

## 幽门螺旋杆菌感染与子痫前期的关系

余 婷<sup>1</sup>, 彭芸花<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

<sup>2</sup> 海南医学院第二附属医院妇产科, 海口 750000

通信作者: 彭芸花 电话: 0931-8356934, E-mail: 2008pengyh@163.com

**【摘要】** 幽门螺旋杆菌是最常见的消化道致病菌, 参与急性胃肠炎、消化性溃疡、胃肠肿瘤等胃肠道疾病的发生发展, 与胃肠外疾病也有密切联系。研究发现, 幽门螺旋杆菌感染与子痫前期存在明确的流行病学因果关系, 特别是细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, cagA) 阳性的幽门螺旋杆菌菌株诱导产生的抗 cagA 抗体可与滋养层细胞发生免疫反应导致滋养细胞浸润异常。此外, 幽门螺旋杆菌感染引起的炎症反应、脂质代谢异常可造成血管内皮功能异常, 导致子痫前期。本文将对幽门螺旋杆菌感染与子痫前期的关系作一综述。

**【关键词】** 幽门螺旋杆菌; 子痫前期; 抗细胞毒素相关基因 A 抗体

**【中图分类号】** R544.1+5; R573.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0596-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.016

## Relationship between *Helicobacter Pylori* and Preeclampsia

YU Ting<sup>1</sup>, PENG Yun-hua<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

<sup>2</sup>Department of Gynaecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 750000, China

Corresponding author: PENG Yun-hua Tel: 86-931-8356934, E-mail: 2008pengyh@163.com

**【Abstract】** *Helicobacter pylori* is one of the most common pathogenic bacteria of the digestive tract, which is involved in the etiology of acute gastroenteritis, peptic ulcer, gastrointestinal tumor and Parenteral diseases. The epidemiological relationship between *Helicobacter pylori* and preeclampsia has been confirmed currently. Even tighter association has been found between preeclampsia and infection of cytotoxin-associated gene A (cagA) positive strains of *Helicobacter pylori*. The anti-caga antibody induced by *Helicobacter pylori* can have an immune reaction with trophoblast cells, leading to abnormal trophoblast infiltration. In addition, the inflammation and abnormal lipid metabolism caused by *Helicobacter pylori* can cause abnormal vascular endothelial function, leading to the onset of preeclampsia and the generation of long-term complications. This article reviews the relationship between *Helicobacter pylori* and preeclampsia and the latest research progress.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; preeclampsia; anti-caga antibody

*Med J PUMCH*, 2020,11(5):596-600

子痫前期是一种表现为高血压、蛋白尿及各脏器功能受损的妊娠并发症, 严重影响母婴健康, 是孕产妇和围产儿死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。临床研究发现, 有

子痫前期患病史的妇女随后患心血管疾病、肾脏疾病的风险增加<sup>[2]</sup>。目前认为, 子痫前期可能的发病机制包括滋养细胞浸润异常、母-胎免疫平衡失调、氧

化应激反应。研究发现,滋养细胞侵入不足和螺旋动脉重构不良会造成胎盘浅着床,此过程可促使多种细胞因子释放至母体循环中,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-10 等,从而诱发氧化应激反应,导致血管反应性增加和内皮细胞损伤<sup>[3]</sup>。

越来越多的证据表明,子痫前期的发病可能与多种感染因素有关,如泌尿生殖道感染、幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染等<sup>[4]</sup>。HP 是一种革兰阴性肠道致病菌,主要定植于人体胃肠道,可产生多种致病力因子,与子痫前期关系密切<sup>[5]</sup>。本文对 HP 感染与子痫前期的关系及其致病机制进行总结,旨在提高临床对二者的认知。

## 1 幽门螺旋杆菌概述

研究表明,HP 全球感染率为 44.3%,发展中国家为 50.8%,发达国家为 34.7%;男/女性感染率相近,分别为 46.3%、42.7%<sup>[6]</sup>。HP 的致病性与菌株特异性毒力因子有关,其中最主要的致病因素是细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, cagA)。研究发现,由 cagA 基因编码的 cagA 蛋白可与细胞间蛋白相互作用,并通过酪氨酸磷酸化机制激活多种信号通路,进而影响细胞功能,如干扰细胞内肌动蛋白运输、刺激炎症反应、破坏细胞紧密连接<sup>[7]</sup>。研究表明,cagA 和空泡细胞毒素 A 阳性的 HP 菌株感染与子痫前期特别是“胎盘型”子痫前期的发病关系密切,可能与其能促使机体产生更多的炎症因子有关<sup>[8]</sup>。

