

幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响

程 灿, 李昌平

■背景资料

全世界有近50%的人口被幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 其流行率随社会卫生条件的改善而减少, 自*H. pylori*被发现以来, 关于其感染引起的各类疾病已得到大量的研究, 除了常见的上消化道疾病外, 越来越多的研究报道表明*H. pylori*感染能导致胃部以外的疾病, 如自身免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤性疾病等, 但其相关性却有待进一步大量研究。

程灿, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

程灿, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由程灿完成; 李昌平审校。

通讯作者: 李昌平, 教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 西南医科大学附属医院消化内科. 506854209@qq.com
电话: 0830-3161276

收稿日期: 2016-02-23
修回日期: 2016-03-25
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-05-08

Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases

Can Cheng, Chang-Ping Li

Can Cheng, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com

Received: 2016-02-23
Revised: 2016-03-25
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-05-08

disorders of the upper gastrointestinal tract, such as chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer and MALT lymphoma are linked with the presence of this bacterium. Moreover, *H. pylori* is often involved in the pathogenic processes of a variety of extra-gastric diseases, especially those characterized by persistent and low grade systemic inflammation. The proposed mechanisms ranging from the induction of a low grade inflammatory state to the occurrence of molecular mimicry mechanisms. This paper will review the results of the most important studies on the association of *H. pylori* infection with extra-gastric diseases, such as autoimmune, neoplastic, cardiovascular and other related disorders, as well as possible mechanisms implicated in the pathogenesis of these extra-gastric diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Autoimmune diseases; Neoplastic diseases; Cardiovascular diseases

Cheng C, Li CP. Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2010-2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2010>

■同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科

Abstract

The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonization of the stomach and its pathogenic effects is a crucial landmark in modern gastroenterology. There have been many studies reporting that the natural history of many

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在胃内定植及其相关致病作用的发现是现代胃肠病学一个重要的里程碑。近30年的研究表明, 许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织

淋巴瘤的自然史都与这种细菌的存在有关。此外, *H. pylori*常参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病。其可能机制为低等级炎症状态的诱导和分子模拟机制等。本文就*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病及其他相关疾病之间的关系, 及可能的机制作一简单综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 自身免疫性疾病; 肿瘤性疾病; 心血管疾病

核心提示: 近30年的研究表明, 许多上消化道疾病都与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关, 值得注意的是, *H. pylori*感染还参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病, 本文综述了*H. pylori*感染在这些疾病中的作用, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病等, 能较好的了解*H. pylori*感染与这些疾病的相关性。

程灿, 李昌平. 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2010–2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2010>

0 引言

胃内幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的发现被认为是现代胃肠病学最重要事件之一。全世界有近50%的人口被*H. pylori*感染, 其流行率随卫生条件的改善而减少。有研究报道^[1]*H. pylori*感染可引起许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等。此外, 流行病学研究发现*H. pylori*感染与一些胃外疾病有关, 尤其是那些以持续性、低度系统性炎症(非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- α 、白介素、血管内皮生长因子等浓度的升高^[2])为特征性疾病, 其可能的机制如下述: 低度炎症状态的产生; 通过表达模拟宿主主要肽类的蛋白诱导分子模拟机制; 干扰不同营养物质和药物的吸收^[3]。值得注意的是, 有报道^[4]提出*H. pylori*感染与某些胃外疾病存在逆

反关系, 即保护机体免受这种疾病的危害, 其可能的机制: 急性和/或慢性黏膜局部免疫应答的差异表达, 引起细胞因子的系统性释放反馈调节系统免疫应答和自身免疫。本文综述有关*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及其他相关疾病之间的关系及可能的机制。

