

• 论著 •

幽门螺杆菌分型与胃肠疾病类型、感染部位、病理分型及胃功能血清学指标相关性的研究

孔文洁 刘卫东 惠文佳 冯 燕 王 曼 王秋玲 周红润 高 峰

【摘要】 目的 探讨幽门螺杆菌 (*Hp*) 分型与胃肠疾病类型、感染部位、病理分型及胃功能血清学指标的关系。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院就诊, 经胃镜及快速尿素酶检测结果显示为 *Hp* 感染的 200 例患者作为研究对象。采用蛋白质印迹法检测抗 *Hp* 抗体, 根据 *Hp* 免疫分型结果将患者分为 I 型 *Hp* 组和 II 型 *Hp* 组, 采用统计学方法比较两组的胃肠疾病类型、感染部位、病理分型及胃功能血清学指标。**结果** 蛋白质印迹法检测结果显示抗 *Hp* 抗体阳性 196 例, 其中 I 型 *Hp* 感染 145 例, II 型 *Hp* 感染 51 例。I 型 *Hp* 组中慢性浅表性胃炎伴糜烂、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡患者所占比例 (22.8%、22.8%、14.5%、18.6%) 均明显高于 II 型 *Hp* 组 (7.8%、7.8%、3.9%、5.9%), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。I 型 *Hp* 组中胃窦和胃体感染率 (79.3%、77.9%) 明显高于 II 型 *Hp* 组 (54.9%、19.6%), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。I 型 *Hp* 组中重度炎性反应患者所占比例 (55.2%) 明显高于 II 型 *Hp* 组 (19.6%), I 型 *Hp* 组中轻度炎性反应患者所占比例 (13.8%) 明显低于 II 型 *Hp* 组 (49.0%), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。I 型 *Hp* 组中肠上皮化生和上皮内瘤变患者所占比例 (28.3%、24.1%) 均明显高于 II 型 *Hp* 组 (9.8%、7.8%), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。I 型 *Hp* 组的血清胃蛋白酶原 II (PG II) 和胃泌素-17 (G-17) 表达水平均明显高于 II 型 *Hp* 组, 而 I 型 *Hp* 组的 PG I 与 PG II 的比值 (PGR) 明显低于 II 型 *Hp* 组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** I 型 *Hp* 持续感染患者的血清 PG II 和 G-17 表达水平明显升高, 可促进胃黏膜损伤并加重炎性反应, 导致胃黏膜发生萎缩、溃疡、肠上皮化生和上皮内瘤变。

【关键词】 幽门螺杆菌分型; 胃肠疾病类型; 感染部位; 病理分型; 胃功能血清学指标

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 008

Correlation between *Helicobacter pylori* typing and gastrointestinal disease types, infection site, pathological typing, and serum gastric function indexes KONG Wenjie, LIU Weidong, HUI Wenjia, FENG Yan, WANG Man, WANG Qiuling, GAO Feng. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China; ZHOU Hongrun. Department of Pathology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective This paper intends to investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*Hp*) typing and gastrointestinal disease type, infection site, pathological typing, and serological indexes of gastric function. **Methods** Two hundred patients with *Hp* infection were selected as the study

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2019D01C110)

作者单位: 830000 新疆乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科 (孔文洁、刘卫东、惠文佳、冯燕、王曼、王秋玲、高峰)、病理科 (周红润)

通信作者: 高峰, Email: xjgf@sina.com

subjects, who were treated in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2018 to December 2020 and found by gastroscope and rapid urease test. The anti *Hp* antibody was detected by western blotting. The patients were divided into type I *Hp* group and type II *Hp* group according to the *Hp* immune typing results. The types of gastrointestinal diseases, infection site, pathological typing, and gastric function serological indicators of the two groups were compared by statistical methods.

