

## • 实验室研究 •

# 中国幽门螺杆菌基因组多样性 与种群结构分析

尤元海 何利华 彭贤慧 孙路 张建中

102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,传染病预防控制国家重点实验室,感染性疾病诊治协同创新中心

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.10.016

**【摘要】 目的** 了解中国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)基因组特征及种群结构。**方法** 利用中国不同地域不同疾病分离的10株HP的基因组序列,并整合公共数据库中其他地域的HP基因组数据,通过比较基因组和生物信息学方法分析中国HP的基因组与种群结构特征。**结果** 中国HP核心基因为1 203个。菌株特异基因为19~32个,这些基因可能与中国HP在不同地域、不同疾病宿主中的适应性进化有关。基因组变异较大区域主要集中在编码限制修饰系统的基因和编码四型分泌系统的基因。基于核心基因组单核苷酸多态性(SNP)的种群分析确定中国菌株均属于hpEastAsia群, hspEAsia亚群,且不同地域菌株具有地域聚集性特点。在3株中国HP基因组序列中发现了前噬菌体序列,携带噬菌体组装所需的必要元件。**结论** 基于核心基因组SNP分析中国菌株均属于hpEastAsia群, hspEAsia亚群,且具有地域聚集性。为深入挖掘中国不同地域不同疾病相关HP的遗传特征及研究噬菌体在HP进化与致病中的作用奠定了基础。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 种群结构; 基因组

**基金项目:** 传染病预防控制国家重点实验室自主项目,病原菌质谱鉴定的标志物识别与分析(2014SKLID102)

**Genomic diversity and population structure of *Helicobacter pylori* isolates in China** You Yuanhai, He Lihua, Peng Xianhui, Sun Lu, Zhang Jianzhong  
State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China  
Corresponding author: Zhang Jianzhong, Email: zhangjianzhong@icdc.cn

**【Abstract】 Objective** To learn about the overall genomic characteristics and population structure of *Helicobacter pylori* isolated in China. **Methods** In this study, we used 10 public available genome sequences of *H. pylori* strains isolated in China, combined with other *H. pylori* sequences from GenBank, to analyzed the overall genomic characteristics of *H. pylori* isolated in China. Core genes and strain specific genes were determined for a further function definition. **Results** A total of 1 203 core genes were found among all sequenced China *H. pylori* isolates. The number of strain specific genes ranged from 19 to 32. These genes mainly encodes hypothetical proteins which might play an important role in adaption to different hosts. Genomic variation regions were mainly in genes encoding type four secretion systems and restriction modification systems. All the China isolates belong to hpEastAsia group, hspEAsia subgroup. Prophages sequences were found in three China *H. pylori* strains, carrying key elements required for phage assembly. **Conclusion** China *H. pylori* isolates belong to hpEastAsia group, hspEAsia subgroup, and some isolates contain prophages.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Population structure; Genome

**Fund program:** State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control (SKLID)-Analysis of Markers for MALDI TOF MS Identification of Pathogenic Bacteria (2014SKLID102)

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种寄居于人体胃部的致病菌,与胃炎、胃溃疡、胃癌的发生密切相关。流行病学数据显示,东亚国家人群中具

