

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-06-0620-05

幽门螺旋杆菌感染与颈动脉粥样硬化狭窄程度的关系

赵红¹, 楚叶萌², 王苏平¹, 赵红玲¹, 刘赞华¹, 蔺建文¹

(1.大连市中心医院神经内科,辽宁省大连市 116033;2.北京顺义区医院神经内科,北京市 101300)

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 幽门螺旋杆菌; 脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] **目的** 观察不同程度颈动脉粥样硬化病变中幽门螺旋杆菌(Hp)感染情况,检测血清中脂蛋白相关磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的水平,分析 Hp 感染与颈动脉粥样硬化之间的关系,探讨 Hp 感染导致颈动脉狭窄的可能机制。**方法** 选择 2012 年 9 月至 2013 年 9 月我院经颈动脉超声检查证实为颈动脉粥样硬化病人 128 例,分为重度狭窄组(狭窄率 $\geq 70\%$ 至接近闭塞; $n=48$)、中度狭窄组(狭窄率 50%~69%; $n=45$)和轻度狭窄组(狭窄率 $<50\%$; $n=35$)。另设颈动脉正常者作为对照组($n=20$)。用酶联免疫吸附测定法检测血清中 Hp 抗体(Hp-IgG)及 Lp-PLA₂、MMP-9 的水平。**结果** (1)颈动脉粥样硬化病人 Hp-IgG 阳性率 64.1%,对照组为 30.0%,颈动脉粥样硬化病人明显高于对照组($P<0.05$);其中重度狭窄组 Hp-IgG 阳性率为 75.0%,中度狭窄组为 62.2%,轻度狭窄组为 51.4%,均明显高于对照组($P<0.05$)。(2)Hp-IgG 阳性组血清 Lp-PLA₂ 和 MMP-9 浓度明显高于 Hp-IgG 阴性组($P<0.05$)。(3)重度狭窄组、中度狭窄组和轻度狭窄组 Lp-PLA₂ 和 MMP-9 的浓度均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** (1)Hp 感染能增加患颈动脉粥样硬化的危险性, Hp 感染程度加重,颈动脉狭窄有加重趋势。(2)Hp 感染后可能通过升高炎症因子 Lp-PLA₂、MMP-9,增强局部炎症反应来促进和加重颈动脉粥样硬化狭窄。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research on Association Between Helicobacter Pylori Infection and Different Degree of Carotid Atherosclerotic Stenosis

ZHAO Hong¹, CHU Ye-Men², WANG Su-Ping¹, ZHAO Hong-Ling¹, LIU Zan-Hua¹, and LIN Jian-Wen¹

(1.Department of Neurology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China; 2.Department of Neurology, Beijing Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China)

[KEY WORDS] Carotid Atherosclerosis; Helicobacter Pylori; Lipoprotein-associated Phospholipase A₂; Matrix Metalloproteinase-9

[ABSTRACT] **Aim** To observe Helicobacter pylori (Hp) infection situation in patients with different degree of carotid atherosclerotic stenosis, and to examine the level of serum lipoprotein-associated phospholipase A₂(Lp-PLA₂) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9); To analyze the relationship between Hp infection and carotid atherosclerosis, and to explore possible mechanism of carotid atherosclerosis caused by infection. **Methods** From September 2012 to September 2013 in our hospital, a total of 128 patients with carotid atherosclerosis confirmed by carotid artery ultrasound was analyzed. The carotid artery stenosis patients were divided into three groups: severe stenosis group (stenosis rate $\geq 70\%$ to nearly occlusion; $n=48$), moderate stenosis group (stenosis rate 50%~69%; $n=45$), mild stenosis group (stenosis rate $<50\%$; $n=35$). Normal carotid artery individuals were as a control group ($n=20$). Serum Hp antibody (Hp-IgG), Lp-PLA₂, and MMP-9 levels were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** (1)Hp-IgG positive rate was significantly higher in patients with carotid atherosclerosis than that in the control group (64.1% vs 30.0%, $P<0.05$). Hp-IgG positive rate was 75.0% in severe stenosis group, 62.2% in moderate stenosis group, and 51.4% in mild stenosis group, which was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). (2)The serum concentrations of Lp-PLA₂ and MMP-9 in Hp-IgG positive group were significantly higher than those in Hp-IgG negative group ($P<0.05$).