Results Western blotting analysis shows that 196 cases are positive for anti *Hp* antibody, including 145 cases of type I *Hp* infection and 51 cases of type II *Hp* infection. The proportion of patients with chronic superficial gastritis with erosion, chronic atrophic gastritis, gastric ulcer, and duodenal ulcer (22.8%, 22.8%, 14.5%, and 18.6%) in type I *Hp* group is significantly higher than that in type II *Hp* group (7.8%, 7.8%, 3.9%, and 5.9%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). The infection rate of gastric antrum and gastric body in type I *Hp* group (79.3% and 77.9%) is significantly higher than that in type II *Hp* group (54.9% and 19.6%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). The proportion of patients with moderate to severe inflammatory reaction in type I *Hp* group (55.2%) is significantly higher than that in type II *Hp* group (19.6%), and the proportion of patients with moderate to mild inflammatory reaction in type I *Hp* group (13.8%) is significantly lower than that in type II *Hp* group (49.0%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). The proportion of intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia in type I *Hp* group (28.3% and 24.1%) is significantly higher than that in type II *Hp* group (9.8% and 7.8%), and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum pepsinogen II (PG II) and gastrin-17 (G-17) in type I *Hp* group are significantly higher than those in type II *Hp* group, while the ratio of PG I to PG II (PGR) in type I *Hp* group is significantly lower than that in type II *Hp* group, with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum PG II and G-17 in patients with persistent infection of type I *Hp* are significantly increased, which could promote gastric mucosal injury and aggravate inflammatory reaction, and lead to atrophy, ulcer, intestinal metaplasia and epithelial neoplasia of gastric mucosa.

【Key words】 *Helicobacter pylori* typing; Gastrointestinal disease type; Infection site; Pathological typing; Serum indexes of gastric function

幽门螺杆菌 (*Hp*) 是消化道常见致病菌, 主要感染部位为胃及十二指肠球部, *Hp* 感染与多种消化系统疾病如慢性浅表性胃炎伴糜烂、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌有显著相关性, 而根除 *Hp* 后部分消化道疾病可以得到很好的控制^[1-3]。中国的 *Hp* 感染发生率较高, *Hp* 感染在消化性溃疡、胃癌等疾病的发病中起着重要作用。一项大样本队列研究发现, *Hp* 阳性的患者经历了慢性胃炎—萎缩性胃炎—肠上皮化生的过程, 胃癌的发生风险呈阶梯式增高^[4-5]。*Hp* 可分为 I 型 *Hp* 和 II 型 *Hp*。有研究发现不同类型的 *Hp* 感染在萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃癌的进展中起着不同的作用, 其中 I 型 *Hp* 感染在胃肠疾病的发病和进展过程中扮演着重要角色^[6-7]。Xiao 等^[8]的研究也发现, I 型 *Hp* 感染促进了从慢性萎缩性胃炎进展至肠上皮化生和上皮内瘤变的过程。本研究检测了 *Hp* 感染患者的抗 *Hp* 抗体并进行了 *Hp* 免疫分型,

分析了 *Hp* 分型与胃肠疾病类型、感染部位、病理分型及胃功能血清学指标的关系, 为临床医生制定有效的 *Hp* 感染治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院消化内科就诊, 经胃镜及快速尿素酶检测诊断为 *Hp* 感染的 200 例患者作为研究对象。纳入标准: (1) 入组患者均经胃镜及活体组织病理检查, 并且经过 ¹⁴C 呼气试验检测结合 H-E 染色的组织病理学检查, 诊断为 *Hp* 感染; (2) 未接受 *Hp* 根除治疗。排除标准: (1) 患有胃癌、胃部淋巴瘤、胃息肉或既往有胃癌手术史的患者; (2) 患有血液系统疾病、自身免疫病、严重肝肾功能障碍的患者; (3) ¹⁴C 呼气试验结果为阴性的患者; (4) 近 1 个月内使用过抗生素、抗血小板药物、抗凝药物、质子泵抑制剂的患者; (5) 胃镜诊断与病

理诊断不符的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 ^{14}C 呼气试验 患者空腹或饭后 2 h 服用 1 粒 ^{14}C -尿素胶囊并静坐 25 min, 随后向集气瓶中吹气约 3 min, 以液体指示剂颜色变为无色为止。向集气瓶中添加 4.5 mL 闪烁液, 颠倒混匀 3 次, 放入 HUBT-20A2 型 *Hp* 测试仪 (购自山东盈通信息科技有限公司) 中, 检测时间设定为 1 min。*Hp* 检测值 ≥ 100 dpm 判定为 *Hp* 感染阳性, 检测值 < 100 dpm 判定为阴性。

