

*H. pylori*感染与胃外疾病的研究进展

陈颖, 徐三平

背景资料
*H. pylori*感染是人类最常见的慢性感染之一。现已明确, *H. pylori*感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡和较少的胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的主要病因。近年来的研究发现, *H. pylori*感染也与一些胃外疾病如心脑血管疾病、血液系统疾病、皮肤病等相关。其感染后引起的炎症反应、系统免疫应答诱导大量的炎性介质、细胞因子释放, 可能是引起胃外疾病的病理生理基础。

陈颖, 徐三平, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本综述由陈颖完成, 徐三平审校。

通讯作者: 徐三平, 副教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. xusanpinghao@163.com.cn

电话: 027-85726381

收稿日期: 2009-07-22 修回日期: 2009-09-13

接受日期: 2009-09-21 在线出版日期: 2009-10-18

Advances in understanding the association of *Helicobacter pylori* infection with extragastric diseases

Ying Chen, San-Ping Xu

Ying Chen, San-Ping Xu, Department of Gastroenterology, Wuhan Union Hospital, Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor San-Ping Xu, Department of Gastroenterology, Wuhan Union Hospital, Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. xusanpinghao@163.com.cn

Received: 2009-07-22 Revised: 2009-09-13

Accepted: 2009-09-21 Published online: 2009-10-18

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is one of the most common human infections worldwide. It is associated with the development of a number of important upper gastrointestinal (GI) diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer and gastric malignancy. At present, there is evidence that *H. pylori* infection probably plays a critical role in the development of some extragastric diseases. However, there is still controversy over such association. In this article, we will give an overview of the recent advances in understanding the association of *H. pylori* infection with extragastric diseases.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Extragastric disease; Cytotoxin-associated protein

Chen Y, Xu SP. Advances in understanding the association of *Helicobacter pylori* infection with extragastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(29): 3008-3013

同行评议者
刘改芳, 主任医师, 河北医科大学第三医院消化内科

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种全世界范围内人群中常见感染的细菌, 他和许多重要的上消化道疾病, 包括慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌有关。现在, 有证据显示, *H. pylori*还很可能在一些不同的胃外疾病中起到一定作用, 但是结果仍然有争议。本文就近期*H. pylori*感染与胃外疾病的研究进展作一综述。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 胃外疾病; 细胞毒素相关蛋白A

陈颖, 徐三平. *H. pylori*感染与胃外疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(29): 3008-3013

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3008.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是人类常见的致病菌之一, 在人群中具有较高的感染率, 达40%-90%。因此, *H. pylori*感染一直都是国内外学者研究的热点。如今, 他被认为是慢性胃炎、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的主要病因。近年来, 有不少研究发现*H. pylori*感染与某些胃外疾病, 如心脑血管疾病, 血液系统疾病等有一定的关系, 但具体发病机制还不是很清楚。本文针对目前国内外报道的*H. pylori*感染与胃外疾病的关系作一简要综述。

1 *H. pylori*与心脑血管疾病

1.1 冠心病 1994年, Mendall *et al*^[1]就发现在冠心病患者群中同时存在较高的*H. pylori*感染, 推测*H. pylori*感染可能与冠心病的发生有关。近年来, 有关*H. pylori*感染和冠心病的国内外报道也有很多, 但结论很不一致。Vcev *et al*^[2]新近报道, 冠心病患者血清*H. pylori*感染的阳性率显著高于对照组(78.8% vs 58.3%, $P<0.05$)。同时, Vcev *et al*还发现慢性*H. pylori*感染与冠心病的危险因素如吸烟史、体质量指数、糖尿病史、高血压史、总胆固醇以及社会经济地位情况等无关, 说明

