

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2014.09.002

· 论 著 ·

## 幽门螺杆菌高毒力株感染与动脉粥样硬化性脑梗死发病风险的 Meta 分析

张 硕, 马 爽, 冯 娟

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 目的 评估幽门螺杆菌(Hp)细胞毒素相关蛋白 A(CagA)血清抗体阳性菌株(以下简称 CagA 阳性株)感染与动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)发病风险的相关性。方法 通过文献检索收集相关文献,按统一的纳入和排除标准获取文献,应用 RevMan 4.2 软件对纳入文献进行 Meta 分析。结果 共检索到 10 篇符合纳入标准的文献,均为病例对照研究。病例组共纳入研究对象 907 例,对照组共纳入 966 例;将纳入人群分为中国人群和欧洲高加索人群进行亚组分析。CagA 阳性株感染与 ACI 发病风险 Meta 分析结果显示,总体人群 OR 为 2.66(2.17~3.26)、中国人群亚组 OR 为 2.60(1.93~3.49)、欧洲高加索人群亚组 OR 为 2.71(2.05~3.59);CagA 血清抗体阴性 Hp 感染与 ACI 发病风险 Meta 分析结果显示,总体人群 OR 为 0.74(0.49~1.10)、中国人群亚组 OR 为 0.81(0.45~1.48)、欧洲高加索人群亚组 OR 为 0.64(0.37~1.09)。漏斗图及失效安全数法提示未见明显发表偏倚,结果稳定可靠。结论 CagA 阳性株慢性感染可能是 ACI 动脉粥样硬化性脑梗死发病危险因素之一,但 CagA 阳性株根除性治疗是否会影响 ACI 等动脉粥样硬化性疾病的发病过程,有待进一步研究证实。

**[关键词]** 幽门螺杆菌; 细胞毒素相关蛋白 A; 动脉粥样硬化性脑梗死; Meta 分析

**[中图分类号]** R743.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2014)09-0518-06

## Meta-analysis on the relationship between virulent strains of *Helicobacter pylori* and risk of atherosclerotic cerebral infarction

ZHANG Shuo, MA Shuang, FENG Juan (Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the relationship between cytotoxin-associated gene-A (CagA) seropositive of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and risk of atherosclerotic cerebral infarction(ACI). **Methods** Related literatures were researched through literature retrieval, literatures were obtained by uniformed criteria of inclusion and exclusion, and Meta analysis was performed with RevMan 4.2 software. **Results** A total of 10 literatures which met the inclusion criteria were retrieved, all were case-control study, case group included 907 studied subjects, and control group included 966 subjects; the included population were divided into Chinese subgroup and European Caucasian subgroup. Meta analysis of CagA seropositive of *H. pylori* infection and risk of ACI revealed that OR of the overall population, Chinese subgroup, and European Caucasian subgroup was 2.66( 2.17 - 3.26), 2.60(1.93 - 3.49), and 2.71( 2.05 - 3.59) respectively; Meta analysis of CagA seronegative of *H. pylori* infection and risk of ACI revealed that OR of the overall population, Chinese subgroup, and European Caucasian subgroup was 0.74(0.49 - 1.10), 0.81(0.45 - 1.48), and 0.64(0.37 - 1.09) respectively. The funnel plot and fail-safe number showed that there was no significant publication bias, the result was stable and reliable. **Conclusion** Chronic infection caused by CagA seropositive strains of *H. pylori* may be one of the risk factors of CAI, whether the eradication treatment of seropositive strains of *H. pylori* influences the process of atherosclerotic diseases like CAI needs to be further studied.

**[Key words]** *Helicobacter pylori*; cytotoxin-associated gene-A; atherosclerotic cerebral infarction; Meta analysis

[Chin Infect Control, 2014, 13(9): 518-523]