有较高的胃癌发生率,且东亚人群携带的菌株中90%以上携带 *cagPAI* 致病岛及 *cagA* 毒力基因。HP菌株间基因组变异度可高达15%,高突变率和重组

率是造成这种遗传多样性的主要原因<sup>[1-2]</sup>。

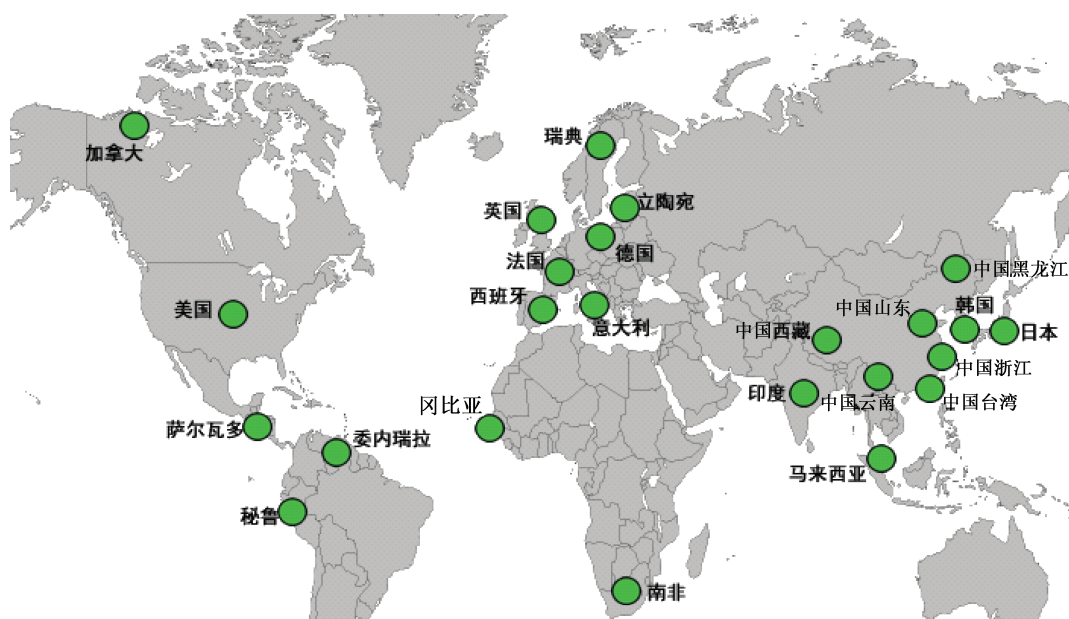
据推算,HP 已寄居在人体并随人体共进化超过 6 万年,因此 HP 的保守基因序列常被用于推测人类历史上的群体迁移事件和规律,根据 HP 7 个管家基因序列多态性,从地理分布上可以将其分为 7 个群(groups),分别为 hpEurope、hpWestAfrica、hpAfrica1、hpAfrica2、hpEastAsia、hpAsia2、hpSahul。其中 hpEastAsia 又可进一步分成 hspEAsia、hspMaori、hspAmerind 三个亚群<sup>[3-5]</sup>。随着二代基因组测序技术的飞速进步,基于全基因组及大数据的分析已成为当前生命科学领域研究的主流手段。2016 年 1 月,一项由欧美地区 14 家研究机构联合开展的研究,利用宏基因组技术对一具冰冻了 5 300 年之久的欧洲冰川期的木乃伊进行了消化道微生物宏基因组分析,并从中成功拼接出一株 HP 基因组序列,该研究提示直到 5 300 年前欧洲人所携带的 HP 仍以 AE1 型(亚洲起源)为主,此后开始混入 AE2 型菌株(东北非起源)。利用全基因组数据研究 HP 致病与进化机制、分析其种群结构已成为大势所趋<sup>[6]</sup>。自 1997 年第一株 HP 完成基因组测序至今已近 20 年<sup>[7-8]</sup>,GenBank 中记录的已经完成的和正在进行测序的 HP 基因组数据超过 400 株,其中 63 株为基因组完成图,均分离自浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌、胃 MALT 淋巴瘤等 HP 相关消化道疾病<sup>[9]</sup>。中国已有 10 株 HP 完成基因组测序,HP 基因组的整体特征及基于全基因组序列多样性的种群结构尚未见报道。

本研究利用课题组前期递交到 GenBank 数据库中的中国 HP 及数据库中背景清楚的世界其他地区的 HP 基因组完成图<sup>[10-13]</sup>,通过比较基因组分析及基于核心基因组单核苷酸多态性(SNP)的聚类分析,获得中国 HP 的基因组特征及其在世界范围内、在东亚地区范围内的种群结构信息,为进一步深入认识中国 HP 在不同消化道疾病中的致病分子机制提供基础数据。

## 材料与方法

1. 数据来源:自 GenBank 中提取国际上已经报道的 HP 基因组完成图序列,共获得 71 株菌的基因组序列(截止 2015 年 12 月),其中包括 10 株中国菌株序列,分别分离自黑龙江、山东、浙江、云南、西藏、台湾(其中 8 株均为本研究前期公布的序列)。其他国家或地区的菌株序列还包括韩国、日本、印度、马来西亚等亚洲国家;冈比亚、南非等非洲国家;北美洲的加拿大和美国;南美洲的萨尔瓦多、委内瑞拉、秘鲁;欧洲的瑞典、英国、法国、德国、西班牙、意大利、立陶宛。菌株地理位置分布如图 1 所示。10 株中国分离 HP 中有 3 株分离自胃癌,3 株分离自慢性胃炎,1 株分离自胃溃疡,1 株分离自胃 MALT 淋巴瘤,2 株分离自慢性萎缩性胃炎。这些菌株主要分离自汉族,还包括 1 株藏族、1 株纳西族菌株(表 1)。分离自 2002—2012 年。所有菌株序列均提取 GenBank 和 FASTA 两种格式。

2. HP 基因组:以 HP 测序株 P12 为参考序列,利



注:绿色圆点标示菌株所在地区

图 1 本研究涉及 71 株全球 HP 菌株的地理分布

表1 本研究10株中国HP菌株的背景信息

| 菌株名称     | 分离地点 | 分离年代 | 民族  | 临床诊断       | GenBank号      |
|----------|------|------|-----|------------|---------------|
| wls-5-18 | 浙江   | 2012 | 汉族  | 慢性胃炎       | JDVI000000000 |
| YTC5     | 山东   | 2007 | 汉族  | 胃癌         | JPXF01000000  |
| HLJ039   | 黑龙江  | 2006 | 汉族  | 胃癌         | JAAA000000000 |
| HLJ193   | 黑龙江  | 2006 | 汉族  | 萎缩性胃炎      | ALJI000000000 |
| HLJ256   | 黑龙江  | 2006 | 汉族  | 萎缩性胃炎      | ALKA000000000 |
| HLJ271   | 黑龙江  | 2006 | 汉族  | 胃溃疡        | ALKB000000000 |
| YN1-91   | 云南   | 2002 | 汉族  | 慢性胃炎       | JPXC01000000  |
| YN4-84   | 云南   | 2002 | 纳西族 | 慢性胃炎       | JPXD000000000 |
| XZ274    | 西藏   | -    | 藏族  | 胃癌         | NC_017926     |
| Hp238    | 台湾   | -    | -   | 胃 MALT 淋巴瘤 | CP010013      |