*H pylori*感染可能是冠心病发病的独立危险因素。然而, 有些学者得到了不同的研究结果。Ozdogru *et al*^[13]通过酶免疫测定法分析了353名血管造影证实有冠心病的患者(其中163名为心肌梗塞, 106名为不稳定性心绞痛, 84名为稳定性心绞痛)和163名冠脉造影正常者的*H pylori* IgG抗体滴度, 发现2组之间并无明显差异(82.7% *vs* 86.6%, $P>0.05$)。而且心肌梗塞组, 不稳定性心绞痛组和稳定性心绞痛组之间*H pylori* IgG抗体滴度也没有差异, 因此认为*H pylori* IgG抗体滴度与冠心病没有明确关系。尽管研究结果不一致, 但是有学者认为产生这种差异可能与感染的菌株不同有关, 表达细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated protein, CagA)的*H pylori*菌株的感染可能与冠心病的发生关系更密切。Lenzi *et al*^[4]对纳入的240例对象进行了研究, 其中包括80名稳定性心绞痛患者(运动实验有心绞痛症状, 心电图显示ST段下移超过2 mm)和160名年龄性别匹配, 排除冠心病、血管疾病、肝脏疾病、出血性疾病以及甲状腺疾病的对照人群, 结果发现尽管患病组*H pylori*感染率与对照组没有显著差异(78.7% *vs* 76.2%, $P=0.07$), 但是两者CagA⁺ *H pylori*感染率有显著差异(71.4% *vs* 51.4%, $P=0.030$)。Lenzi C还进一步发现, 抗热休克蛋白60(heat-shock protein 60, Hsp60)抗体在CagA⁺感染的患病组与对照组中都有升高且有显著差异(418.8 ± 144.2 *vs* 317.2 ± 175.6 , $P=0.007$), 认为CagA⁺的*H pylori*感染能促进冠心病的进展, 高水平的抗Hsp60抗体可能作为冠心病的一个伴行致病因子。有学者认为*H pylori*的长期慢性感染引起的胃部疾病影响了B₁₂和叶酸吸收, 可以引起高半胱氨酸血症^[5], 而高半胱氨酸血症与冠心病的形成有密切关系。另外, 由于慢性*H pylori*感染引起炎症反应, 释放各种细胞因子, 这些细胞因子能够引起一些有害的活性物质的产生, 损害血管上皮细胞; 炎症反应和毒素作用能够在一定程度上使血管内皮上的热休克蛋白发生变化, 从而产生自身抗体, 引起交叉反应, 促进冠心病的发生^[4,6]。

1.2 脑梗塞 Masoud *et al*^[7]调查了91例排除了心脏等其他危险因素所致的短暂性脑缺血发作患者, 其血清*H pylori*抗体阳性率高于年龄、性别、居住地等配比因素相似的对照组(72.5% *vs* 50.3%, $P=0.04$), 其中尽管患病组血清抗*H pylori*-IgA水平没有明显差异, 但是抗*H pylori*-IgG水平却明显增高, 因此认为*H pylori*感染与

脑缺血发作有一定的关系, 并可能是一种独立的危险因素。Pasceri *et al*^[8]的一项荟萃分析结果表明CagA⁺菌株的*H pylori*感染可能对脑缺血的发生更具危险性。最近也有研究表明,*H pylori*对脑缺血发作的影响可能是由于*H pylori*的慢性感染引起一系列炎症反应, 释放各种细胞因子; 慢性*H pylori*感染还能引起TC和TG水平上升, 而HDL水平下降; 这些因素都加快了动脉粥样硬化的过程, 最终引起脑血管疾病的发作^[6]。

1.3 其他心脑血管疾病 有文献报道, *H pylori*感染还可能在房颤的发生发展过程中起到一定作用^[9-10], 但尚缺乏多数研究结果的支持。

2 *H pylori*与血液系统疾病

2.1 缺铁性贫血 *H pylori*感染对机体铁营养状况的影响近年来也成为国内外临床研究的热点。目前认为, 活动性*H pylori*感染可能参与缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的发生, 尤其在儿童最为明显。DiGirolamo *et al*^[11]通过对86名阿拉斯加本地儿童的调查, 证实*H pylori*感染的儿童机体铁营养水平降低, 并且在血清学水平上证实了存在的*H pylori*感染与IDA有一定的关系。Süoglu *et al*^[12]则通过对70名4-6岁有消化不良症状的儿童进行了*H pylori*检测, 随后对*H pylori*感染阳性者的血清铁以及铁蛋白水平进行了检测, 发现*H pylori*阳性组IDA的例数显著高于阴性对照组(57.1% *vs* 17.1%, $P<0.001$), 进一步说明了*H pylori*感染可能是引起IDA的原因之一, 同时提出这与儿童的生长发育迟缓有一定的关系。对于*H pylori*感染引起IDA的机制, 许多学者也做了相关的研究, Yokota *et al*^[13]认为*H pylori*通过提高铁的利用率造成机体对铁的需要量增多, 从而导致IDA的发生; 还有观点认为*H pylori*相关性胃炎引起的抗坏血酸和胃酸分泌的减少, 使铁的吸收下降^[14]; 炎症反应使胃黏膜上皮细胞受到损害, 导致细胞凋亡, 引起铁的流失^[15]; 另外,*H pylori*能从人类乳铁蛋白中摄取更多的铁, 因此外源补充的铁不仅不能使血红蛋白升高, 反而有利于*H pylori*的生长^[16]。

