

耐药幽门螺杆菌感染的慢性糜烂性胃炎 中医证型与毒力因子相关性

李彤¹, 王再见², 李会霞², 李敏², 张强³, 雷雪², 张洪薇², 高玉璇²

(1.北京中医药大学, 北京 100020; 2.北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 3.北京市大兴区中西医结合医院, 北京 102600)

[摘要] 目的:探讨耐药幽门螺杆菌(Hp)感染所致慢性糜烂性胃炎(CEG)患者中医证型特点,并分析各中医证型的临床特点及与细胞毒素相关基因A(CagA)和空泡毒素A(VacA)的相关性。方法:选取559例耐药Hp感染所致CEG患者为研究对象,分为肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、胃阴不足证和胃络瘀阻证5种中医证型,收集患者的年龄、性别、胃镜下表现及CagA抗体、VacA抗体检测结果等信息,分析耐药Hp感染所致CEG中医证型的临床特点,以及中医证型与CagA抗体、VacA抗体的相关性。结果:耐药Hp感染所致CEG患者中医证型分布频率从高到低依次为脾胃湿热证(46.15%)>胃络瘀阻证(25.22%)>肝胃不和证(13.24%)>胃阴不足证(11.27%)>脾胃虚寒证(4.11%),差异有统计学意义($P<0.05$)。不同中医证型耐药Hp感染的CEG患者性别、年龄和胃镜下表现比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CagA抗体和VacA抗体表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关性分析结果显示,肝胃不和证、脾胃虚寒证与CagA抗体阳性呈负相关($P<0.05$);脾胃湿热证与VacA抗体阳性呈正相关($P<0.05$)。结论:耐药Hp感染所致CEG患者中医证型以脾胃湿热证为主,脾胃虚寒证偏少,CagA抗体和VacA抗体的表达能够为耐药Hp感染所致CEG的中医辨证分型提供一定的客观依据。

[关键词] 幽门螺杆菌;慢性糜烂性胃炎;中医证型;细胞毒素相关基因A;空泡毒素A;胃痛

[中图分类号] R256.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2023)09-0949-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.09.009

Correlation Between Traditional Chinese Medicine Syndrome Types and Virulence Factors in Chronic Erosive Gastritis Infected with Drug-Resistant Helicobacter Pylori

LI Tong¹, WANG Zaijian², LI Huixia², LI Min², ZHANG Qiang³, LEI Xue², ZHANG Hongwei², GAO Yuxuan²

(1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020, China; 2.The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3.Beijing Daxing District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 102600, China)

[收稿日期] 2023-03-14

[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2019YFC1710403)

[作者简介] 李彤(1997—),女,河北邢台人,2020 年硕士研究生,研究方向:中医药治疗慢性胃炎的研究。电话:17749810823;邮箱:714277407@qq.com。

[通信作者] 李会霞(1980—),女,河北邢台人,医学硕士,副主任医师,主要从事中医药治疗慢性胃炎的研究。电话:18612606011;邮箱:lihuixiadeemail@163.com。

Abstract Objective: To explore the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation and typing in patients with chronic erosive gastritis (CEG) infected with drug-resistant

Helicobacter pylori(Hp),and analyze the clinical characteristics of TCM syndrome types and their correlation with cytotoxin-related gene A(CagA) and vacuolar toxin A(VacA). **Methods:** A total of 559 patients with CEG infected with drug-resistant Hp were selected as the research subjects,who were divided into 5 TCM syndrome types,namely disharmony between liver and stomach,dampness-heat in the spleen and stomach, deficiency and cold of spleen and stomach,deficiency of stomach yin,and stagnation of gastric collaterals. The age,gender,gastroscopic manifestations and detection results of CagA and VacA of the patients were collected,the clinical characteristics of TCM syndrome type of CEG caused by drug-resistant Hp infection, and the correlation between TCM syndrome type and CagA antibody and VacA antibody were analyzed. **Results:** The distribution frequency of TCM syndrome types in patients with CEG caused by drug-resistant Hp infection was from high to low:46.15% of dampness-heat in the spleen and stomach syndrome > 25.22% of stagnation of gastric collaterals syndrome > 13.24% of disharmony between liver and stomach syndrome > 11.27% of deficiency of stomach yin syndrome > 4.11% of deficiency and cold of spleen and stomach syndrome. The difference was statistically significant($P<0.05$). There was no significant difference in gender,age and gastroscopic manifestations of CEG patients with different TCM syndrome types of drug-resistant Hp infection($P>0.05$),while the expression of CagA antibody and VacA antibody was significantly different($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that disharmony between liver and stomach syndrome and deficiency and cold of spleen and stomach syndrome were negatively correlated with CagA antibody($P<0.05$). Dampness-heat in the spleen and stomach syndrome was positively correlated with positive VacA antibody($P<0.05$). **Conclusions:** Dampness-heat in the spleen and stomach syndrome is the main type of TCM syndrome in patients with CEG caused by drug-resistant Hp infection,and deficiency and cold of spleen and stomach syndrome is the minor type. The expression of CagA antibody and VacA antibody can provide objective basis for TCM syndrome differentiation and classification of CEG caused by drug-resistant Hp infection.

