

IL-10 启动子区基因多态性与神经梅毒的相关性研究

罗 涟 郭莉丽 李 昆 周佳君

摘要 **目的** 研究白细胞介素-10(IL-10)基因启动子区的多态性与神经梅毒发病风险的相关性。**方法** 随机选择2013年4月~2016年8月期间笔者医院收治的150例梅毒患者作为研究组,其中包括48例神经梅毒患者和102例非神经梅毒患者,另招募同期在笔者医院门诊处的健康体检者150例作为对照组。采用Sanger测序法检测IL-10基因启动子中-592和-1082位点的SNP基因型,并分析-592和-1082位点的基因型与IL-10水平和神经梅毒发病风险之间的相关性。**结果** 神经梅毒患者的CSF中IL-10水平明显比非神经梅毒患者高(7.94pg/ml vs 0.71pg/ml),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者与对照组IL-10启动子区-592位点各基因型各等位基因频率和-1082位点的G、A等位基因频率以及单倍体G/C和A/A频率之间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。神经梅毒组患者IL-10启动子区-592位点的CC基因型频率和-1082位点的GG基因型频率明显比非神经梅毒组患者高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。-1082位点GG基因型携带者患有神经梅毒的风险明显高于其他基因型携带者(OR = 10.21, 95% CI: 1.94 ~ 53.04, $P = 0.001$)。非神经梅毒组的患者中1082位点AA基因型频率明显高于梅毒患者组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。-592位点CC基因型的携带者患神经梅毒的风险明显高于其他基因型携带者(OR = 7.65, 95% CI: 1.38 ~ 42.55, $P = 0.004$)。-1082/-592 G/C单倍体具有很高的神经梅毒患病风险(OR = 45.14, 95% CI: 2.34 ~ 421.15, $P = 0.000$)。-1082位点GG基因型的患者的CSF中IL-10水平明显比A等位基因携带者高,差异有统计学意义(8.15pg/ml vs 0.81pg/ml, $P = 0.000$)。-592位点CC基因型、CA基因型和AA基因型患者CSF中的IL-10水平之间的差异无统计学意义(1.24pg/ml, 1.00pg/ml和0.82pg/ml, $P > 0.05$)。**结论** IL-10基因启动子区的多态性与神经梅毒发病风险相关,携带-592C和-1082G等位基因的患神经梅毒的风险更高,脑脊液中IL-10水平也更高。

关键词 白细胞介素-10 单核苷酸多态性 神经梅毒 梅毒

中图分类号 R759.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.032

Association between Interleukin-10 Promoter Region Gene Polymorphism with Neurosyphilis. Luo Lian, Guo Lili, Li Kun, et al. Department of Neurology, Hangzhou Xixi Hospital, Zhejiang 310023, China

Abstract Objective To study the correlation between the polymorphism of interleukin-10 (IL-10) gene promoter region and the risk of neurosyphilis. **Methods** A total of 150 syphilis patients were enrolled in our hospital from April 2013 to August 2016 as the study group, including 48 neurosyphilis patients and 102 non-neurosyphilis patients. Another 150 health subjects were recruited as control group. SNP genotypes of -592 and -1082 loci in IL-10 gene promoter were detected by Sanger sequencing and the correlation between genotype at -592 and -1082 loci with IL-10 level and the risk of neurosyphilis were analyzed. **Results** The level of IL-10 in CSF of neurosyphilis patients was significantly higher than that in non-neurosyphilis patients (7.94pg/ml vs 0.71pg/ml), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The differences of allele frequencies of each genotype in IL-10 promoter region -592 locus, the G and A allele frequencies and the haploid G/C and A/A gene frequencies between the study group and the control were statistically significant ($P < 0.05$). The frequency of CC genotype in IL-10 promoter region -592 locus and the frequency of GG genotype in the IL-10 promoter -1082 site of neurosyphilis group were significantly higher than those in the non-hypertensive group ($P < 0.05$). The risk of neurosyphilis was significantly higher in -1082 locus GG genotype carriers than in other genotype carriers (OR = 10.21, 95% CI: 1.94 - 53.04, $P = 0.001$). The frequencies of AA genotype in 1082 locus in neurosyphilis patients were significantly higher than those in syphilis group ($P < 0.05$). The risk of neurosyphilis was significantly higher in carriers of CC genotype at -592 locus than in other genotype carriers (OR = 7.65, 95% CI: 1.38 - 42.55, $P = 0.004$). -1082/-592 G/C haplotypes had a high risk of neurosyphilis (OR = 45.14, 95% CI: 2.34 - 421.15, $P = 0.000$). The level of IL-10 in the CSF of GG genotype in -1082 locus was significantly higher than that of an allele carrier (8.15pg/ml vs 0.81pg/ml, $P = 0.000$). There was no significant difference in IL-10 levels between CC