用 MAUVE 等对中国 10 株 HP 进行全基因组比较, 用 GVIEW、BLASTATLAS、MUMMER 等进行核心基因组、菌株特异基因及核心基因组 SNP 分析<sup>[14]</sup>。 比对相似性阈值设为 85%。

3. 中国 HP 中的前噬菌体结构预测: 用 PHAST (<http://phast.wishartlab.com>) 对中国 HP 进行前噬菌体结构预测。该软件基于前噬菌体的结构特征建立了一套评分标准, 可对菌株中潜在的前噬菌体结构及其完整性进行预测。如匹配区域得分 < 70 则定义为不完整前噬菌体, 如得分为 70 ~ 90 定义为疑似前噬菌体, 如得分 > 90 定义为完整噬菌体<sup>[15]</sup>。

4. HP 种群结构: 分别构建了 71 株全部国际测序株、东亚测序株、中国测序株 3 个基因组数据集, 将 MUMMER 得到数据集分析的核心基因组 SNP 用 Mega 5.0 软件等构建 (Neighbor Joining, NJ) 系统发育树<sup>[16]</sup>。 用不同颜色标示不同 HP 亚群或同一亚群中存在的不同聚类关系。

结 果

1. 中国 HP 基因组基本信息: 中国 HP 基因组长度在 1.55 ~ 1.64 Mbp 之间, 最短为 HLJ193 株, 长度 1 552 322 bp, 最长为 XZ274 株, 长度 1 634 138 bp。CDS 数目在 1 406 ~ 1 687 个之间, HLJ256 CDS 最少, 为 1 406 个; 最多的为 XZ274 株, 1 654 个。GC 含量在 38.5% ~ 39.0% 之间。所有菌株均带有完整的 cagPAI 致病岛。cagA 羧基端 EPIYA 基序均为 A/B/D/

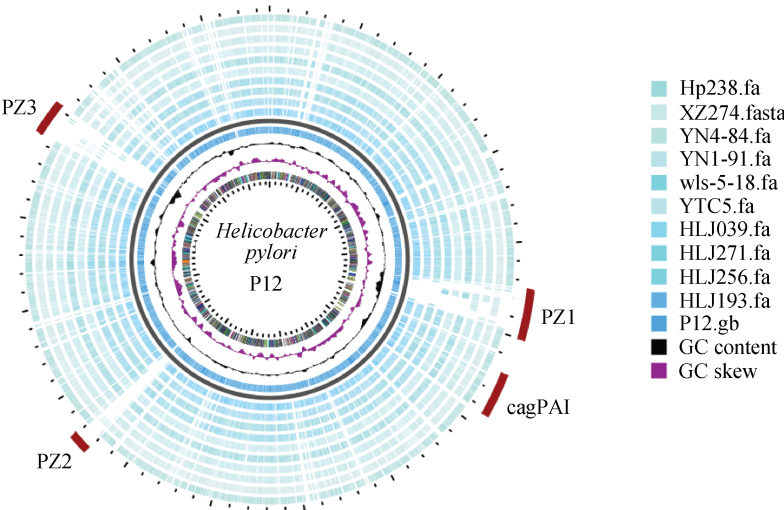
型。10 株 HP 中有 3 株鉴定出含有前噬菌体序列。其中浙江胃炎分离株 wls-5-18 和云南纳西族 YN4-84 株携带完整的前噬菌体, HLJ271 株携带不完整噬菌体。见表 2。

2. 中国 HP 的基因组特征: 对 10 株中国 HP 的比较基因组分析显示, 基因组变异度较高的区域 (plasticity zone, PZ) 主要集中在 3 个位置, 分别标为 PZ1、PZ2 和 PZ3。PZ1 和 PZ3 主要是编码与 DNA 转移相关的 2 个四型分泌系统 (TFS4 和 TFS3) 的基因簇。PZ2 主要编码丝氨酸苏氨酸激酶、C 样蛋白等。全基因组范围内散在分布的多变序列主要是编码限制修饰 (R-M) 系统的基因。所有菌株都具有完整的 cagPAI 结构, 且序列保守。见图 2。10 株中国 HP 共有的基因 (核心基因) 为 1 203 个。菌株特异基因数目相差不多, 每株菌特有的基因数量在 19 ~ 30 个不等。大多编码假想蛋白。见图 3。

3. 中国 HP 的种群结构: 基于 71 株全球 HP 核心

表2 本研究10株中国HP菌株的基因组基本信息分析

| 菌株号      | 基因组长度 (bp) | CDS 数量 | G+C 含量(%) | cagPAI 基因组岛 | EPIYA 基序 | 前噬菌体          |
|----------|------------|--------|-----------|-------------|----------|---------------|
| XZ274    | 1 634 138  | 1 654  | 38.66     | +           | A/B/D    | -             |
| Hp238    | 1 586 473  | 1 413  | 38.70     | +           | A/B/D    | -             |
| wls-5-18 | 1 626 551  | 1 582  | 38.70     | +           | A/B/D    | +             |
| YTC5     | 1 614 128  | 1 630  | 38.50     | +           | A/B/D    | -             |
| HLJ039   | 1 611 192  | 1 687  | 38.70     | +           | A/B/D    | -             |
| HLJ193   | 1 552 322  | 1 395  | 39.00     | +           | A/B/D    | -             |
| HLJ256   | 1 576 324  | 1 406  | 39.00     | +           | A/B/D    | -             |
| HLJ271   | 1 588 141  | 1 429  | 38.90     | +           | A/B/D    | +(incomplete) |
| YN1-91   | 1 609 835  | 1 558  | 38.80     | +           | A/B/D    | -             |
| YN4-84   | 1 633 405  | 1 589  | 38.80     | +           | A/B/D    | +             |