## 2 幽门螺旋杆菌感染与子痫前期的相关性

HP 不仅是消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌等消化道疾病的病因,且可通过引发免疫反应、炎症反应等导致胃肠道外疾病的发生,如心血管疾病<sup>[9]</sup>。基于此研究背景,2006 年 Ponzetto 等<sup>[10]</sup>对 47 例子痫前期孕妇和 47 名正常妊娠孕妇进行 HP 血清学检测,发现与正常妊娠孕妇相比,子痫前期孕妇 HP 血清阳性率更高 (51.1% 比 31.9%,  $P=0.033$ ),cagA 蛋白血清阳性率亦显著升高 (80.9% 比 14.9%,  $P<0.001$ )。随后进行的一系列研究更进一步明确了 HP 感染与子痫前期的流行病学关系 (表 1)。2018 年一项纳入 14 项研究共 9787 例孕妇的荟萃分析发现,子痫前期孕妇的血清 HP IgG 阳性率明

显高于正常孕妇 (59.91% 比 39.82%,  $OR=2.32$ , 95% CI: 1.55~3.46),抗 cagA 抗体阳性率也较高 ( $OR=3.97$ , 95% CI: 1.55~10.19)<sup>[21]</sup>。2019 年 Nourollahpour 等<sup>[22]</sup>入选了 8 项研究 (460 例子痫前期孕妇和 429 名健康对照孕妇)的荟萃分析发现,HP 感染是子痫前期的独立危险因素 ( $OR=3.35$ , 95% CI: 2.21~5.10);进一步亚组分析表明,采用免疫印迹法检测的血清 cagA 抗原阳性是子痫前期的危险因素 ( $OR=11.12$ , 95% CI: 5.34~23.16),而采用 ELISA 法检测时则不是子痫前期的潜在危险因素 ( $OR=1.11$ , 95% CI: 0.6~2.06)。以上结果提示,HP 感染可增加子痫前期发生风险。

## 3 幽门螺旋杆菌感染致子痫前期的可能机制

### 3.1 滋养细胞浸润异常

正常妊娠着床时,绒毛滋养细胞侵入子宫蜕膜,深度可达子宫肌层的内 1/3,充分重塑子宫螺旋动脉,破坏血管壁中层肌弹力纤维,使弹力纤维丧失,螺旋动脉进行性扩张呈漏斗状,以减少阻力<sup>[23]</sup>。在此过程中,滋养细胞浸润发挥重要作用。研究发现,HP 可阻碍滋养细胞浸润,造成胎盘浅着床,从而导致胎盘灌注相对减少,促进子痫前期发生<sup>[3]</sup>。

cagA 阳性的 Hp 菌株可释放 cagA 蛋白进入机体细胞,并诱导机体对其产生抗原-抗体反应,导致一系列疾病的发生。Franceschi 等<sup>[24]</sup>研究发现,HP 感染后诱导机体产生的抗 cagA 抗体可在体外与胎盘  $\beta$ -肌动蛋白发生交叉反应,通过减少细胞外调节蛋白激酶磷酸化及降低核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化,从而降低细胞滋养层浸润性,且二者反应呈剂量依赖性。胞外调节蛋白激酶通路的激活是细胞滋养层细胞增殖和浸润所必需。NF- $\kappa$ B 在促进细胞增殖、存活和浸润中起关键作用。Simone 等<sup>[12]</sup>设计实验观察发现,子痫前期孕妇 HP 感染率高于健康孕妇 (57.0% 比 33.3%,  $P<0.001$ ),特别是 cagA 阳性的 Hp 菌株,子痫前期孕妇血清阳性率远高于健康孕妇 (45.2% 比 13.7%,  $P<0.001$ ),且 HP 感染诱导机体产生抗 Hp 抗体可与体外培养的细胞滋养层细胞和子宫内皮细胞结合,从而抑制细胞滋养层细胞的浸润及子宫内皮血管生成。以上结果提示,在胚胎发育过程中,胎盘形成障碍可能是由于体内存在抗 Hp 抗体,这些抗体可与自身细胞发生交叉反应,导致子痫前期等疾病。