1.2.2 *Hp* 免疫分型测定 抽取患者空腹静脉血 2~3 mL, 采用蛋白质印迹法检测抗 *Hp* 抗体, 试剂盒购自深圳市伯劳特生物制品有限公司。通过印迹膜条与血清抗体的结合、酶联反应、显色反应、终止反应过程, 取出印迹膜条并与标准条带进行对照, 定性判定结果。抗 I 型 *Hp* 抗体阳性的判定: 细胞毒素相关蛋白 (CagA)、空泡毒素 (VacA) 区带中任意 1 种或 2 种出现; 抗 II 型 *Hp* 抗体阳性的判定: 尿素酶 A (UreA) 和 UreB 区带中任意 1 种或 2 种出现, 未见 CagA、VacA 区带; 抗 *Hp* 抗体阴性的判定: 显色区带未见阳性区带。根据 *Hp* 免疫分型结果将患者分为 I 型 *Hp* 组和 II 型 *Hp* 组。

1.2.3 胃功能血清学 4 项指标检测 抽取患者空腹静脉血 2~3 mL, 采用 ELISA 法检测血清胃蛋白酶

原 I (PG I)、PG II、胃泌素 -17 (G-17), 并计算 PG I 与 PG II 的比值 (PGR), 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。采用 χ^2 检验比较不同 *Hp* 分型患者的胃肠疾病类型、感染部位及病理分型情况, 采用 *t* 检验比较两组的胃功能血清学指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入经胃镜及快速尿素酶检测结果显示 *Hp* 感染的 200 例患者, 其中男性 104 例, 女性 96 例, 年龄 21~70 岁, 平均年龄为 (44.3 ± 13.2) 岁, 其中慢性浅表性胃炎 69 例, 慢性浅表性胃炎伴糜烂 37 例, 慢性萎缩性胃炎 37 例, 胃溃疡 23 例, 十二指肠溃疡 34 例。采用蛋白质印迹法进行抗 *Hp* 抗体检测, 并进行 *Hp* 免疫分型, 结果显示 I 型 *Hp* 感染 145 例, II 型 *Hp* 感染 51 例, 抗 *Hp* 抗体阴性 4 例。4 例抗 *Hp* 抗体阴性患者经胃镜和活体组织病理检查证实均为十二指肠溃疡患者。见图 1。

