 *H. pylori* strains were isolated from different gastro-duodenal diseases in 7 different geographic regions in China. *vacA* and its alleles were identified according to the length of PCR products with DNA electrophoresis. The distributions of *vacA* alleles were statistically analyzed. The core fragment of *vacA* was sequentially analyzed by software MEGA4.0. Results The alleles in *vacA* dominantly belonged to *s1a*, *m2* and *i1* in the tested strains. The distribution appeared to be 97.5%(116/119), 68.9%(82/119) and 91.6%(109/119), respectively. The *m1b* allele appeared to be 26.1% (31/119). *s1b* and *m1a* were not found. The major *vacA* recombination was between *s1a/m2/i1* and 62.2%, followed by *s1a/m1b/i1* (25.2%, 30/119). No association was found between the distribution of *s1a* allele and the clinical outcome, as well as the geographical regions ($P>0.05$). However, the distribution of *m* alleles showed significant difference both among the types of disease and the geographic regions ($P<0.01$). The present of *i* alleles did not show significant differences among disease patterns, but had significant differences between different geographic groups ($P<0.01$). Three clusters were identified among these 119 isolates according to the DNA sequence of *vacA*. Conclusion *s1a/m2/i1* appeared to be the main allele in *H. pylori vacA* isolates from China in this study. The distribution of *m* alleles in *vacA* was correlated both to the regions and the disease patterns. The presence of *i* allele was associated to the regions but not the disease patterns.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; *vacA* allele polymorphism; Molecular epidemiology

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.06.016

基金项目: "十一五" 国家科技支撑计划(2007BAD4B02); 国家科技重大专项(2008ZX10004-002)

作者单位: 300052 天津医科大学总医院消化科(傅见英、姜葵); 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所诊断室 传染病预防控制国家重点实验室(傅见英、张茂俊、何利华、张建中)

通信作者: 张建中, Email: zhangjianzhong@icdc.cn

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 是一种定植于人类胃黏膜的革兰阴性螺杆菌^[1]。世界范围内 HP 感染率超过 50%，我国人群感染率约 50% ~ 60%^[2,3]。研究表明，HP 是慢性胃炎、消化性溃疡一个确认的致病因素^[1]，其感染与胃癌及黏膜相关性淋巴瘤的发生密切相关^[4-6]，列为 I 类致癌因子。

空泡毒素相关基因 A (the vacuolating cytotoxin gene A, *vacA*) 是 HP 主要的毒力相关基因之一。研究发现，*vacA* 基因具有高度遗传多样性，不同地域分离菌株 *vacA* 的分型可能不同^[2,7-9]，且 *vacA* 的基因分型与菌株毒力相关^[10-12]。最初研究者根据 *vacA* 基因信号区 (signal region, *s* 区) 和开码读框 (ORF) 的中间区 (midregion, *m* 区) DNA 序列多样性将 *vacA* 分为多个型别：*s1*、*s2*、*m1* 和 *m2*^[10]。其中 *vacA s1* 区又分为 *s1a*、*s1b* 和 *s1c*，*m1* 区分为 *m1a*、*m1b* 和 *m1c*，*m2* 区分为 *m2a* 和 *m2b*^[5,9,13-18]。2007 年研究者根据 *vacA* 基因的中间区域 (intermediate region, *i* 区) 分型将 *vacA* 分为 *i1* 和 *i2* 两个亚型，并发现不同 *i* 亚型菌株毒力存在差异^[11]。目前针对中国菌株 *vacA* 基因的分型特点研究的报道较少，且样本量较小^[8,19]。为进一步了解中国菌株 *vacA* 基因的分型特点，本研究选取我国不同地区、不同疾病来源的 119 株 HP，分析菌株 *vacA* 基因的多样性特征。

材料与方 法

1. 材料：119 株 HP 分离株由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所诊断室 (中国幽门螺杆菌菌株库) 保存并提供。患者年龄 24 ~ 84 岁。分离自我国 7 个省市 (黑龙江 31 株、北京 17 株、山东烟台 12 株、浙江 17 株、湖北 17 株、陕西西安 14 株、云南 11 株)，其中 35 株来源于慢性胃炎、42 株来源于消化性溃疡、27 株来源于胃癌、15 株来源于功能性消化不良患者。J99 和 26695 株为标准对照株 (本室保存并提供)。2 × EasyTaq PCR SuperMix 购自北京金全生物技术有限公司。DNA Marker 为 100 bp DNA ladder.PrimeSTAR HS DNA Polymerase 购自大连 TaKaRa 公司。DNA 提取试剂盒购自 QIAGEN 公司。