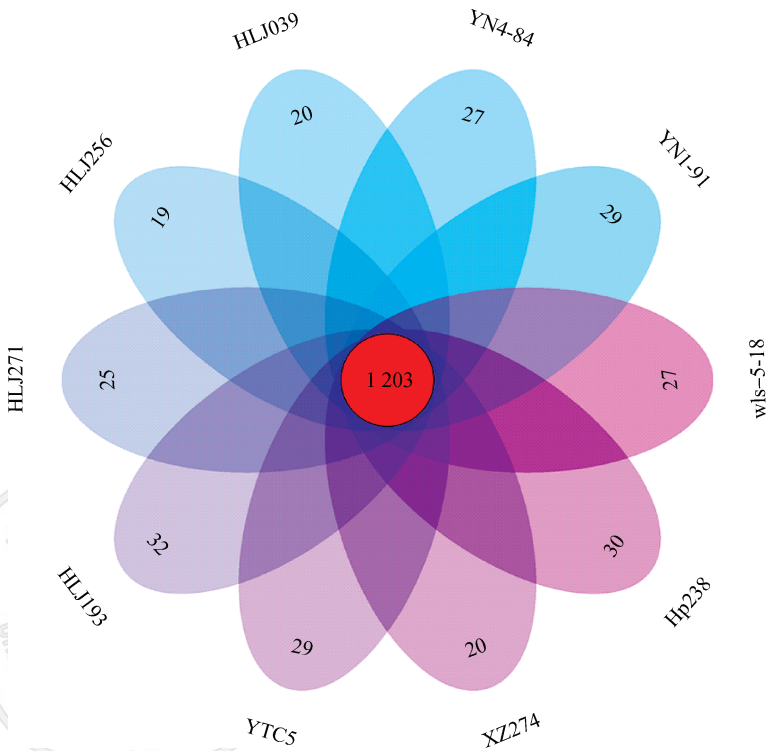
注: 由内向外第一个环形为 P12 基因组成, 第二个环形为 GC skew, 第三个环形为 GC content, 第四至第十三环形为 10 株中国 HP 基因组; 赭石色弧形代表基因组可变区 (Plasticity Zone, PZ), 分别以 PZ1、PZ2、PZ3 标示; cagPAI 致病岛单独标出

图2 本研究10株中国HP基因组序列比对结果(以P12为参考序列)

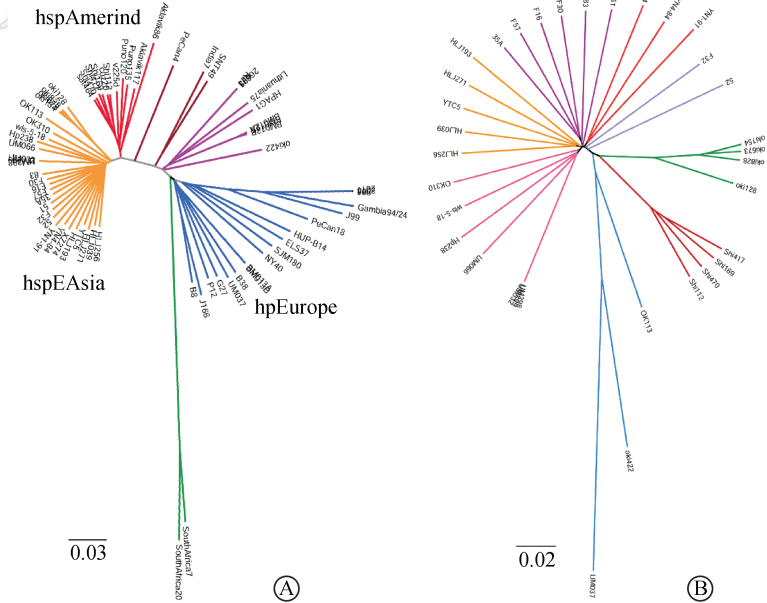
基因组序列多态性构建的 NJ 树(图 4A)显示菌株主要归属于三大类,即 hpEurope、hspAmerind、hspEAsia,分别以蓝、红、黄显示。可以初步发现中国菌株在 hspEAsia 中存在地域聚集性特点。进一步单独用东亚群的菌株核心基因组 SNP 序列构建的 NJ 树(图 4B)显示:中国东北和山东菌株聚在一起(橘黄色);云南、西藏菌株距离更近(红色);粉色为中国浙江、中国台湾菌株及马来西亚菌株及一株日本冲绳分离株;紫色为日本韩国菌株;绿色为日本冲绳菌株单独聚为一类;深红色为美洲印第安亚群菌株单独聚为一类;藏蓝色为一株马来西亚菌株和两株冲绳菌株,位于最下端分支。再进一步用中国 10 株 HP 核心基因组 SNP 构建的 NJ 树(图 5)显示出更清晰的地域聚集性特点。