2.2 原发性血小板减少性紫癜 原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是由血小板自身抗体引起的出血性疾病, 1998年Gasbrrini *et al*^[17]对合并*H pylori*感染的8名ITP患者进行了研究后, 发现此病的发生可能与*H pylori*感染有关。此后, 国内外也有许多学者对此进行了相关报

研究前沿
研究*H pylori*感染与胃外疾病的关系及其相关致病机制是目前研究的热点, 可能为这些疾病的治疗提供新的思路。

创新盘点
本文对近年来国内外学者在 *H pylori* 感染与胃外疾病方面所做研究的最新进展进行综述, 可能为一些疾病的治疗提供了新的思路。

道, 但结论不一. Campuzano-Maya *et al*^[18]对64例对象(其中包括ITP 32例, 对照32例)的研究发现, ITP组的 *H pylori* 感染率明显高于年龄、性别匹配的对照组(90.6% vs 43.8%, $P < 0.0006$). 同时, 他还对29例合并 *H pylori* 阳性的ITP患者采取 *H pylori* 根除治疗, 结果显示 *H pylori* 根除成功组血小板的恢复程度明显高于 *H pylori* 根除失败组, 从而进一步说明了 *H pylori* 感染与ITP的发生有关, 提示 *H pylori* 可能是部分ITP的致病因子之一. 随后, Kodama *et al*^[19]又在此基础上从血清学方面证实了这一结论, 同时发现在采取根除 *H pylori* 治疗后, 根除有效组抗CagA抗体滴度有了明显下降, 而根除无效组抗CagA抗体水平较根除前无明显差别, 说明对CagA蛋白的免疫应答可能是ITP发生的重要原因. 对于 *H pylori* 诱发ITP的机制有学者认为, *H pylori* 抗原如CagA蛋白和尿素酶B等与血小板的某些抗原性成分交叉模拟导致机体产生抗血小板抗体^[20]; *H pylori* 感染引起的慢性免疫刺激造成了血小板破坏增多. 还有学者研究发现在合并 *H pylori* 感染的ITP患者行 *H pylori* 根除治疗后血小板数量恢复有应答者的HLA-DQB1*3基因频率显著高于无应答者, 这表明HLA II类基因等位基因可能与这类患者行 *H pylori* 根除后的预后有关^[21]. 然而, 也有一些不同的相关研究报道, Wu *et al*^[22]在一项小规模的研究中发现, *H pylori* 感染在儿童ITP的发展过程中起的作用不大, Bisogno *et al*^[23]也对24名患有慢性特发性血小板减少性紫癜的儿童进行了研究, 得到同样的结论. 这些研究结果的差异可能与不同国家、不同宿主所感染的 *H pylori* 菌株不同有关. 另外, 有学者将ITP分为3型, 分别为 *H pylori* 依赖性ITP, *H pylori* 阳性非依赖性ITP以及 *H pylori* 阴性ITP^[21,24]. 目前, *H pylori* 相关ITP的发病机制仍然处于研究阶段, 一些观点也仅仅只是推测, 仍需要大样本的资料进行证实.

