

幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展

崔海梦, 罗庆锋, 许乐

崔海梦, 罗庆锋, 许乐, 北京医院消化内科 北京市 100730
崔海梦, 北京大学医学部第五临床医学院 北京市 100730
崔海梦, 主要从事内科学研究。

首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z121107001012106

作者贡献分布: 崔海梦负责文献收集与综述写作; 罗庆锋负责综述审阅、修改; 许乐负责综述审阅、修改。

通讯作者: 罗庆锋, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区东单大华路1号, 北京医院消化内科。luoqf2000@126.com
电话: 010-85136752

收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Hai-Meng Cui, the Fifth Clinical Medical School of Peking University Health Science Center, Beijing 100730, China

Supported by: the Capital Characteristic Clinical Application Research Funded Projects, No. Z121107001012106

Correspondence to: Qing-Feng Luo, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. luoqf2000@126.com

Received: 2015-02-08 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is confirmed to be associated with many diseases such as gastric cancer, peptic ulcer, gastritis and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Recent studies found that *H. pylori* is associated with many extra-gastric diseases. The underlying mechanism involves autoimmunity, inflammation and oxidative stress. Here we review the

association between *H. pylori* and extra-gastric diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Skin autoimmune diseases; Systemic sclerosis; Hepatic encephalopathy; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer; Alzheimer's disease; Multiple sclerosis; Eye disease

Cui HM, Luo QF, Xu L. Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2221-2227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2221>

摘要

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自被发现以来已被证实与胃部多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、胃炎、MALT淋巴瘤等。近年来逐渐有报道及研究显示*H. pylori*与其他胃外疾病相关, 其机制涉及自身免疫、炎症反应、氧化应激等多个方面。本文就*H. pylori*与部分胃外疾病相关研究进展做一综述回顾。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 皮肤自身免疫疾病; 系统性硬化症; 肝性脑病; 炎症性肠病; 结直肠癌; 阿尔兹海默症; 多发性硬化; 眼科疾病

核心提示: 本文综述了与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)相关的胃外疾病, 包括正性和负性相关性, 对其相关性及相关机制猜测、实验进行总结。

背景资料

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现与胃癌有直接关系后, 得到更多重视。并逐渐研究*H. pylori*与其他疾病的联系, 包括胃疾病和胃外的疾病。本文综述了部分与*H. pylori*相关的疾病。

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■ 研发前沿

目前对 *H. pylori* 与胃外疾病相关性的研究基于流行病学方面调查, 针对机制方面的基础研究较少, 仍需要大量研究以证明。

崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2221-2227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2221>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种主要感染胃黏膜的革兰氏阴性杆菌, 其感染与多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、慢性胃炎、MALT淋巴瘤等。宿主因素、环境因素以及细菌因素共同决定了个体感染 *H. pylori* 后患病情况及严重程度。 *H. pylori* 的毒力因子主要包括细胞毒相关基因(cytotoxin associated gene, CagA)蛋白、空泡细胞毒(vacuolating cytotoxin, VacA)蛋白、唾液酸黏连蛋白(sialic acid-binding adhesin, SabA)、脂多糖、热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)A和B、外膜炎性蛋白(outer membrane inflammatory protein, OipA)等, 可直接与被感染组织相互影响^[1]。自 *H. pylori* 被发现以来, 其感染及致病机制就被进行研究, 发现其与胃外疾病也有相关性。进行较早且关系较为确定的如特发性血小板减少性紫癜, 利用分子模拟机制, 即机体产生抗 *H. pylori*-CagA 抗体与血小板IIIb分子相似, 促进血小板凝聚^[2]。而心血管疾病如缺血性心脏病、高血压等也是较早进行相关性研究的一类疾病^[3]。除此之外, 越来越多的疾病被发现可能与 *H. pylori* 感染存在着关系。本文将对其中某些疾病与 *H. pylori* 感染相关性做一综述。

1 自身免疫性疾病

1.1 皮肤自身免疫疾病 皮肤自身免疫性疾病是由于免疫系统失常使机体对皮肤自身抗原失去耐受性。长时间细菌和宿主的作用使 *H. pylori* 启动自身免疫^[4]。荨麻疹是皮肤科常见疾病, 很多研究^[5,6]试图探究 *H. pylori* 感染与荨麻疹是否存在一定相关性, 但近期的研究^[7]显示根除 *H. pylori* 对慢性荨麻疹的益处较小或值得商榷。部分研究表明银屑病与 *H. pylori* 存在相关性, *H. pylori* 感染率在银屑病患者中较健康对照组中更高。Onsun等^[8]评价银屑病面积及严重程度评分(psoriasis area and severity index, PASI)与 *H. pylori* 感染之间关系, 以及对 *H. pylori* 根治的反应。结果显示 *H. pylori* 感染患