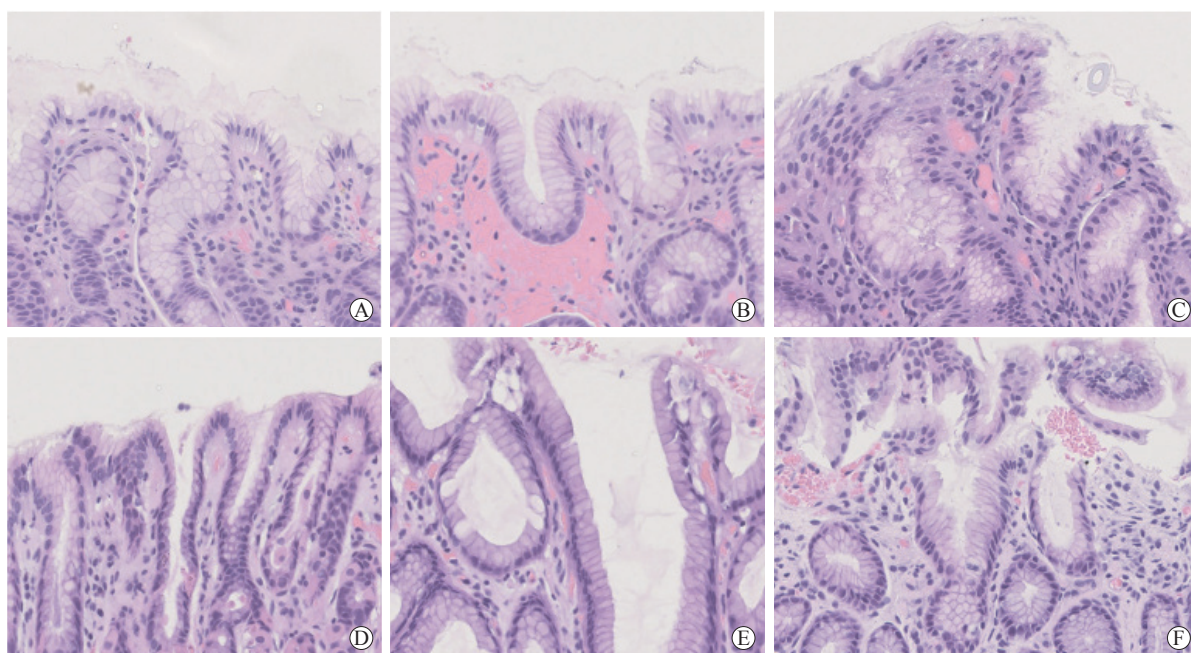


图 1 胃组织中抗 *Hp* 抗体阳性或阴性患者的病理图像 H-E 染色 $\times 40$ A 胃体组织中抗 *Hp* 抗体阳性 B 胃角组织中抗 *Hp* 抗体阳性 C 胃窦组织中抗 *Hp* 抗体阳性 D 胃体组织中抗 *Hp* 抗体阴性 E 胃角组织中抗 *Hp* 抗体阴性 F 胃窦组织中抗 *Hp* 抗体阴性

2.2 不同 *Hp* 分型与胃肠疾病类型的关系

蛋白质印迹法检测结果显示, 200 例 *Hp* 感染患者中, 抗 *Hp* 抗体阳性 196 例, 其中 I 型 *Hp* 感染 145 例(I 型 *Hp* 组), II 型 *Hp* 感染 51 例(II 型 *Hp* 组)。I 型 *Hp* 组与 II 型 *Hp* 组的年龄、性别差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。I 型 *Hp* 组中慢性浅表性

胃炎伴糜烂、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡患者占比 (22.8%、22.8%、14.5%、18.6%) 均显著高于 II 型 *Hp* 组 (7.8%、7.8%、3.9%、5.9%) (P 均 <0.05), 而 I 型 *Hp* 组中慢性浅表性胃炎患者占比 (21.4%) 显著低于 II 型 *Hp* 组 (74.5%, $P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 *Hp* 分型与胃肠疾病类型的关系 / 例 (%)

胃肠疾病类型	I 型 <i>Hp</i> 组 ($n=145$)	II 型 <i>Hp</i> 组 ($n=51$)	χ^2 值	P 值
慢性浅表性胃炎 ($n=69$)	31 (21.4)	38 (74.5)	46.691	0.000
慢性浅表性胃炎伴糜烂 ($n=37$)	33 (22.8)	4 (7.8)	5.481	0.019
慢性萎缩性胃炎 ($n=37$)	33 (22.8)	4 (7.8)	5.481	0.019
胃溃疡 ($n=23$)	21 (14.5)	2 (3.9)	4.063	0.044
十二指肠溃疡 ($n=30$)	27 (18.6)	3 (5.9)	4.723	0.030

2.3 不同 *Hp* 分型与感染部位的关系

不同 *Hp* 分型患者中各部位感染情况相比较, 结果显示 I 型 *Hp* 组中胃窦和胃体感染率 (79.3%、77.9%) 均显著高于 II 型 *Hp* 组 (54.9%、19.6%),

差异均有统计学意义 (P 均 <0.05); 而 I 型 *Hp* 组与 II 型 *Hp* 组的胃角和十二指肠球部感染率 (23.4% 比 15.7%, 34.5% 比 29.4%) 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 2。

表 2 不同 *Hp* 分型与感染部位的关系 / 例 (%)

感染部位	I 型 <i>Hp</i> 组 ($n=145$)	II 型 <i>Hp</i> 组 ($n=51$)	χ^2 值	P 值
胃窦 ($n=143$)	115 (79.3)	28 (54.9)	11.394	0.001
胃体 ($n=123$)	113 (77.9)	10 (19.6)	54.910	0.000
十二指肠球部 ($n=65$)	50 (34.5)	15 (29.4)	0.438	0.508
胃角 ($n=42$)	34 (23.4)	8 (15.7)	1.350	0.245