[收稿日期] 2014-05-26

[作者简介] 张硕(1983-),男(汉族),辽宁省沈阳市人,主治医师,主要从事微生物感染与缺血性脑血管病、神经影像等循证医学研究。

[通信作者] 冯娟 E-mail: fengj@sj-hospital.org

随着近年研究的不断深入,越来越多的临床证据与基础实验<sup>[1-2]</sup>表明,病原微生物导致的感染性炎症在动脉粥样硬化疾病的病理生理发病机制中起重要作用。过去 10 余年间,炎症与动脉粥样硬化的相关研究取得成效。目前,认为动脉粥样硬化是一种特殊的炎症改变。国内外研究<sup>[3-4]</sup>结果显示,慢性感染与动脉粥样硬化进展呈正相关,研究者认为某些微生物,如肺炎衣原体、巨细胞病毒和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在维持慢性炎症状态中起至关重要的作用。Hp 是世界范围内最常见的胃肠致病因子,研究<sup>[5-6]</sup>推测, Hp 通过某些非经典炎症因子,如 HSP60 和 IL-8 参与动脉粥样硬化的病理生理过程,但二者关联程度不是十分清楚。

根据表达的毒素, Hp 可分为两型,其中 I 型为高毒力株,表达细胞毒性相关蛋白 A(cytotoxin-associated gene A, CagA)和空泡毒素,其表达的致病毒素与 CagA 基因高度相关,具有较高致病性。现有研究<sup>[6]</sup>提示, CagA 血清抗体阳性 Hp 株(以下简称 CagA 阳性株)感染有潜在引起全身炎症反应的可能; II 型为低毒力株,不表达上述毒素,引起的临床症状轻微,致病力弱。大量文献表明, CagA 阳性株感染患者相对健康人群或 CagA 阴性株感染患者更易患动脉粥样硬化疾病。但由于各文献中的研究对象和方法学不完全一致,存在选择性偏倚,以及研究对象遗传背景的多样性,关于 CagA 阳性株感染与动脉粥样硬化疾病发病进程的研究结果存在差异。因此,本研究拟利用 Meta 分析弥补上述不足,进一步探讨 CagA 阳性株慢性感染与动脉粥样硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction, ACI)发病风险的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 检索外文数据库 MEDLINE (1966 年 1 月—2014 年 1 月)、Cochrane library (2007 年 1 月—2014 年第 2 期)和 EMBASE (1966 年 1 月—2014 年 1 月),英文检索词依据 MESH 主题词制定,为“*Helicobacter pylori*”、“cytotoxin-associated gene-A”联合检索词“atherosclerosis”、“cerebral infarction”、“cerebral ischemia”、“stroke”、“vascular”、“ischemic cerebrovascular disease”和“atherosclerotic cerebral infarction”;检索国内数据库中国生物医学文献光盘数据库(CB-Mdisc, 1978 年 1 月—2014 年 1 月)和中国期刊全文

数据库(CNKI, 1994 年 1 月—2014 年 1 月),中文检索词为“幽门螺杆菌”、“细胞毒素相关蛋白 A”联合检索“动脉粥样硬化性脑梗死”、“缺血性脑血管病”、“动脉粥样硬化”、“缺血性脑卒中”和“脑缺血”,无语种限制。同时,采用手工检索及文献追溯的方法,确保研究的全面性。所查文献不局限于期刊文献,也包括会议论文汇编及研究生论文。

1.2 文献的收集和筛选 将筛选的研究类型限定为病例对照研究和队列研究,研究内容为 CagA 阳性株或 CagA 血清抗体阴性 Hp 株(以下简称 CagA 阳性株)慢性感染与 ACI 发病风险相关性的临床试验,剔除无全文的摘要、综述、社论和书中章节。纳入标准:病例组和对照组研究对象人口特征学相同或相似;研究对象有明确的纳入和剔除标准;对随访及失访者有详细的记录; ACI 的临床诊断符合 TOAST 分型中大动脉粥样硬化性诊断标准,且有明确的病史,辅助检查结果支持上述诊断(MRI 或 CT 诊断为 ACI,颈动脉超声诊断为颈动脉狭窄、动脉粥样硬化斑块形成);除感染 Hp 外,病例组和对照组其他混杂因素相同或相似,或两组间相互匹配,或在计算比值比(odd ratio, OR)时均衡了上述因素;病例组和对照组测量暴露因素的方式相同;检测 Hp 及 CagA 阳性株感染的方法可靠;研究者检测 Hp 及 CagA 阳性株感染须采用盲法。排除标准:统计方法不恰当;原始资料交待不清,与作者进一步联系未得到补充数据;如同一研究结果或同一研究人群,以不同形式重复发表,则以最近更新及数据最完整的文献为研究对象。由两名评价者按照上述检索策略和纳入、排除标准分别收集文献,结果相互比较,意见不同时,与第三人共同讨论达成共识。