者PASI更高, 并且 *H. pylori* 根治提高了维A酸的治疗效果。提示 *H. pylori* 感染与银屑病具有相关性^[9]。有报道^[10]称斑秃、白塞病与 *H. pylori* 感染相关, 但尚缺乏较大规模的对照研究及机制方面研究。对于皮肤性疾病与 *H. pylori* 的相关性, 不仅有分子模拟机制等自身免疫学说, Hsp也有一定作用^[4]。

皮肤科疾病种类多, 以上提及的荨麻疹、银屑病、斑秃、白塞病等病因均未完全阐明, 对自身免疫性皮肤病与 *H. pylori* 二者的关系研究具有较大的临床意义, 需要更多关注及研究。

1.2 系统性硬化症 系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一类可能与自身免疫相关的结缔组织疾病, 主要表现为局部或全部的皮肤硬化, 以及全身各系统受累。在过去的20年内 *H. pylori* 与自身免疫的研究已有很多提升^[11,12]。有研究^[13]表明 *H. pylori* 感染率在SSc患者中较正常对照组高, 并且多数患者为 *H. pylori* CagA 毒株感染者。Radić等^[14]对42例无消化不良症状的SSc患者(26例 *H. pylori* 阳性, 16例 *H. pylori* 阴性)进行评价, 结果表明, *H. pylori* 阳性的SSc患者较 *H. pylori* 阴性的SSc患者具有更高的严重程度评分。表明 *H. pylori* 感染与SSc活动性相关, 特别是在皮肤表现上, 推测 *H. pylori* 可能是SSc发展的一种辅助因子。考虑症状的产生是因为 *H. pylori* 感染可引起一系列炎性分子如细胞因子、急性反应期蛋白如C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等的释放, 导致血管痉挛和血小板聚集, 在一定程度上引起雷诺现象^[15]。另有一些患者的抗生素治疗可缓解SSc症状。推测 *H. pylori* 的根治可对症状的缓解有所作用。

关于 *H. pylori* 感染是否引起或加重SSc, 至今尚无定论, 若较大规模研究可阐明二者关系, 将对SSc的治疗方法提出新的指导。

2 消化系统疾病

2.1 肝性脑病 肝性脑病是肝硬化较常见的并发症之一, 主要表现为一系列神经、精神症状。肝性脑病的发生机制并未完全研究清楚, 但高血氨水平为其重要特点。目前有部分研究提示 *H. pylori* 的感染可能与肝硬化中高血氨水平有关, 并且发现 *H. pylori* 根治后可有效降低血氨水平^[16]。 *H. pylori* 尿素酶将胃液中的尿素水解为氨和二氧化碳, 在肝硬化患者中, 由于肝功能严重受损, 以及 *H. pylori* 改变尿素酶活性或

血清锌水平,胃黏膜内产生大量氨以提高血氨水平,从而诱导肝性脑病;抗*H. pylori*治疗可降低血氨水平,在一定程度上缓解肝性脑病症状^[17-19]。但也有部分研究表明,*H. pylori*根治并不能改善肝性脑病症状。Demirtürk等^[20]对27例患有肝硬化和*H. pylori*感染患者进行研究,其中24例根治成功,后检测血氨水平及视觉诱发电位检查,结果显示血氨水平为轻度统计学意义的降低(44.23 mmol/L vs 41.60 mmol/L, $P<0.05$);治疗前14例患者视觉诱发电位异常,根治后仅4例患者检测到改善,差异无统计学意义($P>0.05$)。表明其根治效果在改善血氨水平上并无特异性,可能更多的是抗菌药治疗的作用而非组织局部根治*H. pylori*的效果。并且根治*H. pylori*后,饮食中蛋白摄入也是影响血氨水平的主要因素。故不支持*H. pylori*根治对改善肝性脑病的猜测^[16]。

*H. pylori*与血氨水平及肝性脑病的关系还在研究中,但仍缺少较大样本量的随机对照研究。肝硬化及*H. pylori*感染均为消化科常见疾病,若能明确二者关系,可对肝硬化、肝性脑病的进展进行一定程度的控制。