表 1 幽门螺旋杆菌感染与子痫前期的相关研究

第一作者 (发表年份)	地区	研究类型	样本量 (n)	结局
Cardaropoli (2011) <sup>[8]</sup>	意大利	病例对照	Ca: 62 Co: 49	与对照组 (42.9%) 比较, PE 组 <i>HP</i> 感染比率 (85.7%) 更高 ( $OR = 9.22$ , 95% CI: 2.83~30.04, $P < 0.001$ ); 抗 <i>cagA</i> 抗体阳性率升高 (81.6% 比 22.4%, $OR = 17.66$ , 95% CI: 5.25~59.49, $P < 0.001$ )
Ponzetto (2006) <sup>[10]</sup>	意大利	病例对照	Ca: 47 Co: 47	PE 患者 <i>HP</i> 血清阳性率 (51.1%) 高于正常孕妇 (31.9%) ( $OR = 2.668$ , 95% CI: 1.084~6.566, $P = 0.033$ ), <i>cagA</i> 阳性率分别为 80.9% 和 14.9% ( $OR = 26.035$ , 95% CI: 8.193~82.729, $P < 0.001$ ); 胎盘组织 <i>HP</i> DNA 均为阴性
Ahmed (2020) <sup>[11]</sup>	苏丹	病例对照	Ca: 93 Co: 93	PE 妇女 <i>HP</i> 阳性率较正常孕妇高 (86.0% 比 55.9%, $P < 0.001$ )
Simone (2017) <sup>[12]</sup>	意大利	病例对照	Ca: 93 Co: 87	PE 妇女 <i>HP</i> 阳性率较高 (57.0% 比 33.3%, $P < 0.001$ ); PE 妇女中 <i>cagA</i> 血清阳性率也更高 (45.2% 比 13.7%, $P < 0.001$ )
den Hollander (2016) <sup>[13]</sup>	荷兰	前瞻性队列	6348	<i>HP</i> 阳性率为 46% (2915/6348), <i>cagA</i> 阳性率为 35% (1023/2915), PE 发生率为 2.0% (129/6348); <i>HP</i> 感染与 PE 有关 ( $OR = 1.51$ , 95% CI: 1.03~2.25)
Elkhouly (2016) <sup>[14]</sup>	埃及	病例对照	Ca: 50 Co: 50	合并宫内生长迟缓的 PE 组 <i>HP</i> 粪便抗原阳性率高于正常妊娠组 (76% 比 32%, $P < 0.0001$ )
Moshbah (2016) <sup>[15]</sup>	埃及	病例对照	Ca: 90 Co: 90	PE 患者 <i>HP</i> 血清阳性率为 54.4% (49/90), 高于对照组 21.1% (19/90) ( $P = 0.0001$ )
Kuo (2014) <sup>[16]</sup>	台湾	前瞻性队列	346	<i>HP</i> 感染率为 30.3% (105/346)
Cardaropoli (2015) <sup>[17]</sup>	意大利	前瞻性队列	2820	<i>HP</i> 血清阳性率为 28.5% (804/2820), 其中 PE 患者 <i>HP</i> 血清阳性率为 28.1% (16/57), 非 PE 孕妇 <i>HP</i> 血清阳性率为 28.5% (778/2763) ( $OR = 0.978$ , 95% CI: 0.546~1.753, $P = 0.941$ )
ÜstÜN (2010) <sup>[18]</sup>	土耳其	病例对照	Ca: 40 Co: 40	PE 组 <i>HP</i> 抗体阳性率为 35% (14/40), 对照组为 12.5% (5/40) ( $P = 0.034$ ); <i>HP</i> 阳性者血清 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平更高
Aksoy (2010) <sup>[19]</sup>	土耳其	病例对照	Ca: 53 Co: 30	PE 组 <i>HP</i> 血清阳性率为 81% (43/53), 正常对照组为 60% (18/30) ( $OR = 2.86$ , 95% CI: 1.05~7.82, $P = 0.036$ ); <i>HP</i> 阳性组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平及平均丙二醛浓度高于 <i>HP</i> 阴性组 ( $P < 0.001$ )
Pugliese (2008) <sup>[20]</sup>	意大利	病例对照	Ca: 25 Co: 25	PE 患者 <i>HP</i> 血清阳性率为 84% (21/25), 正常孕妇为 32% (8/25) ( $P < 0.001$ ); PE 患者和正常孕妇血清抗 <i>cagA</i> 抗体阳性率分别为 80% (20/25) 和 28% (7/25) ( $P < 0.001$ ); PE 患者和正常孕妇白细胞介素-18 水平无明显差异 ( $P = 0.23$ )