1 自身免疫性疾病

1.1 免疫性血小板减少症 免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP), 既往称为特发性免疫性血小板减少性紫癜或免疫性血小板减少性紫癜, 是一种由血小板抗原自身抗体介导的血小板破坏的自身免疫性疾病。研究^[5]发现, 在*H. pylori*(+)的慢性ITP患者中, 在*H. pylori*根除的平均4 mo里, 几乎80%的ITP成年人的血小板计数有明显的提高。Yu等^[6]对两者关系进行荟萃分析, 共13篇符合标准的研究纳入, 包含458例ITP患者和305例健康对照者, 发现ITP患者在*H. pylori*根除后血小板计数恢复正常, 得出ITP患者血小板计数与*H. pylori*感染呈负相关。Godeau等^[7]研究表明, 对ITP患者进行*H. pylori*感染的筛查已得到认可。最近, Noonavath等^[8]对合并*H. pylori*感染的慢性ITP患者进行14 d的根除*H. pylori*的标准3联疗法, 6 wk后行胃镜检查, 感染仍阳性者进行二线补救疗法, 在根除后的6 wk、3 mo、6 mo分别进行血小板计数的评估, 发现接受*H. pylori*根除疗法的慢性ITP患者血小板计数出现稳定的增长。但是, 也有研究^[9-11]未发现ITP与*H. pylori*感染之间的联系, 可能是由于*H. pylori*在其所研究地域处于低流行率或其他不明确原因所致。其机制, 可能有: 单核/巨噬细胞Fc γ 受体平衡调节或血小板与*H. pylori*肽类之间的分子模拟机制^[12]; 抗CagA抗体与ITP患者表达的55 kDa血小板抗原之间的交互反应等^[13]。

1.2 自身免疫性胰腺炎 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)属于慢性胰腺炎, 典型表现有高丙种球蛋白血症, 血清IgG4水平升高, 自身抗体阳性, 不规则胰管狭窄, 胰腺弥漫性肿大等, 病理表现为胰腺组织纤维化伴显著的T淋巴细胞、浆细胞等慢性炎性细胞浸润。Kountouras等^[14]提出*H. pylori*诱导的各种自身免疫性及凋亡结局可能在AIP的病理生理中发挥作用, 暗示了*H. pylori*感染与AIP

■ 研究前沿

自从有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。本文综述了*H. pylori*与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病等之间的关系, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究探索。

■ 相关报道

Figura等的研究报道也对*H. pylori*感染导致的各类胃外疾病表现进行了综述, 且对机制有更加深入的探讨, 但仅仅是对1年内新发表的文章进行了综述, 又如Boonyanugomol等对*H. pylori*感染与胆管癌之间的相关性及相关机制进行了长期的研究, 能为读者提供全面的内容, 但仅限于胆管癌的研究。

之间有潜在的联系. Guarneri等^[15]研究报道, 人类胰腺导管上皮细胞中表达的碳酸酐酶-II与*H. pylori*表达的对其在胃内环境中生存及增殖很重要的 α -碳酸酐酶之间存在本质上的同源性. Dore等^[16]报道了在*H. pylori*根除后升高的胰酶发生逆转, 表明了轻微持续升高的淀粉酶及脂肪酶与慢性*H. pylori*感染之间可能存在联系, 但不能明确肯定*H. pylori*感染参与胰腺炎的发病机制. Nilsson等^[17]在约60%慢性胰腺炎的胰腺组织及胰周中发现*H. pylori* DNA, 提示*H. pylori*感染可能参与慢性胰腺炎的致病过程. 其机制尚不明确, 可能有: 人类碳酸酐酶-II与*H. pylori* α -碳酸酐酶之间具有本质上的同源性, *H. pylori*可能通过模拟宿主碳酸酐酶-II刺激AIP发生^[15]; *H. pylori*的纤溶酶原黏合物蛋白(plasminogen-binding protein, PBP)抗体与人类胰腺腺泡细胞中高表达的泛素蛋白连接酶E3组成N-识别蛋2(ubiquitin-proteinligase E3 component-recognin 2, UBR2)之间具有本质上的同源性, 可能是另一条分子模拟途径诱导AIP的发生^[18].

1.3 自身免疫性甲状腺病 自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases, AITDS)包括Graves病、甲状腺炎和原发性甲状腺功能减退症, 其体内可发现多种抗甲状腺自身成分的抗体, 如抗甲状腺过氧化物酶抗体及抗甲状腺球蛋白抗体. Bassi等^[19]分别采用放大酶免疫分析及酶联免疫吸附试验检测52例Graves病和60例桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)患者的粪便及血清标本中的*H. pylori*, 提出*H. pylori*, 尤其是CagA(+)菌株, 与Graves病风险增加之间有显著联系($P \leq 0.0001$, OR = 6.3), 但未发现*H. pylori*与HT之间的联系. 随后Shi等^[20]在其包含7个研究、共862例AITDS患者的Meta分析中也发现, *H. pylori*感染与Graves病风险增加相关(OR = 4.35, 95%CI: 2.48-7.64), 与HT无联系. 但Aghili等^[21]却在对43例HT患者、40例对照组的病例对照研究中发现*H. pylori*与HT风险之间存在联系. 因此, *H. pylori*感染与AITDS之间存在联系, 且*H. pylori*与Graves病之间关联程度可能大于HT. 其机制尚未明确, 可能是: *H. pylori*与甲状腺抗原之间的免疫交叉反应^[19]. 未来需要更多的临床试验去探索*H. pylori*与AITDS之间的关系及其发病机制.