2.2 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是病因不明的发生在结肠、直肠乃至全部消化系的一组炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。 *H. pylori*感染在局部产生的炎性产物可转移到其他部位乃至全身,这可能是包括自身免疫性疾病在内的一系列胃外疾病的致病途径^[21,22]。与其他各种胃外疾病情况相同,*H. pylori*感染与IBD的关系问题尚无定论,提示*H. pylori*在IBD中起加重或保护作用均有相关实验及数据^[23]。持续的胃内*H. pylori*感染可能会干扰宿主免疫应答,在某种情况下可能起到保护作用或导致宿主对IBD易感。*H. pylori*感染对IBD的保护角色可能由于细菌下调了免疫应答早期的炎症反应。另有学说认为*H. pylori*抗体的产生可提供免疫作用以保护机体不感染其他杆菌或者微生物而避免诱发IBD^[23]。有报道^[24,25]称根治*H. pylori*后患者出现CD或UC的病情加重。其原因可能是长期的*H. pylori*感染形成了辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)和辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)表型之间平衡关系的稳态,根除*H. pylori*感染减少Th2,相对地增多了Th1以及早期炎症细胞因

子,从而加重IBD病情^[26]。

若*H. pylori*感染是IBD发生发展的抑制因素,那么IBD合并*H. pylori*感染的患者的治疗方案是否需要更个体化权衡;若*H. pylori*感染是IBD进展的辅助因素,是否可通过根治*H. pylori*对病情进展加以遏制。但目前尚无研究给出明确结论。

2.3 结直肠癌 *H. pylori*被猜测是结直肠癌的危险因素之一。Zhang等^[27]基于人群的病例对照研究数据显示在结肠癌患者中较正常对照组有较高的*H. pylori*抗体(46.1% vs 40.1%,控制年龄和性别后 $P<0.0001$)及CagA抗体(34.0% vs 29.9%,控制年龄和性别后 $P = 0.005$)。提示*H. pylori*感染与结肠癌具有相关性。而Machida-Montani等^[28]的病例对照研究结果则显示*H. pylori*感染、胃泌素水平、萎缩性胃炎与结肠癌均无相关性。但血清学诊断萎缩性胃炎在病例组中较正常对照组与直肠癌有更高的相关性(OR = 3.15, 95%CI: 1.19-8.35)。

*H. pylori*与结直肠癌的具体关系并无机制方面研究,也无法从*H. pylori*感染状态推测结直肠癌情况。不排除二者单纯为并存状态的可能。

3 神经系统疾病

3.1 阿尔兹海默症 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的中枢神经退行性疾病。其发病机制仍在进一步探究中。目前有研究提示AD的发生可能与多种感染有关^[29]。Kountouras等^[30]对50例AD患者及30例无贫血健康人进行*H. pylori*感染情况调查,并对其中*H. pylori*阳性患者进行三联抗*H. pylori*根治。结果显示AD患者中*H. pylori*感染率为88%,而对照组46%($P<0.001$);*H. pylori*根治患者的认知及功能的评分较未根治组有所提高[$P<0.001$ 简易智能量表(mini mental state examination, MMSE), $P = 0.049$ 剑桥认知检查]。*H. pylori*根治可能对AD有正性影响,提示在*H. pylori*与AD间存在关联。Roubaud-Baudron等^[31]在多变量研究中,更低的MMSE分数、血清白介素-1 β 以及胃黏膜萎缩增加,胃蛋白酶原 I /胃蛋白酶原 II(pepsinogen I /pepsinogen II, PG I /PG II)比值降低都与*H. pylori*感染相关。感染*H. pylori*的AD患者倾向于更严重的认知受损。以上实验提示*H. pylori*感染在AD的发病和进

■ 相关报道

本文仅就部分胃外疾病与*H. pylori*相关性进行综述,还有较多疾病未涉及。Franceschi等的Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach是一篇详细的与本文侧重点不同的综述报道,介绍了部分本文未涉及的内容。