2.4 不同 *Hp* 分型与病理分型的关系

I 型 *Hp* 组中重度炎性反应患者占比 (55.2%) 显著高于 II 型 *Hp* 组 (19.6%), I 型 *Hp* 组中轻度炎性反应患者占比 (13.8%) 显著低于 II 型 *Hp* 组 (49.0%), 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05), I

型 *Hp* 组与 II 型 *Hp* 组中中度炎性反应患者占比 (31.0% 比 31.4%) 的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。I 型 *Hp* 组中肠上皮化生和上皮内瘤变患者占比 (28.3%、24.1%) 均显著高于 II 型 *Hp* 组 (9.8%、7.8%), 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 3。

表 3 不同 *Hp* 分型与病理分型的关系 / 例 (%)

病理分型	I 型 <i>Hp</i> 组 ($n=145$)	II 型 <i>Hp</i> 组 ($n=51$)	χ^2 值	P 值
炎症反应程度 ($n=196$)				
轻度 ($n=45$)	20 (13.8)	25 (49.0)	24.469	0.000
中度 ($n=61$)	45 (31.0)	16 (31.4)	0.002	0.964
重度 ($n=90$)	80 (55.2)	10 (19.6)	19.217	0.000
肠上皮化生 ($n=46$)	41 (28.3)	5 (9.8)	7.168	0.007
上皮内瘤变 ($n=39$)	35 (24.1)	4 (7.8)	6.285	0.012

2.5 I 型 *Hp* 组与 II 型 *Hp* 组的胃功能血清学指标比较

I 型 *Hp* 组与 II 型 *Hp* 组的胃功能血清学指标相比较, 结果显示 I 型 *Hp* 组的血清 PG II 和 G-17

表达水平均显著高于 II 型 *Hp* 组, 而 I 型 *Hp* 组的 PGR 显著低于 II 型 *Hp* 组, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。两组的血清 PG I 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 不同 *Hp* 分型患者的胃功能血清学指标比较

项目	I 型 <i>Hp</i> 组 (n=145)	II 型 <i>Hp</i> 组 (n=51)	t 值	P 值
PG I / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	100.6 \pm 15.7	96.4 \pm 16.8	1.185	0.142
PG II / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	8.8 \pm 1.7	5.3 \pm 2.2	4.978	0.000
PGR	12.1 \pm 5.5	16.9 \pm 3.8	3.962	0.000
G-17 / $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	9.7 \pm 2.3	6.2 \pm 2.1	5.867	0.000

3 讨论

目前,学术界普遍认为 *Hp* 感染会造成患者胃黏膜损伤和活性炎症反应,*Hp* 产生的各种毒力因子和炎症因子共同作用于胃黏膜,造成胃黏膜发生不同程度的损伤。*Hp* 不易根除,*Hp* 持续感染可导致胃黏膜发生萎缩、溃疡、肠上皮化生及上皮内瘤变。上皮内瘤变是公认的癌前病变,高级别上皮内瘤变比低级别上皮内瘤变更易发展为胃癌^[9]。因此,*Hp* 感染被认为是胃癌的重要致病因素^[10]。文献报道 *Hp* 感染者中约有 4% 发生胃癌^[11],这表明 *Hp* 感染者的胃癌发生风险较健康人群明显增高。*Hp* 包括两种免疫分型,I 型 *Hp* 产生细胞毒素(CagA 和 VacA),II 型 *Hp* 不产生细胞毒素。本研究结果显示,I 型 *Hp* 组中慢性浅表性胃炎伴糜烂、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡患者占比均显著高于 II 型 *Hp* 组,而 I 型 *Hp* 组中慢性浅表性胃炎患者占比显著低于 II 型 *Hp* 组 (P 均 <0.05)。慢性浅表性胃炎的病情相对较轻,慢性浅表性胃炎伴糜烂和慢性萎缩性胃炎可由慢性浅表性胃炎发展而来,由此推测 *Hp* 感染可以加重胃黏膜的炎症反应程度,并有导致胃黏膜萎缩甚至癌变的可能,这一结果与既往研究结论相符^[12]。此外,在本研究纳入的抗 *Hp* 抗体阳性的 196 例患者中,有 145 例患者为 I 型 *Hp* 感染,I 型 *Hp* 感染率为 74.0%,较既往研究报道的 I 型 *Hp* 感染率低,这可能与本文纳入的疾病种类有关。由于肿瘤的发病机制较为复杂,故本研究排除了胃癌、胃部淋巴瘤、胃息肉等疾病,而这几种疾病患者的 I 型 *Hp* 感染率可能较高。