2. 方法：

(1) 引物设计与合成：根据文献 [7, 10, 19, 20] 确定 *vacA* 的等位基因 (*s1a*、*s1b*、*s2*、*m1a*、*m1b*、*m2*、*i1*、*i2*)，共 8 对引物 (表 1)。参照文献 [7, 19] 和 HP MLST 数据库确定 *vacA* 基因序列核心片段 (444 bp) 的扩增和测序引物，F: ACA ACC GTG ATC ATT CCA GC; R: ATA CGC TCC CAC GTA TTG C。实

验所需引物由上海生工生物工程有限公司合成。

表 1 HP 分离株 *vacA* 等位基因 PCR 扩增引物

基因	引物序列	片段大小(bp)
<i>s1a</i>	GTCAGCATCACACCGCAAC	190
	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
<i>s1b</i>	AGCGCCATACCGCAAGAG	187
	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
<i>s2</i>	GCTAACACGCCAAATGATCC	199
	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	
<i>m1a</i>	GGTCAAATGCGGTCATGG	290
	CCATTGGTACCTGTAGAAAC	
<i>m1b</i>	GGCCCAATGCAGTCATGGAT	240 ~ 270
	GCTGTAGTGCCCTAAAGAAGCAT	
<i>m2</i>	GGAGCCCCAGGAAACATTG	352
	CATAACTAGCGCCTTGACAC	
<i>i1</i>	GTTGGGATTGGGGGAATGCCG	495
	TTAATTTAACGCTGTTTGAAG	
<i>i2</i>	GTTGGGATTGGGGGAATGCCG	495
	GATCAACGCTCTGATTGGA	

(2) 菌株染色体 DNA 制备：将待测菌株或对照株分别接种于含 7% 脱纤维绵羊血的哥伦比亚琼脂平板 (含两性霉素 B 200 mg/L、多粘霉素 B 200 mg/L、万古霉素 250 mg/L 和 TMP 300 mg/L)，置微需氧环境 (5% O₂，10% CO₂，85% N₂) 中 37 °C 培养 48 h，刮取新鲜培养的 HP 各一皿，1 ml TE 悬浮菌体，按 DNA 提取试剂盒说明书提取染色体 DNA，-20 °C 保存备用。

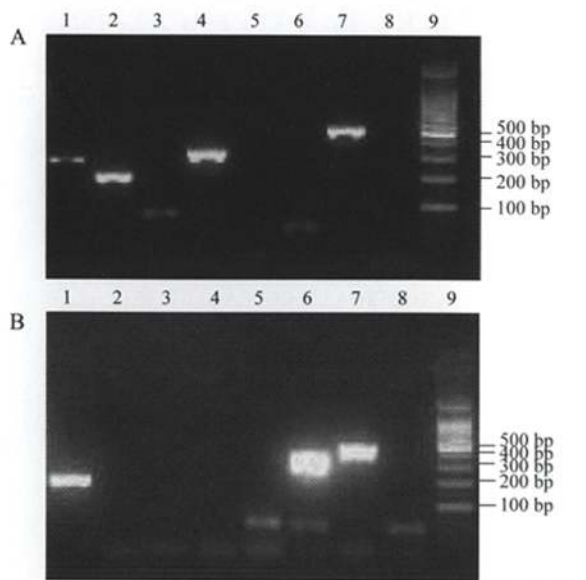
(3) 基因扩增及测序：PCR 扩增条件为 94 °C 预变性 90 s；94 °C 变性 30 s，54 °C 退火 60 s，72 °C 延伸 40 s，30 个循环；72 °C 延伸 5 min。2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定采用凝胶成像系统 (美国 BioRAD GelDoc) 记录结果。对 PCR 结果阴性者重复 PCR 检测。PCR 扩增产物纯化和测序由天根生物公司完成。

3. 统计学分析：应用 SPSS 13.0 软件处理数据。样本率的比较用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 MEGA 4.0 软件对 DNA 测序结果聚类分析，并通过 HP MLST 数据库中 516 株 HP 及本研究分离株 *vacA* 序列 MEGA 4.0 进化树分析，了解中国分离株的聚类特征。