■ 创新盘点

本文就*H. pylori*与胃外疾病相关性研究进展作综述, 针对已发表综述中未涉及的内容, 集中较新的实验研究报告, 对部分未进行过综述的内容进行总结。

展中有一定相关性。也有部分实验并未得出以上的阳性结果。Shiota等^[32]对日本AD患者进行*H. pylori*感染情况调查, 数据显示在AD患者与正常对照组中*H. pylori*的感染率差异并无统计学意义(62.0% vs 59.7%, $P = 0.67$, 原始OR = 1.10)。多元回归分析发现老年、男性是与AD明显相关的, 而非*H. pylori*感染状态。从而提示日本人群中*H. pylori*感染在AD患者与正常人群中并无差异。但针对Shiota等^[32]的文章研究, Kountouras等^[33]认为其实验并不能明确证明日本人群中*H. pylori*感染状态和AD之间缺乏联系。关于二者关系尚无定论, 需神经内科与消化内科联合进行大样本量的对照研究。

关于*H. pylori*感染在AD中的作用机制研究方面, 可能参与了血脑屏障的破坏从而导致了脑血管损伤和神经炎症反应, 因此*H. pylori*感染的根除在AD的进程中具有相关性^[34]。总的来说*H. pylori*影响AD的病理生理过程, 可能主要通过以下几个方面: 增加血小板-白细胞聚集; 释放多种早期炎症因子和血管活性物质; 与宿主抗原产生分子模拟作用; 产生活性氧代谢物及循环脂过氧化物; 影响细胞凋亡过程; 通过引起萎缩性胃炎提高了与血管病变相关的同型半胱氨酸水平, 而这种血管病变可能与内皮损伤及神经元退化相关^[35]。仍需脑血管损伤及神经炎症反应等相关研究以证实*H. pylori*感染与AD的关系。

3.2 多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是最常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 具有很多已知的危险因素, 但对于其保护性因素知之甚少, 有研究^[36,37]表示*H. pylori*感染就是其中之一。印度的Mohebi等^[38]进行了MS患者*H. pylori*感染情况调查, 显示*H. pylori*感染在MS患者中明显减低(MS组*H. pylori*感染率88/163, 54%; 对照组*H. pylori*感染率110/150, 73%; $P < 0.001$)。但是Schmeisser等^[39]的研究则表明*H. pylori*血清阳性在MS和非MS患者中并无统计学意义。Mohebi等^[38]试验同时提示对于不同分型MS患者中*H. pylori*血清阳性差异并无统计学意义。也有部分日本的调查显示*H. pylori*血清阳性在普通型多发性硬化(conventional multiple sclerosis, CMS)明显低于皮质脊髓型多发性硬化(opticospinal multiple sclerosis, OSMS)^[37,40]。其机制可能是*H. pylori*感染对于MS发病过程中产生免疫或保护性影响。二者

相关性并未明确, 更大样本的调查和机制方面研究仍然被需要。

4 眼科疾病

眼科疾病与*H. pylori*感染看似并无关联, 但很多眼科疾病与*H. pylori*感染致病途径相似, 氧化应激和炎症反应是*H. pylori*感染和眼科疾病的共有的病理机制^[41]。尽管无法确定是否存在相关性, 但仍可假设二者之间联系的存在。*H. pylori*可增高血清中一氧化氮水平, 导致血管扩张、炎症反应、免疫调节等。Kountouras等^[42]实验数据显示: 不同检测方法中, 开角型青光眼和假性剥脱性青光眼患者均较对照组有较高的*H. pylori*感染率, 与贫血控制对照组相比, 青光眼患者组具有更少的正常胃黏膜($P = 0.01$)、更多见胃窦炎($P = 0.0004$)或消化性溃疡($P = 0.01$), 提示*H. pylori*感染与青光眼相关, 但相关程度并无法明确。一些实验提示中心性浆液性视网膜脉络膜病(central serous chorioretinopathy, CSCR)可能与*H. pylori*感染有关^[43,44]。而Oshima等^[45]检测了81例健康日本男性血中*H. pylori*抗体、高敏感性CRP、可溶性细胞内黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1)等水平, 结果显示CRP及细胞内黏附分子-1的水平在*H. pylori*阳性患者中明显增高, 提示*H. pylori*感染可能与动脉粥样硬化相关。从而猜测*H. pylori*与CSCR关系可能是*H. pylori*感染与动脉硬化间的关系, 慢性*H. pylori*感染在通过内皮细胞功能紊乱及全身系统性血管炎症以造成动脉粥样硬化。而抗*H. pylori*治疗可有效增加视网膜下积液的流动, 故推测*H. pylori*感染与CSCR具有相关性^[46]。Otasevic等^[47]对急性前色素膜炎患者进行血清*H. pylori*抗体检测, 实验表明在急性前色素膜炎患者较对照组中血清*H. pylori*抗体水平更高(66.7% vs 26.7%, $P < 0.05$), 提示*H. pylori*感染可能与前色素膜炎相关。