1.3 文献质量评价方法 采用观察性研究的质量评价工具 NOS 量表(the Newcastle-Ottawa Scale)对最终纳入的文献进行评价,主要评价内容包括入组标准符合性(4 项内容)、研究方法可比性(2 项内容)和资料完整性(3 项内容),满足 1 项内容计 1 分,满分为 9 分。

1.4 研究方法 本研究目的是评价 CagA 阳性株慢性感染与 ACI 发病风险的相关性,为使这种关联更具说服力,以 CagA 阴性株感染作为对照,同时评估 CagA 阴性株感染与 ACI 发病风险间的关联性,以明确不同类型的 Hp 感染是否均增加 ACI 的发病风险。因无特异性的方法检测 CagA 阴性株,所以各研究中的 CagA 阴性株感染人数采用研究人群中 Hp 感染总人数减去 CagA 阳性株感染人数的方

法计算。以 CagA 阳性及阴性株感染作为危险因素或暴露因素,OR 及其 95% 可信区间(95% CI)作为效应量。

1.5 敏感性分析与发表性偏倚 若纳入的研究缺乏对潜在混杂因素及心血管危险因素进行调整,则混杂偏倚可能影响结果的真实性,可能使评价的危险因素(Hp 感染)对 ACI 发病风险的效应量扩大化。因此,本研究采用敏感性分析,剔除未提供调整性比值比(adjusted odds ratio)的研究后,使用同样的统计学方法重新合并分析,以求得到可靠的结果。同时使用漏斗图(funnel plot)与失安全系数(fail-safe number, Nfs)法<sup>[7]</sup>评估是否有发表偏倚及其偏倚程度。

1.6 统计学分析 应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 软件进行统计分析,采用 Q 检验和 I<sup>2</sup> 统计量进行异质性检验,如研究间无异质性(P>0.05),采用 Mantel-Haenszel 固定效应模型(fixed effect model)进行分析;如存在异质性(P≤0.05),则采用随机效应模型(random effect model)进行分析,并尽可能找出异质性的来源。

## 2 结果

2.1 文献检索与收集 共检索到 10 篇符合纳入标

准的文献<sup>[4, 8-16]</sup>,均为病例对照研究,均是研究 CagA 阳性株与 ACI 等缺血性卒中相关性文献。其中 6 篇<sup>[4, 8-12]</sup>以中国人群为研究对象,4 篇<sup>[13-16]</sup>以欧洲高加索人为研究对象。根据纳入研究的人群分布特点,将研究对象分成中国人群和欧洲高加索人群两个亚组。病例组共纳入研究对象 907 例,对照组纳入 966 例,其中中国人群亚组 ACI 患者 492 例,健康对照 376 例;欧洲高加索人群亚组 ACI 患者 415 例,健康对照 590 例。纳入文献主要数据及基本特征见表 1。所有纳入的文献均调整了重要的混杂因素,病例组和对照组间关键的混杂因素(年龄、性别、糖尿病和高血压病史、吸烟史、社会地位、体重指数、血脂水平、胃肠疾病和其他微生物感染)均具有可比性。其中有 6 篇文献进行多因素分析,大部分研究采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定 CagA 血清抗体和 Hp 抗体。

2.2 文献质量评价 纳入的研究对病例组和对照组的定义均充分,病例组的代表性好,8 篇文献<sup>[4, 8-10, 13-16]</sup>对照组的选择偏倚较小。病例组和对照组均具可比性,均明确了暴露因素,两组采用相同的暴露因素测量方法;均未描述试验对象招募及筛选过程及感染持续时间。其中 8 篇文献<sup>[4, 8-10, 13-16]</sup>NOS 量表评分为 8 分,2 篇文献<sup>[11-12]</sup>评分为 7 分。