结 果

对 119 株 HP *vacA* 基因进行 PCR 扩增；对照株 J99 和临床分离株 HB240 的 *vacA* 等位基因 PCR 扩增产物电泳结果见图 1。J99 为 *s1b*、*m1a*、*i1* 型，HB240 为 *s1a*、*m2*、*i1* 型。

经 *vacA* 基因分型分析，119 株 HP *vacA* 基因以 *s1a*、*m2* 和 *i1* 分型为主，分别为 97.5% (116/119)、68.9% (82/119) 和 91.6% (109/119)。*s*、*m* 共表现为 3



注: 1~8: *sla*, *slb*, *s2*, *mla*, *mlb*, *m2*, *il*, *i2*; 9: DNA Marker (100 bp DNA Ladder)

图1 HP对照株J99(A)和临床分离株HB240(B) *vacA* 等位基因PCR扩增结果

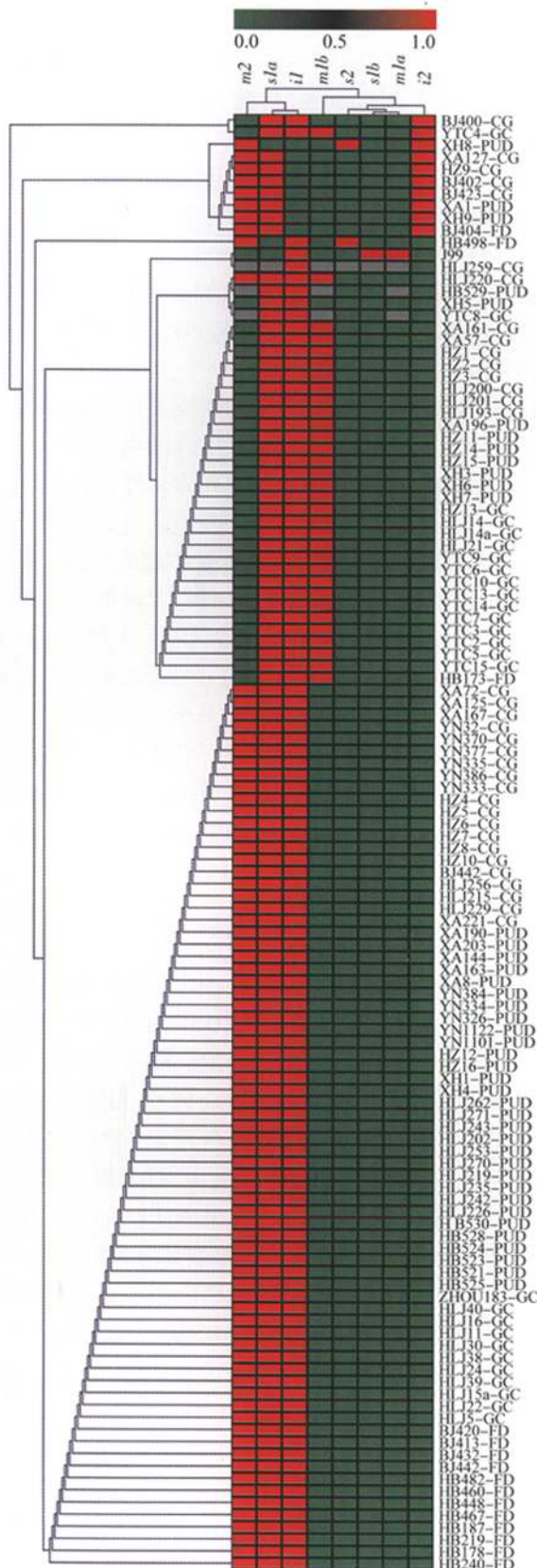
种组合型: *sla m2*, *sla mlb* 和 *s2 m2*, 以 *sla m2* 型为主, 共 80 株 (67.2%), 其中 74 株为 *il* 型。 *sla mlb* 次之, 为 31 株 (26.0%), 其中 30 株为 *il* 型。 2 株 *s2 m2* 型。 *sla/m2/il* 组合型占主导, 为 62.2% (74/119), *sla/mlb/il* 次之, 为 25.2% (30/119)。 119 株 HP 菌中有 2 株 *il-i2* 型, 1 株 *mlb-m2* 型。 4 株 *m* 区扩增阴性, 1 株 *s* 和 *m* 区扩增阴性 (表 2、3 和图 2)。