以上看来, *H. pylori*与眼科疾病相关性证据并不充足, 多给予对共同致病机制的推测, 需较大的流行病学调查及机制方面研究以明确二者关系。

5 其他疾病

除上述疾病外, 还有较多本文未述及的胃外疾

病也被认为与 *H. pylori* 感染相关。如缺铁性贫血等血液系统疾病^[48], 神经退行性变等神经系统疾病^[49], 自身免疫性胰腺炎等消化系统疾病以及多种其他系统疾病均有研究表示可能与 *H. pylori* 感染存在相关性^[50]。

6 结论

H. pylori 与多种胃外疾病相关, 可通过分子模拟引起自身免疫疾病, 通过炎症因子、氧化应激等影响各器官疾病。但相关性的研究多基于病例对照等流行病学研究, 细胞、分子水平机制方面仍需进一步研究。*H. pylori* 可联系多器官多系统疾病, 需多学科共同合作以更多地了解其发生机制, 对各系统疾病诊断、评估、治疗提出新的方向。

7 参考文献

- Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]
- Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004; 140: 766-767 [PMID: 15126268 DOI: 10.7326/0003-4819-140-9-200405040-00028]
- Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]
- Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1510-1516 [PMID: 24587626 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1510]
- Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-176 [PMID: 16855407 DOI: 10.1111/j.1540-9740.2006.04646.x]
- Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-830 [PMID: 15565400 DOI: 10.1007/s00535-004-1397-7]
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-369 [PMID: 20610979 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833c79d7]
- Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 117-120 [PMID: 22063790 DOI: 10.1684/ejd.2011.1579]
- Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and

- Helicobacter pylori*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 133-134 [PMID: 17642857]
- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-839 [PMID: 10952949 DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.833]
- Amital H, Govoni M, Maya R, Meroni PL, Ori B, Shoenfeld Y, Tincani A, Trotta F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S27-S32 [PMID: 18570751]
- Radić M, Kaliterna DM, Radić J. *Helicobacter pylori* infection and systemic sclerosis-is there a link? *Joint Bone Spine* 2011; 78: 337-340 [PMID: 21145276 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.10.005]
- Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1568-1569 [PMID: 10852299]
- Radić M, Kaliterna DM, Bonacin D, Vergles JM, Radić J, Fabijanić D, Kovačić V. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int* 2013; 33: 2943-2948 [PMID: 23224499 DOI: 10.1007/s00296-012-2585-z]
- Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5-12 [PMID: 18097282 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318042d625]
- Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 619-625 [PMID: 23830279 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.004]
- Chen SJ, Wang LJ, Zhu Q, Cai JT, Chen T, Si JM. Effect of *H. pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1914-1918 [PMID: 18350632 DOI: 10.3748/wjg.14.1914]
- Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, Pedretti G, Fiaccadori F, Bottari E. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1204-1208 [PMID: 1893805 DOI: 10.1007/BF01307509]
- Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, Gaudio E, Franchitto A, Spagnoli R, D'Aquilino E. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 785-789 [PMID: 1505922 DOI: 10.1002/hep.1840160326]
- Demirtürk L, Yazgan Y, zci O, Ozel M, Töğrol E, Gültepe M, Gürbüz AK, Yildirim S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter* 2001; 6: 325-330 [PMID: 11843965 DOI: 10.1046/j.1083-4389.2001.00039.x]
- Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H,

应用要点

本文涉及的多数疾病都有特发的、机制未明的患者, 本文提供了这些疾病与 *H. pylori* 的相关性的综述, 对此后研究这些疾病病因、治疗方案等提出新的研究方向。

同行评价

*H. pylori*和胃外疾病的关系是值得探讨的课题,但经历年研究,目前未有成熟结论。本文是综述,纳入文献多数较新,同类综述国内尚少,有助于推进本项目普及。有一定新意。