基金项目:浙江省杭州市卫生科技计划项目(2017A45)

作者单位:310023 杭州市西溪医院神经内科

通讯作者:周佳君,电子邮箱:tgetgrvtrvh@qq.com

genotype, CA genotype, and AA genotype in CSF (1.24pg/ml, 1.00pg/ml and 0.82pg/ml, $P > 0.05$). **Conclusion** The polymorphism of IL-10 gene promoter region is associated with the risk of neurosyphilis, -592C and -1082G allele carriers have a higher risk of developing neurosyphilis and higher levels of IL-10 in cerebrospinal fluid.

Key words Interleukin-10; Single nucleotide polymorphisms; Neurosyphilis; Syphilis

梅毒螺旋体是引起梅毒的病原菌,在早期感染期间可以传播到脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和脑膜中。研究显示,多数患者体内的梅毒螺旋体可以自发地从CSF中清除^[1]。然而,有一些患者的清除效果不佳,并且可进一步进展,如神经梅毒。细胞免疫是宿主防御寄生虫感染的主要手段之一,在神经梅毒非人类模型中,由非炎性细胞因子激活的巨噬细胞可从中枢神经系统中清除梅毒螺旋体^[2]。此外,最近已经发现分泌IL-17A和IFN- γ 的细胞参与神经梅毒患者的炎性免疫反应。然而,梅毒螺旋体具有逃避宿主免疫应答反应并持续感染的能力,其机制可能与免疫调节反应上调有关^[3]。IL-10是一种有效的抗炎细胞因子,在预防炎症过程中起关键作用^[4]。然而,IL-10的这些免疫抑制特性可以被一些病原体利用,以促进它们的存活,导致持续的感染。研究发现,T细胞产生IL-10的能力在初级和继发性梅毒中较低,而在晚期梅毒中增加,可能为梅毒螺旋体创造有利的微环境^[5]。神经梅毒患者脑脊液中最近出现了调节性免疫应答上调的迹象,说明表明抑制免疫反应可能有利于梅毒过程中的神经系统进展^[6]。近年来有研究显示,位于IL-10基因启动子区-1082和-592的单核苷酸多态性(SNPs)在调节IL-10启动子活性方面起重要作用,从而影响IL-10的分泌^[7]。IL-10基因启动子区-1082和-592的单核苷酸多态性也与病原体持续存在和发展结核病有关^[8]。本研究旨在调查IL-10基因启动子多态性是否与神经梅毒和CSF中IL-10水平有关,具体研究报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:随机选择2013年5月~2016年8月期间笔者医院新诊断的继发性和早期潜伏性梅毒的患者150例作为研究组,所有患者均为男性,年龄19~56岁。排除标准:有抗炎或者免疫抑制治疗史;半年内有抗生素治疗史;患有慢性炎症疾病,如自身免疫疾病;艾滋病患者。本研究中判断无症状性神经梅毒的标准为:①无神经系统疾病症状;②活动性CSF-VDRL或脑脊液细胞增多症(≥ 5 cells/ μ l)和升高的CSF蛋白(≥ 45 mg/dl)。将CSF离心分离储存

在-80℃至细胞因子检测实验进行。采集所有研究组患者的静脉血用于基因型检测和细胞因子检测。根据研究组患者的年龄匹配招募笔者医院体检健康的150例正常人作为对照组,采集该组受试者的静脉血约5ml用于基因分型检测。梅毒分期由笔者医院具有多年临床经验的皮肤科医生进行,并参考患者的临床病史、体格检查和实验室检查结果。所有患者血清中幽门螺杆菌血凝试验(TPHA)、IgG抗三联血抗体IgG和快速血浆反应素环状卡片(rapid plasma reagin, RPR)均阳性。神经系统症状的评价均由笔者医院经过认证的神经病学家进行评估。所有梅毒患者中进行腰椎穿刺和CSF取样,所有研究组患者的脑脊液样品进行常规白细胞计数、蛋白质和葡萄糖浓度检查和血清学检测,包括性病研究实验室实验(venereal disease research laboratory test, VDRL)、TPHA、IgG抗梅毒螺旋体抗体实验。