表 1 纳入文献主要数据及基本特征

Table 1 Characteristics and basic data of included literatures

研究作者	CagA 血清阳性率(%)		Hp 感染率(%)		检测方法	遗传背景	多因素调整(除主要心血管病危险因素)
	病例组	对照组	病例组	对照组			
刘舒	45.8(38/83)	19.7(14/71)	86.7(72/83)	56.3(40/71)	IgG ELISA	中国人群	血清同型半胱氨酸,家族史,职业
秦承辉	35.4(28/79)	15.1(11/73)	75.9(60/79)	53.4(39/73)	IgG ELISA	汉族人群	血清同型半胱氨酸,心源性因素,高凝状态
杨旭	42.0(21/50)	38.0(19/50)	72.0(36/50)	74.0(37/50)	IgG ELISA	中国人群	心源性因素,职业,体重指数
孙艳艳	46.1(47/102)	18.1(13/72)	88.2(90/102)	43.1(31/72)	IgG ELISA	中国人群	心源性因素,家族史,受教育程度,体重指数
于海燕	52.6(41/78)	35.0(21/60)	76.2(59/78)	76.7(46/60)	IgG ELISA	中国人群	饮酒史,职业
王艳	62.0(62/100)	38.0(19/50)	71.0(71/100)	78.0(39/50)	IgG ELISA	汉族人群	肺炎衣原体感染, Hp 感染相关胃肠疾病
Preusch	37.0(34/92)	19.7(45/229)	73.9(68/92)	55.5(127/229)	13C 呼吸试验 IgG ELISA	德国高加索人	年龄,性别,肺炎衣原体感染,职业,家族和既往史,心源性因素,社会地位
Gabrielli	41.9(44/105)	23.1(30/130)	71.4(75/102)	62.3(81/130)	13C 呼吸试验 ELISA	意大利高加索人	年龄,性别,体重指数,家族史,职业,消化性溃疡
Pietroiusti	42.8(59/138)	17.9(27/151)	68.9(95/138)	70.2(106/151)	Western blot	意大利高加索人	年龄,性别,体重指数,社会地位,消化性溃疡,职业
Majka	57.5(46/80)	33.8(27/80)	86.3(69/80)	67.5(54/80)	ELISA	波兰高加索人	年龄,性别,社会地位

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 CagA 阳性株与 ACI 发病风险关联的 Meta 分析 Meta 分析结果见图 1。异质性分析结果显示:中国人群 I<sup>2</sup> = 18.3%, P = 0.29;欧洲高加索人群 I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.77;整体人群 I<sup>2</sup> = 0%, P = 0.61,

总体人群和两个亚组的研究同质性均较好。根据异质性分析结果,采用固定效应模型进行合并,结果显示中国人群亚组 OR 为 2.60(1.93~3.49),欧洲高加索人群亚组 OR 为 2.71(2.05~3.59),总体人群 OR 为 2.66(2.17~3.26)。

