

· 论 著 ·

阿克苏地区幽门螺杆菌 CagA、VacA 基因分型与胃溃疡及胃癌的关系*

郭新文, 马文颖, 王 隽, 古丽米热·艾海提, 朱国林, 陈长凯

新疆维吾尔自治区阿克苏地区第一人民医院消化内科, 新疆阿克苏 842008

摘要:目的 探讨阿克苏地区幽门螺杆菌细胞毒素相关基因 A(CagA)、空泡细胞毒素 A(VacA)基因分型与胃溃疡及胃癌的关系。方法 选取 2020 年 6 月至 2021 年 8 月在该院接受胃镜检查的 276 例患者为研究对象,其中 90 例胃溃疡(胃溃疡组)、86 例胃癌(胃癌组)、100 例胃组织正常(正常对照组),胃溃疡组与胃癌组幽门螺杆菌检测阳性。设计引物进行各组胃组织幽门螺杆菌 CagA、VacA PCR 扩增及基因型判定,通过计算比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)评估幽门螺杆菌 CagA、VacA 多态性与胃溃疡、胃癌的关系,采用多因素 Logistic 回归分析探讨 CagA、VacA 多态性位点的基因型与胃癌的关系,采用 χ^2 检验分析幽门螺杆菌 CagA、VacA 多态性与胃癌患者临床病理特征的关系。提取胃癌组织进行原代培养,PCR 检测 VacA 处理后自噬相关基因 SIRT1、FOXO1、P62 mRNA 的表达情况,探讨 VacA 是否经由 SIRT1、FOXO1 通路促进胃癌细胞的自噬。结果 胃癌组 CagA AA 基因型频率高于胃溃疡组、正常对照组,GG 基因型频率低于胃溃疡组和正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃溃疡组 CagA AA 基因型频率高于正常对照组,GG 基因型频率低于正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CagA AA 基因型携带者胃溃疡($OR = 10.40, 95\% CI: 5.89 \sim 14.70, P < 0.05$)、胃癌($OR = 10.60, 95\% CI: 4.69 \sim 21.26, P < 0.05$)的发病风险增加。胃癌组 VacA s1m1 基因型频率高于胃溃疡组与正常对照组($P < 0.05$),VacA s2m2 基因型频率低于胃溃疡组与正常对照组($P < 0.05$);胃溃疡组 VacA s1m1 基因型频率高于正常对照组,VacA s2m2 基因型频率低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);VacA s1m1 基因型携带者胃溃疡($OR = 11.27, 95\% CI: 5.25 \sim 13.22, P < 0.05$)、胃癌($OR = 9.26, 95\% CI: 4.19 \sim 15.66, P < 0.05$)的发病风险增加。多因素 Logistic 回归分析显示:CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型是胃癌发生的危险因素($P < 0.05$)。CagA、VacA 基因分型在不同性别、年龄胃癌患者中差异均无统计学意义($P > 0.05$),但肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期 III ~ IV 期、病理级别高级别患者的 CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型比例分别高于肿瘤最大径 < 2 cm、TNM 分期 I ~ II 期、病理级别低级别的患者($P < 0.05$)。VacA 组 SIRT1、FOXO1 mRNA 的相对表达水平均较对照组显著升高($P < 0.05$),但 P62 mRNA 的相对表达水平较对照组显著降低($P < 0.05$)。结论 CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型能增加胃溃疡、胃癌易感性。CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型是胃癌发生的危险因素。VacA 可能通过 SIRT1/FOXO1 信号轴诱导胃癌细胞自噬,这是幽门螺杆菌在胃上皮细胞内存活的自我保护机制。

关键词: 幽门螺杆菌; 细胞毒素相关基因 A; 空泡细胞毒素 A; 胃溃疡; 胃癌; 阿克苏地区

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.017

中图法分类号: R573.1; R735.2

文章编号: 1673-4130(2022)24-3022-06

文献标志码: A

Relationship between Helicobacter pylori CagA and VacA genotyping with gastric ulcer and gastric cancer in Aksu area*