3 *H pylori* 与呼吸系统疾病

3.1 慢性支气管炎 Roussos *et al*^[25]选择了144例慢性支气管炎患者和120例年龄、性别匹配的健康对照, 采用ELISA法检测血清中抗 *H pylori*-IgG, 比较2组的抗体阳性率的差异. 结果表明患病组血清抗 *H pylori*-IgG阳性率明显高于对照组(83.3% vs 60%, $P = 0.007$), 说明 *H pylori* 与慢性支气管炎可能存在着一定的关系. 随后 Kanbay *et al*^[26]也做了类似的研究, 得出同样有意义的结果. Jun *et al*^[27]调查了46例慢性支气管

炎患者, 同时选取了48例健康人作为对照, 应用ELISA法对所有受试者血清抗 *H pylori*-IgG和抗 *H pylori*-CagA-IgG进行了测定, 以探讨中国人群中产细胞毒素相关蛋白的 *H pylori* 菌株感染与慢性支气管炎发病的关系. 结果发现, 患病组抗 *H pylori*-IgG和抗 *H pylori*-CagA-IgG阳性率均明显高于对照组(86.9% vs 60.4% $P < 0.01$, 67.4% vs 20.8%, $P < 0.01$). Jun *et al*还发现在这些慢性支气管炎患者中, 吸烟组的上述指标与不吸烟组相比无明显差异(87.1% vs 64.5%, 80% vs 60%). 这些研究在一定程度上肯定了 *H pylori* 感染与慢性支气管炎存在一定的联系, 但其中的发病机制目前尚不清楚, 可能是 *H pylori* 感染促使一些炎症因子IL-1, IL-8, TNF- α 和毒素的释放, 引起气道的炎症反应, 最终引起慢性支气管炎^[28]. 而吸烟作为二者独立的诱发因素, 在这其中的过程中所起的作用也存在一定的争议^[29].

3.2 肺癌 关于 *H pylori* 感染与肺癌的关系也有一些相关报道. Ece *et al*^[30]用免疫印迹的方法检测43例非小细胞癌患者和28例对照者的血清中抗 *H pylori*-IgG, 结果表明患病组该项指标显著高于对照组(93% vs 42%, $P < 0.01$). 同时Ece F还发现, 尽管肺癌患者血清中 *H pylori* 空泡细胞毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)和CagA均存在着很高的阳性率, 但只有VacA⁺在患病组和对照组中的差异具有统计学意义. 因此Ece F认为VacA⁺的 *H pylori* 感染可能与肺癌的关系更密切. 但是也有报道指出, *H pylori* 感染与肺癌并无直接关系. Najafizadeh *et al*^[31]通过对40名肺癌患者和40名正常者对照进行研究, 利用ELISA法测定血清中抗 *H pylori*-IgG, 发现尽管肺癌组抗 *H pylori*-IgG阳性率(52.5%)高于正常对照组(45.0%), 但2组之间差异无统计学意义($OR = 1.35$, 95%CI: 0.56-3.25, $P = 0.65$). 目前对 *H pylori* 与肺癌的关系也尚未有统一意见, 该项研究仍然需要大规模的临床试验来证实, 为两者之间的相关性提供更多的依据.

3.3 其他呼吸系统疾病 另外, 还有一些报道认为 *H pylori* 感染与支气管扩张有一定关系^[32], 而与支气管哮喘的关系不是很大^[32-33]. 但这些研究大都是基于血清学对照实验基础上的证据, 样本范围也很局限, 理论上缺乏假说来解释两者的关系. 因此, 有关 *H pylori* 与呼吸系统疾病的关系仍然需要进一步研究和证实.

4 *H pylori* 与肝胆疾病

有文献报道, 胆汁中也存在 *H pylori*, 且与某些肝胆疾病的发生有一定关系. Chen *et al*^[34]对纳入

的81例慢性胆囊炎患者和20例正常对照者进行了观察, 结果发现, 胆囊黏膜上皮细胞有*H pylori*存在, 且在该处同时有上皮细胞变性, 炎性渗出, 黏膜的萎缩甚至消失等组织学上的变化, 说明了胆囊中的*H pylori*感染可能是导致慢性胆囊炎的一个致病因素. 也有学者认为, *H pylori*之所以能在胆囊内定植是因为胆囊黏膜发生了胃上皮化生. Misra *et al*^[35]就此进行了相关研究, 结果发现*H pylori*定植于胃上皮化生的胆囊上皮后所发生的组织化学变化同定植于胃黏膜的情况是相似的. 还有学者提出*H pylori*感染与胆石症^[36-37]、胆管癌^[38]以及胰腺疾病^[39]有关. 但也有学者认为引起这些肝胆疾病的可能是一些其他的螺杆菌属细菌, 如肝螺杆菌等^[40].