2. IL-10启动子多态性的基因分型:采用QIAGEN全血DNA抽提试剂盒(货号51185)提取所有受试者的基因组DNA,送上海桑尼生物科技有限公司对IL-10启动子去-529和-1082区进行测序,测序结果用Chromas软件(1.6.2版)打开并分析。

3. 细胞因子检测:使用高敏感度酶联免疫吸附测定(R&D System, Minneapolis, MN)CSF和血清样品中测量IL-10水平。CSF中IL-10检测下限为0.05pg/ml,低于定量阈值的样品被指定为检测下限值。

4. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析处理。计数资料的表示方法为 n (%),等位基因频率和Hardy-Weinberg平衡的检测采用 χ^2 检验。神经梅毒与IL-10启动子SNP变体之间的关系分析采用Fisher精确检验。组间IL-10的浓度比较使用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的临床特征及脑脊液异常情况:本研究中没有梅毒患者有神经症状,但48例(32.00%)有脑脊液异常,其中21例(14.00%)具有反应性CSF-性病研究实验室试验(CSF-VDRL),伴有脑细胞增多

症 ($\geq 5\text{cells}/\mu\text{l}$), CSF 蛋白质浓度增加 ($\geq 45\text{mg}/\text{dl}$), 27 例患者出现脑细胞增多症, 脑脊液增多, 但是 CSF - VDRL 阴性。在所有 48 例脑脊液异常的患者中均可检测到 CSF - TPHA 和 CSF 抗螺旋体 IgG 抗体。剩余的 102 例梅毒患者具有非反应性 CSF - VDRL, 无其他 CSF 异常。因此基于临床评估和 CSF 结果, 所有患者分为神经梅毒组 ($n = 48$) 和无神经梅毒组 ($n = 102$)。神经梅毒组和非神经梅毒组在年龄、疾病持续时间、临床症状、血清 RPR 的基线滴度、白细胞计数、淋巴细胞计数和血清葡萄糖水平等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与非神经梅毒组比较, 神经梅毒患者的 CSF 细胞计数、CSF 蛋白浓度和 CSF 葡萄糖浓度均明显高于非神经梅毒组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. CSF 和血清中的细胞因子浓度: 神经梅毒和非神经梅毒组 IL - 10 的血清水平之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组患者和对照组之间的 IL - 10 血清水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。然而, 与无神经梅毒组比较, 神经梅毒患者的 CSF 中 IL - 10 水平明显更高 ($7.94\text{pg}/\text{ml}$ vs $0.71\text{pg}/\text{ml}$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3. IL - 10 启动子区基因多态性: IL - 10 启动子区 - 592 和 - 1082 位点各基因型的频率符合 Hardy - Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。研究组患者与对照组 IL -

10 启动子区 - 592 位点各基因型个等位基因频率和 - 1082 位点的 G、A 等位基因频率以及单倍体 G/C 和 A/A 频率之间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。IL - 10 启动子区 - 592 和 - 1082 位点各基因型的测序图见图 1。

表 1 两组患者 IL - 10 启动子区 - 592 和 - 1082 位点各基因型的频率 [$n(\%)$]

基因型	对照组 ($n = 150$)	研究组 ($n = 150$)	χ^2	P
-592				
基因型				
CC	106 (70.67)	77 (51.33)	13.303	0.001
CA	38 (25.33)	56 (37.33)		
AA	6 (4.00)	17 (11.33)		
等位基因				
C	250 (83.33)	210 (70.00)	14.907	0.000
A	50 (16.67)	90 (30.00)		
-1082				
基因型				
GG	44 (29.33)	56 (37.33)	3.157	0.076
GA	50 (33.33)	51 (34.00)		
AA	56 (37.33)	43 (28.67)		
等位基因				
G	138 (46.00)	163 (54.33)	4.328	0.038
A	163 (54.33)	137 (45.67)		
单倍体				
G/C	94 (62.67)	81 (54.00)		
A/A	44 (29.33)	69 (46.00)		