Ca: 病例组; Co: 对照组; *HP*: 幽门螺旋杆菌; PE: 子痫前期; *cagA*: 细胞毒素相关基因 A

*cagA* 蛋白可能是 *HP* 最具免疫原性的蛋白质, 可诱发较强的免疫反应, 在子痫前期疾病中占重要地位。

### 3.2 全身性血管功能障碍

在螺旋动脉重铸过程中, 机体分泌的一系列促血管生成因子发挥重要作用, 包括血管内皮生长因子胎盘生长因子、血管生成素-2 等。若胎盘浅着床, 胎盘血流灌注相对不足可导致血管生成因子产生减少, 同时刺激抗血管生成因子如可溶性 *fms* 样酪氨酸激酶-1、可溶内皮糖蛋白等的释放, 并刺激活性氧生成及缺氧诱导因子-1 等炎症细胞因子分泌, 结合脂质代谢异常的作用, 综合引起内皮功能障碍, 促进子痫前期发生<sup>[2]</sup>。*HP* 感染可能通过以下机制影响内皮细胞功能, 导致子痫前期。

#### 3.2.1 炎症反应

研究发现, *HP* 感染可刺激机体启动多种防御机制, 炎症反应形成复杂的免疫调节网络, 以促使 *HP* 被杀灭。ÜstÜN 等<sup>[18]</sup> 纳入 40 例子痫前期患者及 40 名

正常孕妇的研究中, 与正常孕妇相比, 子痫前期患者血清 *HP* 抗体 IgA 阳性率升高 (35% 比 12.5%); 子痫前期患者血清 C 反应蛋白 [28 (1.9, 196) mg/L 比 6.2 (1.2, 23) mg/L] 和 TNF- $\alpha$  水平 [0.054 (0.005, 1.80) pg/dL 比 0.0305 (0, 0.308) pg/dL] 显著高于正常孕妇, 且 *HP* 阳性的子痫前期患者血清 C 反应蛋白 [64 (12.4, 196) mg/L 比 6.223 (1.9, 123.9) mg/L] 和 TNF- $\alpha$  水平 [0.263 (0.007, 1.8) pg/dL 比 0.036 (0.005, 0.686) pg/dL] 也升高。Cardaropoli 等<sup>[8]</sup> 研究中也得到了类似结果, 即 *HP* 感染阳性的孕妇炎症反应更严重。长期的慢性炎症刺激可导致机体相关疾病的发生。比如, *HP* 产生的脂多糖可与表达于巨噬细胞、单核细胞上的跨膜模式识别受体—Toll 样受体 4 结合, 后者又可与多种相关激酶及肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 共同激活 NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 引起 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、

TNF- $\alpha$ 、TNF- $\gamma$ 等多种炎症细胞因子、趋化因子大量合成、释放,造成内皮细胞及血管损伤<sup>[25]</sup>。Ponzetto等<sup>[10]</sup>观察发现,HP通过诱导炎症反应导致机体潜在的血管损伤,介导子痫前期的发生。因此,HP感染引起的炎症反应及随后的内皮功能障碍可能与子痫前期的发展有关。

