

# 幽门螺杆菌感染与心血管疾病

赵丽梅, 冯志杰

赵丽梅, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

赵丽梅, 主管检验师, 主要从事消化系统疾病的临床诊治。

作者贡献分布: 赵丽梅负责撰写文章; 冯志杰审校。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。  
zhijiefeng2005@163.com  
电话: 0311-66002832

收稿日期: 2017-03-10

修回日期: 2017-03-25

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-18

## *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

Received: 2017-03-10

Revised: 2017-03-25

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-18

## Abstract

With the development of social economy and the change in life style, the incidence of cardiovascular disease has obviously risen. Related risk factors include age, smoking, obesity, diabetes, hypertension and

dyslipidemia. However, the etiology of certain cardiovascular diseases is largely unknown. In recent years, it has been found that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is closely related to the occurrence and development of a variety of extra-gastrointestinal diseases. Many studies have explored the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease and suggested that *H. pylori* infection rate in patients with cardiovascular disease increases significantly. In addition, *H. pylori* eradication treatment is beneficial to the prevention of cardiovascular disease. However, there are still inconsistent results. In this paper, we will discuss the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease, highlighting the impact of *H. pylori* eradication on cardiovascular disease and the mechanism for *H. pylori* infection to induce cardiovascular disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Cardiovascular disease; CagA; Mechanism

Zhao LM, Feng ZJ. *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1255-1264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1255>

## 摘要

随着社会经济的发展与生活方式的改变, 心血管疾病的发生率明显上升, 相关的危险因素包括年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常等, 但仍有一部分心血管疾病

## 背景资料

随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关。心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点。尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然不是十分明确, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色还需要进行更深入的探讨。

## 同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

## ■ 研发前沿

近年来国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与各种心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致。

尚未发现确切病因。近年来, 随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关。目前国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致。本文就心血管疾病中*H. pylori*感染的研究现状, 根除*H. pylori*对心血管疾病的影响以及*H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制等方面的相关研究作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 心血管疾病; 细胞毒素相关蛋白; 机制

**核心提要:** 心血管疾病患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗可显有有益于心血管疾病的防治。*H. pylori*感染影响心血管疾病的机制可能与炎症介质、血脂异常、血小板损伤、高同型半胱氨酸血症、内皮功能障碍、细菌毒素等因素有关。

赵丽梅, 冯志杰. 幽门螺杆菌感染与心血管疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1255-1264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1255>

## 0 引言

自从1983年Marshall和Warren首次分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 人们逐渐认识到其感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤密切相关, 从而引发了胃十二指肠疾病防治上的巨大变化。随着社会经济的发展和生活方式的改变, 心血管疾病的发病率逐年上升, 已经成为严重威胁人类健康的头号杀手, 排除年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等经典的危险因素, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点<sup>[1]</sup>。本文就*H. pylori*感染对心血管疾病的发生发展是否起作用、其可能的机制, 以及根除*H. pylori*治疗可否减少心血管疾病的风险或改善其预后等相关问题的研究进展进行综述。

1 心血管疾病与*H. pylori*感染的研究现状

早在1994年Mendall首次提出了*H. pylori*与冠心病(coronary heart disease, CHD)相关的假说, 认为儿童时期的*H. pylori*感染可能导致成年后CHD的发生<sup>[2]</sup>。最近的临床研究<sup>[3,4]</sup>同样发现CHD患者的*H. pylori*感染率显著高于正常人群, 排除常见的高血压、糖尿病、吸烟、嗜酒等危险因素后, *H. pylori*对CHD的影响并没有减弱, 因此提出*H. pylori*感染可能是引起CHD发生及发展的独立危险因素, 并且得到了大样本流行病学调查结果的支持。Lai等<sup>[5]</sup>的临床病例研究在校正了年龄、性别与并发症等因素后, *H. pylori*感染者发生CHD的风险是非感染者的1.48倍。Vafaeimanesh等<sup>[6]</sup>则通过对120例疑患CHD患者进行冠状动脉造影及血清*H. pylori*抗体检测, 以评估*H. pylori*感染与CHD的因果关系, 结果发现在CHD患者中*H. pylori*感染率较高, 并且冠状动脉狭窄越严重, *H. pylori*感染率越高, 单支血管病变者感染率为70%, 而双血管病变者的感染率则达到76.3%。一项在非洲中部的研究<sup>[7]</sup>表明*H. pylori*感染与增加CHD风险之间存在显著相关性(OR = 2.3, 95%CI: 1.2-7.2,  $P = 0.10$ ), 在调整CHD的经典危险因素之后, 认为*H. pylori*感染是预测颈动脉斑块及CHD发病率的唯一的独立危险因素。Rogha等<sup>[8]</sup>在伊朗进行的临床研究对*H. pylori*感染与CHD之间的关系进行探讨, 检测了112名患者空腹血液中C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6及*H. pylori*-IgG含量, 并进行血管造影检查以验证有无CHD, 经过多变量逻辑回归检测发现*H. pylori*与CHD之间有显著相关性(OR = 3.18, 95%CI: 1.08-9.40)。国内的研究得出相同的结论, 王成等<sup>[9]</sup>的临床研究发现CHD患者*H. pylori*阳性率为61.33%, 而非CHD者仅为29.3%, 同时应用放射免疫法测定CHD患者血浆中内皮素-1和高敏C反应蛋白, 发现两者均有显著升高, 因此认为*H. pylori*感染与CHD发病呈显著相关性, 推测*H. pylori*感染通过促进体内炎症反应参与了CHD的发生、发展。2016年最新的研究报道<sup>[10]</sup>*H. pylori*感染能增加CHD事件的风险, 尤其在患病早期(RR = 1.11, 95%CI: 1.01-1.22), 但这种关联随着随访时间的延长( $\geq 10$ 年)逐渐减弱(RR = 1.04, 95%CI: 0.87-1.24)。