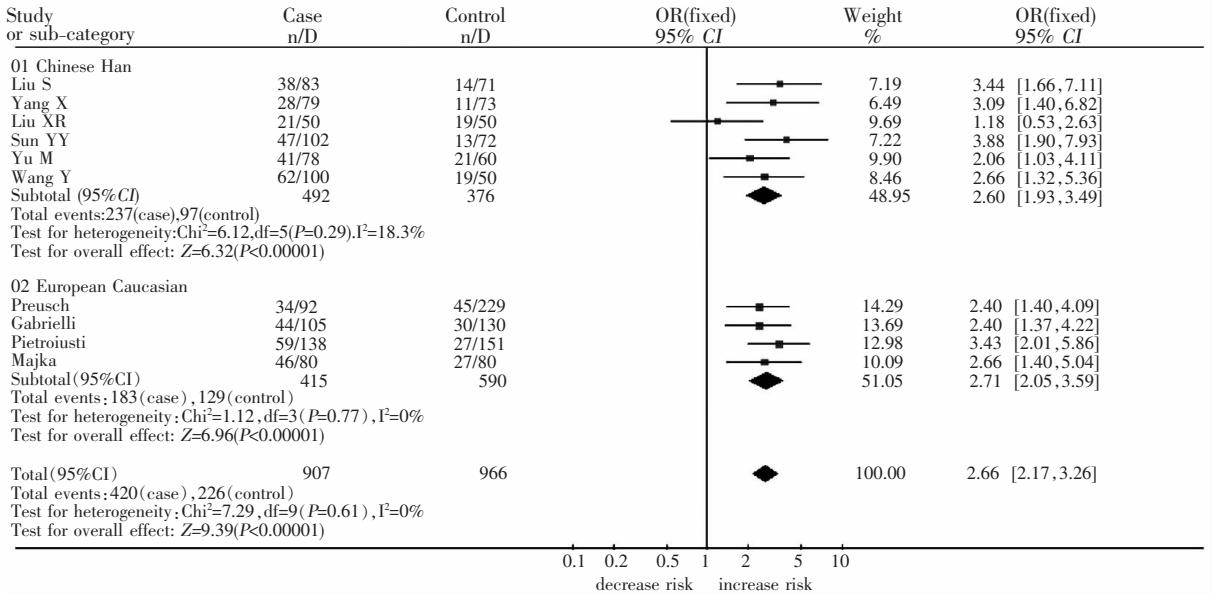


图 1 CagA 阳性株与 ACI 发病关系的 Meta 分析森林图

Figure 1 Forest plot of relationship between CagA-seropositive strains and risk of CAI

2.3.2 CagA 阴性株与 ACI 发病风险关联的 Meta 分析 异质性分析结果显示：中国人群亚组  $I^2 = 75.2\%$ ,  $P < 0.01$ ；欧洲高加索人群亚组  $I^2 = 73.9\%$ ,  $P < 0.01$ ；总体人群  $I^2 = 74.1\%$ ,  $P < 0.01$ ，各组均存在异质性。采用随机效应模型进行统计分析，中国人群亚组 OR 为 0.81 (0.45~1.48)，欧洲高加索人群亚组 OR 为 0.64 (0.37~1.09)，总体人群 OR 为 0.74 (0.49~1.10)。

2.4 发表性偏倚与敏感性分析 对总人群 CagA 阳性和阴性株感染情况与 ACI 相关性作漏斗图分析，结果见图 2~3。目测漏斗图基本对称，但存在个别文献离散较大，尚不能完全排除发表性偏倚的存在。用失安全系数法评估 CagA 阳性株与 ACI 发病风险的发表性偏倚，计算  $P = 0.05$  和  $0.01$  时三

者失安全系数，总体人群  $N_{fs0.05} = 498.68$ ,  $N_{fs0.01} = 242.01$ ；中国人群  $N_{fs0.05} = 81.70$ ,  $N_{fs0.01} = 37.45$ ；欧洲高加索人  $N_{fs0.05} = 169.96$ ,  $N_{fs0.01} = 82.18$ ，均提示结果可靠性较好，结论受发表偏倚的影响不大。所有纳入研究均考虑了某些重要且易忽视的混杂因素和心血管病常见危险因素，其中 4 篇文献 (3 篇在中国人群亚组<sup>[4,8,10]</sup>，1 篇在欧洲高加索人群亚组<sup>[16]</sup>) 没有计算或报告多因素调整后的 OR 值。剔除上述 4 篇文献后重新合并，结果总人群 CagA 阳性株与 ACI 发病风险关系 OR 为 2.89 (2.25~3.71)，总人群 CagA 血清阴性株与 ACI 发病关系 OR 为 0.72 (0.39~1.32)，此结果与未剔除这 4 篇文献时基本相同。

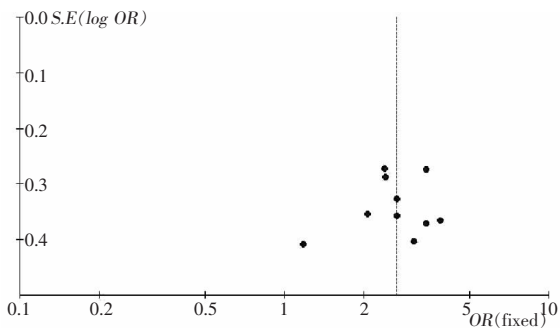


图 2 CagA 阳性株与 ACI 发病关系 Meta 分析漏斗图

Figure 2 Meta funnel plot of relationship between CagA-seropositive strains and risk of CAI

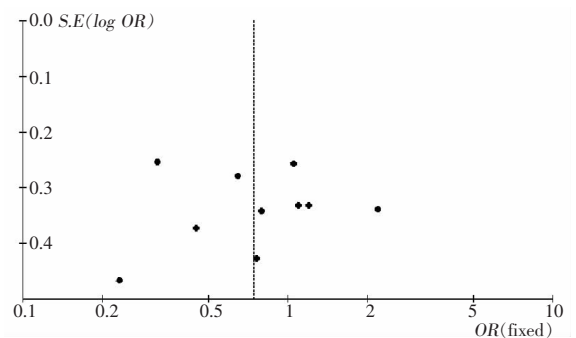


图 3 CagA 阴性株与 ACI 发病关系 Meta 分析漏斗图

Figure 3 Meta funnel plot of relationship between CagA-seronegative strains and risk of CAI