表2 119株不同疾病类型患者来源HP菌株 *vacA* 等位基因分布

疾病类型	s区			PCR (-)	m区			PCR (-)	i区		PCR (-)
	<i>sla</i>	<i>slb</i>	<i>s2</i>		<i>mla</i>	<i>mlb</i>	<i>m2</i>		<i>il</i>	<i>i2</i>	
慢性胃炎	34	0	0	1	0	8	24	2	30	4	0
消化性溃疡	41	0	1	0	0	7	33	2	39	3	0
胃癌	27	0	0	0	0	15	11	1	26	0	0
功能性消化不良	14	0	1	0	0	1	14	0	14	1	0
合计	116	0	2	1	0	31	82	5	109	8	0

表3 119株不同地区来源HP菌株 *vacA* 等位基因分布

地区	s区			PCR (-)	m区			PCR (-)	i区		PCR (-)
	<i>sla</i>	<i>slb</i>	<i>s2</i>		<i>mla</i>	<i>mlb</i>	<i>m2</i>		<i>il</i>	<i>i2</i>	
西安	14	0	0	0	0	3	11	0	12	2	0
浙江	17	0	0	0	0	7	10	0	16	1	0
云南	11	0	0	0	0	0	10	1	11	0	0
黑龙江	30	0	0	1	0	6	23	1	31	0	0
北京	16	0	1	0	0	3	13	1	11	5	0
烟台	12	0	0	0	0	11	0	1	11	0	0
湖北	16	0	1	0	0	1	15	1	17	0	0
合计	116	0	2	1	0	31	82	5	109	8	0



注: 采用层级聚类分析软件 Mev 4.0 (Multiple Experiment Viewer, TIGR)。绿色代表阴性, 红色代表阳性, 灰色代表无扩增结果; 图右侧为菌株号和疾病 (CG: 慢性胃炎, PUD: 消化性溃疡, GC: 胃癌, FD: 功能性消化不良)

图2 119株HP分离株 *vacA* 等位基因PCR扩增结果聚类图

不同疾病来源菌株 *vacA s1a* 型分布差异无统计学意义 ($\chi^2=2.126, P>0.05$)、*vacA m1b* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=16.594, P<0.01$)、*vacA m2* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=16.456, P<0.01$)、*vacA i1* 型分布差异无统计学意义 ($\chi^2=2.441, P>0.05$)、*vacA i2* 型分布差异无统计学意义 ($\chi^2=4.805, P>0.05$)。不同地区间 *vacA s1a* 型分布差异无统计学意义 ($\chi^2=3.959, P>0.05$)、*vacA m1b* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=38.133, P<0.01$)、*vacA m2* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=36.968, P<0.01$)、*vacA i1* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=20.618, P<0.01$)、*vacA i2* 型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=18.958, P<0.01$)。

119株HP分离株*vacA*序列MEGA 4.0软件进化树显示(图3),除烟台市胃癌患者分离株明显聚为一组,其他各地区、各疾病组均未见明显聚集。有数株分布在参照株区域内。通过与HP MLST数据库中516个*vacA*核心部分序列MEGA 4.0软件进化树分布的对比(图4),119株分离株聚为3个组群:XH5株独在一组,8株分布在参照株区域,而其他的株聚为一组。

讨 论

大量研究显示,来自欧美国家的HP *vacA* 基因型以 *s1a* 或 *s1b/m1a* 或 *m2a* 为主。而来自日本、韩国、中国香港等亚洲国家或地区的菌株以 *s1/m1b* 或 *m2b* 为主。台湾地区以 *s1a* 为主, *s1c* 次之^[5,7,21-23]。有报道显示,中国大陆、爱尔兰和乌拉圭等地以 *i1* 为主,土耳其以 *i2* 为主^[8,11,24]。

本研究对分离自我国7个不同地区的119株HP菌株*vacA*基因进行*s*、*m*和*i*区的多态性分析。发现*vacA*基因分型以*s1a*、*m2*和*i1*型为主,分别为97.5%、68.9%和91.6%,*m1b*次之(26.1%)。不同地区分离的菌株,*s1a*型分布无明显差异,而*m*和*i*区分布与菌株分离地区显著相关($P<0.01$)。*vacA*聚类分析发现,与其他国家和地区菌株相比,我国菌株明显聚为3个不同的组群。除少数菌株为西方型外,大部分中国菌株聚为一群。