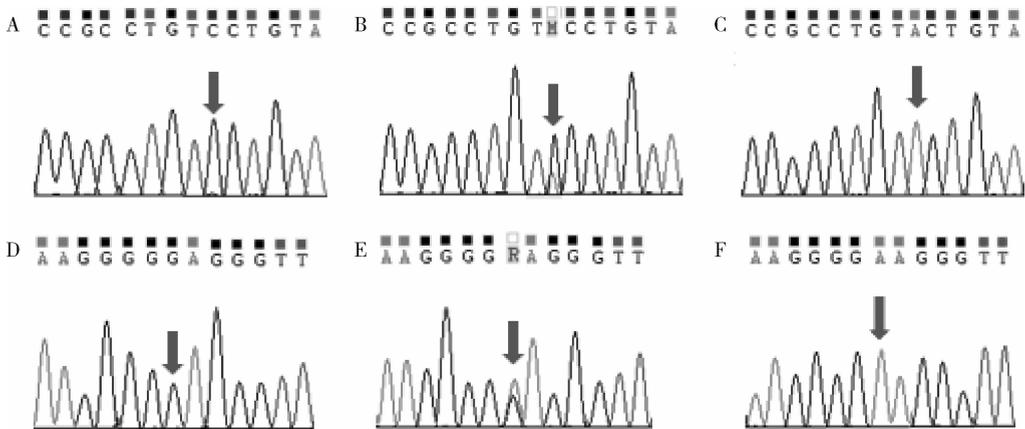


图 1 IL - 10 - 592 和 - 1082 位点的 Sanger 测序结果

A. - 592 位点的 CC 基因型; B. - 592 位点的 CA 基因型; C. - 592 位点的 AA 基因型; D. - 1082 位点的 GG 基因型; E. - 1082 位点的 GA 基因型; F. - 1082 位点的 AA 基因型

4. 神经梅毒与非神经梅毒患者 IL - 10 启动子区 - 592 和 - 1082 位点各基因型的频率: 神经梅毒组患者 IL - 10 启动子区 - 592 位点的 CC 基因型频率和 - 1082 位点的 GG 基因型频率明显比非神经梅毒组

患者高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。- 1082 位点 GG 基因型携带者患有神经梅毒的风险明显高于其他基因型携带者 ($OR = 10.21, 95\% CI: 1.94 \sim 53.04, P = 0.001$)。非神经梅毒组的患者中 1082 位

点 AA 基因型频率明显高于梅毒患者组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。-592 位点 CC 基因型的携带者患神经梅毒的风险明显高于其他基因型携带者($OR = 7.65, 95\% CI: 1.38 \sim 42.55, P = 0.004$)。进一步研究显示,-1082/-592 G/C 单倍体具有很高的神经梅毒患病风险($OR = 45.14, 95\% CI: 2.34 \sim 421.15, P = 0.000$)。

5. SNP 与 CSF 中 IL-10 水平之间的关联:-1082 位点 GG 基因型的患者的 CSF 中 IL-10 水平明显比 A 等位基因携带者高,差异有统计学意义(图 2A, 8.15pg/ml vs $0.81\text{pg/ml}, P = 0.000$)。-592 位点 CC 基因型、CA 基因型和 AA 基因型患者 CSF 中的 IL-10 水平之间比较,差异无统计学意义(图 2B,

$1.24\text{pg/ml}, 1.00\text{pg/ml}$ 和 $0.82\text{pg/ml}, P > 0.05$)。

表 2 神经梅毒组和非神经梅毒组患者 IL-10 启动子区 -592 和 -1082 位点各基因型的频率 [n(%)]

基因型	非神经梅毒组 (n = 102)	神经梅毒组 (n = 48)	χ^2	P
-592				
CC	40(39.22)	38(79.17)	23.160	0.000
CA	43(42.16)	10(20.83)		
AA	19(18.63)	0(0)		
-1082				
GG	20(19.61)	36(75.00)	46.777	0.000
GA	40(39.22)	11(22.92)		
AA	42(41.18)	1(2.08)		