[收稿日期] 2015-05-18

[修回日期] 2015-10-13

[作者简介] 赵红,博士,副主任医师,研究方向为脑血管病发病机制的基础研究,E-mail 为 zhaohong2003@126.com。楚叶萌,硕士研究生,医师,主要从事动脉硬化与脑血管病的基础研究,E-mail 为 chu42315@163.com。通讯作者王苏平,主任医师,硕士研究生导师,主要从事脑血管疾病的研究,E-mail 为 zhaohong1000@sina.com。

(3) The serum concentrations of Lp-PLA₂ and MMP-9 in severe, moderate and mild stenosis groups were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** (1) Hp infection can increase the risk of carotid atherosclerosis. With the aggravation of Hp infection, carotid stenosis has a tendency to increase. (2) Hp infection may enhance the local inflammatory response to promote and aggravate carotid atherosclerotic stenosis through the increase of inflammatory cytokines Lp-PLA₂ and MMP-9.

动脉粥样硬化是一类慢性炎症免疫性疾病,是脑血管病最主要的病因之一。有关动脉硬化的发生机制一直是医学界研究的热点,除高血压、糖尿病、脂代谢异常、吸烟、肥胖等传统高危因素外,近年来研究发现幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染在动脉粥样硬化形成中有着重要作用,可能是动脉粥样硬化形成的危险因素。另有研究认为, Hp 感染作为动脉硬化狭窄的发病因素依据尚不充分。本研究采用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测不同狭窄程度颈动脉粥样硬化患者血清中 Hp 抗体 (Hp-IgG) 及脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的水平,探讨 Hp 感染与颈动脉粥样硬化狭窄程度之间的关系及可能机制,为颈动脉粥样硬化的预防和治疗提供实验和理论依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料及分组

2012 年 9 月至 2013 年 9 月在大连市中心医院神经内科、综合神经外科住院经颈动脉超声检查证实为颈动脉粥样硬化病人 128 例,男性 86 例,女性 42 例,年龄 30~80 岁,平均 64.10 ± 6.12 岁。纳入标准:颈动脉超声示颈动脉重度狭窄 (狭窄率 $\geq 70\%$ 至接近闭塞)、中度狭窄 (狭窄率 $50\% \sim 69\%$) 和轻度狭窄 (狭窄率 $< 50\%$),颈动脉粥样硬化病人依此分为重度狭窄组、中度狭窄组、轻度狭窄组。另设对照组 20 例,为神经内科、综合神经外科同期入院患者,行颈动脉超声提示正常;其中男性 10 例,女性 10 例,年龄 30~80 岁,平均 63.80 ± 8.24 岁。颈动脉粥样硬化病人和对照组性别、年龄构成、高血压、高血脂、糖尿病发生率等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。研究对象的排除标准:意识不清;严重心肺功能不全或肝肾功能衰竭;有明确消化系统疾病如胃炎、胃十二指肠溃疡等;近期有其他感染性疾病病史;伴有自身免疫性疾病;有恶性肿瘤等病史。

1.2 颈动脉狭窄超声诊断标准

采用彩色多普勒血流显像对颈动脉狭窄程度进行评估。对所有纳入对象均行颈动脉颅外段彩色超声检查 (使用 Philips-IU22 彩色多普勒超声诊断仪),测量颈内动脉狭窄段收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV),舒张期末流速 (end-diastolic velocity, EDV),颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 狭窄段与颈总动脉 (common carotid artery, CCA) 峰值流速比值 (PSVICA/PSVCCA)。

将颈动脉狭窄的诊断分为正常或狭窄率 $< 50\%$ 、狭窄率 $50\% \sim 69\%$ 、狭窄率 $\geq 70\%$ 至接近闭塞、完全闭塞等级,并制订参数标准如下: (1) 狭窄率 $< 50\%$: $PSV < 125$ cm/s, $EDV < 40$ cm/s, $PSVICA/PSVCCA < 2.0$; (2) 狭窄率 $50\% \sim 69\%$: 125 cm/s $< PSV < 230$ cm/s, 40 cm/s $< EDV < 100$ cm/s, $2.0 < PSVICA/PSVCCA < 4.0$; (3) 狭窄率 $\geq 70\%$ 至接近闭塞: $PSV > 230$ cm/s, $EDV > 100$ cm/s, $PSVICA/PSVCCA > 4.0$; (4) 完全闭塞:血流信号消失^[1]。

1.3 主要危险因素判定标准

高血压诊断标准:收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。糖尿病诊断标准:随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。高血脂诊断标准:总胆固醇 ≥ 5.72 mmol/L 和/或低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.6 mmol/L 为高胆固醇;甘油三酯 ≥ 1.8 mmol/L 为高甘油三酯。吸烟史:平均 10 支/天,连续 3 年以上。