Liu等<sup>[11]</sup>对涉及20000多名参与者的26项

研究进行Meta分析, 研究*H. pylori*感染与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的关系, 结果显示: *H. pylori*感染和增加AMI的风险之间存在相关性(OR = 2.10, 95%CI: 1.75-2.53), 同时还发现其致病性不受年龄和种族的影响. Shrikhande等<sup>[12]</sup>的临床研究检测了265例AMI患者血清中*H. pylori*感染率与CRP的含量, 发现与对照组相比均有显著的升高, 表明*H. pylori*感染在AMI的发病中起到了一定的作用. 国内的研究者通过对比观察的方法分析*H. pylori*感染对老年心脑血管疾病的影响分析, 结果<sup>[13]</sup>表明: AMI组患者的*H. pylori*-IgM、*H. pylori*-IgA以及*H. pylori*-IgG阳性率均明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 因此推测*H. pylori*感染是与AMI的发生密切相关的. 而Teawtrakul等<sup>[14]</sup>的研究则得出了相反的结论, 认为*H. pylori*感染与AMI及脑卒中风险无明显关系.

对于*H. pylori*感染与高血压之间的关系, 国内外的多项临床研究均显示两者之间存在一定相关性, Constantinescu等<sup>[15]</sup>所做的病例对照研究, 通过与国际流行病学研究进行的纵向观察比较, 发现高血压可作为*H. pylori*感染的保护因素. 伊朗学者<sup>[16]</sup>对1754例参与者进行相关病原抗体检测, 研究发现*H. pylori*感染和高血压呈正相关(OR = 1.37,  $P = 0.02$ ). 一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究<sup>[17]</sup>发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率( $R = 3.05$ ,  $P < 0.001$ ), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后. 来自韩国的研究<sup>[18]</sup>显示, 与正常人群相比, *H. pylori*抗体阳性率在冠状动脉钙化患者中更高, 并且在早期冠状动脉粥样硬化患者差异更明显. 然而, Laek等<sup>[19]</sup>有关冠状动脉钙化人群与*H. pylori*感染的前瞻性研究并不支持*H. pylori*与冠状动脉钙化发生与发展存在相关性. Chen等<sup>[20]</sup>所做的一项包括了9895名人群的大样本的调查研究则显示, *H. pylori*感染对人体的健康有危害, 但与心血管疾病无明显相关性.

## 2 细胞毒素相关蛋白阳性与心血管疾病

近些年来研究者更多的关注细胞毒素相关蛋

白(acute-phase reactant protein, CagA)表达阳性的*H. pylori*在心血管疾病中的作用. CagA是*H. pylori*的一个标志性毒力因子, 具有很强的毒性, 虽然含量甚微, 却能引起强烈的免疫应答. Figura等<sup>[21]</sup>的横向研究发发现, 急性CHD患者血液循环中CagA蛋白表达水平显著提高, 且与脑钠肽、IL-6水平呈正相关, 因此推测患者的粥样硬化过程起源于慢性细菌感染引发的炎症事件. 一项来自日本的包括了29876名人群的大样本的前瞻性病例对照研究<sup>[22]</sup>发现, 在日本中年人群(40-69岁)中*H. pylori*感染与AMI、脑卒中无显著相关性, 但CagA阳性率趋向于与AMI呈正相关(OR = 1.72, 95%CI: 0.91-3.26,  $P = 0.10$ ). 还有研究<sup>[23]</sup>报道*H. pylori*表达的CagA致病因子在其慢性感染的过程中对冠状动脉微循环病变的发病中可能起到举足轻重的作用, 并在其发病时发挥触发作用. 一项包括4041名患者涉及13项研究的Meta分析<sup>[24]</sup>显示, *H. pylori*-IgG抗体、CagA-IgG抗体与<sup>13</sup>C-尿素呼气试验与增加缺血性疾病的风险均有显著相关性, 其中CagA-IgG抗体阳性对于预测缺血性发作的风险最为有效(OR = 1.60, 95%CI: 1.21-2.11,  $P = 0.001$ ), 尤其是对于动脉粥样硬化与小动脉的疾病引发的缺血性疾病.

Shmueli等<sup>[25]</sup>进行的一项前瞻性研究通过心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)诊断来探讨*H. pylori*与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和AMI的关系, 300名受试者均进行MPI及血清*H. pylori*与CagA蛋白的IgG抗体检测, 结果显示有冠状动脉病变患者*H. pylori*感染率明显高于阴性受试者(MPI正常, 心电图正常, 无CAD病史), 两者之间有显著正相关(OR = 1.95, 95%CI: 1.2-23.1,  $P = 0.005$ ), 从而推测*H. pylori*感染是CAD的独立危险因素, 进一步深入分析发现*H. pylori*与CAD和MI阳性率之间均存在相关性(OR = 1.83, 95%CI: 1.06-3.17,  $P = 0.031$ )、(OR = 3.36, 95%CI: 1.44-3.177.84,  $P = 0.05$ ), 而CagA在CAD阳性组与阴性组之间的检出率差别无统计学意义(40% vs 48.3%,  $P = 0.294$ ), 两者之间的相关性并没有被发现. 同样有研究者提出否定的观点, Rogha等<sup>[26]</sup>对112名接受冠状动脉造影的患者进行的多变量的逻辑回归分析发现CagA阳性的*H. pylori*感染与CHD之间并无显著相关性(OR = 1.05, 95%CI: 0.33-3.39).