- 22 Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2701-2707 [PMID: 19522019 DOI: 10.3748/wjg.15.2701]
- 23 Ram M, Barzilai O, Shapira Y, Anaya JM, Tincani A, Stojanovich L, Bombardieri S, Bizzaro N, Kivity S, Agmon Levin N, Shoenfeld Y. Helicobacter pylori serology in autoimmune diseases - fact or fiction? *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1075-1082 [PMID: 23079514 DOI: 10.1515/cclm-2012-0477]
- 24 Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6374-6385 [PMID: 24914359 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374]
- 25 Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP, Micev MM, Dugalic PD, Saranovic D, Ugljesic MM, Popovic DV, Bulajic MM. Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of Helicobacter pylori infection. Does Helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? *Med Sci Monit* 2001; 7: 137-141 [PMID: 11208510]
- 26 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- 27 Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167: 821-827 [PMID: 17452546 DOI: 10.1001/archinte.167.8.821]
- 28 Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 441-450 [PMID: 22294430 DOI: 10.1093/aje/kwr331]
- 29 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Atrophic gastritis, Helicobacter pylori, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter* 2007; 12: 328-332 [PMID: 17669106 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00513.x]
- 30 Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2009; 5: 348-360 [PMID: 19560105 DOI: 10.1016/j.jalz.2008.12.001]
- 31 Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Tzilves D, Katsinelos P, Tsolaki M, Chatzopoulos D, Venizelos I. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009; 256: 758-767 [PMID: 19240960 DOI: 10.1007/s00415-009-5011-z]
- 32 Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1009.e11-1009.e19 [PMID: 22133280 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021]
- 33 Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, Mizukami K, Hanada K, Okimoto T, Kodama M, Abe K, Yamaoka Y, Fujioka T. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 1460-1463 [PMID: 21336779 DOI: 10.1007/s00415-011-5957-5]
- 34 Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas E, Kyriakou P, Deretzi G. Association between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 2086 [PMID: 21516361 DOI: 10.1007/s00415-011-6054-5]
- 35 Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Gavalas E, Giartza-Taxidou E, Venizelos I, Deretzi G, Grigoriadis N, Tsiaousi E, Vardaka E. A potential impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease pathobiology and course. *Neurobiol Aging* 2012; 33: e3-e4 [PMID: 22325590 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.003]
- 36 Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, Gisakis D. Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007; 68: 378-388 [PMID: 16979298 DOI: 10.1016/j.mehy.2006.06.052]
- 37 Deretzi G, Kountouras J, Gavalas E, Polyzos SA, Zavos C, Klonizakis P, Vardaka E, Skendros P, Katsinelos P, Giartza-Taxidou E, Kyriakou P. Multiple sclerosis and seizures: possible role of Helicobacter pylori. *Eur J Neurol* 2011; 18: e116; author reply e117 [PMID: 21834896 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03454.x]
- 38 Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, Kira J. Association of anti-Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 1411-1421 [PMID: 19965522 DOI: 10.1177/1352458509348961]
- 39 Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013; 5: 31-33 [PMID: 23888213 DOI: 10.4081/ni.2013.e10]
- 40 Schmeisser C, Stöckigt C, Raasch C, Wingender J, Timmis KN, Wenderoth DF, Flemming HC, Liesegang H, Schmitz RA, Jaeger KE, Streit WR. Metagenome survey of biofilms in drinking-water networks. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 7298-7309 [PMID: 14660379 DOI: 10.1128/AEM.69.12.7298-7309.2003]
- 41 Li W, Minohara M, Su JJ, Matsuoka T, Osoegawa M, Ishizu T, Kira J. Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 227-231 [PMID: 17296235 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010]
- 42 Saccà SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e216 [PMID: 25526440 DOI: 10.1097/MD.0000000000000216]
- 43 Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, Bessas C, Chatzopoulos D, Venizelos J, Zavos C. Relationship between Helicobacter pylori infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 599-604 [PMID: 11237916 DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00598-4]

- central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses* 2004; 63: 524-527 [PMID: 15288381 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.02.020]
- 44 Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, Montella F, Iovene MR, Romano M. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 274-278 [PMID: 16703546]
- 45 Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1219-1222 [PMID: 15837252 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.019]
- 46 Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojatzadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2011; 17: 99-103 [PMID: 21245962]
- 47 Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, Miljkovic-Selimovic B, Dinic M, Djordjevic-Jocic J, Stankovic A. *Helicobacter pylori*: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? *Ophthalmologica* 2007; 221: 6-13 [PMID: 17183194 DOI: 10.1159/000096515]
- 48 Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 515-519 [PMID: 11118871 DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00288-0]
- 49 Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, Giartza-Taxidou E, Vardaka E, Kountouras C, Katsinelos P, Boziki M, Giouleme O. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses* 2014; 82: 368-373 [PMID: 24472867 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.025]
- 50 Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207 [PMID: 15784177 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