1.4 多发性硬化 多发性硬化(multiple sclerosis,

MS)是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病. Mohebi等^[22]通过检测163例MS患者和150例对照者血液标本中的抗*H. pylori*抗体, 发现两组间有显著性差异($P < 0.001$), MS发生率在*H. pylori*感染患者中更低, 且合并*H. pylori*感染MS患者出现更少的神经并发症, 提出*H. pylori*感染可能保护机体免受MS损害^[22]. 之后Pedrini等^[23]也在其研究中得出, MS患者*H. pylori*血清学阳性率较对照组更低(16% vs 21%), 且合并*H. pylori*感染的MS女性患者有更低的失能值^[23]. 因此, *H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系. Cook等^[24]在MS患者中发现*H. pylori*感染血清学阳性率是对照组的一半($P = 0.018$), 即*H. pylori*感染流行率在MS患者中更低, 首次通过直接的实验证据表明*H. pylori*感染可能提供保护作用使患者免受中枢神经系统炎症的脱髓鞘影响. Malli等^[25]研究表明*H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系($P < 0.001$). 关于其机制可能是: *H. pylori*中性粒细胞激活蛋白(*H. pylori*-NAP)和/或细菌水通道蛋白-4(APQ-4)和神经组织之间可能存在交叉模拟, 导致持续性神经组织损伤, 继而诱发MS^[26]. 然而, 最近的一篇报道却提出, 在复发-缓解型MS患者中, 活动性*H. pylori*感染率较贫血对照组更高($P = 0.002$, OR = 6.33; 95%CI: 1.85-21.64), 预示*H. pylori*感染在MS发展中具有促进作用^[27]. 此外, Long等^[28]未发现*H. pylori*血清学阳性率在MS患者和非MS患者之间的区别($P = 0.726$). 故*H. pylori*与MS之间的关系未来需要进一步探索.

2 肿瘤性疾病

2.1 结直肠肿瘤 Sonnenberg等^[29]在156000例患者行结肠镜、食管胃十二指肠镜检查获取的标本中发现, 合并*H. pylori*感染的胃炎患者结肠肿瘤风险相应增加. Epplein等^[30]在对188例结直肠肿瘤(colorectal carcinoma, CRC)患者、370例对照者的研究中发现人体内高*H. pylori*蛋白抗体水平可能与结肠癌风险增加呈正相关. Wang等^[31]就1995-2012年间发表的关于*H. pylori*感染与结直肠癌关系的27篇病例对照研究, 共包含3450例结直肠肿瘤、1304例结直肠腺瘤及4000例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加结直肠肿瘤风险. 之后Rokkas等^[32]的Meta分析也得出同样的观点.

Hsu等^[33]在对6022例*H. pylori*(+)患者、24088例对照者进行多变量Cox比例模型分析得出同前的结论, 更提出*H. pylori*感染可作为致癌的独立危险因素。但Guo等^[34]在东亚人口中进行关于这方面的Meta分析时未发现结直肠癌风险增加与*H. pylori*感染有关, Patel等^[35]在其前瞻性病例对照研究中也未发现*H. pylori*感染与CRC之间有联系。因此, *H. pylori*感染与结直肠癌之间可能存在联系, 关于*H. pylori*感染在结直肠癌发展中的致病作用需进一步研究。

2.2 胰腺癌 Risch等^[36]在病例对照研究中发现CagA(-) *H. pylori*血清学阳性可以增加胰腺癌(pancreatic cancer, PC)风险(OR = 1.68, 95%CI: 1.07-2.66, $P = 0.025$), 尤其是在非O型血人群中。Chen等^[37]就*H. pylori*感染与PC之间关系的5篇研究共包含1446例患者、2235例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加PC风险。尽管数据提示*H. pylori*感染可能参与PC的致病过程, 但目前仍没有明确的直接依据证实是病原体的直接感染所致, Jesnowski等^[38]未能在慢性胰腺炎及胰腺导管腺癌患者的胰腺组织及胰液中发现*H. pylori* DNA及其相关序列的存在。此外, Gawin等^[39]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及蛋白印迹(Western blot)法检测139例PC患者和177例对照者血清学中的CagA及抗*H. pylori*抗体, 未发现两组之间存在区别。故*H. pylori*感染与胰腺癌之间的关系具有争议性, 关于其机制仍不明确, 有待大样本、前瞻性研究去进一步探索两者之间关系及其可能的机制。