GUO Xinwen, MA Wenying, WANG Jun, Gulimire Aihaiti, ZHU Guolin, CHEN Changkai

Department of Gastroenterology, Aksu Prefecture First People's Hospital, Aksu, Xinjiang 842008, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between Helicobacter pylori cytotoxin associated gene A (CagA) and vacuolar cytotoxin A (VacA) genotyping with gastric ulcer and gastric cancer in Aksu area. **Methods** A total of 276 patients with gastroscopic examination in this hospital from June 2020 to August 2021 were selected as the research subjects, including 90 cases of gastric ulcer (gastric ulcer group), 86 cases of gastric cancer (stomach cancer group) and 100 cases of normality (normal control group). The ulcer group and gastric cancer group were positive for Helicobacter pylori. The primers were designed for PCR amplification and genotype determination of Helicobacter pylori CagA and VacA in gastric tissues of each group. The

* 基金项目: 2019 年度阿克苏地区人才项目扶持基金(2021-第 13 号)。

作者简介: 郭新文, 男, 主任医师, 主要从事肝病和功能性胃肠病方面的研究。

odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated to evaluate the relationship between Helicobacter pylori CagA, VacA polymorphism with gastric ulcer and gastric cancer. The multivariate logistic regression analysis was used to explore the relationship between the genotype of CagA and VacA polymorphism loci with gastric cancer, and the χ^2 test was used to analyze the relationship between Helicobacter pylori CagA and VacA polymorphism with clinicopathological feature in the patients with gastric cancer. The gastric cancer tissues were extracted for conducting the primary culture, and the expression levels of autophagy related genes SIRT1, FOXO1 and P62 mRNA after VacA treatment were detected by PCR to explore whether VacA promoting autophagy of gastric cancer cells through SIRT1 and FOXO1 pathways. **Results** The frequency of CagA AA genotype in the gastric cancer group was higher than that in the gastric ulcer group and normal control group, and the frequency of GG genotype was lower than that in the gastric ulcer group and normal control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The frequency of CagA AA genotype in the gastric ulcer group was higher than that of the normal control group, and the frequency of the GG genotype was lower than that of the normal control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The onset risks of gastric ulcer (OR = 10.40, 95% CI: 5.89–14.70, $P < 0.05$) and gastric cancer (OR = 10.60, 95% CI: 4.69–21.26, $P < 0.05$) in the carriers with CagA AA genotype were increased. The frequency of s1m1 genotype of VacA gene in the gastric cancer group was higher than that in the gastric ulcer group and normal control group ($P < 0.05$), and the frequency of s2m2 genotype of VacA gene was lower than that in the gastric ulcer group and normal control group ($P < 0.05$); the frequency of s1m1 genotype of VacA gene in the gastric ulcer group was higher than that of the normal control group, and the frequency of s2m2 genotype of VacA gene was lower than that of the normal control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the onset risk of gastric ulcer (OR = 11.27, 95% CI: 5.25–13.22, $P < 0.05$) and gastric cancer (OR = 9.26, 95% CI: 4.19–15.66, $P < 0.05$) in the carriers of VacA s1m1 were increased. The multivariate Logistic regression analysis showed that AA genotype of CagA gene and s1m1 genotype of VacA gene were the risk factors for gastric cancer occurrence ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in CagA and VacA genotyping among the gastric cancer patients with different sexes and ages ($P > 0.05$), but the proportions of CagA AA genotype and VacA s1m1 genotype in the patients with tumor diameter ≥ 2 cm, TNM stage III–IV and high pathological grade were higher than those in the patients with tumor diameter < 2 cm, TNM stage I–II and low pathological grade. The relative expression level of SIRT1 and FOXO1 mRNA in VacA group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), but the relative expression level of P62 mRNA in VacA group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The AA genotype in CagA gene and s1m1 genotype in VacA gene could increase the susceptibility of gastric ulcer and gastric cancer. The AA genotype in CagA gene and s1m1 genotype in VacA gene are the risk factors affecting gastric cancer occurrence. VacA may induce autophagy in gastric cancer cells through the SIRT1/FOXO1 signaling axis, which could be a self-protective mechanism for the survival of Helicobacter pylori in gastric epithelial cells.