本研究结果显示,中国菌株*vacA s1a*型分布与东亚地区其他国家不同,具有自己的型别。中国菌株*vacA*具有地域聚集性的特征。MEGA 4.0软件进化树中有8株菌的*vacA*为西方型。这些菌株的起源还有待进一步研究。

*vacA*基因几乎存在于所有的HP中,大约50%的菌株发挥毒力作用^[10]。研究者发现菌株的毒力与

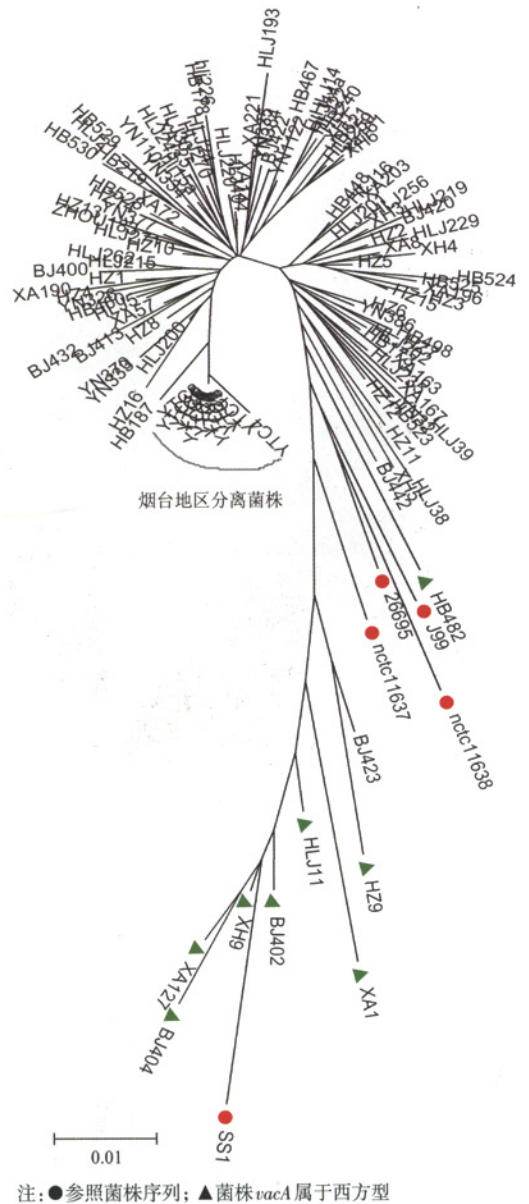


图3 119株HP分离株*vacA*序列核心片段MEGA 4.0进化树

*vacA*基因分型相关:*s1*型有毒力而*s2*型则无,*m1*型毒力强于*m2*型,*i1*型有毒力而*i2*型弱或无^[10,11]。*vacA*基因型中各组合的毒力也有差异,其中*s1/m1*最强,*s1/m2*次之,*s2/m1*几乎无毒性^[10]。西方菌株中,*s1*型、*i1*型菌株与消化性溃疡和胃癌等严重疾病相关,或增加了胃癌的风险^[10,15,24-27]。*i1*型的预警作用甚至比*s*、*m*区都强^[11]。而东亚国家的研究结果并不支持*vacA*基因型与临床结果相关的说法^[28-30]。本研究对分离自慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和功能性消化不良患者的119株HP菌株*vacA*的研究发现,*s1a*、*i*区基因型与菌株来源的疾病无关,*m*区基因型与菌株的疾病间差异有统计学意义($P<0.01$)。

化分析和感染防治等有一定的参考价值。

(感谢刘国栋、宫雅楠、曹芳芳、尤元海、乔博、王海滨及实验室老师给予的大力帮助和支持)

参 考 文 献

[1] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984, 1(8390): 1311-1315.

[2] Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 2: 33-39.

[3] Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 2: 45-51.

[4] Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*, 1994, 330(18): 1267-1271.

[5] van Doorn LJ, Figueiredo C, Mégraud F, et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1999, 116(4): 823-830.

[6] Douraghi M, Talebkhan Y, Zeraati H, et al. Multiple gene status in *Helicobacter pylori* strains and risk of gastric cancer development. *Digestion*, 2009, 80(3): 200-207.