Keywords Helicobacter pylori;chronic erosive gastritis;traditional Chinese medicine syndrome type;Cytotoxin-related gene A;Cavitation toxin A;stomachache

慢性糜烂性胃炎(CEG)即慢性浅表性胃炎伴糜烂、慢性非萎缩性胃炎伴糜烂,主要表现为上腹部疼痛,伴或不伴有胃胀、反酸及嗝气等症状,胃镜下表现为胃黏膜红肿糜烂,虽深度未达到肌层,但病因复杂,病程较长,如若得不到及时有效治疗可发展为慢性萎缩性胃炎,甚至存在癌变的风险^[1]。众多研究指出幽门螺杆菌(Hp)感染与CEG有较强的相关性^[2]。Hp通过表达细胞毒素相关基因A(CagA)和释放空泡毒素A(VacA)导致胃黏膜损伤^[3-4]。随着Hp耐药菌株不断增加,部分患者行Hp四联疗法后治疗失败,胃黏膜糜烂程度依旧得不到缓解^[5-6],因此临床上对Hp菌株抗体分型的检测逐渐增加,以帮助分析患者发生CEG的原因^[7-8]。

临床研究表明中医药对CEG患者具有黏膜修

复作用^[9],同时可提高Hp的根除率、减少患者服用抗生素产生的不良反应^[10],因此中医药对于根除疗法治疗失败的Hp感染所致CEG具有很大优势,但目前有关此病的相关研究较少。笔者对559例Hp感染的CEG患者临床资料进行分析,研究根除疗法治疗失败的Hp感染所致CEG患者的中医证型特点及与相关毒力因子的相关性,寻求中医证型的微观辨证指标,提高辨证的准确性以及客观性,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2020年9月至2022年9月就诊于北京中医药大学第三附属医院脾胃科门诊和病房的559例耐药Hp感染的CEG患者,其中男310例(55.46%),女249例(44.54%),年龄19~70岁,平均(45.96±

12.33)岁。本研究经北京中医药大学第三附属医院医学伦理委员会审批(审批号:ECBZRSL-ZYDSY 2020-05)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

①CEG诊断标准参考中华医学会消化病学分会发布的《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[11]和中华医学会发布的《慢性胃炎基层诊疗指南(2019年)》^[12]制定,经胃镜及病理检查确诊为CEG;②Hp感染诊断标准参照2021年世界胃肠病学组织(WGO)更新的《世界胃肠病学组织全球指南:幽门螺杆菌》^[13]制定。患者行¹³C-尿素呼气试验,检查结果为阳性;③耐药诊断标准参照《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[14]制定。经验性铋剂四联方案服药14d,停药1个月后复查¹³C-尿素呼气试验,复查结果仍为阳性者提示治疗失败,为耐药Hp感染的CEG。

1.2.2 中医辨证标准

中医证型参考《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[11]和中国中医药研究促进会消化整合医学分会《成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020,北京)》^[15]中关于慢性胃炎中医证型诊断的描述,并结合高级职称中医师的临床经验,分为肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、胃阴不足证、胃络瘀阻证5种证型。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合上述西医诊断标准确诊为耐药Hp感染的CEG;②年龄为18~70岁;③所需中医四诊资料、胃镜资料、Hp抗体分型检测结果完整;④患者听力、沟通能力正常,可配合研究人员工作,均签署知情同意书。