4. 中国 HP 中的前噬菌体结构:经 PHAST 分析,在浙江(wls-5-18)和云南胃炎(YN4-84)患者分离株中均发现带有完整前噬菌体基因组。在黑龙江胃溃疡患者分离株 HLJ271 中发现带有不完整前噬菌体序列。见图 6。wls-5-18 前噬菌体基因组长 25 kb,GC 含量 36.3%,31 个 CDSs 中与已知 PHAGE 基因组数据库中的 PHAGE\_Helico\_KHP40\_NC\_019931 有 29 个序列一致,与 PHAGE\_Helico\_KHP30\_NC\_019928 有 28 个序列一致,与 PHAGE\_Helico\_1961P\_NC\_019512 有 27 个序列一致,与 PHAGE\_Helico\_phiHP33\_NC\_016568 有 23 个序列一致。HLJ271 的不完整前噬菌体基因组长 13 kb,GC 含量 34.04%,21 个 CDS 中有 9 个与 PHAGE\_Helico\_1961P\_NC\_019512、PHAGE\_Helico\_KHP30\_NC\_019928、PHAGE\_Helico\_KHP40\_NC\_019931 中的 CDS 序列一致。有 6 个 CDS 与 PHAGE\_Helico\_phiHP33\_NC\_016568 中的序列一致。YN4-84 的前噬菌体基因组长 32.5 kb,GC 含量 38.43%,33 个 CDS 中有 28 个与 PHAGE\_Helico\_KHP30\_NC\_019928、PHAGE\_Helico\_KHP40\_NC\_019931 一

致、27 个与 PHAGE\_Helico\_1961P\_NC\_019512 一致、21 个与 PHAGE\_Helico\_phiHP33\_NC\_016568 一致。wls-5-18 和 YN4-84 的前噬菌体均带有编码整合酶、终止酶、噬菌体结构蛋白、尾丝、裂解酶(holin)、转座酶、孔蛋白等噬菌体相关的特异结构基

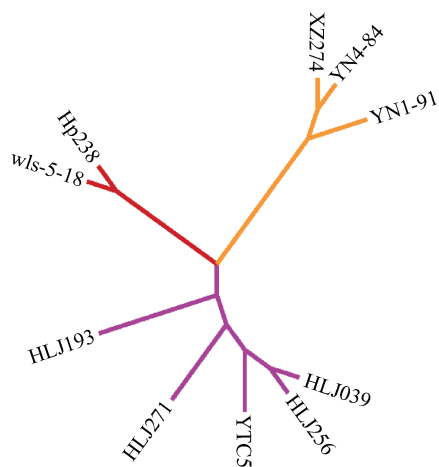


注:红色圆心为核心基因组数量;其他颜色的椭圆为菌株特异基因数量  
图3 本研究 10 株中国 HP 的核心基因与菌株特异基因数量



注:A 为基于 71 株全球 HP 核心基因组序列多态性构建的 NJ 进化树;橘黄色为 hspEAsia 亚群;红色为 hspAmerind 亚群;蓝色为 hpEurope 亚群;B 为基于 34 株东亚群 HP 核心基因组多态性的 NJ 进化树

图4 基于 HP 核心基因组多态性的系统发育分析



注：赭石色为台湾和浙江分离菌株；橘黄色为西藏和云南分离菌株；紫色为黑龙江和山东分离菌株

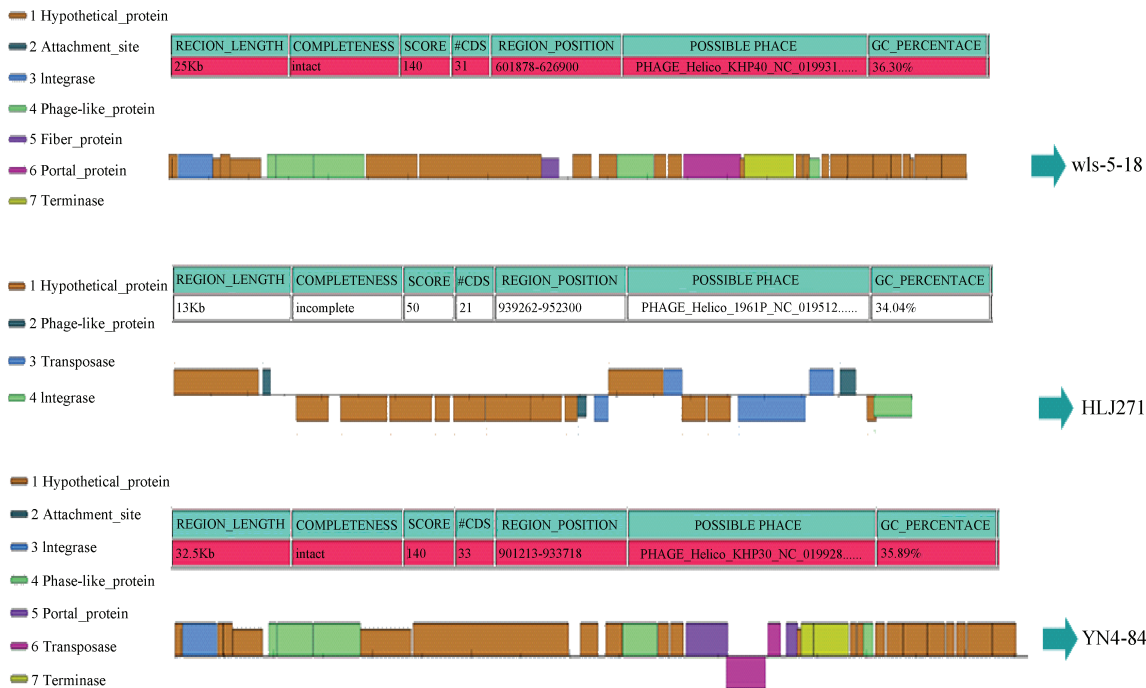
图5 基于10株中国HP核心基因组SNP构建的NJ进化树。HLJ271带有 *holin* 和转座酶基因,但缺乏噬菌体组装所需的必要结构蛋白。