Key words: Helicobacter pylori; cytotoxin associated gene A; vacuolar cytotoxin A; gastric ulcer; gastric cancer; Aksu prefecture

幽门螺杆菌是胃溃疡疾病的病原体, 可导致胃癌的发展^[1]。遗传多样性可能在幽门螺杆菌的基因型变异中发挥重要作用, 使其毒性更强, 致病性多样^[2]。幽门螺杆菌携带不同的毒力因子, 如脲酶、鞭毛、空泡细胞毒素 A (VacA) 和细胞毒素相关基因 A (CagA), 它们在侵袭、定植和细胞增殖中起重要作用^[3]。CagA 和 VacA 基因的高遗传变异与幽门螺杆菌感染严重程度有关^[4]。VacA 基因编码的 VacA 毒素可诱导胞质空泡, 增加通透性, 从而导致胃上皮细胞损伤^[5]。VacA 基因在信号 (s) 和中间 (m) 区域表现出显著的

等位基因变异。s 区由两种主要亚型 (s1 和 s2) 组成, s1 区还有另外 3 种亚型 (s1a, s1b 和 s1c), 而 m 区有 m1 和 m2 亚型。s 和 m 区域影响 VacA 基因的空泡形成活性。VacA 区域的不同基因型组合导致不同的致病性水平, 比如 s1am1 和 s1bm1 产生大量毒素, 被认为与 s1m2 相比毒性要强, 产生中度空泡毒素^[6]。而 s2m1 和 s2m2 由于不能形成液泡, 因此被认为毒性较小。s1am1 和 s1bm1 亚型常见于急性胃炎、消化性溃疡和胃癌患者中, 而 s2m1 和 s2m2 亚型见于胃溃疡患者中^[7]。CagA 是一种细胞毒素相关蛋白, 与

反向引物、1.5 mmol/L MgCl₂、1.5 UPCR 混合物中的 Taq 聚合酶(日本 Takara 公司)、2.5 μL PCR 缓冲液和 200 μmol/L dNTP 的反应体系中,总体积为 25 μL。在以下条件下进行 PCR 扩增:95 °C 初始变性 3 min,然后 95 °C 30 s 变性 30 个循环,退火 30 s,72 °C 聚合 30 s,最后在 72 °C 下聚合 5 min(Bio Rad Thermocycler)。分析 VacA 组和对照组胃癌组织原代细胞中 SIRT1、FOXO1、P62 mRNA 的表达差异。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 软件进行数据处理。计数资料以例数和百分率表示,比较采用 χ^2 检验;通过计算比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)来评估幽门螺杆菌 CagA、VacA 多态性与胃溃疡、胃癌的关联性;采用多因素 Logistic 回归分析多态性位点的基因型与胃癌的关系;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 CagA 基因型比较 胃癌组 CagA AA 基因型频率高于胃溃疡组、正常对照组,CagA GG 基因型频率低于胃溃疡组、正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃溃疡组 CagA AA 基因型频率高于正常对照组,CagA GG 基因型频率低于正常对照组,其基因型频率分布比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。CagA AA 基因型携带者胃溃疡($OR = 10.40, 95\%CI: 5.89 \sim 14.70, P < 0.05$)、胃癌($OR = 10.60, 95\%CI: 4.69 \sim 21.26, P < 0.05$)的发病风险增加。

表 1 各组 CagA 基因型比较[n(%)]

组别	n	AA	AG	GG
正常对照组	100	25(25.0)	15(15.0)	60(60.0)
胃溃疡组	90	32(35.6)	28(31.1)	30(33.3)
胃癌组	86	58(67.5)	8(9.3)	20(23.2)
χ^2			142.369	
<i>P</i>			<0.001	

2.2 各组 VacA 基因型比较 胃癌组 VacA s1m1 基因型频率高于胃溃疡组、正常对照组,VacA s2m2 基

因型频率低于胃溃疡组、正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃溃疡组 VacA s1m1 基因型频率高于正常对照组,VacA s2m2 基因型频率低于正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。VacA s1m1 基因型携带者胃溃疡($OR = 11.27, 95\%CI: 5.25 \sim 13.22, P < 0.05$)、胃癌($OR = 9.26, 95\%CI: 4.19 \sim 15.66, P < 0.05$)的发病风险增加。

2.3 CagA、VacA 基因分型与胃癌发生风险的 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示:CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型是胃癌发生的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

2.4 CagA、VacA 基因分型与胃癌临床病理特征的关系 从表 4 可见,CagA、VacA 基因分型在不同性别、年龄的胃癌患者中差异无统计学意义($P > 0.05$),但肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期 III ~ IV 期、病理级别高级别患者的 CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型比例分别高于肿瘤最大径 < 2 cm、TNM 分期 I ~ II 期、病理级别低级别的患者($P < 0.05$)。