2.3 肝癌 *H. pylori*可能在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展中起着重要作用。Zhang等^[40]提出, *H. pylori*通过上调一些参与转录、信号转导及新陈代谢的物质, 如整合素 β -1、蛋白激酶C α 、LIM/同源框蛋白Lhx1、eIF-2 β 、MAP激酶激酶3、PINCH蛋白及Ras相关蛋白Rab-37等对HepG2细胞产生病理效应, 为*H. pylori*在肝细胞中发挥重要的致癌作用提供间接证据。Ito等^[41]观察到了肝细胞增生与凋亡之间的平衡紊乱及细胞内*H. pylori*存在导致其肝细胞复制遭到破坏。之后Xuan等^[42]在关于两者关系的Meta分析中得出, *H. pylori*感染与HCC之间联系优势比(OR = 13.63, 95%CI: 7.90-23.49)。但是, Krüttgen等^[43]通过PCR方法

检测乙型肝炎或丙型肝炎相关性HCC患者粪便标本中的螺杆菌属, 未发现*H. pylori*的存在, 之后在García等^[44]将*H. pylori* SS1菌株经口喂食*H. pylori*(-)丙型肝炎病毒转基因♀♂鼠, 12 mo后取胃和肝脏标本进行观察, 发现*H. pylori*定植于胃部并导致相应的病理改变, 但在肝脏标本中却无*H. pylori*定植及不促进肝脏肿瘤的发生发展。因此, *H. pylori*感染可能与HCC呈正相关, 但具有争议, 关于其机制可能是: *H. pylori*感染通过破坏肝细胞凋亡与增殖之间的平衡, 增加氮氧活性物质的水平引起肝脏的氧化应激作用, 增加转化因子- β 1依赖的肿瘤发生风险^[45]。

2.4 胆管癌 胆管癌(cholangio carcinoma, CCA)是起源于肝外胆管和肝门部I、II级分支的主要肝胆管上皮细胞的恶性肿瘤。Boonyanugomol等^[46]发现CCA患者中*H. pylori*感染率高于对照组, CCA和*H. pylori* PCR(+)患者的肝脏组织标本在胆管入口周围的炎症及单核细胞浸润程度明显高于非感染者。因炎症产生的某些细胞因子可引起细胞增生与凋亡平衡紊乱、DNA氧化损伤而成为胆管癌发展的基础, 预示*H. pylori*感染可能参与CCA的发展。之后Zhou等^[47]通过对胆道组织进行PCR检测或免疫组织化学分析发现CCA患者中*H. pylori*的存在, 且*H. pylori*感染率较对照组更高。然而, Vivekanandan等^[48]均未在10例美国巴尔地摩人群的CCA患者中发现*H. pylori* DNA的存在。 *H. pylori*与CCA之间本身并无联系或地域性原因所致仍不明确, 亟待大量大样本、随机、前瞻性研究。关于其机制, 可能是: *H. pylori*依附于 β -1整合素受体, 促进磷酸酪氨酸信号通路, 激活酪氨酸磷酸化瀑布式反应, 导致细菌进入胆管上皮细胞内化参与致癌过程^[49]; *H. pylori*感染引起炎症可诱发胆管上皮细胞增生、凋亡平衡紊乱参与CCA发展^[46]。

2.5 肺癌 Behroozian等^[50]在66例原发性肺癌患者和66例健康对照者的研究中发现, *H. pylori*血清学阳性率在肺癌患者中为71%, 而在对照组中为51%, 提出*H. pylori*感染可能与肺癌风险增加相关(OR = 2.51, 95%CI: 1.14-5.54, $P < 0.05$)。之后在一个容纳了16244例肺癌患者和1707例*H. pylori*感染患者, 共7篇关于*H. pylori*感染与肺癌关系的Meta分析中, Mounika等^[51]发现, *H. pylori*感染显著增加肺癌风险(合

■创新盘点

本文将*H. pylori*感染导致的各类自身免疫性疾病、肿瘤相关性疾病进行了综述, 能更全面的反映*H. pylori*感染与这类疾病的相关性, 此外, 将*H. pylori*感染在发病过程中可能起保护作用的疾病也进行了总结, 与其他文章形成了鲜明的不同。