1.4 血清 Hp-IgG、Lp-PLA₂ 和 MMP-9 检测

所有入选患者于入院第 2 天清晨空腹抽静脉血 3 mL,放置于乙二胺四乙酸抗凝管中,颠倒混匀 5~8 次,经 3000 r/min 离心 10 min,留取上层血浆并分装于 3 个 Eppendorf 管中,冻存在 -20°C 冰箱中备用。采用 ELISA 法进行血清中 Hp-IgG、Lp-PLA₂ 和 MMP-9 水平检测。ELISA 检测试剂盒均购自上海曼生物科技有限公司,操作按说明书进行。使用连续光谱酶标仪在 450 nm 测定 OD 值。根据标准孔光密度值制定标准曲线,由标准曲线计算标本 Hp-IgG、Lp-PLA₂ 和 MMP-9 含量。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件,计数资料采用百分率(%)表示,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料的检验采用 *t* 检验,计数资料的检验采用卡方检验,以 *P*<0.05 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 颈动脉粥样硬化病人与对照组一般临床资料比较

颈动脉粥样硬化病人与对照组比较,年龄构成、性别、高血压病、高血脂、糖尿病、吸烟史等一般资料差异均无统计学意义(*P*>0.05;表 1),具有可比性。

2.2 血清 Hp-IgG 检出状况分析

颈动脉粥样硬化患者 128 例, Hp-IgG 阳性 82 例,占 64.1%, Hp-IgG 阴性 46 例,占 35.9%。重度狭窄组 Hp-IgG 阳性 36 例,占 75.0%, Hp-IgG 阴性

12 例,占 25.0%;中度狭窄组 Hp-IgG 阳性 28 例,占 62.2%, Hp-IgG 阴性 17 例,占 37.8%;轻度狭窄组 Hp-IgG 阳性 18 例,占 51.4%, Hp-IgG 阴性 17 例,占 48.6%。对照组 Hp-IgG 阳性 6 例,占 30.0%, Hp-IgG 阴性 14 例,占 70.0%。3 组颈动脉粥样硬化患者 Hp-IgG 阳性率与对照组比较差异有统计学意义(*P*<0.05;表 2)。

表 1. 颈动脉粥样硬化病人与对照组的一般临床资料比较
Table 1. Comparison of general clinical data in the carotid atherosclerosis patients and control group

项 目	重度狭窄组 (<i>n</i> = 48)	中度狭窄组 (<i>n</i> = 45)	轻度狭窄组 (<i>n</i> = 35)	对照组 (<i>n</i> = 20)
年龄(岁)	66.24±8.08	64.90±6.54	63.23±6.04	60.80±8.24
男(例)	32(66.7%)	29(64.4%)	25(71.4%)	10(50.0%)
女(例)	16(33.3%)	16(35.6%)	10(28.6%)	10(50.0%)
高血压(例)	31(64.6%)	27(60.0%)	23(65.7%)	8(40.0%)
高血脂(例)	23(47.9%)	19(42.2%)	14(40.0%)	7(35.0%)
糖尿病(例)	20(41.7%)	18(45.0%)	17(48.6%)	4(20.0%)
吸烟史(例)	26(54.2%)	21(46.7%)	10(28.6%)	5(25.0%)

表 2. 研究对象血清 Hp-IgG 检出率
Table 2. The detection rate of serum Hp-IgG in all participants

项 目	重度狭窄组 (<i>n</i> = 48)	中度狭窄组 (<i>n</i> = 45)	轻度狭窄组 (<i>n</i> = 35)	合 计 (<i>n</i> = 128)	对照组 (<i>n</i> = 20)
Hp-IgG 阳性(例)	36(75.0%) ^a	28(62.2%) ^a	18(51.4%) ^a	82(64.1%) ^a	6(30.0%)
Hp-IgG 阴性(例)	12(25.0%)	17(37.8%)	17(48.6%)	46(35.9%)	14(70.0%)

a 为 *P*<0.05,与对照组相比。

2.3 血清炎症因子 Lp-PLA₂ 和 MMP-9 检测结果

血清 Lp-PLA₂ 浓度 Hp-IgG 阳性组为 79.50±14.13 μg/L, Hp-IgG 阴性组为 41.75±7.34 μg/L;血清 MMP-9 浓度 Hp-IgG 阳性组为 65.45±15.74 μg/L, Hp-IgG 阴性组为 47.94±13.05 μg/L。两组上述两指标比较差异均有统计学意义(*P*<0.05;表 3)。

血清 Lp-PLA₂、MMP-9 浓度在颈动脉粥样硬化患者重度狭窄组分别为 75.86±11.85、72.77±18.01 μg/L,中度狭窄组分别为 62.25±13.13、51.13±8.75 μg/L,轻度狭窄组分别为 50.13±10.76、45.76±9.57 μg/L,对照组分别为 41.10±16.71、39.09±13.35

μg/L。3 组上述两指标与对照组相比均有统计学意义(*P*<0.05;表 4)。

表 3. Hp-IgG 阳性组和 Hp-IgG 阴性组血清 Lp-PLA₂、MMP-9 水平(μg/L)
Table 3. The levels of serum Lp-PLA₂ and MMP-9 in Hp-IgG positive group and Hp-IgG negative group (μg/L)