表 2 各组 VacA 基因型比较[n(%)]

组别	n	s1m1	s1m2	s2m2
正常对照组	100	20(20.0)	12(12.0)	68(68.0)
胃溃疡组	90	35(38.9)	22(24.3)	43(47.8)
胃癌组	86	60(69.8)	10(11.6)	16(18.6)
χ^2			169.963	
<i>P</i>			<0.001	

表 3 CagA、VacA 基因分型与胃癌发生风险的 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
CagA AA	0.829	0.298	19.658	<0.001	2.39(1.18~3.89)
CagA AG	0.634	0.435	1.998	0.697	1.89(0.80~4.42)
CagA GG	0.725	0.382	1.265	0.647	2.06(0.98~4.37)
VacA s1m1	1.358	0.516	16.665	<0.001	2.56(1.48~7.54)
VacA s1m2	0.741	0.461	1.202	0.489	2.10(0.85~5.18)
VacA s2m2	0.604	0.459	1.269	0.369	1.83(0.74~4.50)

表 4 CagA、VacA 基因分型与胃癌临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	CagA 基因分型			VacA 基因分型		
		AA	AG+GG	χ^2/P	s1m1	s1m2+s2m2	χ^2/P
性别				1.387/0.256			0.256/0.365
男	44	30(68.2)	14(31.8)		30(68.1)	14(31.9)	
女	42	28(66.7)	14(33.3)		30(71.4)	12(28.6)	
年龄				1.854/0.635			1.021/0.219
<50 岁	39	26(66.7)	13(33.3)		28(71.8)	11(28.2)	
≥ 50 岁	47	32(68.0)	15(32.0)		32(68.0)	15(32.0)	

续表 4 CagA、VacA 基因分型与胃癌临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	CagA 基因分型			VacA 基因分型		
		AA	AG+GG	χ^2/P	s1m1	s1m2+s2m2	χ^2/P
肿瘤最大径				36.325/<0.001			15.659/<0.001
<2 cm	38	18(47.3)	20(52.7)		18(47.3)	20(52.7)	
≥2 cm	48	40(83.3)	8(16.7)		42(87.5)	6(12.5)	
TNM 分期				25.654/<0.001			35.654/<0.001
I~II	38	16(42.1)	22(57.9)		20(52.6)	18(47.4)	
III~IV	48	42(87.5)	6(12.5)		40(83.3)	8(16.7)	
病理级别				19.548/<0.001			26.654/<0.001
低	36	14(38.9)	22(61.1)		16(44.4)	20(55.6)	
高	50	44(88.0)	6(12.0)		44(88.0)	6(16.0)	

2.5 VacA 对 SIRT1、FOXO1、P62 mRNA 的表达的影响 试验结果显示, VacA 组 SIRT1、FOXO1 mRNA 的相对表达水平较对照组显著升高($P<0.05$), 但 P62 mRNA 的相对表达水平较对照组显著降低($P<0.05$), 见表 5。

表 5 VacA 对 SIRT1、FOXO1、P62 mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	SIRT1 mRNA	FOXO1 mRNA	P62 mRNA
对照组	0.20±0.01	0.48±0.02	0.71±0.03
VacA 组	0.81±0.02	0.92±0.04	0.28±0.02
t	47.250	17.041	20.657
P	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

幽门螺杆菌感染具有流行病学多样性, 在不同的地理位置表现出不同的流行程度。尽管有关幽门螺杆菌 VacA 和 CagA 毒力基因型多态性的研究较多, 但是目前关于我国阿克苏地区幽门螺杆菌 VacA 和 CagA 基因型频率的相关信息很少。在本研究中确定了胃溃疡和胃癌患者胃组织标本中的 CagA、VacA 基因分型。

幽门螺杆菌 CagA 诱导病理改变, 与胃炎、胃溃疡和胃癌的发展密切相关。幽门螺杆菌 CagA AA 阳性菌株毒性更强, 在胃炎和胃癌中引起更高水平的胃黏膜炎症。在本研究中, 胃癌组 CagA AA 基因型频率高于胃溃疡组、正常对照组, CagA GG 基因型频率低于胃溃疡组、正常对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 胃溃疡组 CagA AA 基因型频率高于正常对照组, CagA GG 基因型频率低于正常对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); CagA AA 基因型频率能增加胃溃疡、胃癌易感性($OR=10.40、10.60$)。本研究结果显示阿克苏地区患者中 CagA GG 基因型的患病率较低。幽门螺杆菌 CagA AA 基因型在上海的流行率高达 93.2%^[10]。据报道, 我国周边国家的 CagA AA 基因型胃病患者率也很高, 如: 印度的 CagA