应用要点

本文综述了 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展, 关于 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘、慢性荨麻疹、炎症性肠病、多发性硬化、缺血性中风中可能的保护作用及相关机制进行简要综述, 为读者提供更加全面的内容, 也为进一步综述这类相关性提供素材。

并 $OR = 2.29$, $95\%CI: 1.34-3.91$, $P = 0.01$). 然而, Koshiol 等^[52]在芬兰男性吸烟者中按标准筛选出350例肺腺癌、350例肺鳞癌及700例对照者进行嵌套病例对照研究未发现 *H. pylori* 血清学阳性与肺癌之间的关联。故 *H. pylori* 感染与肺癌之间的关系具有争议性, 关于 *H. pylori* 根除治疗能否给 *H. pylori* 肺癌患者带来有益的结果, 目前尚无有力证据。关于其可能的机制有: *H. pylori* 尿素酶蛋白进入肺部, 为肺肉芽肿的形成提供抗原刺激, 可能在肺黏膜的增生癌变中发挥重要作用^[53]; 通过上调刺激肿瘤生长和血管生成的胃泌素和Cox-2的表达导致肺癌^[54]。

3 心血管疾病

3.1 缺血性心脏病 缺血性心脏病(ischaemic heart disease, IHD)即冠状动脉粥样硬化性心脏病。Huang 等^[55]在对159例冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者的横断面研究中发现, 在CagA(+)感染人群中冠状动脉粥样硬化严重程度明显增加。之后Longo-Mbenza 等^[56]在为期10年的前瞻性研究中发现 *H. pylori* IgG(+)患者可能发展成急性冠脉综合征。Karbasi-Afshar 等^[57]在行冠状动脉旁路移植术患者中通过PCR测试发现29.5%的冠状动脉粥样硬化斑块有 *H. pylori* 感染定植。最近一个包括17075例 *H. pylori* 感染患者和68300例对照者的全国性回顾性队列研究中明确地提出, *H. pylori* 感染可以显著增加急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)风险。Nam 等^[58]研究表明 *H. pylori* 的当前感染与高低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)及心血管疾病之间呈正相关, *H. pylori* 成功根除降低高LDL、低HDL风险。因此, *H. pylori* 感染与IHD风险之间存在联系, 可能呈正相关。关于其机制, 至今尚无统一意见, 可能是: *H. pylori* 可能与血管性血友病因子结合之后与血小板糖蛋白Ib、L选择素、P选择素相互作用, 进而在人体中诱导血小板聚集和增加血浆甘油三酯水平, 诱发急性冠脉综合征^[59]。但是, 最近Lin 等^[60]在其大型前瞻性、巢式病例对照研究中发现, 在老年日本人中, *H. pylori* 感染与冠心病(coronary heart disease, CHD)死亡风险之间不存在联系。故 *H. pylori* 与IHD之间的关系亟待进一步研究。

3.2 缺血性中风 *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有争议性。Vahdat 等^[61]提出衣原体肺炎与 *H. pylori* 的混合感染与原发高血压的发生呈正相关。之后Huang 等^[55]在其研究中发现慢性 *H. pylori* 感染可以显著增加缺血性中风风险。然而, Ikeda 等^[62]研究提出CagA(+) *H. pylori* 感染与心肌梗死或缺血性中风的发生不存在联系, 最近Lin 等^[60]在对627例缺血性中风患者和627例健康对照者的巢式病例对照研究中未发现慢性 *H. pylori* 感染与缺血性中风之间的联系($OR = 1.03$, $95\%CI: 0.78-1.33$)。值得注意的是, Chen 等^[63]在其共包含9895例受试者的前瞻性群组分析中发现, *H. pylori* 感染似乎起着保护个体免受缺血性中风危害的作用。总之, *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有矛盾性, 保护还是伤害亟待进一步研究。

4 其他

4.1 过敏性哮喘 有研究者已经提出, *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间存在逆反的关系。Reibman 等^[64]在包含318例成人哮喘患者和208例健康对照者的病例对照研究中发现, CagA(+) *H. pylori* 菌株的定植可能对哮喘发展具有利作用。之后Arnold 等^[65]利用由卵白蛋白或屋尘螨过敏原诱导的过敏性呼吸道疾病的老鼠模型对 *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间关系进行研究, 发现 *H. pylori* 感染能有效保护老鼠免受气道高反应性、组织炎症、杯状细胞化生等影响, 而这些恰恰是哮喘发生的标志, 为 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘发展中发挥有利作用提供了实验数据。其可能的机制是: 细菌刺激Th1细胞免疫应答增加和Th2细胞免疫应答的抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏损害^[65]。