## ■ 相关报道

一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率( $RR = 3.05$ ,  $P < 0.001$ ), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后.



## ■ 创新盘点

本文通过综述国内外文献中大量的随机对照研究、流行病学调查以及Meta分析等全面系统地论述了*H. pylori*感染与心血管疾病的关系, 包括心血管疾病患者*H. pylori*感染的研究现状、CagA阳性与心血管疾病的关系、根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响并探讨了*H. pylori*感染诱发心血管疾病的机制研究。

Yu等<sup>[27]</sup>所做的包括10个研究的前瞻性观察的荟萃分析显示, *H. pylori*感染包括CagA抗体阳性与冠状动脉疾病无显著相关性。

## 3 根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响

Schöttker等<sup>[28]</sup>的小鼠模型实验证实, *H. pylori*感染通过引起血管内皮功能障碍促进体内炎症反应和动脉粥样硬化参与了CHD的发生、发展, 有效根除*H. pylori*能减缓动脉粥样硬化的进程。Huang等<sup>[29]</sup>所做的一项以全国的人群为基础的回溯性队列研究发现, *H. pylori*慢性感染与增加缺血性疾病的危险显著相关, 而抗*H. pylori*治疗对预防缺血性疾病有益。Zuin等<sup>[30]</sup>的最新研究发现, 根除*H. pylori*治疗能减轻CHD患者冠状动脉腔血管成形术后管腔再狭窄的形成, 因此建议把根除*H. pylori*治疗作为心血管疾病防治的策略。国内学者也做了多方面的研究, 刘卓钦<sup>[31]</sup>的研究在常规治疗基础上联合抗*H. pylori*治疗可有效提高CHD患者临床疗效, 降低其短期复发率, 改善其炎症反应严重程度、血脂紊乱及血液高凝状态。张莉等<sup>[32]</sup>的研究提示, *H. pylori*感染的持续性炎症状态可能与CHD事件的发生密切相关, 而根除*H. pylori*治疗可有效缓解血管壁的炎症反应, 促使冠状动脉斑块稳定, 从而减少CHD事件的发生。袁君等<sup>[33]</sup>所做的健康体验人群*H. pylori*感染与血脂关系的探讨认为, *H. pylori*感染影响血脂代谢, 积极根治*H. pylori*感染, 有利于减少血脂异常的发生, 从而防止心血管疾病的发生。然而Sharma等<sup>[34]</sup>所做的临床荟萃分析认为, 对于根除*H. pylori*治疗有利于延缓心血管疾病的进展并无确凿的证据, 还需要多中心随机大型人群的风险研究才能给出明确的回答。

## 4 *H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制

4.1 炎症介质 本世纪初就有学者提出, 冠状动脉病变部位的炎症反应可能先于心血管事件的发生, *H. pylori*感染可能是启动CHD患者动脉粥样硬化过程的首发因素<sup>[35]</sup>。Rezaee-Zavareh等<sup>[36]</sup>的回溯性文献研究发现, *H. pylori*感染会导致动脉粥样硬化, 甚至能加速其发展的过程, 在进行了多个数据库的文献检索后提出, 与CHD风险关系最为密切的感染因素主要包括*H. pylori*、肺炎衣原体和巨细胞病毒等, 并认为控制这些感染因素, 尤其是对有动脉粥样

样硬化传统风险的人群, 能减少CHD及动脉粥样硬化的发生。Campbell等<sup>[37]</sup>的研究则认为, 动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症性疾病, 多种数据表明*H. pylori*在血管疾病与动脉粥样硬化中起到重要作用, 他一方面其可以直接导致血管的炎症, 另一方面可引发多种细胞因子的分泌, 这两种形式的*H. pylori*感染可能参与动脉粥样硬化的发病机制, 通过激活一个全身或局部的炎症宿主反应和诱导斑块的进展和/或不稳定, 从而导致ACS。国外的最新研究<sup>[38]</sup>发现, *H. pylori*感染可能通过炎症细胞的浸润分泌多种炎症因子和脂质过氧化物, 诱导内皮细胞大量分泌基质金属蛋白酶-9, 它能够降解内皮细胞基底膜, 加速低密度脂蛋白渗透, 促使脂质条纹的形成, 从而加速动脉粥样硬化斑块的形成和发展。