AA 基因型胃病患者率高达 96.2%^[11], 日本 52% 的幽门螺杆菌菌株携带 CagA AA 基因型, 胃癌 CagA AA 基因型阳性率为 80%, 十二指肠溃疡 CagA AA 基因阳性率为 63%^[12]。本研究同时也发现, CagA AA 基因型是胃癌发生的危险因素($P<0.05$)。

VacA 基因型的遗传变异与幽门螺杆菌的毒力状态直接相关^[13]。在本研究中, 主要发现了 VacA 基因的 s1m1、s1m2、s2m2 亚型, 而未检测出 VacA 基因的 s1b 和 s1c 亚型。本研究结果显示, 阿克苏地区幽门螺杆菌的 VacA 各基因亚型分布频率与其他报告数据的频率相当。流行病学研究报道, s1m1、s1m2、s2m2 基因型是中国更普遍的 VacA 基因亚型, 而 VacA s1a 和 VacA m1 是印度的主要 VacA 基因亚型^[14]。在另一项研究中, 在香港 VacA 阳性的幽门螺杆菌感染患者中未检测到 s1b 亚型, 而在 67% 的人群中发现了 s1m1 亚型^[15]。同样, 本研究也观察到胃癌组 VacA s1m1 基因型频率高于胃溃疡组、正常对照组, VacA s2m2 基因型频率低于胃溃疡组、正常对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 胃溃疡组 VacA s1m1 基因型频率高于正常对照组, VacA s2m2 基因型频率低于正常对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。先前的研究报道了巴基斯坦成人消化不良患者中 VacA s1m1 基因型频率为 59.6%, 在印度人群中 VacA s1m1 基因型也是优势基因型^[16]。VacA s1m1 基因型与高毒素活性显著相关, 并与疾病的临床结果相关^[17]。在对 CagA、VacA 基因型的详细分析中, 本研究发现, 肿瘤最大径≥2 cm、TNM 分期 III~IV 期、病理级别高级别患者的 CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型比例分别高于肿瘤最大径<2 cm、TNM 分期 I~II 期、病理级别低级别的患者($P<0.05$)。此外, 在我国东北地区 VacA s1m1 基因型的胃炎患者存在多种流行病学特征, 带有 VacA s1m1 基因型的幽门螺杆菌株与增加的毒力能力及更高的胃上皮损伤和溃疡有关^[18]。本研究结果显示, 用添加幽门螺杆菌 VacA 培养基培养的细胞中, SIRT1、FOXO1 mRNA

的相对表达水平显著升高,但 P62 mRNA 的相对表达水平显著降低,提示 VacA 可通过诱导 SIRT1/FOXO1 信号轴导致胃癌细胞自噬从而抑制了细胞增殖。有研究表明 SIRT1 可以与 FOXO1 结合并使其脱乙酰基,导致 FOXO1 活化和核易位,在特定情况下,增强 FOXO1 转录活性可以促进自噬。FOXO1 的脱乙酰化还可以促进 FOXO1 与自噬相关蛋白 7 (ATG7)之间的相互作用,同时增强线粒体自噬受体 (BNIP3)的表达。