5 *H pylori*与口腔疾病

1989年, Krajden *et al*^[41]首次从*H pylori*相关性胃炎患者的牙菌斑内分离出*H pylori*, 并推测*H pylori*感染与口腔疾病有一定的关系. 接着 Ferguson *et al*^[42]首次从唾液中培养出具有生存能力的*H pylori*. 随后, 又有许多文献报道在*H pylori*相关性胃炎患者的龈下区、牙菌斑、唾液和牙周袋, *H pylori*有较高的检出率^[43]. 口腔中存在*H pylori*已是公认的事实. 长期以来, 多数学者认为胃是*H pylori*唯一的生存环境, 但是由于*H pylori*传播途径并不明确, 因此有关*H pylori*与口腔疾病的关系依然存有争议, 而且对于所检出的口腔中的*H pylori*的来源也没有统一的认识. 有的学者认为是因胃食管反流到口腔引起, 也有学者认为口腔中*H pylori*是不依赖于胃肠道的*H pylori*而存在的^[44]. Souto *et al*^[45]对69名慢性牙周炎患者和56名牙周组织健康的对照者进行了研究, 结果发现有24%的受试者被检测到有*H pylori*感染, 并且患病组在唾液和龈下检测到的*H pylori*感染情况显著高于正常对照组, 证实了牙周炎患者口腔中存在*H pylori*, 并推测这类*H pylori*可能更易于定植于牙周袋中. Gebara *et al*^[46]对系统根除*H pylori*治疗的口腔疾病患者(其中包括15例牙龈炎患者和15例牙周炎患者)进行了观察, 结果发现, 治疗前后*H pylori*胃内活检阳性率由100%降到10%, 而口腔中*H pylori* DNA检测阳性率仍达到了86.7%, 说明传统的根除*H pylori*的治疗方法很难根除口腔中的*H pylori*, 而口腔内的*H pylori*很有可能是*H pylori*感染者做根治性治疗后再次感染*H pylori*的重要原因. Anand *et al*^[47]也做了类似

研究, 对65例胃窦活检标本证实*H pylori*感染阳性的患者和69例*H pylori*感染阴性的对照者进行了观察, 并用快速尿素酶试验检测牙菌斑中的*H pylori*, 发现虽然胃内*H pylori*感染阳性组牙菌斑中*H pylori*的检测阳性率高于对照组, 但是2组的牙菌斑中均存在较高的*H pylori*阳性率(89% vs 71%). 因为传统的*H pylori*根除法很难根除牙菌斑中的*H pylori*, 所以根除牙菌斑的*H pylori*是*H pylori*相关性胃病的一个重要方面. 而对于药物治疗不能根除口腔中*H pylori*的原因目前还不是很清楚, 可能是口腔中牙菌斑微生物具有独特的生物膜结构, 微生物借此暂时逃避药物杀死, 在适当的时候再次从生物膜中释放出来发挥作用^[44,48].

6 *H pylori*与皮肤病

慢性荨麻疹是临床上常见的皮肤损害, 是一种变态反应疾病. 国内外许多文献报道*H pylori*感染与荨麻疹的发生有一定关系, *H pylori*根除后皮肤症状及体征有时可以消退. Galadari *et al*^[49]对20名诊断为慢性荨麻疹和20名特异性皮炎患者进行了血清学方面的研究, 并选择了20名健康人作为对照, 通过C标记的尿素呼气试验检测*H pylori*感染, 并用ELISA法测定抗*H pylori*-IgG的滴度, 结果发现慢性荨麻疹组中*H pylori*感染以及抗*H pylori*-IgG检测阳性率均显著高于正常对照组(75% vs 55%, 75% vs 20%, 后一项指标 $P<0.001$). 特异性皮炎的检测结果同样有意义(70% vs 55%, 65% vs 20%, 后一项指标 $P<0.05$). 这表明*H pylori*感染与荨麻疹和特异性皮炎的发生均有一定关系, 并且认为针对*H pylori*感染的治疗降低呼气试验和抗*H pylori*抗体滴度可能是改善皮肤情况的一个方面. Magen *et al*^[50]也通过对78例慢性特发性荨麻疹患者行根除*H pylori*治疗后发现, 通过三联疗法根除*H pylori*后能显著降低荨麻疹患者的荨麻疹活性评分(urticaria activity score, UAS). 有学者认为二者之间可能存在以下机制: *H pylori*感染增加胃血管的通透性, 增加食物中过敏原的吸收^[51-52]; *H pylori*感染导致机体Th1/Th2免疫应答失衡, 向Th2优势应答漂移, 使IL-4等Th2型细胞因子分泌增加, 促进B细胞合成; *H pylori*感染可诱导机体产生抗*H pylori*-IgE, 从而在其中起到一定作用^[52].