4.2 慢性荨麻疹 Zhou 等^[66]在其Meta分析中发现, *H. pylori* 感染患者率哮喘发生率显著的减少, 其可能的机制是: *H. pylori* 感染刺激机体诱导Th1和Th2细胞免疫应答抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏性损害, 同样的结果也来自Oertli 等^[67]的研究, 之后Magen 等^[4]研究提出, *H. pylori* 根除可以诱发特发性慢性荨麻疹的发生, 预示了 *H. pylori* 感染可以保护机体免受慢性荨麻疹的侵袭。然而Mogaddam 等^[68]在最近的一篇研究中提出, *H. pylori* 感染与慢性荨麻疹风险增加呈正相关, 且在 *H. pylori* 根除

后, 患者临床症状得到明显缓解, 同样的结果来自Yoshimasu等^[69]的研究。

4.3 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。在包含1061例IBD患者和64451例对照者的病例对照研究中, Sonnenberg等^[70]发现, *H. pylori*感染与IBD之间存在逆反关系。Roka等^[71]用培养、组织学和CLO测试等方法检测儿童*H. pylori*, 发现*H. pylori*(+)胃炎在儿童IBD患者中较对照组更少见, 最近Wu等^[72]在包含10篇共1299例IBD患者和1817例对照者的Meta分析中发现, *H. pylori*感染率在IBD患者中较对照组更低, 提出*H. pylori*感染可以抑制IBD的发展。但*H. pylori*感染与IBD之间的逆反关系是巧合或附带现象需进一步研究。

5 结论

自有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。对*H. pylori*感染和/或CagA(+)菌株与某些肝胆疾病、胰腺疾病或结直肠癌之间的关系的的研究越来越多, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究去探索。

6 参考文献

- Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]
- Song K, Du H, Zhang Q, Wang C, Guo Y, Wu H, Liu L, Jia Q, Wang X, Shi H, Sun S, Niu K. Serum immunoglobulin M concentration is positively related to metabolic syndrome in an adult population: Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e88701 [PMID: 24533139 DOI: 10.1371/journal.pone.0088701]
- Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 60-68 [PMID: 21054655 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00778.x]
- Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 7-12 [PMID: 23083221 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2012.04467.x]
- Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori*-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2014; 25: 548-551 [PMID: 24176049 DOI: 10.3109/09537104.2013.841883]
- Yu T, Wu D, Zhao XY. Infection and eradication of *Helicobacter Pylorus* affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2011; 19: 1255-1259 [PMID: 22040983]
- Godeau B, Bierling P. [Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults]. *Presse Med* 2008; 37: 1292-1298 [PMID: 18644317 DOI: 10.1016/j.lpm.2008.01.027]
- Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6918-6923 [PMID: 24944483 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6918]
- Samson AD, Schipperus MR, Langers AM, Dekkers OM. *Helicobacter pylori* infection is not correlated with subclinical thrombocytopenia: a cross-sectional study. *Platelets* 2014; 25: 221-223 [PMID: 23786387 DOI: 10.3109/09537104.2013.803063]
- Xie C, Xu LY, Li W, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12308-12312 [PMID: 25232266 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12308]
- Gan GG, Norfaizal AL, Bee PC, Chin EF, Habibah AH, Goh KL. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia* 2013; 68: 231-233 [PMID: 23749012]
- Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 714-723 [PMID: 24574745 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.714]
- Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, Queiroz DM. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol* 2015; 168: 421-428 [PMID: 25257094 DOI: 10.1111/bjh.13141]
- 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]
- Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]

■名词解释

持续性低度系统性炎症: 低度炎症是指非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1, 白介素-6、血管内皮生长因子等浓度的升高。系统性低度炎症是指低度炎症对血管性并发症、非感染性持续炎症表现的病理参与过程, 是目前代谢性疾病的发病机制、损伤特征及预后研究的热点之一。

■同行评价

本文综述 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 概述 *H. pylori* 与上述疾病的相关性或者相关性不明显的研究结果, 能较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展。