讨论

本研究首次对中国HP的基因组序列特征进行了比较基因组分析,从基因组可塑区(plasticity zone, PZ)的分布来看,中国HP的基因组高变区与国际上其他地区菌株基本一致<sup>[17-20]</sup>。说明TFS4和TFS3这两个DNA转移相关的四型分泌系统在HP基因水平转移及HP在中国不同个体胃部微环境中

的适应性定植和进化过程中发挥重要作用。国际报道HP群体的核心基因数量估算约为1 000个<sup>[13,21]</sup>,本研究中国HP菌株共有1 203个核心基因,主要因为测序菌株数量比较少,随着测序菌株数量的增加,中国HP核心基因也会相应减少。菌株特异基因数量分布较均一,主要编码假想蛋白,功能尚不清楚。中国菌株中cagPAI的高阳性率和完整度及cagA羧基端EPIYA基序的特点均符合典型东亚型菌株特征<sup>[21]</sup>。

本研究在进化分析中从3个不同规模的群体尺度上进行了分析。首先对71株全球HP基因组序列的核心基因组SNP分析显示东亚群菌株均独立成簇(图4A),同时可见东亚亚群簇内菌株仍呈现一定的聚类关系,提示有必要对东亚群菌株单独进行聚类分析。图4B展示了东亚群内部的聚类关系,除2株日本菌株和1株马来西亚菌株外,4株美洲印第安菌株及4株日本冲绳菌株均单独成簇,提示这两个地域的HP群体仍保持较高的独特的遗传特征。据此可以将东亚群菌株再进行细分类。东亚群HP的剩余部分(左上方扇形)包括了韩国、日本、马来西亚4个国家的菌株,从扇形内根部的分支构成来看,该簇菌株仍可进一步分类。中国云南菌株YN1-91、YN4-84与西藏分离株XZ274较近,5株日本菌株(83、F30、F16、F57、35A)与1株韩国菌株(HP51)在同一进化支。4株黑龙江菌株(HLJ)与



注：REGION\_LENGTH:预测前噬菌体基因组长度;COMPLETENESS:前噬菌体完整度;SCORE: PHASE 打分系统得出的分值;CDS:cds数量;REGION\_POSITION:在基因组中的位置;POSSIBLE\_PHAGE:与数据库中比对上的基因组最相近的噬菌体;GC\_PERCENTAGE:GC含量。彩色方块图代表每个前噬菌体的基因组成情况,不同颜色代表的基因类型对应于左侧图示

图6 3株中国HP中预测出的前噬菌体基因组成分分析

1株山东菌株(YTC5)分属同一进化支。而中国浙江分离株 wls-5-18 与1株中国台湾菌株 Hp238 及4株马来西亚华裔菌株位于同一进化支。这些结果提示中国大陆、中国台湾、韩国、日本、马来西亚等东南亚国家和地区菌株遗传背景高度相似,东亚亚群内部的进一步细分可以反映出东南亚地区历史上的人群迁徙特点。对10株中国HP的NJ分析显示,黑龙江与山东菌株、浙江与台湾菌株、云南与西藏菌株彼此更为接近,提示中国HP也具有地域聚集性,这可能与近代国内移民事件有关。为进一步扩大菌株数量分析中国HP群体结构及其与群体历史迁移、分布变化的关联提供初步线索。

自1983年Marshall报道发现HP至今已三十多年,实际上Marshall最初在镜下也发现了类噬菌体样的物质,但没有分离纯化到HP噬菌体,此后二十年里有关HP噬菌体的研究一度停滞,直到2012年以前人们普遍认为HP可能不带有噬菌体。随着高通量基因组测序技术的迅速发展,越来越多的HP基因组序列被测定,HP噬菌体序列被不断发现,由于HP日益严重的耐药性问题,其噬菌体相关研究也成为备受关注的研究热点。目前已从HP分离到的噬菌体并已知其基因组序列的共有4株,其中3株分离自东亚菌株,包括1株中国台湾分离的溶源性噬菌体1961P<sup>[22]</sup>及2株日本分离的溶源性噬菌体KHP30和KHP40<sup>[23-24]</sup>,另1株为欧洲地区分离株phiHP33<sup>[25]</sup>。本研究从中国菌株序列中发现的噬菌体序列所包含的cds均不同程度地与这4株序列相匹配,特别是与东亚地区分离的具有更高的相似性,提示HP噬菌体侵染宿主菌可能也具有地域特异性。在革兰阳性菌和某些革兰阴性菌中噬菌体常可携带毒素基因和耐药基因,改变细菌表型并引起爆发流行。目前在HP这些噬菌体序列中并未发现毒力相关基因,提示噬菌体在与HP共进化的过程中具有不同的作用机制。欧洲地区一个研究团队基于整合酶基因分析推测HP菌株大约10%带有前噬菌体,本研究提示中国菌株及东亚亚群菌株可能带有更高比例的前噬菌体序列。关于HP噬菌体的研究仍有诸多未解之谜,例如HP噬菌体序列是否同样可以用于推算其进入HP种群的时间和迁移规律,以及HP与噬菌体和人类三者之间的相互作用与协同进化机制是怎样的。