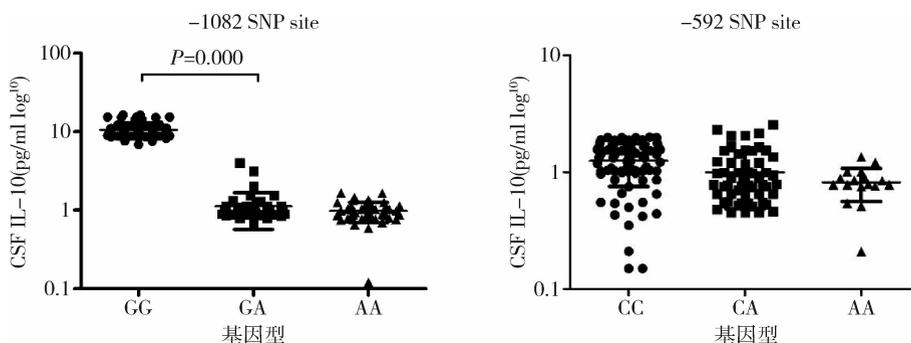


图 2 IL-10 基因的启动子不同基因型的梅毒患者的脑脊液 IL-10 水平

A. -1082 SNP 位点的不同基因型的梅毒患者的脑脊液 IL-10 水平; B. -592SNP 位点不同基因型的梅毒患者的脑脊液 IL-10 水平

讨 论

梅毒螺旋体侵入 CSF 是在神经梅毒的发病的第 1 步,这一步可能会发生脑脊液炎症,但通常患者仍然无症状,无症状性神经梅毒可发展为症状性疾病^[9]。为何多数梅毒患者体内的炎性反应能够得到很好的控制但是仍有部分患者的炎性反应清除率不佳甚至出现疾病进展是研究的热点之一^[10]。对病原体的免疫应答涉及促炎细胞因子的快速活化,用于启动宿主防御微生物入侵。然而,过多的炎症可导致组织损伤。因此,抗原和抗炎反应之间的平衡非常重要。与没有 CSF 参与的梅毒患者相比,最近在具有神经梅毒的患者的 CSF 中发现了高水平的调节性 T 细胞(Treg)^[11]。因此,已经表明免疫调节反应可以在一定程度上抑制促炎性反应,这也可能为细菌的持续感染和进展提供了条件。

本研究结果显示,神经梅毒患者 CSF 中 IL-10 水平显著高于非神经梅毒患者。另外,神经梅毒患者的 IL-10 启动子区的 -1082GG 和 -592CC 的 SNP

基因型的频率明显高于非神经梅毒患者。据以往研究结果显示,-1082 GG 和 -592 CC 基因型与不同病原体产生的 IL-10 水平有关^[12,13]。本研究结果显示,在梅毒螺旋体感染中也存在类似的关联,因为携带 -1082GG 和 -592CC 基因型的梅毒患者 CSF 中具有较高水平的 IL-10。鉴于本研究的样本量较小,这种关联的客观性还有待进一步论证。另外,笔者没有对晚期症状性神经梅毒患者进行随访研究,因此关于 CSF 中高水平的 IL-10 是否与较差的临床结果相关的问题并没有得到解决。但是,有研究结果显示,与有晚期症状的梅毒患者比较,早期无症状性神经梅毒患者的 CSF 中 Treg 水平较高^[14]。笔者推测在感染早期过度激活调节性免疫反应可能有利于细菌持续生长。在疾病的后期阶段,调节反应的下调可能不能抑制 T 细胞介导的炎性反应,从而导致组织损伤和神经症状的产生。此外,IL-10 基因启动子区中 SNP 的频率在不同人种之间存在一定的差异,在白种人中,-1082 和 -592 的 GC 单倍型的频

率高于 50% ,但在亚洲人种中则低于 5%^[15,16]。最近有研究显示,梅毒螺旋体菌株的感染有可能导致神经梅毒的产生^[17]。尽管本研究无法评估梅毒螺旋体的菌株类型,但笔者希望接下来会有进一步研究解决 IL-10 的 SNP、梅毒螺旋体的菌株类型和神经梅毒之间的相关性的问题。目前,CSF-VDRL 阳性检测结果诊断神经梅毒是特异性的。然而,临床诊断患者的 CSF-VDRL 检测敏感度为 30%~70%。因此,根据最近的 STD 病例定义,我们将脑脊液细胞增多症(≥ 5 cells/ μ l)和 CSF 蛋白质浓度增加(≥ 45 mg/dl)也纳入了神经梅毒组。

综上所述,通过本研究可以看出,抗炎免疫反应在神经梅毒发病机制中可能具有重要作用。与宿主有关的因子,如免疫调节基因的 SNPs 可能影响神经梅毒的易感性。IL-10 基因启动子区的多态性与神经梅毒发病风险相关,携带 -592C 和 -1082G 等位基因的患神经梅毒的风险更高,脑脊液中 IL-10 水平也更高。然而,为了证实笔者的结论并进一步评估 IL-10 在神经梅毒发病机制中的作用,需要进一步扩大样本量并开展深入的研究。