随着临床研究<sup>[39]</sup>的深入, 发现机体在感染*H. pylori*后可出现机体氧化应激及炎症反应增强, 诱导血管内皮细胞发生损害, 因此认为感染因素也是影响CHD发生的危险因素。Koenig等<sup>[40]</sup>研究证实, 炎症反应作为一种代偿反应, 最初是一种具有防御意义的保护性反应, 当反应过度并逐渐演变为慢性状态则可导致冠状动脉粥样硬化斑块的形成, *H. pylori*感染可刺激各种促炎因子IL-6、IL-8、IL-10及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等释放、趋化, 招募炎症细胞, 增强局部炎症反应, 使粥样斑块病变逐渐趋于复杂化, 促进动脉粥样硬化和CHD的发生与演进。还有学者研究<sup>[41]</sup>发现, *H. pylori*感染诱发动脉粥样硬化, 导致心脑血管事件的发生及发展, 其机制可能为*H. pylori*通过和内皮细胞结合, 刺激内皮细胞上调黏附分子的表达, 增强局部免疫反应对动脉粥样硬化发生发展产生一定影响; 活化的T淋巴细胞能诱导巨噬细胞、平滑肌细胞和细胞外的基质增殖, 还可刺激金属蛋白酶产生, 导致斑块破裂、ACS的发生<sup>[42]</sup>。*H. pylori*感染升高血浆CRP水平, 而CRP是一种急性时相反应蛋白, 是应激状态下由IL-6刺激肝细胞合成的非抗体性蛋白质, 目前认为CRP是炎症反应最重要、最敏感的标志物之一。CRP可通过诱导内皮细胞表达黏附因子而引发炎症反应, 导致粥样硬化斑块破裂或形成局部血栓是心血管疾病发生的一个独立因素<sup>[43]</sup>。研究<sup>[44]</sup>表明血浆CRP的水平与动脉硬化、ACS呈明显正相关, 稳定型心绞痛、不

稳定型心绞痛、AMI患者血清CRP水平依次增高。局部炎症宿主反应和诱导动脉粥样硬化斑块的进展和/或不稳定的结果主要来自动脉粥样硬化斑块的微生物定植<sup>[45]</sup>。

Slomiany等<sup>[46-48]</sup>的系列研究探讨了*H. pylori*介导炎症的分子机制, 认为*H. pylori*细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)触发受体, 能激活各种次级通道如有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶、c-Jun氨基末端激酶和p38激酶等, 从而增加了一氧化氮合酶和COX-2基因的表达, COX-2的表达又可以导致前列腺素和一氧化氮的产生增加, 另外LPS诱导的MAPK级联激活也反向的激活了调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡的关键蛋白-表皮生长因子受体, 从而诱导了机体炎症级联反应, 多种细胞因子的释放, 最终导致心血管疾病的发生。

4.2 血脂异常 Shmueli等<sup>[25]</sup>研究发现慢性*H. pylori*感染可以导致机体低密度胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度胆固醇及总胆固醇(total cholesterol, TC)代谢的异常, 这些脂质代谢的改变能导致动脉粥样硬化, 从而诱发CHD。Chen等<sup>[49]</sup>的临床研究同样证实*H. pylori*感染可能会通过影响脂质代谢诱发动脉粥样硬化, 进而增加发生CHD的危险。陈晶等<sup>[50]</sup>的研究发现CHD患者存在*H. pylori*感染时超敏C反应蛋白、尿酸、血浆纤维蛋白原、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)和血脂水平发生率明显升高, 重度感染者表现更为明显, 因此推测*H. pylori*感染促进了炎症反应的同时, 加重了患者脂质代谢紊乱, 可能促使动脉斑块的形成, 并会引起稳定斑块向不稳定斑块进展, 从而促进了动脉硬化的发生及发展。有推测<sup>[51]</sup>其可能的机制为*H. pylori*感染引起的慢性炎症反应通过上调CRP、TNF、IL-6等的表达, 激活一系列激酶, 抑制脂蛋白脂肪酶活性, 脂蛋白脂肪酶活性的下降导致含高浓度脂肪的极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)的降解减少及TC、三酰甘油增加, 最终导致血脂代谢紊乱。也有推测*H. pylori*通过诱导胃上皮细胞及巨噬细胞分泌的IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 刺激肝脏分泌VLDL-C及LDL-C从而引起血脂升高, 从而增加了CHD的

发病风险。

4.3 免疫反应 近年来有学者对于免疫反应在*H. pylori*与心血管疾病的关系进行了一些探索。Füst等<sup>[52]</sup>研究发现*H. pylori*存在与人体内的可溶性热休克蛋白(heat shock protein, HSP)相似的抗原, *H. pylori*可以通过免疫模拟诱导宿主产生自身抗体, 诱发免疫失衡, 介导冠状动脉内膜的损害及斑块的不稳定性, 从而在CHD的疾病进展中发挥作用。同样国外的研究<sup>[53]</sup>发现*H. pylori*感染产生的细菌热休克蛋白能通过免疫交叉启动机体对自身抗原的免疫应答, 从而导致血管的炎症及动脉粥样硬化的发生, 因此认为*H. pylori*感染可能通过激发自身免疫应答来参与CHD的发生和发展。Matusiak等<sup>[54]</sup>的临床研究发现CHD患者的*H. pylori*感染率及脂多糖结合蛋白(LBP)水平均显著升高, 而且与疾病的严重程度有关, 推测原因为*H. pylori*感染导致抗*H. pylori*热休克蛋白与LBP过度分泌, 与人类热休克蛋白60交叉抗原引发自身免疫反应, 通过原位免疫复合物的形成导致血管壁的损伤, 从而促进CHD血管病理的进展。同样有学者研究<sup>[55]</sup>发现*H. pylori*的组织结构有利于其的定植和影响宿主的免疫反应, 他能影响自身适应T淋巴细胞反应, 从而促进慢性感染的发展, 其抗原可能会影响血管内皮细胞, 通过直接与内皮细胞的相互作用, 间接地与白细胞或低密度脂蛋白形成复合物成为CHD的危险因素。Chalubinski等<sup>[56]</sup>的研究显示免疫反应在动脉粥样硬化形成中起到了特殊的作用, 主要是由T细胞亚群介导的适应性免疫反应, Th1/Th2平衡和Th1细胞能驱动的血管壁组织和免疫细胞的反应, 导致无效的组织再生, 血管壁的重塑发生, *H. pylori*感染引发的炎症反应为其启动因子, 机体的免疫反应可能会损害血管壁抗病菌抗体以及宿主血管的自身免疫交叉反应过程, 从而导致血管壁的炎症过程的非特异性激活。