### 3.2.2 脂质代谢异常

对于正常人群来说,HP感染后可出现血脂水平变化<sup>[26]</sup>,且其对脂质代谢的影响与人群种族有关。既往报道显示,欧美国家人群感染HP后可导致血清三酰甘油(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)升高,而日本和其他亚洲国家人群则表现为高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高<sup>[27]</sup>。脂肪是人体重要的能源物质,孕时期母体需增加脂肪贮存,为孕期、分娩、产后哺乳的能量消耗提供支持。由于肠道对脂肪吸收增多,整个孕期血脂水平稍有升高,但过高水平脂质和脂肪酸代谢紊乱可引起持续氧化应激和炎症反应,损伤血管内皮细胞,导致子痫前期的发生<sup>[28]</sup>。研究发现,子痫前期及产后远期高血压疾病的发生与妊娠早期TG及TC水平升高密切相关,且妊娠早期血脂谱可作为预测远期心血管疾病发生的标志物<sup>[29]</sup>。丙二醛是脂质氧化终产物之一,其浓度的高低可反映脂质氧化的程度。Aksoy等<sup>[19]</sup>研究发现,HP阳性的子痫前期孕妇血清TC、LDL-C水平以及平均丙二醛浓度均显著高于HP阴性组。提示,HP感染可能通过影响脂质代谢,增强氧化应激反应,促进子痫前期的发生与发展。

## 4 幽门螺旋杆菌感染/子痫前期对母婴远期结局的影响

一项研究对挪威1980至2003年20 075名首次分娩的妇女进行追踪调查,中位随访时间为11.4年,结果显示妊娠期高血压疾病可增加孕妇远期患心血管疾病的风险( $HR=2.3$ , 95% CI: 1.9~2.8),在调整已确定的心血管疾病危险因素(包括高体质量指数、吸烟、高血压、糖尿病、高血糖和血脂水平)后这种相关性仍然显著( $HR=1.5$ , 95% CI: 1.2~1.8)<sup>[30]</sup>。前瞻性研究发现,早发型子痫前期女性中,约50%随后会患高血压,妊娠期高血压和迟发型子痫前期孕妇分别为39%、25%<sup>[31]</sup>。母亲在妊娠期间患有高血压的所有儿童,终生患心血管疾病的风险增

加,这可能与基因或生活方式相关<sup>[32]</sup>。

HP感染被证实在包括动脉粥样硬化在内的心血管疾病发生与发展中起重要作用。Davi等<sup>[33]</sup>研究发现,HP感染可能引起机体内脂质过氧化及血小板标志物活化,彻底根除HP可使血小板标志物显著减少,提示HP感染可能与动脉粥样硬化疾病有关。HP感染诱导机体产生的抗cagA抗体能与内皮细胞抗原及动脉粥样硬化斑块内物质发生交叉反应,从而引起斑块活化,增加斑块不稳定性,促进心血管疾病(不稳定型心绞痛)的发生<sup>[34]</sup>。但HP对子痫前期病史孕妇及其所生育的孩子远期健康是否有影响,目前尚不明确,仍需进一步研究。

## 5 小结与展望

HP与子痫前期的流行病学关系已得到证实,其可能通过引发机体滋养细胞浸润异常、全身性血管功能障碍,通过持续的慢性炎症及脂质过氧化损伤内皮细胞,最终导致子痫前期的发生,但具体的分子机制尚未明确。未来需设计更多前瞻性研究对HP致病机制及根除HP对降低子痫前期发病率和疾病严重程度有效性的相关研究。此外,子痫前期对孕妇的影响不会随着分娩而结束,远期并发症需引起临床足够重视。

## 参 考 文 献

- [1] Bwj M, Roberts CT, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2016, 387: 999-1011.
- [2] Paauw ND, Luijken K, Franx A, et al. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: Towards screening and prevention [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130: 239-246.
- [3] Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia [J]. Adv pharmacol, 2016, 77: 361-431.
- [4] Nourollahpour SM, Behboodi MZ, Adam I, et al. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature [J]. Infection, 2017, 45: 589-600.
- [5] 姚敏,李艳梅.根除幽门螺杆菌四联疗法对胃肠道微生态的影响[J].协和医学杂志,2019,10(3):268-271.
- [6] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47: 868-876.
- [7] Nejati S, Karkhah A, Darvish H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders [J]. Microb Pathog, 2018,