参考文献

- 1 孙洪清,肖宏,沈芳,等. 重视艾滋病合并梅毒疾病[J]. 医学研究杂志,2014,43(5):1-3
- 2 Pastuszcak M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybinska D, et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis[J]. Sexually Transmitted Dis, 2013, 40(10):808-812
- 3 Kelly H, Adriana C, Jorge C, et al. Human macrophage polarization enhances opsonophagocytosis and inflammatory response of the stealth pathogen, *Treponema pallidum* [J]. Front in Immunol, 2015, 6(15):214-219
- 4 Matsumoto M, Baba A, Yokota T, et al. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation [J]. Immunity, 2014, 41(6):1040-1051
- 5 林丽萍,陈丽娜,徐超,等. 匹多莫德口服液对二期梅毒外周血调节性 T 淋巴细胞和 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 现代实用医学, 2016, 28(5):671-672

- 6 Li K, Wang C, Lu H, et al. Regulatory T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid of syphilis patients with and without neurological involvement[J]. PLoS Neglect Tropic Dis, 2013, 7(11):e2528
- 7 Alasmay SM, Kadasah S, Arfin M, et al. Genetic variants of interleukin-10 gene promoter are associated with schizophrenia in Saudi patients: a case-control study [J]. North Am J Med Sciences, 2014, 6(11):558-565
- 8 Meenakshi P, Ramya S, Shruthi T, et al. Association of IL-1 β +3954 C/T and IL-10 -1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis. [J]. Scandinavian J Immunol, 2013, 78(1):92-97
- 9 Workowski K A, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 58(1):67-68
- 10 Pastuszcak M, Jakiela B, Jaworek AK, et al. Association of Interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis [J]. Human Immunol, 2015, 76(7):469-472
- 11 He WQ, Wang HL, Zhong DQ, et al. Treponemal antibody in CSF and cellular immunity in peripheral blood of syphilitic patients with persisting positive rapid plasma regain [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5):5775-5780
- 12 Meenakshi P, Ramya S, Shruthi T, et al. Association of IL-1 +3954 C/T and IL-10 -1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis [J]. Scandinavian J Immunol, 2013, 78(1):92-97
- 13 Ramasari SS, Hanumanth SR, Nagaraju RT, et al. IL-10 high producing genotype predisposes HIV infected individuals to TB infection [J]. Human Immunol, 2012, 73(6):605-611
- 14 Yang H, Wang F, Dong Z, et al. Balance between regulatory T cells and T helper 17 cells in peripheral blood of patients with serofast syphilis [J]. Chongqing Med, 2013, 42(27):3209-3210
- 15 Crena J, Subramanian S, Victor D J, et al. Single nucleotide polymorphism at ? 1087 locus of interleukin-10 gene promoter is associated with severe chronic periodontitis in nonsmoking patients [J]. Eur J Dentist, 2015, 9(3):387-393
- 16 Ma DH, Xu QY, Liu Y, et al. Association between interleukin-10 gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy in a Chinese population [J]. Genet Mol Res GMR, 2016, 15(2):294-301
- 17 Saladorasmussen K, Cowan S, Gerstoft J, et al. Molecular typing of *treponema pallidum* in Denmark: a nationwide study of syphilis [J]. Acta Dermato-venereol, 2016, 96(2):202-206

(收稿日期:2017-08-07)
(修回日期:2017-08-31)

(上接第 84 页)

- 16 Li Q, Liu J, Gong Y, et al. Association of CagA EPIYA-D or EPIYA-C phosphorylation sites with peptic ulcer and gastric cancer risks: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17):e6620
- 17 Fahimi F, Tohidkia MR, Fouladi M, et al. Pleiotropic cytotoxicity of VacA toxin in host cells and its impact on immunotherapy [J]. Bioimpacts Bi, 2017, 7(1):59-71
- 18 林朗,杨恩,张红河,等. 浙江省幽门螺杆菌 cagA、vacA 基因型的流行病学研究 [J]. 医学研究杂志, 2008, 39(6):94-96

- 19 Kyrillos A, Arora G, Murray B, et al. The presence of phage orthologous genes in *helicobacter pylori* correlates with the presence of the virulence factors CagA and VacA [J]. Helicobacter, 2016, 21(3):226-233
- 20 Garcia GT, Aranda KR, Gonçalves ME, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and cagA, vacA, iceA2, and babA2 genotypes of *helicobacter pylori* in Brazilian children [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11):4266-4268

(收稿日期:2018-04-14)
(修回日期:2018-04-24)