4.4 血小板损伤 近年来研究发现,*H. pylori*感染除了激活炎症通路, 还可以通过引起血小板的损伤从而引发冠状动脉疾病的发生。有学者<sup>[57]</sup>认为*H. pylori*感染刺激产生的细胞因子, 能促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 使血小板聚集功能加强, 导致血栓形成持续时间和数量增加, 这时一旦血管内皮受损, 就能促进动脉血栓形成, 进而加重冠状动脉栓塞。动物模拟实验显

#### 应用要点

我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为冠心病(coronary heart disease, CHD)的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担。另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因素, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径。



### ■名词解释

高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症: 是指血浆或血清中游离及与蛋白结合的Hcy和混硫化物含量增高, 由甲硫氨酸代谢障碍引起。Hcy是心血管疾病发病的一个重要危险因素。血液中增高的Hcy因为刺激血管壁引起动脉血管的损伤, 导致炎症和管壁的斑块形成, 最终引起心脏血流受阻, 因此高Hcy血症是冠心病一个独立、重要的危险因素。

示<sup>[3]</sup>。 *H. pylori*释放的内毒素菌体LPS可以促进结合自身抗体的血小板与单核-巨噬细胞表面Fc受体的结合, 进而使血小板更易被吞噬破坏, 从而引起血小板的聚合和激活。研究<sup>[58]</sup>发现 *H. pylori*感染还可以引起血小板反应性增强, 其原因是 *H. pylori*感染能刺激血管性假血友病因子的结合和P-选择素的活化, 导致机体的血脂紊乱、氧化应激反应与胰岛素抵抗增加, 从而促进心血管疾病的发生与发展。Chmiela等<sup>[4]</sup>的研究也证实 *H. pylori*感染能通过调节P-选择素表达、 $\text{Ca}^{2+}$ 信号传导途径引起血小板活化、脱颗粒, *H. pylori*菌体还可以结合血友病因子, 引起血小板凝集, 最终导致冠脉血栓的形成。

4.5 高同型半胱氨酸血症 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸循环过程中的正常代谢产物, 当机体出现高Hcy时他可与低密度脂蛋白形成复合体, 随后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 从而加速动脉粥样硬化的过程; Hcy还可作用于内皮细胞引起氧自由基的产生和一氧化氮的降解, 从而诱发并加重心血管事件发生<sup>[42]</sup>。研究<sup>[59]</sup>证实 *H. pylori*感染通常是在童年时期获得的, 患者感染持续的时间较长, 在其相关性胃病中, 维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>12</sub>、四氢叶酸的吸收减少, 他们是甲硫氨酸代谢过程中的重要辅助因子, 这些因子的缺乏可能导致甲基化衰竭和高Hcy, 高Hcy血症可损伤血管内皮, 导致血栓形成, 可直接或间接地启动及加速动脉粥样硬化的发展过程, 促进CHD的发生、演变。沈云峰等<sup>[60]</sup>应用多元Logistic回归分析危险因素对CHD的影响发现, *H. pylori*感染可能通过影响Hcy水平而在CHD的发生、发展中起着一定的作用。同样的临床对照研究<sup>[61]</sup>发现 *H. pylori*感染阳性的CHD患者血清Hcy表达水平明显高于 *H. pylori*感染阴性患者( $P < 0.05$ ), 显示CHD中患者血清Hcy表达水平的升高可能与 *H. pylori*感染有关, 推测 *H. pylori*感染可能通过影响机体吸收维生素B12和叶酸等, 从而影响体内Hcy浓度, 因此认为血清Hcy表达水平可能是预测CHD患者病情及预后的一个有用指标。

4.6 内皮功能障碍 在生理条件下内皮细胞通过旁分泌作用的内皮源性血管收缩因子和内皮源性血管舒张因子之间的平衡使血管张力保持正常, 保证器官血液灌流, 他不仅起一种机械的屏障作用, 还参与多种调节机制。 *H. pylori*