排除标准:①合并其他消化系统疾病者;②合并心、肝、肾功能障碍者;③合并全身感染性疾病者;④有精神、智力障碍,不能完整配合诊断者。

2 方法

2.1 临床资料收集及证型诊断

制定临床信息收集表并记录患者的年龄、性别、症状、体征、舌苔、脉象、胃镜报告和Hp毒株相关毒力因子检测结果,胃镜下表现参考《中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)》^[11]将CEG胃镜下表现分为平坦型和隆起型;中医证型由两位高级职称中医师根据患者症状、体征、舌苔、脉象并结合上述中医辨

证标准进行评定。若意见存在分歧,则请第三位高级职称中医师仲裁决定,如3位主任医师对同一患者辨证均不一致,则剔除。

2.2 Hp相关毒力因子检测

所有患者的血清标本保存于2~8℃条件下,并于24h内检测。操作过程严格按照Hp抗体分型检测试剂盒(深圳伯劳特生物制品有限公司,批号:202211061)检验方法进行检验。如果有相应抗体在患者血清中被检测到,就会在抗原相应位置出现显色区带,观察阳性显色区带与对应的标准带位置即可判断显色区带是何种抗体。结果判读:CagA显色区带为116KD;VacA显色区带为95KD、91KD;抗体阴性不出现带型,抗体阳性提示患者曾感染过Hp致病毒株或现在体内有Hp致病毒株,抗体阴性提示患者未曾感染Hp,既往Hp已被治愈或所感染Hp毒株未表达CagA和VacA。

2.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 25.0软件进行数据处理,计量资料经正态性检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 t 检验,计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用Spearman相关系数法观察中医证型与Hp相关毒力因子表达的相关性。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 耐药Hp感染的CEG患者中医证型特点

耐药Hp感染的CEG患者中医证型分布频率从高到低依次为脾胃湿热证(46.15%)>胃络瘀阻证(25.22%)>肝胃不和证(13.24%)>胃阴不足证(11.27%)>脾胃虚寒证(4.11%),不同中医证型的分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 耐药Hp感染的CEG患者不同中医证型临床特征

在559例耐药Hp感染的CEG患者中,CagA抗体表达阳性的患者为484例(86.58%),VacA抗体表达阳性的患者为493例(88.19%)。不同中医证型耐药Hp感染的CEG患者性别、年龄和胃镜下表现比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CagA抗体和VacA抗体表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在耐药Hp感染的CEG患者中,不同中医证型CagA抗体表达阳性患者占比从高到底分别为胃络瘀阻证(90.07%)>胃阴不足证(88.89%)>脾胃湿热证

(88.76%) > 肝胃不和证 (75.68%) > 脾胃虚寒证 (69.57%); 不同中医证型 VacA 抗体表达阳性患者占比从高到底分别为脾胃湿热证 (93.80%) > 胃阴不足证 (87.30%) > 胃络瘀阻证 (85.82%) > 肝胃不和证 (79.73%) > 脾胃虚寒证 (69.57%)。见表 1。

3.3 耐药 Hp 感染的 CEG 患者中医证型与 CagA 抗体阳性的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示,脾胃湿热证、胃阴不足证与胃络瘀阻证同 CagA 阳性无相关性 ($P > 0.05$),肝胃不和证、脾胃虚寒证与 CagA 阳性呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.4 耐药 Hp 感染的 CEG 患者中医证型与 VacA 抗体阳性的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示,肝胃不和证、脾胃虚寒证、胃阴不足证、胃络瘀阻证与 VacA 阳性无相关性 ($P > 0.05$),脾胃湿热证与 VacA 阳性呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

4 讨论

中医学将耐药 Hp 感染的 CEG 归于胃脘痛、胃痞、吐酸等疾病的范畴, Hp 属中医病因中外邪的范畴,已被证实为 CEG 的独立危险因素,耐药 Hp 菌株的出现也是 CEG 迁延不愈的重要原因, 本研究将耐药 Hp 感染的 CEG 患者的中医证型与 Hp 相关毒力因子的表达进行相关性分析,以寻找不同中医证型背后的客观物质基础,旨在揭示耐药 Hp 感染的 CEG 不同中医证型的特点,为中医辨证提供客观依据。