HP如何引起胃癌等严重消化道疾病以及胃癌分离菌株有无相关分子标识仍是有待深入研究的热点问题,大量分离自胃癌等不同疾病的菌株基因组序列已经获得,这使得针对HP群体的大规模GWAS

研究成为可能。但HP具有显著的地域多样性,在进行GWAS研究时,需要确定菌株的群体结构归属,应选择遗传背景接近的不同疾病的菌株,以排除地域多样性带来的基因组背景差异。本研究初步对中国现有的HP菌株基因组序列进行了比较基因组分析,确定了中国HP的群体结构特征,并初步分析了中国HP中存在的前噬菌体基因组特征,结果有助于进一步分析中国HP菌株的致病机制及寻找相关分子标识。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection [J]. New Engl J Med, 2002, 347 (15): 1175-1186. DOI: 10.1056/NEJMra020542.
- [2] Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19 (3): 449-490. DOI: 10.1128/CMR.00054-05.
- [3] Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations [J]. Science, 2003, 299 (5612): 1582-1585. DOI: 10.1126/science.1080857.
- [4] Moodley Y, Linz B, Yamaoka Y, et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective [J]. Science, 2009, 323 (5913): 527-530. DOI: 10.1126/science.1166083.
- [5] Yahara K, Furuta Y, Oshima K, et al. Chromosome painting in silico in a bacterial species reveals fine population structure [J]. Mol Biol Evol, 2013, 30 (6): 1454-1464. DOI: 10.1093/molbev/mst055.
- [6] Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman [J]. Science, 2016, 351 (6269): 162-165. DOI: 10.1126/science.aad2545.
- [7] Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* [J]. Nature, 1997, 388 (6642): 539-547. DOI: 10.1038/41483.
- [8] Alm RA, Ling LSL, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* [J]. Nature, 1999, 397 (6715): 176-180. DOI: 10.1038/16495.
- [9] Ahmed N, Loke MF, Kumar N, et al. *Helicobacter pylori* in 2013: multiplying genomes, emerging insights [J]. Helicobacter, 2013, 18 Suppl 1: S1-4. DOI: 10.1111/hel.12069.
- [10] You YH, Liu L, Zhang MJ, et al. Genomic characterization of a *Helicobacter pylori* isolate from a patient with gastric cancer in China [J]. Gut Pathog, 2014, 6 (1): 5. DOI: 10.1186/1757-4749-6-5.
- [11] You YH, Liu L, Zhang MJ, et al. Genome sequences of three *Helicobacter pylori* strains isolated from atrophic gastritis and gastric ulcer patients in China [J]. J Bacteriol, 2012, 194 (22): 6314-6315. DOI: 10.1128/JB.01399-12.
- [12] You YH, He LH, Zhang MJ, et al. Comparative genomics of *Helicobacter pylori* strains of China associated with different clinical outcome [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e38528. DOI: 10.1371/journal.pone.0038528.
- [13] Cao QZ, Didelot X, Wu ZB, et al. Progressive genomic

- convergence of two *Helicobacter pylori* strains during mixed infection of a patient with chronic gastritis[J]. Gut, 2015, 64(4): 554–561. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307345.
- [14] Petkau A, Stuart-Edwards M, Stothard P, et al. Interactive microbial genome visualization with GView[J]. Bioinformatics, 2010, 26(24): 3125–3126. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq588.
- [15] Zhou Y, Liang YJ, Lynch KH, et al. PHAST: a fast phage search tool[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39 Suppl 2: W347–352. DOI: 10.1093/nar/gkr485.
- [16] Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: molecular genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods[J]. Mol Biol Evol, 2011, 28(10): 2731–2739. DOI: 10.1093/molbev/msr121.
- [17] Kersulyte D, Lee W, Subramaniam D, et al. *Helicobacter pylori*'s plasticity zones are novel transposable elements[J]. PLoS One, 2009, 4(9): e6859. DOI: 10.1371/journal.pone.0006859.
- [18] Janssen PJ, Audit B, Ouzounis CA. Strain-specific genes of *Helicobacter pylori*: distribution, function and dynamics[J]. Nucleic Acids Res, 2001, 29(21): 4395–4404. DOI: 10.1093/nar/29.21.4395.
- [19] Kersulyte D, Velapatiño B, Mukhopadhyay AK, et al. Cluster of type IV secretion genes in *Helicobacter pylori*'s plasticity zone[J]. J Bacteriol, 2003, 185(13): 3764–3772. DOI: 10.1128/JB.185.13.3764–3772.2003.
- [20] Fischer W, Windhager L, Rohrer S, et al. Strain-specific genes of *Helicobacter pylori*: genome evolution driven by a novel type IV secretion system and genomic island transfer[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(18): 6089–6101. DOI: 10.1093/nar/gkq378.
- [21] You YH, He LH, Zhang MJ, et al. Comparative genomics of a *Helicobacter pylori* isolate from a Chinese Yunnan Naxi ethnic aborigine suggests high genetic divergence and phage insertion[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120659. DOI: 10.1371/journal.pone.0120659.
- [22] Luo CH, Chiou PY, Yang CY, et al. Genome, integration, and transduction of a novel temperate phage of *Helicobacter pylori*[J]. J Virol, 2012, 86(16): 8781–8792. DOI: 10.1128/JVI.00446-12.
- [23] Uchiyama J, Takeuchi H, Kato S, et al. Characterization of *Helicobacter pylori* bacteriophage KHP30[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(10): 3176–3184. DOI: 10.1128/AEM.03530-12.
- [24] Uchiyama J, Takeuchi H, Kato S, et al. Complete genome sequences of two *Helicobacter pylori* bacteriophages isolated from Japanese patients[J]. J Virol, 2012, 86(20): 11400–11401. DOI: 10.1128/JVI.01767-12.
- [25] Lehours P, Vale FF, Bjursell MK, et al. Genome sequencing reveals a phage in *Helicobacter pylori* [J]. mBio, 2011, 2(6): e00239–11. DOI: 10.1128/mBio.00239-11.