- 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506.x]
- 16 Dore MP, Sepulveda AR, Pedroni A, Realdi G, Delitala G. Reversal of elevated pancreatic enzymes after *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 269-270 [PMID: 18264669 DOI: 10.1007/s11739-008-0117-3]
- 17 Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, Wadstrom T. *Helicobacter* species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3038-3043 [PMID: 16718784 DOI: 10.3748/wjg.v12.i19.3038]
- 18 Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kaderali L, Kleeff J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Tóth M, Sängler J, Serafini S, Schnölzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-2071 [PMID: 20407433 DOI: 10.1038/ajg.2010.141]
- 19 Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1093-1097 [PMID: 22416184 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1093]
- 20 Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1294-1300 [PMID: 23544831 DOI: 10.1089/thy.2012.0630]
- 21 Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, Khamseh ME, Salami MA, Malek M. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Iran* 2013; 51: 293-296 [PMID: 23737311]
- 22 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]
- 23 Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton J, Marshall BJ, Carroll WM, Kermod AG. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 603-607 [PMID: 25602009 DOI: 10.1136/jnnp-2014-309495]
- 24 Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, Constantinescu CS, Robinson K, Gran B. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front Microbiol* 2015; 6: 52 [PMID: 25762984 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00052]
- 25 Malli C, Pandit L, D'Cunha A, Mustafa S. Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population. *PLoS One* 2015; 10: e0124064 [PMID: 25902359 DOI: 10.1371/journal.pone.0124064]
- 26 Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Gavalas E, Chatzopoulos D, Katsinelos P, Tsiaousi E, Gagalis S, Polyzos SA, Venizelos I. Potential implications of *Helicobacter pylori*-related neutrophil-activating protein. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 489-490 [PMID: 22346256 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.489]
- 27 Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, Venizelos I, Tsiptsios D, Deretzi G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 353-356 [PMID: 26126617]
- 28 Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, Lu Z. *Helicobacter pylori* infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20: 107-112 [PMID: 23295676 DOI: 10.1159/000345838]
- 29 Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 30 Epplein M, Pawlita M, Michel A, Peek RM, Cai Q, Blot WJ. *Helicobacter pylori* protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1964-1974 [PMID: 24045925 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0702]
- 31 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. *Helicobacter pylori* infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 32 Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Kothonas F, Margantinis G, Koukoulis G. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1286-1294 [PMID: 23820245 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363d3cd]
- 33 Hsu WY, Lin CH, Lin CC, Sung FC, Hsu CP, Kao CH. The relationship between *Helicobacter pylori* and cancer risk. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 235-240 [PMID: 24485950 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.01.009]
- 34 Guo Y, Li HY. Association between *Helicobacter pylori* infection and colorectal neoplasm risk: a meta-analysis based on East Asian population. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 263-266 [PMID: 25693932 DOI: 10.4103/0973-1482.151482]
- 35 Patel S, Lipka S, Shen H, Barnowsky A, Silpe J, Mosdale J, Pan Q, Fridlyand S, Bhavsar A, Abraham A, Viswanathan P, Mustacchia P, Krishnamachari B. The association of *H. pylori* and colorectal adenoma: does it exist in the US Hispanic population? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 463-468 [PMID: 25436126]
- 36 Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. *Helicobacter pylori* seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 172-178 [PMID: 24234587 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0447]
- 37 Chen XZ, Wang R, Chen HN, Hu JK. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of *Helicobacter pylori* as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Based