综上所述,CagA AA 基因型频率、VacA s1m1 基因型频率能增加胃溃疡、胃癌易感性。CagA AA 基因型、VacA s1m1 基因型是胃癌发生的危险因素。VacA 能增加 SIRT1 和 FOXO1 mRNA 的表达但抑制 P62 mRNA 的表达,提示 VacA 可能通过 SIRT1/FOXO1 信号轴诱导胃癌细胞自噬,是幽门螺杆菌在胃上皮细胞内存活的自我保护机制。对自噬的深入研究将为预防胃癌的发生、发展提供新的思路,同时希望在将来可以通过精准地调节自噬来更有效地治疗胃癌。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ A M, URREA D A, PRADA C F. Helicobacter pylori virulence factors: relationship between genetic variability and phylogeographic origin[J]. Peer J, 2021,9:e12272.
- [2] CHAUHAN N, TAY A C, MARSHALL B J, et al. Helicobacter pylori VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: an overview[J]. Helicobacter, 2019,24(1):e12544.
- [3] BAKHTI S Z, LATIFI-NAVID S, ZAHRI S. Unique constellations of five polymorphic sites of Helicobacter pylori vacA and cagA status associated with risk of gastric cancer[J]. Infect Genet Evol, 2020,79:104167.
- [4] MASHAK Z, JAFARIASKARI S, ALAVI I, et al. Phenotypic and genotypic assessment of antibiotic resistance and genotyping of vacA, cagA, iceA, oipA, cagE, and babA2 alleles of Helicobacter pylori bacteria isolated from raw meat[J]. Infect Drug Resist, 2020,13:257-272.
- [5] CAPURRO M I, GREENFIELD K, PRASHAR A, et al. VacA generates a protective intracellular reservoir for Helicobacter pylori that is eliminated by activation of the lysosomal calcium channel TRPML1[J]. Nat Microbiol, 2019,4(8):1411-1423.
- [6] ABDULLAH M, GREENFIELD L K, BRONTE-TINK EW D, et al. VacA promotes CagA accumulation in gastric epithelial cells during Helicobacter pylori infection[J]. Sci Rep, 2019,9(1):38.
- [7] TAKAHASHI-KANEMITSU A, KNIGHT C T, HATAKEYAMA M. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis[J]. Cell Mol Immunol, 2020,17(1):50-63.
- [8] ANSARI S, YAMAOKA Y. Helicobacter pylori virulence factor cytotoxin-associated Gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(19):7430.
- [9] KNORR J, RICCI V, HATAKEYAMA M, et al. Classification of Helicobacter pylori virulence factors: Is CagA a toxin or not? [J]. Trends Microbiol, 2019,27(9):731-738.
- [10] MILLER A K, TAVERA G, DOMINGUEZ R L, et al. Ornithine Decarboxylase (ODC1) gene variant (rs2302615) is associated with gastric cancer independently of Helicobacter pylori CagA serostatus[J]. Oncogene, 2021,40(40):5963-5969.
- [11] MASHAK Z, JAFARIASKARI S, ALAVI I, et al. Phenotypic and genotypic assessment of antibiotic resistance and genotyping of vacA, cagA, iceA, oipA, cagE, and babA2 alleles of Helicobacter pylori bacteria isolated from raw meat[J]. Infect Drug Resist, 2020,13:257-272.
- [12] RODRÍGUEZ GÓMEZ E R, OTERO REGINO W, MONTERREY P A, et al. CagA gene EPIYA motif genetic characterization from colombian Helicobacter pylori isolates: standardization of a molecular test for rapid clinical laboratory detection [J]. PLoS One, 2020,15(1):e0227275.
- [13] 薄威,王旭光,李佳琦,等.胃癌中幽门螺杆菌 vacA 基因型的分布及其与 NF- κ B 表达的关系[J].实用医学杂志, 2021,37(6):782-786.
- [14] XU S, WU X, ZHANG X, et al. CagA orchestrates eEF1A1 and PKC δ to induce interleukin-6 expression in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells[J]. Gut Pathog, 2020,12:31.
- [15] KHALEDI M, BAGHERI N, VALIDI M, et al. Determination of CagA EPIYA motif in Helicobacter pylori strains isolated from patients with digestive disorder[J]. Heliyon, 2020,6(9):e04971.
- [16] FUJI I Y, MURATA-KAMIYA N, HATAKEYAMA M. Helicobacter pylori CagA oncoprotein interacts with SHIP2 to increase its delivery into gastric epithelial cells [J]. Cancer Sci, 2020,111(5):1596-1606.
- [17] FLORES-TREVIÑO C E, URRUTIA-BACA V H, GÓMEZ-FLORES R, et al. Molecular detection of Helicobacter pylori based on the presence of cagA and VacA virulence genes in dental plaque from patients with periodontitis[J]. J Dent Sci, 2019,14(2):163-170.
- [18] SHARAFUTDINOV I, KNORR J, SOLTAN ESMAEILI D, et al. Cortactin promotes effective AGS cell scattering by Helicobacter pylori CagA, but not cellular vacuolization and apoptosis induced by the vacuolating cytotoxin VacA[J]. Pathogens, 2022,11(1):3.