本研究对不同 *Hp* 分型感染患者的病理分型情况进行分析,结果显示 I 型 *Hp* 组中重度炎症反应患者占比显著高于 II 型 *Hp* 组,I 型 *Hp* 组中轻度炎症反应患者占比显著低于 II 型 *Hp* 组 (P 均 <0.05),这表明随着炎症反应程度的加重,患者的 I 型 *Hp* 感染率呈升高趋势,而 II 型 *Hp* 感染率呈降低趋势。此外,本研究还发现,I 型 *Hp* 组中肠上皮化生和上皮内瘤变患者占比均显著高于 II 型 *Hp* 组 (P 均 <0.05)。该结果与朱明飞等^[13]的

研究结果相符,推测其原因为:I 型 *Hp* 持续感染产生的 CagA 蛋白能够破坏胃黏膜,引起广泛的组织炎症反应,并可使炎症反应加重,促使胃黏膜发生萎缩、溃疡、肠上皮化生及上皮内瘤变,导致患者病情进展;VacA 主要通过改变质膜通透性导致黏膜细胞空泡形成,使胃黏膜发生损伤。因此,相较于 II 型 *Hp* 菌株,I 型 *Hp* 菌株的毒力更强,能明显加重胃黏膜损伤和炎症反应^[14]。

此外,本研究还发现,不同 *Hp* 分型感染患者的血清 PG II、G-17 表达水平及 PGR 也存在差异,I 型 *Hp* 感染患者的血清 PG II 和 G-17 表达水平均显著高于 II 型 *Hp* 感染患者,而 PGR 显著低于 II 型 *Hp* 感染患者 (P 均 <0.05)。该研究结果提示,I 型 *Hp* 感染能显著升高血清 PG II 和 G-17 表达水平,并使 PGR 显著降低,推测可能的机制为:血清 PG II 和 G-17 可以作为胃黏膜病变的可靠指标,I 型 *Hp* 的定植、侵袭能力和毒力较强,其产生的 CagA 和 VacA 广泛作用于胃窦和胃体部位,并通过特定的炎症反应机制使 PG II 和 G-17 的表达水平升高,加速胃黏膜病变的进展;而 II 型 *Hp* 主要分布于胃窦部位,其在胃体、胃角等部位分布较少,对上述胃功能相关因子分泌的影响较小^[15-16]。

综上所述,本研究结果表明,I 型 *Hp* 的定植、侵袭能力和毒力较强,其持续感染可明显升高血清 PG II 和 G-17 表达水平,使胃黏膜发生损伤和炎症反应加重,加速胃黏膜病变的进展,并导致胃黏膜萎缩,诱发溃疡、肠上皮化生和上皮内瘤变。本研究存在一定的局限性:仅对纳入患者的患病结局与 *Hp* 分型的关系进行了分析,未对纳入患者的长期病情变化进行随访,如患者由慢性浅表性胃炎进展为慢性萎缩性胃炎,或由中度炎症反应进展至重度炎症反应的时候,其 *Hp* 分型的情况如何?这将在今后的研究中进行探讨。

参 考 文 献

- 王云溪,王玉静,歧红阳,等. 消化内科患者幽门螺杆菌感染现状分析及其与胃肠疾病相关性探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,