慢性感染触发炎症释放引发E-选择素(内皮细胞)、P选择素(血小板)和L选择素(白细胞)表达的增加以及细胞间黏附分子-1、血管间黏附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1的升高, 从而导致血管张力增加, 血管壁重塑, 血管炎症, 内皮功能障碍, 这些过程有助于动脉粥样硬化或斑块的不稳定性<sup>[5]</sup>。另外 *H. pylori*本身的某些成分和释放的毒力因子可通过对单核-巨噬细胞的趋化作用使其向血管内皮迁移, 并诱导其异常分泌氧化代谢产物oxLDL和超氧化离子, 进而损伤内皮细胞, 激活的巨噬细胞还可以通过促进TGF- $\beta$ 等多种内皮生长调控因子的产生, 并在其协同作用下促进平滑肌细胞以及成纤维细胞的迁移与增生, 他们可以在吞噬大量脂质后转变为泡沫细胞, 从而促进动脉粥样硬化的形成<sup>[42]</sup>。马杰等<sup>[62]</sup>的研究认为 *H. pylori*感染可诱发全身性的炎症反应和免疫反应, 导致血管内皮受损或功能障碍, 促进动脉粥样硬化的发生和进展。也有研究者<sup>[57]</sup>认为 *H. pylori*感染可通过改变自主神经系统功能, 增加交感-迷走神经紧张, 使心率增高, 导致内皮功能紊乱。国外学者<sup>[44]</sup>利用形态学、免疫他技术和高度敏感的PCR技术在动脉粥样硬化的标本中发现 *H. pylori*, 表明 *H. pylori*感染可直接作用于动脉壁, 引起局部炎症导致内皮功能障碍, 影响动脉粥样斑块的稳定性, 增加发生斑块破裂的风险, 从而影响血脂、血糖的代谢, 增加心血管事件的风险。

4.7 细菌毒素 *H. pylori*感染后, 毒力型CagA阳性菌株产生抗CagA抗体能与血管平滑肌细胞及内皮细胞相关抗原蛋白发生交叉免疫反应, 导致血管内皮细胞受损和功能障碍, 从而启动动脉粥样硬化的病理演变过程, 还能进一步与粥样硬化斑块内的内皮细胞、成纤维细胞等发生交叉免疫反应, 激活斑块内炎症细胞, 影响斑块稳定性, 使斑块易于脱落, 从而导致心血管疾病的发生。CagA阳性 *H. pylori*释放的外膜泡携带CagA蛋白, 突破胃黏膜上皮细胞屏障入血, 在循环中稳定存在, 被血管内皮细胞内吞后引起受体细胞一系列炎症及细胞因子的变化, 导致内皮损伤和功能变化等, 促进动脉粥样硬化的形成<sup>[63]</sup>。周发英等<sup>[64]</sup>探讨了 *H. pylori*外膜泡对人脐静脉内皮细胞的作用及机制, 他们通过免疫印迹法检测发现CagA阳性 *H. pylori*菌体及外膜泡中均有CagA蛋白高表达,

*H. pylori*外膜泡能够抑制血管内皮细胞的增殖并促进其凋亡, 其凋亡的发生可能与天冬氨酸蛋白水解酶3的激活及Bcl-2家族的Bcl-2/Bax表达比例失衡有关. 这些研究提示, *H. pylori*感染后通过释放外膜泡不仅可能引起受体细胞增殖、凋亡等功能变化, 还能够参与免疫炎症反应, 这为*H. pylori*外膜泡引起动脉粥样硬化形成提供了新的依据. 国外的研究<sup>[65,66]</sup>同样发现了*H. pylori*外膜泡与细胞外囊泡的生成、释放、大小及结构相似, 是革兰阴性杆菌释放毒素的一种重要载体和主要途径, 细胞外囊泡可以携带蛋白质、微小RNA、DNA等生物大分子转移至受体细胞, 并且调节受体细胞相关蛋白表达, 进而影响受体细胞的生物学功能, 在动脉粥样硬化及其导致的心血管疾病中扮演了重要角色.

## 5 结论

心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因. 尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然是不确定的, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色, 这些都需要进行大样本随机对照研究及前瞻性研究验证两者的相关性. 我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为CHD的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担. 另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因素, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径.

## 6 参考文献

- Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1379-1401 [PMID: 24587617 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379]
- Sofia S, Melone A, Manzoli L, De Ciantis P, Varrato E, Di Filippo R, Vittorini P, Balsano C. Cardiovascular and cerebrovascular events pre- and post-earthquake of 6 April 2009: the Abruzzo's experience. *Am J Hypertens* 2012; 25: 556-560 [PMID: 22318513 DOI: 10.1038/ajh.2012.4]
- Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. Helicobacter pylori and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3731-3741 [PMID: 26502864]
- Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]
- Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 69-74 [PMID: 25063740 DOI: 10.1007/s10096-014-2207-7]
- Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor? *ScientificWorldJ* 2014; 2014: 516354 [PMID: 24574896 DOI: 10.1155/2014/516354]
- 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]
- Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirmeshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler* 2012; 8: 5-8 [PMID: 23056092]
- 王成, 刘艳宾, 韩明磊. 幽门螺杆菌感染与冠心病发病的相关性研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3526-3527
- Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 11-23 [PMID: 25997465 DOI: 10.1111/hel.12234]
- Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter* 2015; 20: 176-183 [PMID: 25382293 DOI: 10.1111/hel.12188]
- Shrikhande SN, Zodepy SP, Negandhi H. A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction. *Indian J Public Health* 2014; 58: 106-109 [PMID: 24820983 DOI: 10.4103/0019-557X.132285]
- 韩文杰, 刘恒亮, 耿国英. 幽门螺杆菌感染对老年心脑血管疾病的影响分析. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3521-3523
- 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]
- Constantinescu CA, Constantinescu EM. Is There A Difference In The Incidence Of Helicobacter Pylori Infection In Patients With Some Chronic Diseases? *Roum Arch Microbiol Immunol* 2014; 73: 65-68 [PMID: 26201120]
- Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkhair 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]

## 同行评价

本综述对*H. pylori*感染与心血管疾病关系及可能机制进行了详细阐述, 文字流畅, 逻辑性强, 对临床有一定的指导价值.