- on Nested Case-Control Studies. *Pancreas* 2015; 44: 1340-1344 [PMID: 26390415 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000414]
- 38 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhr JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
 - 39 Gawin A, Wex T, Ławniczak M, Malfertheiner P, Starzyńska T. [Helicobacter pylori infection in pancreatic cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 32: 103-107 [PMID: 22590913]
 - 40 Zhang Y, Fan XG, Chen R, Xiao ZQ, Feng XP, Tian XF, Chen ZH. Comparative proteome analysis of untreated and Helicobacter pylori-treated HepG2. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3485-3489 [PMID: 15948260 DOI: 10.3748/wjg.v11.i22.3485]
 - 41 Ito K, Yamaoka Y, Yoffe B, Graham DY. Disturbance of apoptosis and DNA synthesis by Helicobacter pylori infection of hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2532-2540 [PMID: 18253829 DOI: 10.1007/s10620-007-0163-0]
 - 42 Xuan SY, Li N, Qiang X, Zhou RR, Shi YX, Jiang WJ. Helicobacter infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2335-2340 [PMID: 16688821]
 - 43 Krüttgen A, Horz HP, Weber-Heynemann J, Vucur M, Trautwein C, Haase G, Luedde T, Roderburg C. Study on the association of Helicobacter species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2012; 3: 228-233 [PMID: 22572832 DOI: 10.4161/gmic.19922]
 - 44 García A, Feng Y, Parry NM, McCabe A, Mobley MW, Lertpiriyapong K, Whary MT, Fox JG. Helicobacter pylori infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 577-590 [PMID: 23929035 DOI: 10.4161/gmic.26042]
 - 45 Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY, You SY, Lee EM, Kim AY, Park SJ, Lee HJ, Kim SY, Jeong KS. Helicobacter pylori accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest* 2010; 90: 1507-1516 [PMID: 20531291 DOI: 10.1038/labinvest.2010.109]
 - 46 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripa B, Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Hahnvanawong C, Chamsuwan A. Helicobacter pylori in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 177-184 [PMID: 22321036 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00423.x]
 - 47 Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-454 [PMID: 23470268 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362]
 - 48 Vivekanandan P, Torbenson M. Low frequency of Helicobacter DNA in benign and malignant liver tissues from Baltimore, United States. *Hum Pathol* 2008; 39: 213-216 [PMID: 17949788]
 - 49 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Hahnvanawong C, Sripa B, Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. Helicobacter pylori cag pathogenicity island (cagPAI) involved in bacterial internalization and IL-8 induced responses via NOD1- and MyD88-dependent mechanisms in human biliary epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e77358 [PMID: 24143223 DOI: 10.1371/journal.pone.0077358]
 - 50 Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and Helicobacter pylori infection. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 34-36 [PMID: 20860223]
 - 51 Mounika P. Helicobacter pylori Infection and Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Lung Cancer Int* 2013; 2013: 131869 [PMID: 26316939]
 - 52 Koshiol J, Flores R, Lam TK, Taylor PR, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D, Perez-Perez G, Caporaso NE, Blaser MJ. Helicobacter pylori seropositivity and risk of lung cancer. *PLoS One* 2012; 7: e32106 [PMID: 22384154 DOI: 10.1371/journal.pone.0032106]
 - 53 Herndon B, Quinn T, Wasson N, Nzabi M, Molteni A. Urease and Helicobacter spp. antigens in pulmonary granuloma. *J Comp Pathol* 2013; 148: 266-277 [PMID: 22901429 DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.06.011]
 - 54 Gocyk W, Nikliński T, Olechnowicz H, Duda A, Bielański W, Konturek PC, Konturek SJ. Helicobacter pylori, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1085-1092 [PMID: 11208460]
 - 55 Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, Li J, Zhuo Y, Zhang P. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 109-114 [PMID: 20503072 DOI: 10.1007/s10620-010-1274-6]
 - 56 Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 6: 455-461 [PMID: 22923995 DOI: 10.2147/VHRM.S28680]
 - 57 Karbasi-Afshar R, Khedmat H, Izadi M. Helicobacter pylori Infection and atherosclerosis: a systematic review. *Acta Med Iran* 2015; 53: 78-88 [PMID: 25725176]
 - 58 Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* 2015; 20: 125-132 [PMID: 25382033 DOI: 10.1111/hel.12182]
 - 59 Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, Katsinelos P, Kyriakou P. Helicobacter pylori infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e146-e17; author reply e148 [PMID: 22075304]
 - 60 Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler*

- Thromb* 2015; 22: 1207-1213 [PMID: 26084791 DOI: 10.5551/jat.27987]
- 61 Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, Farrokhnia M, Nabipour I. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1140-1147 [PMID: 23744497 DOI: 10.1093/ajh/hpt083]
 - 62 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013; 230: 67-72 [PMID: 23958254 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.013]
 - 63 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262-1269 [PMID: 23303440 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303018]
 - 64 Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One* 2008; 3: e4060 [PMID: 19112508 DOI: 10.1371/journal.pone.0004060]
 - 65 Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, Müller A. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121: 3088-3093 [PMID: 21737881 DOI: 10.1172/JCI45041]
 - 66 Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 460-468 [PMID: 23242126 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c280a]
 - 67 Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012; 3: 566-571 [PMID: 22895083 DOI: 10.4161/gmic.21750]
 - 68 Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 15-20 [PMID: 25821422 DOI: 10.5114/pdia.2015.48729]
 - 69 Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergol Int* 2014; 63: 37-40 [PMID: 24270226 DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0580]
 - 70 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
 - 71 Roka K, Roubani A, Stefanaki K, Panayotou I, Roma E, Chouliaras G. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed children with inflammatory bowel disease. *Helicobacter* 2014; 19: 400-405 [PMID: 24827117 DOI: 10.1111/hel.12141]
 - 72 Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4750-4756 [PMID: 25914487 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4750]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





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