7 *H pylori*与其他胃外疾病

有文献报道,*H pylori*感染还与一些其他胃外疾病,

应用要点
本文提示, 由于*H pylori*感染的可治愈性, 为某些相关性疾病的治疗提供新的有效手段.

同行评价
本文有一定新颖性,且综述内容具有一定的临床参考价值。

如帕金森氏病^[53]、糖尿病^[54]等有关,但依然没有足够证据,相关研究的结论也没有达到一致。

8 结论

现如今发现有越来越多的疾病与*H pylori*的感染有关,*H pylori*感染可能更多的是通过炎症反应、分子模拟、系统免疫应答引起不同疾病的发生发展,但大多数只是个别研究或小宗病例的对照研究,缺乏足够多的样本资料和理论依据。可以明确的是*H pylori*感染的普遍性已经逐渐在被人们认识,并不断地在进行研究和探索,这对一些疾病的治疗也可以提供新的思路。

9 参考文献

- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-439
- Vcev A, Nakić D, Mrden A, Mirat J, Balen S, Ruzić A, Persić V, Soldo I, Matijević M, Barbić J, Matijević V, Božić D, Radanović B. *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease. *Coll Antropol* 2007; 31: 757-760
- Ozdogru I, Kalay N, Dogan A, Inanc MT, Kaya MG, Topsakal R, Gul I, Kutukoglu I, Kilic H, Eryol NK. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG titre and coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2007; 62: 501-505
- Lenzi C, Palazzuoli A, Giordano N, Alegente G, Gonnelli C, Campagna MS, Santucci A, Sozzi M, Papakostas P, Rollo F, Nuti R, Figura N. *H pylori* infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7815-7820
- Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, Rocha GA, Clementino NC, Antunes LF, Oliveira RA, Martins AS, Del Puerto HL, D'Almeida V, Galdieri L, Pedroso ER, Cabral MM, Nogueira AM, Queiroz DM. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* 2007; 56: 469-474
- Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 101-111
- Masoud SA, Arami MA, Kucheki E. Association between infection with *Helicobacter pylori* and cerebral noncardioembolic ischemic stroke. *Neurol India* 2005; 53: 303-306; discussion 306-307
- Pasceri V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases: a meta-analysis. *Am Heart J* 2006; 151: 1215-1222
- Andrew P, Montenero AS. Is there a link between atrial fibrillation and certain bacterial infections? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 990-996
- Bunch TJ, Day JD, Anderson JL, Horne BD, Muhlestein JB, Crandall BG, Weiss JP, Lappe DL, Asirvatham SJ. Frequency of *helicobacter pylori* seropositivity and C-reactive protein increase in atrial fibrillation in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 848-851
- DiGirolamo AM, Perry GS, Gold BD, Parkinson A, Provost EM, Parvanta I, Grummer-Strawn LM. *Helicobacter pylori*, anemia, and iron deficiency: relationships explored among Alaska native children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 927-934
- Süoglu OD, Gökçe S, Sağlam AT, Sökücü S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007; 49: 858-863
- Yokota S, Konno M, Mino E, Sato K, Takahashi M, Fujii N. Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: e31-e33
- Shimada T, Hiraishi H. [Iron deficiency anemia and *H. pylori*] *Nippon Rinsho* 2008; 66: 584-589
- Chen LH, Luo HS. Effects of *H pylori* therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with *H pylori*-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5380-5383
- 遇常红, 王江滨. 幽门螺杆菌感染导致微量营养素缺乏以及相关疾病. *中华消化杂志* 2006; 26: 791-792
- Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878
- Campuzano-Maya G. Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter* 2007; 12: 265-273
- Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Fujimura K, Chayama K. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36-42
- 白艳艳, 王兆钺, 白露, 缪竞诚, 张威, 戴兰, 沈文红, 阮长耿. 抗幽门螺杆菌尿素酶B单抗对人血小板聚集与活化的影响及其机制研究. *中华血液学杂志* 2006; 27: 166-169
- Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, Akashi K, Okamoto T, Yoshida T, Hirano A, Maetani N, Iida Y, Sakaida I. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2233-2237
- Wu KS, Hsiao CC, Yu HR, Huang EY, Mai WL, Sheen JM. *Helicobacter pylori* infection and childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48: 263-266
- Bisogno G, Errigo G, Rossetti F, Sainati L, Pusiol A, Da Dalt L, Colleselli P, Grotto P, Carli M. The role of *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 53-57
- Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, Fujita M, Tamura T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 214-219
- Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepoulou D, Paizis I, Philippou N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 332-335
- Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. *Helicobacter*

- pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 2005; 99: 1213-1216
- 27 Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208: 327-331
- 28 Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, Amati L, Caradonna L, Di Leo A. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (H. pylori). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 13-24
- 29 Roussos A, Philippou N, Gourgoulisanis KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 5-8
- 30 Ece F, F Hatabay N, Erdal N, Gedik C, Guney C, Aksoy F. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005; 99: 1258-1262
- 31 Najafizadeh K, Falah Tafti S, Shieh morteza M, Saloor M, Jamali M. H *pylori* seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2349-2351
- 32 Roussos A, Philippou N, Mantzaris GJ, Gourgoulisanis KI. Respiratory diseases and *Helicobacter pylori* infection: is there a link? *Respiration* 2006; 73: 708-714
- 33 Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with mild asthma. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 287-291
- 34 Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. H *pylori* are associated with chronic cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1119-1122
- 35 Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Shouche Y, Dharne M, Singh PA. *Helicobacter pylori* in areas of gastric metaplasia in the gallbladder and isolation of H. *pylori* DNA from gallstones. *Pathology* 2007; 39: 419-424
- 36 Neri V, Margiotta M, de Francesco V, Ambrosi A, Valle ND, Fersini A, Tartaglia N, Minenna MF, Ricciardelli C, Giorgio F, Panella C, Ierardi E. DNA sequences and proteic antigens of H. *pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 715-720
- 37 Abayli B, Colakoglu S, Serin M, Erdogan S, Isiksal YF, Tuncer I, Koksall F, Demiryurek H. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 134-137
- 38 李霆, 孟翔凌. 幽门螺杆菌与胆管癌之间关系研究进展. *临床外科杂志* 2007; 15: 272-273
- 39 赵建军, 王江滨. 幽门螺杆菌感染与胰腺疾病. *国外医学·消化系疾病分册* 2005; 25: 54-56
- 40 Bohr UR, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection -- other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 1: 45-53
- 41 Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, Babida C, Karmali M, Penner JL. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1397-1398
- 42 Ferguson DA Jr, Li C, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2802-2804
- 43 Gebara EC, Pannuti C, Faria CM, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Prevalence of *Helicobacter pylori* detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 277-280
- 44 程丹颖, 戴宁. 口腔幽门螺杆菌和胃内幽门螺杆菌感染的关系. *国外医学·消化系疾病分册* 2005; 25: 22-24
- 45 Souto R, Colombo AP. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *J Periodontol* 2008; 79: 97-103
- 46 Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 329-333
- 47 Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *J Periodontol* 2006; 77: 692-698
- 48 Watts TL. Smoking, *Helicobacter pylori*, and periodontitis. *BMJ* 2006; 332: 1513
- 49 Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-176
- 50 Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-571
- 51 吕静, 李惠. 幽门螺杆菌致慢性荨麻疹的发病机制. *国际皮肤性病杂志* 2007; 33: 284-286
- 52 de Korwin JD. [Does *Helicobacter pylori* infection play a role in extragastric diseases?] *Presse Med* 2008; 37: 525-534
- 53 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *helicobacter pylori* infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94

编辑 李军亮 电编 何基才