- 17 Eskandarian R, Ghorbani R, Shiyasi M, Momeni B, Hajifathalian K, Madani M. Prognostic role of *Helicobacter pylori* infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 131-135 [PMID: 22555636 DOI: 10.5830/CVJA-2011-016]
- 18 Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, Yoon DH, Lim SH, Kim YS, Yim JY, Kim JS, Jung HC. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver* 2011; 5: 321-327 [PMID: 21927661 DOI: 10.5009/qln.2011.5.3.321]
- 19 Laek B, Szklo M, McClelland RL, Ding J, Tsai MY, Bluemke DA, Tracy R, Matsushita K. The prospective association of *Chlamydia pneumoniae* and four other pathogens with development of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2013; 230: 268-274 [PMID: 24075755 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.053]
- 20 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]
- 21 Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, Giordano N, Clemente S, Nuti R, Ponzetto A. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014; 67: 251-257 [PMID: 24334757 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201743]
- 22 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]
- 23 Rasmi Y, Raeisi S, Seyyed Mohammadzad MH. Association of inflammation and cytotoxin-associated gene a positive strains of *helicobacter pylori* in cardiac syndrome x. *Helicobacter* 2012; 17: 116-120 [PMID: 22404441 DOI: 10.1111/i.1523-5378.2011.00923.x]
- 24 Wang ZW, Li Y, Huang LY, Guan QK, Xu DW, Zhou WK, Zhang XZ. *Helicobacter pylori* infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol* 2012; 259: 2527-2537 [PMID: 22688569 DOI: 10.1007/s00415-012-6558-7]
- 25 Shmueli H, Wattad M, Solodky A, Yahav J, Samra Z, Zafrir N. Association of *Helicobacter pylori* with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 341-346 [PMID: 25058994]
- 26 Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Nikvarz M, Pourmoghaddas M. Association of *helicobacter pylori* infection with severity of coronary heart disease. *ARYA Atheroscler* 2012; 7: 138-141 [PMID: 23205045]
- 27 Yu M, Zhang Y, Yang Z, Ding J, Xie C, Lu N. Association between *Helicobacter pylori* infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2233-2239 [PMID: 25263434 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020]
- 28 Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2012; 220: 569-574 [PMID: 22189198 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.029]
- 29 Huang WS, Tseng CH, Lin CL, Tsai CH, Kao CH. *Helicobacter pylori* infection increases subsequent ischemic stroke risk: a nationwide population-based retrospective cohort study. *QJM* 2014; 107: 969-975 [PMID: 24890556 DOI: 10.1093/qjmed/hcu117]
- 30 Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, Picariello C, Meggiato T, Conte L, Faggian G, Zuliani G, Roncon L. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol* 2016; 223: 711-712 [PMID: 27573593 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.320]
- 31 刘卓钦. 抗幽门螺杆菌治疗对CHD治疗效果的影响研究. *实用心脑血管病杂志* 2014; 22: 47-48
- 32 张莉, 王聪恋, 殷芳. 根除幽门螺杆菌治疗对急性冠状动脉综合征患者炎症介质及预后的影响. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 128
- 33 袁君君, 钱明, 刘增香, 李振东. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与血脂关系的探讨. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 545-546
- 34 Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]
- 35 Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, Mehta JL. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1841-1845 [PMID: 25438910 DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.020]
- 36 Rezaee-Zavareh MS, Tohidi M, Sabouri A, Ramezani-Binabaj M, Sadeghi-Ghahrodi M, Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA Atheroscler* 2016; 12: 41-49 [PMID: 27114736]
- 37 Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and Atherosclerosis Development. *Arch Med Res* 2015; 46: 339-350 [PMID: 26004263 DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006]
- 38 Slomiany BL, Slomiany A. *Helicobacter pylori*-induced changes in microtubule dynamics conferred by  $\alpha$ -tubulin phosphorylation on Ser/Tyr mediate gastric mucosal secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its modulation by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 197-205 [PMID: 27613723 DOI: 10.1007/s10787-016-0278-z]
- 39 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]
- 40 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*