[7] Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 2003, 299(5612): 1582-1585.

[8] Chung C, Olivares A, Torres E, et al. Diversity of *vacA* intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(3): 690-696.

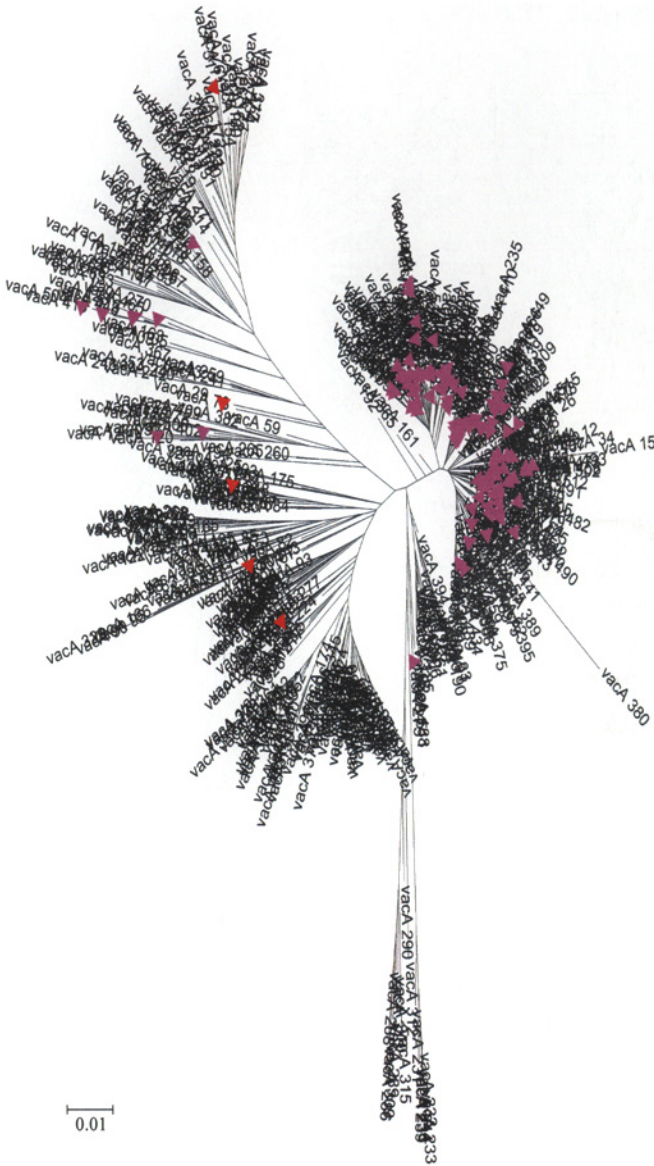
[9] Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(7): 2274-2279.

[10] Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*, 1995, 270(30): 17771-17777.

[11] Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 926-936.

[12] Basso D, Zamboni CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 91-99.

[13] Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating



注: *vacA* 序列用 *vacA* 加该序列的序列型表示; ▲ 5株参照菌株(J99, 26695, nctc11637, nctc11638, SS1) *vacA* 序列, ▲ 本研究119株HP分离株 *vacA* 序列

图4 HP MLST 数据库中516株HP及本研究分离株 *vacA* 序列 MEGA4.0进化树

119株HP分离株的 *vacA* 基因PCR分型显示, 中国菌株 *vacA* 组合型主要表现为以 *s1a/m2/i1* 为主(62.2%), *s1a/m1b/i1* 次之。而 *vacA* 序列核心片段测序及聚类分析显示, 119株菌明显分为3个组群, 每个组群内部菌株间又有更细致的聚集现象。表明 *vacA* 基因测序较直接PCR分型更精确。

总之, 通过对分离自我国不同地区、不同疾病来源的119株HP分离株的毒力相关基因 *vacA* 的分型研究发现, 中国菌株具有一定的地域聚集性, 但与疾病相关性不明显。这对HP中国菌株的基因分型、进

- cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1997, 112(1):92-99.
- [14] Han SR, Schreiber HJ, Bhakdi S, et al. *vacA* genotypes and genetic diversity in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1998, 5(2): 139-145.
- [15] van Doorn LJ, Figueiredo C, Rossau R, et al. Typing of *Helicobacter pylori vacA* gene and detection of *cagA* gene by PCR and reverse hybridization. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(5): 1271-1276.
- [16] Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, et al. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. *J Bacteriol*, 2000, 182(11):3219-3227.
- [17] Pan ZJ, Berg DE, van der Hulst RW, et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of distinct *vacA* alleles in *Helicobacter pylori* from China. *J Infect Dis*, 1998, 178(1):220-226.
- [18] 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(5): 1285-1289.
- [19] Liao YL, Guo G, Mao XH, et al. Core genome haplotype diversity and *vacA* allelic heterogeneity of Chinese *Helicobacter pylori* strains. *Curr Microbiol*, 2009, 59(2): 123-129.
- [20] Zhang MJ, He LH, Wang ZY, et al. Distribution of *cagA* 3' region, *iceA*, *vacA* and HP0519 on *Helicobacter pylori* isolated from China. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(6): 508-512. (in Chinese)
张茂俊, 何利华, 王振宇, 等. 幽门螺杆菌中国菌株致病相关基因 *cagA*、*iceA*、*vacA* 及 HP0519 分布分析. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(6): 508-512.
- [21] Lee JH, Choe YH, Jeon BH, et al. Genotypes of the *Helicobacter pylori vacA* signal sequence differ with age in Korea. *Helicobacter*, 2004, 9(1): 54-58.
- [22] Lin HJ, Perng CL, Lo WC, et al. *Helicobacter pylori cagA*, *iceA* and *vacA* genotypes in patients with gastric cancer in Taiwan. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(17):2493-2497.
- [23] Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. *FEBS Lett*, 2002, 517(1-3):180-184.
- [24] Saribasak H, Salih BA, Yamaoka Y, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(4): 1648-1651.
- [25] Evans DG, Queiroz DM, Mendes EN, et al. *Helicobacter pylori cagA* status and *s* and *m* alleles of *vacA* in isolates from individuals with a variety of *H. pylori*-associated gastric diseases. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(11):3435-3437.
- [26] Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, et al. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*, 1999, 284(5418): 1328-1333.
- [27] Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology*, 1997, 113(6): 1983-1991.
- [28] Bukanov NO, Berg DE. Ordered cosmid library and high-resolution physical-genetic map of *Helicobacter pylori* strain NCTC11638. *Mol Microbiol*, 1994, 11(3): 509-523.
- [29] Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type 1-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(25): 14648-14653.
- [30] Basso D, Navaglia F, Brigato L, et al. Analysis of *Helicobacter pylori vacA* and *cagA* genotypes and serum antibody profile in benign and malignant gastroduodenal diseases. *Gut*, 1998, 43(2):182-186.

(收稿日期:2011-02-11)

(本文编辑:张林东)

· 征订启事 ·

本刊2011年征订启事

《中华流行病学杂志》是由中华医学会主办的流行病学及其相关学科的高级专业学术期刊、国内预防医学和基础医学核心期刊、国家科技部中国科技论文统计源期刊,2004—2009年被中国科学技术信息研究所定为“百种中国杰出学术期刊”,并被美国国立图书馆医学文献联机数据库(Medline)和美国化学文摘社(CAS)收录。读者对象为医学(预防医学、临床医学、基础医学及流行病学科研与教学)和健康相关学科的科研、疾病控制、临床、管理和教学工作者。刊稿范畴:重点或新发传染病现场调查与控制;慢性病的病因学及流行病学调查(含社区人群调查)、干预与评价;伤害的流行病学与防控;环境污染与健康;食品安全与食源性疾病;临床流行病学和循证医学;流动人口与疾病;行为心理障碍与疾病;分子和遗传流行病学与疾病控制;我国西部地区重点疾病的调查与控制;理论流行病学;流行病学教学与实践等。本刊设有述评,论著(原著)包括现场调查、监测、实验室研究、临床研究、基础理论与方法,疾病控制、国家课题总结、国外杂志华人研究导读(科海拾贝)、文献综述、问题与探讨等重点栏目。

全年出版12期,每期定价9元(含邮费),全年108元,由全国各地邮局统一订阅,邮发代号:2-73。本刊编辑部常年办理邮购。地址:北京昌平流字五号《中华流行病学杂志》编辑部,邮编:102206,电话(传真):010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn 欢迎广大读者踊跃投稿(<http://www.cma.org.cn>),积极订阅。

本刊编辑部