### 3 讨论

**3.1 证据强度** 本研究纳入的 10 篇文献均为病例对照研究,9 篇文献暴露因素的检测方法一致,均使用 ELISA 法检测 CagA 抗体,1 篇使用更为精准的 Western blot 方法检测;所有文献的研究对象均为诊断明确的 ACI 患者,故其在研究对象、研究方法上具有良好的同质性。NOS 量表评价文献质量除 2 篇文献<sup>[6-7]</sup>评分为 7 分外,其余文献均达到了 8 分;所有研究均在病例组及对照组间均衡了高血压、糖尿病、吸烟、年龄、血脂水平等常见动脉粥样硬化混杂因素,部分研究未报道调整性比值比,但进行敏感性分析后,结果显示无明显差异,且漏斗图分析及计算失效率安全数法显示结果可靠性较好,结论受发表偏倚的影响不大。因此,综上所述,本研究的证据强度水平中上。

**3.2 CagA 阳性株与 ACI 发病风险的关系** ACI 病例组 CagA 阳性株检出率明显高于健康对照组,CagA 阴性株慢性感染与 ACI 发病风险无关联,以上证据支持 CagA 阳性株慢性感染是 ACI 的危险因素的结论。同时,下述几种机制支持本结论:第一,CagA 阳性株可诱导胃黏膜出现较强的炎性反应,而慢性炎症在动脉粥样硬化和继发性病变过程中扮演重要角色<sup>[1,3]</sup>,CagA 阳性株慢性感染可通过免疫介导机制,促进具有促炎作用的细胞因子和其他炎性因子释放,促进血管炎症反应,加速动脉粥样硬化演变过程<sup>[15-16]</sup>;第二,已有研究<sup>[17-18]</sup>报道,在颈动脉粥样硬化斑块组织中检测到 Hp DNA, Hp 能够直接激活粥样斑块中炎症反应,因此, Hp 感染还可能在动脉局部引起炎症反应,尤其是炎性细胞反应,这种现象在 CagA 阳性株慢性感染情况下更为明显;第三,自身免疫反应也是可能原因之一,研究<sup>[19]</sup>证实抗 CagA 抗体与动脉血管壁抗原间存在交叉免疫反应,交叉免疫性抗体能促进巨噬细胞等炎性细胞在动脉粥样硬化过程中的活化,从而激活动脉粥样硬化部位的免疫反应,加重斑块的不稳定性。

**3.3 研究的局限性** CagA 阳性株慢性感染与 ACI 发病呈正相关,但是本研究纳入的文献均为病例对照研究,其对于暴露因素与临床结局因果关系的论证强度弱于队列研究。依照检索策略,研究者检索到 3 篇 Hp 感染和 ACI 发病风险的前瞻性研究,但上述研究或在设计上存在异质性,或未提供原始数据。其中一篇前瞻性研究<sup>[20]</sup>将 CagA 阳性株慢性感

染患者与 CagA 阴性株感染患者作为暴露组和非暴露组,随访 5 年,观察两组颈动脉粥样硬化的进展程度,结果 CagA 阳性菌株慢性感染组患者颈动脉内膜增厚更加明显,认为 CagA 阳性株慢性感染能够促进动脉粥样硬化病变早期进展,但该试验无发生 ACI 等临床结局的相关研究数据,故予以排除。

动脉粥样硬化疾病,特别是 ACI,是多因性疾病,与遗传因素和环境因素均相关。本研究为 CagA 阳性和阴性株慢性感染与 ACI 发病风险间的相关性提供了一定的临床证据,且这种相关性在两个不同地区、不同遗传背景的人群间一致。但本 Meta 分析纳入的研究是观察性研究,非干预性研究,临床应用有一定的局限性。进一步研究需要在扩大样本量的基础上,选择高质量的、前瞻性研究进行 Meta 分析。目前,已有研究<sup>[21]</sup>证实动脉粥样硬化患者可从根除 Hp 中获益,但 CagA 阳性株根除性治疗是否会影响 ACI 等动脉粥样硬化性疾病的发病过程,有待进一步研究证实。