- 2013; 168: 5126-5134 [PMID: 23978367 DOI: 10.1016/j.jcard.2013.07.113]
- 41 Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 10 [PMID: 23302697 DOI: 10.1186/1475-2840-12-10]
  - 42 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
  - 43 Gruppen EG, Riphagen IJ, Connelly MA, Otvos JD, Bakker SJ, Dullaart RP. GlycA, a Pro-Inflammatory Glycoprotein Biomarker, and Incident Cardiovascular Disease: Relationship with C-Reactive Protein and Renal Function. *PLoS One* 2015; 10: e0139057 [PMID: 26398105 DOI: 10.1371/journal.pone.0139057]
  - 44 Ock SY, Cho KI, Kim HJ, Lee NY, Kim EJ, Kim NK, Lee WH, Yeo GE, Heo JJ, Han YJ, Cha TJ. The impacts of C-reactive protein and atrial fibrillation on carotid atherosclerosis and ischemic stroke in patients with suspected ischemic cerebrovascular disease: a single-center retrospective observational cohort study. *Korean Circ J* 2013; 43: 796-803 [PMID: 24385990 DOI: 10.4070/kcj.2013.43.12.796]
  - 45 Budzyński J, Wiśniewska J, Ciecierski M, Kędzia A. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review. *Int J Angiol* 2016; 25: 3-13 [PMID: 26900306 DOI: 10.1055/s-0035-1547385]
  - 46 Slomiany BL, Slomiany A. Involvement of p38 MAPK-dependent activator protein (AP-1) activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 67-78 [PMID: 22669511 DOI: 10.1007/s10787-012-0141-9]
  - 47 Slomiany BL, Slomiany A. Induction in gastric mucosal prostaglandin and nitric oxide by Helicobacter pylori is dependent on MAPK/ERK-mediated activation of IKK- $\beta$  and cPLA2: modulatory effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 241-251 [PMID: 23563696 DOI: 10.1007/s10787-013-0169-5]
  - 48 Slomiany BL, Slomiany A. Helicobacter pylori-induced gastric mucosal TGF- $\alpha$  ectodomain shedding and EGFR transactivation involves Rac1/p38 MAPK-dependent TACE activation. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 23-31 [PMID: 26658844 DOI: 10.1007/s10787-015-0254-z]
  - 49 Chen BF, Xu X, Deng Y, Ma SC, Tang LQ, Zhang SB, Chen ZF. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis. *Helicobacter* 2013; 18: 124-128 [PMID: 23121308 DOI: 10.1111/hel.12014]
  - 50 陈晶, 付娟, 刘娜, 刘军利, 碗方艳. 幽门螺杆菌感染对CHD患者相关指标及颈动脉硬化的影响. *中华医院感染医学杂志* 2016; 26: 2972-2974
  - 51 程丹丹, 何丛, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与代谢综合征的研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 68-70
  - 52 Füst G, Uray K, Bene L, Hudecz F, Karádi I, Prohászka Z. Comparison of epitope specificity of anti-heat shock protein 60/65 IgG type antibodies in the sera of healthy subjects, patients with coronary heart disease and inflammatory bowel disease. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 215-227 [PMID: 22038196 DOI: 10.1007/s12192-011-0301-7]
  - 53 Sun C, Ji H, Yu J, Wang J. Effect of HSP65 on the expression of adhesion molecules in mice heart endothelial cells. *Inflammation* 2012; 35: 1049-1057 [PMID: 22160869 DOI: 10.1007/s10753-011-9410-9]
  - 54 Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, Rechciński T, Rudnicka K, Miszczyk E, Walencka M, Strapagiel D, Gajewski A, Chmiela M. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016; 12: 45-54 [PMID: 26925118 DOI: 10.5114/aoms.2015.50772]
  - 55 Izadi M, Fazel M, Sharubandi SH, Saadat SH, Farahani MM, Nasser MH, Dabiri H, SafiAryan R, Esfahani AA, Ahmadi A, Jonaidi Jafari N, Ranjbar R, Jamali-Moghaddam SR, Kazemi-Saleh D, Kalantar-Motamed MH, Taheri S. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 307-311 [PMID: 22104005 DOI: 10.1016/j.carpath.2011.09.011]
  - 56 Chalubinski M, Wojdan K, Dorantowicz R, Jackowska P, Gorzelak P, Broncel M. Comprehensive insight into immune regulatory mechanisms and vascular wall determinants of atherogenesis - emerging perspectives of immunomodulation. *Arch Med Sci* 2013; 9: 159-165 [PMID: 23515919 DOI: 10.5114/aoms.2013.33355]
  - 57 高仕霖, 张连峰, 时永全. 幽门螺杆菌感染相关胃外疾病研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 65-67
  - 58 Budzyński J, Koziński M, Kłopotka M, Kubica JM, Kubica J. Clinical significance of Helicobacter pylori infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 855-886 [PMID: 24817551 DOI: 10.1007/s00392-014-0720-4]
  - 59 Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12753-12766 [PMID: 25278676 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753]
  - 60 沈云峰, 胡远贵, 张洪波. 细胞毒素相关蛋白型幽门螺杆菌感染与CHD患者血清炎症因子及同型半胱氨酸水平的相关性研究. *中国循环杂志* 2015; 30: 119-122
  - 61 赵肖丽, 任应鹏, 解春琴. CHD患者幽门螺杆菌感染与胱抑素C、同型半胱氨酸、血脂关系探讨. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 272-274
  - 62 马杰, 杨明, 韩波, 赵燕, 徐源, 骆景光, 揭秉章. 幽门螺杆菌感染与CHD患者颈动脉斑块的关系. *中国医师进修杂志* 2015; 37: 4-7
  - 63 Chmiela M, Miszczyk E, Rudnicka K. Structural modifications of Helicobacter pylori lipopolysaccharide: an idea for how to live in peace. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9882-9897 [PMID: 25110419 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9882]
  - 64 周发英, 蔡晋, 陈彩宇. 幽门螺杆菌外膜泡对人脐静脉内皮细胞的促凋亡作用. *第三军医大学学报* 2014; 36: 906-909

- 65 Cai J, Han Y, Ren H, Chen C, He D, Zhou L, Eisner GM, Asico LD, Jose PA, Zeng C. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells. *J Mol Cell Biol* 2013; 5: 227-238 [PMID: 23580760 DOI: 10.1093/jmcb/mjt011]
- 66 Cai J, Wu G, Tan X, Han Y, Chen C, Li C, Wang N, Zou X, Chen X, Zhou F, He D, Zhou L, Jose PA, Zeng C. Transferred BCR/ABL DNA from K562 extracellular vesicles causes chronic myeloid leukemia in immunodeficient mice. *PLoS One* 2014; 9: e105200 [PMID: 25133686 DOI: 10.1371/journal.pone.0105200]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》. (郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