本研究结果显示,不同中医证型的耐药 Hp 感染所致 CEG 患者年龄、性别和胃镜下表现比较,差异无统计学意义,原因可能是因为样本量较少或研究对象均在北京地区,具有一定的局限性。本研究观察到不同证型耐药 Hp 感染所致 CEG 患者以中年人居多,既往相关研究亦表明胃黏膜的变化与年龄有关^[16-17],分析其原因可能是中年人生活及工作压力较大,饮食不规律,且发生交叉感染的风险高。

表 1 耐药 Hp 感染的 CEG 患者不同中医证型临床特征

一般资料	肝胃不和证	脾胃湿热证	脾胃虚寒证	胃阴不足证	胃络瘀阻证	χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	44.45 ± 11.23	45.76 ± 12.47	43.57 ± 12.34	46.40 ± 13.36	47.30 ± 11.90	3.843	0.428
性别/例							
男	42	146	15	32	75	1.919	0.751
女	32	112	8	31	66		
胃镜下表现/例							
平坦型	59	179	17	39	93	5.652	0.227
隆起型	15	79	6	24	48		
CagA 抗体表达/例							
阳性	56	229	16	56	127	16.130	0.003
阴性	18	29	7	7	14		
VacA 抗体表达/例							
阳性	59	242	16	55	121	9.801	0.044
阴性	15	16	7	8	20		

注:Hp 为幽门螺杆菌;CEG 为慢性糜烂性胃炎;CagA 为细胞毒素相关基因 A;VacA 为空泡毒素 A。

表 2 耐药 Hp 感染的 CEG 患者中医证型与 CagA 抗体阳性的相关性

中医证型	例数	相关系数	P 值
肝胃不和证	56	-0.122	0.004
脾胃湿热证	229	0.059	0.163
脾胃虚寒证	16	-0.103	0.014
胃阴不足证	56	0.024	0.569
胃络瘀阻证	127	0.059	0.161

注:Hp 为幽门螺杆菌;CEG 为慢性糜烂性胃炎;CagA 为细胞毒素相关基因 A。

表 3 耐药 Hp 感染的 CEG 患者中医证型与 VacA 抗体阳性的相关性

中医证型	例数	相关系数	P 值
肝胃不和证	59	-0.031	0.461
脾胃湿热证	242	0.131	0.002
脾胃虚寒证	16	-0.023	0.585
胃阴不足证	55	-0.055	0.193
胃络瘀阻证	121	-0.076	0.072

注:Hp 为幽门螺杆菌;CEG 为慢性糜烂性胃炎;VacA 为空泡毒素 A。

耐药 Hp 感染所致 CEG 为一种病变在胃黏膜局部的疾病,中医辨证可从邪盛与正虚两方面考虑,邪盛包括饮食不洁、情志失调,感染外邪等,单一或相兼致病,产生郁、湿、热、瘀等病理因素,从而长期刺激胃黏膜;正虚包括胃黏膜防御修复能力下降,可因先天不足、年老虚损、劳倦损伤等呈现出虚证为基础的证候。本研究将耐药 Hp 感染所致 CEG 分为 5 种中医证型,其中以脾胃湿热证最为多见,这也与既往文献所报道的证型分布基本一致^[18]。分析其原因可能是脾胃燥湿相济,相反相成,现代人多嗜食肥甘厚味,脾胃本就受损,当 Hp 侵袭人体,损伤正气,脾气不升则脾存湿,胃气不降则胃生热,从而湿热内蕴。《医述·杂证汇参》中言:“湿热生虫,譬之沟渠污浊,积久不流,则诸虫生于其中”,湿热内蕴同时给 Hp 制造了有利条件,利于其在胃部定植且更难治愈,从而发生耐药。有研究提示 Hp 发展入侵后的生存与环境因素密切相关^[4],另外本研究可观察到胃络瘀阻证患者例数仅次于脾胃湿热证,原因可能是 Hp 外邪侵犯,患者气血化源不足,运化无力,导致瘀血病理产物内生。本研究提示在耐药 Hp 感染所致 CEG 中,脾胃虚寒证患者较少,马黎娟等^[19]研究提示脾胃虚寒证多在病程>10 年的患者中常见,而本研究患者集中于中年人,病程较短,可能大部分患者尚未损伤脾阳而由实转虚。