(收稿日期: 2016-05-12)

(本文编辑: 斗智)

## 中华流行病学杂志第七届编辑委员会成员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

|       |         |          |          |          |         |          |
|-------|---------|----------|----------|----------|---------|----------|
| 名誉总编辑 | 郑锡文(北京) |          |          |          |         |          |
| 顾问    | 曲成毅(山西) | 王滨有(黑龙江) | 乌正赉(北京)  | 张孔来(北京)  | 赵仲堂(山东) | 庄辉(北京)   |
| 总编辑   | 李立明(北京) |          |          |          |         |          |
| 副总编辑  | 曹务春(北京) | 冯子健(北京)  | 顾东风(北京)  | 何耀(北京)   | 贺雄(北京)  | 姜庆五(上海)  |
| 编辑委员  | 汪华(江苏)  | 徐建国(北京)  | 詹思延(北京)  |          |         |          |
|       | 毕振强(山东) | 蔡琳(福建)   | 曹广文(上海)  | 曹务春(北京)  | 陈峰(江苏)  | 陈坤(浙江)   |
|       | 陈可欣(天津) | 陈维清(广东)  | 程锦泉(广东)  | 杜建伟(海南)  | 段广才(河南) | 方向华(北京)  |
|       | 冯子健(北京) | 龚向东(江苏)  | 顾东风(北京)  | 郭志荣(江苏)  | 何耀(北京)  | 何剑峰(广东)  |
|       | 贺雄(北京)  | 胡东生(广东)  | 胡国良(江西)  | 胡永华(北京)  | 胡志斌(江苏) | 贾崇奇(山东)  |
|       | 姜宝法(山东) | 姜庆五(上海)  | 阚飏(北京)   | 康德英(四川)  | 李丽(宁夏)  | 李群(北京)   |
|       | 李敬云(北京) | 李俊华(湖南)  | 李立明(北京)  | 廖苏苏(北京)  | 刘静(北京)  | 刘民(北京)   |
|       | 刘殿武(河北) | 刘天锡(宁夏)  | 卢金星(北京)  | 陆林(云南)   | 栾荣生(四川) | 罗会明(北京)  |
|       | 吕繁(北京)  | 吕筠(北京)   | 马文军(广东)  | 孟蕾(甘肃)   | 米杰(北京)  | 潘凯枫(北京)  |
|       | 祁禄(美国)  | 乔友林(北京)  | 邱洪斌(黑龙江) | 仇小强(广西)  | 沈洪兵(江苏) | 施榕(上海)   |
|       | 施小明(北京) | 时景璞(辽宁)  | 苏虹(安徽)   | 谭红专(湖南)  | 唐金陵(香港) | 汪华(江苏)   |
|       | 汪宁(北京)  | 王蓓(江苏)   | 王岚(北京)   | 王鸣(广东)   | 王定明(贵州) | 王建华(天津)  |
|       | 王全意(北京) | 王素萍(山西)  | 吴凡(上海)   | 吴先萍(四川)  | 吴尊友(北京) | 夏洪波(黑龙江) |
|       | 项永兵(上海) | 徐飏(上海)   | 徐爱强(山东)  | 徐建国(北京)  | 许汴利(河南) | 闫永平(陕西)  |
|       | 严延生(福建) | 杨维中(北京)  | 叶冬青(安徽)  | 于普林(北京)  | 于雅琴(吉林) | 余宏杰(北京)  |
|       | 俞敏(浙江)  | 詹思延(北京)  | 张瑜(湖北)   | 张博恒(上海)  | 张建中(北京) | 张顺祥(广东)  |
|       | 张作风(美国) | 赵方辉(北京)  | 赵根明(上海)  | 赵亚双(黑龙江) | 周宝森(辽宁) | 周晓农(上海)  |
|       | 朱谦(河南)  | 庄贵华(陕西)  |          |          |         |          |