- 27(7): 1535-1538.
- 2 Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(11): 922-927.
- 3 Pohl D, Keller PM, Bordier V, et al. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(32): 4629-4660.
- 4 李雨濛, 马军, 段芳龄. ACG 临床指南: 幽门螺杆菌感染的治疗[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 601-624.
- 5 成虹. 幽门螺杆菌感染检测中应注意的问题[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(3): 150-152.
- 6 Miftahussurur M, Doohan D, Syam AF, et al. The validation of the *Helicobacter pylori* CagA typing by immunohistochemistry: nationwide application in Indonesia[J]. Acta Histochem, 2020, 122(6): 151594.
- 7 何媛, 林泳, 聂玉强, 等. 消化性溃疡出血严重程度与幽门螺杆菌分型的相关性[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 735-740.
- 8 Xiao D, Zhang H, He L, et al. High natural variability bacteria identification and typing: *Helicobacter pylori* analysis based on peptide mass fingerprinting[J]. J Proteomics, 2014, 98: 112-122.
- 9 Ozbey G, Dogan Y, Demiroren K, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates[J]. Braz J Microbiol, 2015, 46(2): 505-511.
- 10 董欣红, 胡伏莲, 高文, 等. 免疫印迹法检测幽门螺杆菌分型的多中心研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 265-269.
- 11 范菽卫, 邵丽佳, 方莉萍. 幽门螺杆菌分型检测在胃肠疾病中的临床意义[J]. 浙江实用医学, 2017, 22(4): 259-260.
- 12 Bayati S, Alebouyeh M, Amirmozafari N, et al. Histological changes in refractory *Helicobacter pylori* infection and its relationship with increased levels of resistance to antibiotics and therapeutic regimens: one-year follow-up[J]. APMIS, 2020, 128(1): 25-34.
- 13 朱明飞, 赵丽娟, 王立军. 幽门螺杆菌分型检测及其与幽门螺杆菌根除率的关系研究[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(9): 606-610.
- 14 van Vliet AH, Kusters JG. Use of alignment-free phylogenetics for rapid genome sequence-based typing of *Helicobacter pylori* virulence markers and antibiotic susceptibility[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2877-2888.
- 15 Su H, Tissera K, Jang S, et al. Evolutionary mechanism leading to the multi-cagA genotype in *Helicobacter pylori*[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11203.
- 16 卢静, 郭延军. 幽门螺杆菌 CagA 基因与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 24-27.
- (收稿日期: 2022-03-04)
- (本文编辑: 林磊)

(上接第 288 页)

- 22 García-Rayado G, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(4): 403-409.
- 23 Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 102-112.
- 24 Hassanzadeh P, Arbabi E, Rostami F. Coating of ferulic acid-loaded silk fibroin nanoparticles with neutrophil membranes: A promising strategy against the acute pancreatitis[J]. Life Sci, 2021, 270: 119128.
- 25 Zhou X, Cao X, Tu H, et al. Inflammation-targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane-coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis[J]. Mol Pharm, 2019, 16(3): 1397-1405.
- 26 Taguchi K, Nagao S, Maeda H, et al. Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1266-1274.
- 27 Yao Q, Kou L, Tu Y, et al. MMP-responsive 'smart' drug delivery and tumor targeting[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(8): 766-781.
- 28 Kou L, Sun R, Xiao S, et al. Ambidextrous approach to disrupt redox balance in tumor cells with increased ROS production and decreased GSH synthesis for cancer therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(30): 26722-26730.
- 29 Rochette L, Cottin Y, Zeller M, et al. Carbon monoxide: mechanisms of action and potential clinical implications[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(2): 133-152.
- 30 Buehler PW, D'Agnillo F, Schaer DJ. Hemoglobin-based oxygen carriers: From mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(10): 447-457.
- 31 Yao Q, Jiang X, Zhai YY, et al. Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis[J]. J Control Release, 2020, 322: 312-325.
- 32 Tian B, Liu R, Chen S, et al. Mannose-coated gadolinium liposomes for improved magnetic resonance imaging in acute pancreatitis[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 1127-1141.
- 33 Dang SC, Zeng YH, Wang PJ, et al. Clodronate-superparamagnetic iron oxide-containing liposomes attenuate renal injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(6): 556-565.
- 34 Zhang HW, Wang LQ, Xiang QF, et al. Specific lipase-responsive polymer-coated gadolinium nanoparticles for MR imaging of early acute pancreatitis[J]. Biomaterials, 2014, 35(1): 356-367.
- 35 Attia MS, Al-Radadi NS. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 86: 413-419.
- (收稿日期: 2021-11-15)
- (本文编辑: 严靖)