Hp 有多种细菌属,可通过检测血清中抗体进行分型,多项研究提示 Hp 对胃黏膜的影响主要来自 CagA 和/或 VacA 阳性的菌株,释放 CagA 和/或 VacA 的菌株与 CEG 发病密切相关^[20-22]。Hp 的致病性也取决于 Hp 的毒力因子,特定毒力因子的表达促进了宿主和细菌之间的相互作用,表达不同毒力因子的 Hp 在致病结果方面也存在差异^[4,23]。大约 70% 的 Hp 菌株表达高分子量蛋白 CagA,其通过诱导细胞过度增殖导致肿瘤前和肿瘤病变^[24]。本研究观察的 559 例耐药 Hp 感染所致 CEG 患者中,CagA 阳性率为 86.58%,相关性分析表明在耐药 Hp 感染所致 CEG 患者中,肝胃不和证和脾胃虚寒证与 CagA 阳性具有负相关性,提示此类患者胃黏膜糜烂可能由其他原因引起,如国内一些研究提出饮食或使用非甾体抗炎药等原因也会引起胃黏膜糜烂^[25],CagA 作为胃癌患者胃黏膜中最常见的毒力因子,是耐药 Hp 感染所致 CEG 患者的危险因素^[4,26],因此考虑肝胃

不和证和脾胃虚寒证患者危险因素较低,为既病防变提供客观基础。

VacA 可以诱导膜通道孔的形成,线粒体细胞色素 C 消耗,随后细胞凋亡,细胞膜受体附着导致炎症反应,从而引起胃黏膜糜烂。本研究中,VacA 抗体表达为阳性的患者为 88.19%,不同中医证型耐药 Hp 感染所致 CEG 患者 VacA 抗体表达比较,差异有统计学意义;其中脾胃湿热证比例最高,与既往研究结果一致^[27-28]。相关性分析结果表明,脾胃湿热证和 VacA 抗体的表达具有正相关性,分析其原因可能是 VacA 除了导致炎症反应外,还可促进 Hp 感染的持续性,增加细菌对抗生素的耐药性^[29],Hp 感染是脾胃湿热证耐药 Hp 感染 CEG 发病的外在因素,而 VacA 在细胞内的表达则是从内部促进 Hp 致病,导致胃黏膜持续的炎症状态,从而引起糜烂灶的出现,VacA 的表达可能是脾胃湿热证的生物学实质之一,是参与脾胃湿热证耐药 Hp 感染 CEG 发病的重要因素。耐药 Hp 感染所致 CEG 患者 VacA 抗体阳性和脾胃湿热证的关系可为微观辨证提供客观基础,临床中 VacA 抗体阳性患者可以考虑从清热利湿方面治疗。

综上所述,本项研究分析了耐药 Hp 感染所致 CEG 患者中医证型的分布规律,并将宏观辨证和微观指标结合,初步探讨了其中医证型与毒力因子的关系,对耐药 Hp 感染所致 CEG 的发病机制和微观辨证研究起到了一定的启示作用,在今后的研究中还需要扩大样本量以及联系多地区同时进行分析,将耐药 Hp 感染所致 CEG 中医辨证分型与客观指标相结合,为耐药 Hp 感染所致 CEG 的中西医结合治疗提供新的诊疗思路。

[参考文献]

- [1] 邵晓红. 幽门螺杆菌感染与慢性胃炎患者胃黏膜病理变化的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(17): 1416-1418.
- [2] 郑昱,谢建群,李萍,等. 慢性糜烂性胃炎中医辨证与幽门螺杆菌感染相关性分析[J]. 中华中医药学刊,2007, 25(6):1210-1211.
- [3] 王娟娥,叶路亮,陈心怡,等. 基于胃微生态探讨胃癌前病变的中医药防治机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2023, 25(8):72-76.
- [4] SHARNDAMA H C, MBA I E. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis

- mechanisms[J]. *Braz J Microbiol*,2022,53(1):33-50.
- [5] SUZUKI S,KUSANO C,HORII T,et al. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future[J]. *Digestion*,2022,103(1):62-68.
- [6] NESTEGARD O,MOAYERI B,HALVORSEN F A,et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics before and after treatment;incidence of eradication failure[J]. *PLoS One*,2022,17(4):e0265322.
- [7] ZHANG C,ZHOU W Y,WANG J,et al. Investigation of the quantitative detection of serum *Helicobacter pylori* antibody in clinical laboratories in China[J]. *J Clin Lab Anal*,2022,36(1):e24069.
- [8] YU J H,ZHAO Y,WANG X F,et al. Evaluation of anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies for the detection of *Helicobacter pylori* infection in different populations[J]. *Diagnostics(Basel)*,2022,12(5):1214.
- [9] CHEN H F,GONG Y,HUANG Z J,et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Qirui Weishu capsule in treating chronic non-atrophic gastritis;a multicentre, double-blind, randomized controlled clinical trial[J]. *J Ethnopharmacol*,2022,294:115341.
- [10] 陈署洪,吕冠华. 中西医治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J]. *中外医学研究*,2023,21(5):175-180.
- [11] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. *胃肠病学*,2017,22(11):670-687.
- [12] 中华医学会. 《慢性胃炎基层诊疗指南(2019年)》发布[J]. *中华医学信息导报*,2020,35(18):16.
- [13] 钟子劭,徐包慧,陆红,等. 世界胃肠病学组织全球指南:幽门螺杆菌[J]. *胃肠病学*,2021,26(9):540-553.
- [14] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*,2017,56(7):532-545.
- [15] 张学智,魏玮,蓝宇. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020,北京)[J]. *中医杂志*,2020,61(22):2016-2024.
- [16] KWON S K,PARK J C,KIM K H,et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice[J]. *Gut*,2022,71(7):1266-1276.
- [17] CHITAPANARUX T,JESADAPORN P,CHITAPANARUX N,et al. Chronic gastritis according to age and *Helicobacter pylori* in Thailand:histopathological patterns[J]. *Scand J Gastroenterol*,2021,56(3):228-233.
- [18] 张冠成,金小晶. 幽门螺杆菌感染相关性胃病的中医研究进展[J]. *山东中医杂志*,2013,32(4):293-295.
- [19] 马黎娟,孟祥,张娜娜,等. 不同中医证型慢性胃炎患者幽门螺杆菌感染情况调查分析[J]. *世界中西医结合杂志*,2022,17(10):2062-2066.
- [20] BUCCI P,BARBAGLIA Y,TEDESCHI F,et al. *Helicobacter pylori* infection;a balance between bacteria and host[J]. *Rev Argent Microbiol*,2023,55(1):60-67.
- [21] 刘丹丹,辛毅. 幽门螺旋杆菌中 CagA、VacA 毒素与糜烂性胃炎的关系及其临床应用价值[J]. *国际检验医学杂志*,2022,43(5):564-567.
- [22] IMOTO I,OKA S,KATSURAHARA M,et al. *Helicobacter pylori* infection;is there circulating vacuolating cytotoxin A or cytotoxin-associated gene A protein?[J]. *Gut Pathog*,2022,14(1):43.
- [23] PALAMIDES P,JOLAIYA T,IDOWU A,et al. *Helicobacter pylori* patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):11409.
- [24] TEGTMEYER N,NEDDERMANN M,ASCHE C I,et al. Subversion of host kinases;a key network in cellular signaling hijacked by *Helicobacter pylori* CagA[J]. *Mol Microbiol*,2017,105(3):358-372.
- [25] 杨莹韵,李渊,张海芳,等. 北京地区慢性糜烂性胃炎伴糜烂患者 227 例的病因和治疗现状[J]. *中华消化杂志*,2021,41(Z1):27-32.
- [26] YUAN L,ZHAO J B,ZHOU Y L,et al. Type I and type II *Helicobacter pylori* infection status and their impact on gastrin and pepsinogen level in a gastric cancer prevalent area[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(25):3673-3685.
- [27] 刘芳芳. 幽门螺旋杆菌抗体谱表达在慢性胃炎中医证型中的分布特点研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.
- [28] SHEIKH A F,YADYAD M J,GOODARZI H,et al. CagA and VacA allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders[J]. *Microb Pathog*,2018,122:144-150.
- [29] ANSARI S,YAMAOKA Y. Role of vacuolating cytotoxin A in *Helicobacter pylori* infection and its impact on gastric pathogenesis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2020,18(10):987-996.