### [参 考 文 献]

- [1] 刘大男,李金生,方颖,等. 巨细胞病毒感染与冠心病急性心肌梗死及其患者炎症因子的相关性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2006, 5(2): 108-112.
- [2] Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, et al. 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[J]. Atherosclerosis, 2013, 230(1): 67-72.
- [3] Muhlestein J B. Chronic infection and coronary atherosclerosis. Will the hypothesis ever really pan out? [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(19): 2007-2009.
- [4] 刘舒,李永秋. 幽门螺杆菌感染及血清同型半胱氨酸对老年动脉粥样硬化性脑梗死的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(8): 1775-1776.
- [5] Chen B F, Xu X, Deng Y, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis[J]. Helicobacter, 2013, 18(2): 124-128.
- [6] Tufano A, Di Capua M, Coppola A, et al. The infectious burden in atherothrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(5): 515-523.
- [7] 李宪,王洪源. Meta 分析中失安全系数意义的探讨[J]. 中国卫生统计, 2008, 25(4): 428-431.
- [8] 秦承辉. 脑梗死患者同型半胱氨酸与幽门螺杆菌的关系[J]. 浙江实用医学, 2013, 18(3): 189-193.
- [9] 杨旭,赵晓丽,郑志东,等. 幽门螺杆菌与动脉粥样硬化血栓形成性卒中相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011,

10(2):100-102.

- [10] 孙艳艳, 王雅杰, 康熙雄. 幽门螺杆菌感染与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(8): 826-828.
- [11] 于海燕. 幽门螺杆菌感染与急性动脉粥样硬化性脑梗死关系的临床研究[J]. 中国医药指南, 2013, 27(7): 375-376.
- [12] 王艳. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白 A 与动脉粥样硬化性动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(4): 272-274.
- [13] Preusch M R, Grau A J, Buggle F. Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of *Helicobacter pylori*[J]. Stroke, 2004, 35(8): 1800-1804.
- [14] Gabrielli M, Santoliquido A, Cremonini F, et al. CagA-positive cytotoxic *H. pylori* strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke[J]. Eur Heart J, 2014, 25(1): 64-68.
- [15] Pietroiusti A, Diomedì M, Silvestrini M. Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke[J]. Circulation, 2012, 116(5): 580-584.
- [16] Majka J, Rog T, Konturek P C. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors [J]. Med Sci Monit, 2012, 8(10): 675-684.
- [17] Ameriso S F, Fridman E A, Leiguarda R C, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid arteries[J]. Stroke, 2001, 32(2): 385-391.
- [18] Ghirardi G, Maldonado F, Guzmán L, et al. *Helicobacter pylori* detected in atheroma plaque[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2006, 63(3): 17-23.
- [19] Franceschi F, Sepulveda A R, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenetic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis[J]. Circulation, 2012, 106(4): 430-434.
- [20] Mayr M, Kiechl S, Mendall M A, et al. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study[J]. Stroke, 2003, 34(3): 610-615.
- [21] Sealy-Jefferson S, Gillespie B W, Aiello A E, et al. Antibody levels to persistent pathogens and incident stroke in Mexican Americans[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65959

(本文编辑:左双燕)

(上接第 517 页)

- [11] Hueston W J, Dickerson L. Antibiotic resistance and the need for the rational use of antibiotics[J]. J Med Liba, 2000, 49(5): 246-256.
- [12] 吕爱爱, 许建英. 下呼吸道多重耐药菌感染的危险因素分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2011, 4(3): 217-222.
- [13] 张丽娟, 史金英, 梁桂琴, 等. 多重耐药革兰阴性杆菌重症下呼吸道感染临床分析[J]. 临床荟萃, 2010, 25(21): 1851-1854.
- [14] 梁智明, 杨延斌, 任剑雄, 等. 多重耐药细菌感染相关危险因素的病例对照研究[J]. 今日药学, 2011, 21(11): 697-701.
- [15] 陈军喜, 孙坚, 贾宝辉, 等. ICU 患者发生鲍曼不动杆菌肺炎的危险因素及预后分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(9): 35-38.
- [16] 吴安华, 文细毛, 李春辉, 等. 2012 年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 8-15.

(本文编辑:左双燕)