- 117: 43-48.
- [8] Cardaropoli S, Rolfo A, Piazzese A, et al. *Helicobacter pylori*'s virulence and infection persistence define pre-eclampsia complicated by fetal growth retardation [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 5156-5165.
- [9] Zhan YL, Si MY, Li MS, et al. The risk of *Helicobacter pylori* infection for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta analysis [J]. *Helicobacter*, 2019, 24: e12562.
- [10] Ponzetto A, Cardaropoli S, Piccoli E, et al. Pre-eclampsia is associated with *Helicobacter pylori* seropositivity in Italy [J]. *J Hypertens*, 2006, 24: 2445-2449.
- [11] Ahmed MA, Hassan NG, Omer ME, et al. *Helicobacter pylori* and Chlamydia trachomatis in Sudanese women with preeclampsia [J]. *J Mater Fetal Neonatal Med*, 2020, 33: 2023-2026.
- [12] Simone ND, Tersigni C, Cardaropoli S, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to placental impairment in pre-eclampsia: basic and clinical evidences [J]. *Helicobacter*, 2017, 22: e12347.
- [13] den Hollander WJ, Schalekamp-Timmermans S, Holster IL, et al. *Helicobacter pylori* colonization and pregnancies complicated by preeclampsia, spontaneous prematurity, and small for gestational age birth [J]. *Helicobacter*, 2016, 22: e12364.
- [14] Elkhouly NI, Elkelani OA, Elhalaby AF, et al. Relation between *Helicobacter pylori* infection and severe pre-eclampsia complicated by intrauterine growth restriction in a rural area in Egypt [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36: 1046-1049.
- [15] Mosbah A, Nabel Y. *Helicobacter pylori*, Chlamydiae pneumoniae and trachomatis as probable etiological agents of pre-eclampsia [J]. *J Mater Fetal Neonatal Med*, 2016, 29: 1607-1612.
- [16] Kuo FC, Wu CY, Kuo CH, et al. The Utilization of a New Immunochromatographic Test in Detection of *Helicobacter pylori* Antibody from Maternal and Umbilical Cord Serum [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 568410.
- [17] Cardaropoli S, Giuffrida D, Piazzese A, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and pregnancy-related diseases: a prospective cohort study [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109: 41-47.
- [18] ÜstÜN Y, Engin-ÜstÜN Y, Özkaplan E, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation in pre-eclampsia [J]. *J Matern Fetal Med*, 2010, 23: 311-314.
- [19] Aksoy H, Ozkan A, Aktas F, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and its relationship with serum malondialdehyde and lipid profile in preeclampsia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 23: 219-222.
- [20] Pugliese A, Beltramo T, Todros T, et al. Interleukin-18 and gestosis: correlation with *Helicobacter pylori* seropositivity [J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26: 817-819.
- [21] Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies [J]. *Int J Clin Pract*, 2018, 72: e13064.
- [22] Nourollahpour SM, Mohammad RS, Adam I, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32: 324-331.
- [23] 郭晗, 张云聪, 杨硕, 等. 子痫前期发病机制的研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2018, 36: 439-443.
- [24] Franceschi F, Di Simone N, D'Ippolito S, et al. Antibodies anti-caga cross-react with trophoblast cells: a risk factor for pre-eclampsia? [J]. *Helicobacter*, 2012, 17: 426-434.
- [25] Qadri Q, Rasool R, Gulzar GM, et al. *H. pylori* Infection, Inflammation and Gastric Cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45: 126-132.
- [26] Buzás GM. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 5226-5234.
- [27] Adachi K, Mishiro T, Toda T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62: 264-269.
- [28] 王广娇, 杨孜. 脂代谢和脂肪酸代谢与子痫前期 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34: 18-22.
- [29] Adank MC, Benschop L, Peterbroers KR, et al. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long-term postpartum? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221: 150.e1-150.e13.
- [30] Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 282: 81-87.
- [31] Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65: 600-606.
- [32] Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, et al. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood Novelty and Significance [J]. *Hypertension*, 2017, 69: 591-598.
- [33] Davi G, Neri M, Falco A, et al. *Helicobacter pylori* infection causes persistent platelet activation *in vivo* through enhanced lipid peroxidation [J]. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 246-251.
- [34] Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202: 535-542.

(收稿日期: 2019-08-29)