指 标	Hp-IgG 阳性组(<i>n</i> = 88)	Hp-IgG 阴性组(<i>n</i> = 60)
Lp-PLA ₂	79.50±14.13 ^a	41.75±7.34
MMP-9	65.45±15.74 ^a	47.94±13.05

a 为 *P*<0.05,与 Hp-IgG 阴性组相比。

表 4. 各组血清 Lp-PLA₂、MMP-9 水平比较(μg/L)
Table 4. The comparisons of serum Lp-PLA₂ and MMP-9 levels in each groups (μg/L)

指 标	重度狭窄组 (<i>n</i> = 48)	中度狭窄组 (<i>n</i> = 45)	轻度狭窄组 (<i>n</i> = 35)	对照组 (<i>n</i> = 20)
Lp-PLA ₂	75.86±11.85 ^a	62.25±13.13 ^a	50.13±10.76 ^a	41.10±16.71
MMP-9	72.77±18.01 ^a	51.13±8.75 ^a	45.76±9.57 ^a	39.09±13.35

a 为 *P*<0.05,与对照组相比。

3 讨论

高血脂、吸烟、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症等是颈动脉粥样硬化形成的常见危险因素,但临床上也有没有以上危险因素仍合并颈动脉粥样硬化的病例,其原因与动脉粥样硬化的危险因素尚未完全发现有关。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症反应和免疫调节在其发生发展过程中起着至关重要的作用^[2-4]。近年来研究发现,动脉粥样硬化形成与人体内某些微生物如 Hp 反复持久的感染有关, Hp 感染后所介导的炎症反应或是直接侵染动脉粥样硬化斑块进而促进斑块形成, Hp 感染可能是导致动脉粥样硬化形成的危险因素之一^[5-6]。也有一些实验提出不同意见,认为 Hp 感染作为颈动脉硬化狭窄的发病因素尚不充分。我国是 Hp 高感染率的国家,脑卒中发病率日益升高,因此进行 Hp 感染和颈动脉硬化形成的相关性及其可能机制研究有重要的临床意义,这将为颈动脉粥样硬化形成的病因学研究提供实验基础,为临床颈动脉粥样硬化的治疗提供理论依据。

Hp 于 1984 年首次由澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 分离出来^[7]。Hp 感染是慢性胃炎、消化性溃疡的重要致病因素已经成为人们的共识。近年来发现 Hp 感染还与脑血管疾病等多种胃肠道外疾病的发生密切相关,其中与动脉硬化的关系尤其引人关注。国外学者在冠状动脉、颈动脉手术获取的粥样硬化斑块中发现了 Hp DNA 的存在,而在健康血管壁上却未找到^[8]。另有研究发现, Hp 感染者发生动脉硬化的危险性更大, Hp 感染的严重程度与心血管疾病的发病率有明显相关性。根除 Hp, 能明显缩减非洲人心血管疾病的发生^[9]。可见, Hp 感染与动脉硬化发生密切相关。本研究采用检测血清 Hp-IgG 来确定研究对象是否感染 Hp, 结果显示颈动脉粥样硬化患者 Hp 阳性率为 64.1%, 明显高于对照组的 30.0%, 提示 Hp 感染能增加患颈动脉硬化狭窄的危险性。其中颈动脉重度狭窄组 Hp 阳性率 75.0%, 中度狭窄组 62.2%, 轻度狭窄组 51.4%; 提示随着 Hp 感染的加重, 颈动脉粥样硬化的狭窄程度加重, 为 Hp 感染和动脉硬化的关系提供了数据支持。这一结果与近年来的一些研究结果一致。

动脉粥样硬化是一种炎症性疾病, Lp-PLA₂ 是近年来被证实的一种新的炎症酶, 与动脉粥样硬化的关系备受关注。Lp-PLA₂ 主要由炎症细胞如成熟的巨噬细胞、T 淋巴细胞、单核细胞和肥大细胞等合

成和分泌, 释放入血后以与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 能水解氧化低密度脂蛋白, 产生促炎症物质溶血磷脂和游离脂肪酸, 促进动脉粥样硬化的形成和发展^[10-12]。有研究表明 Lp-PLA₂ 明显表达于受损或破裂粥样斑块坏死中心或周围的巨噬细胞, 从而促进动脉硬化的形成^[13]。使用 Lp-PLA₂ 抑制剂降低 Lp-PLA₂ 的含量和活性可能会阻断或延缓斑块炎症的进程^[14]。本研究结果显示颈动脉粥样硬化病人血清 Lp-PLA₂ 浓度明显高于对照组, 且随颈动脉狭窄程度的增高 Lp-PLA₂ 呈上升趋势。说明血清 Lp-PLA₂ 与颈动脉狭窄程度具有相关性, 狭窄越重则血清 Lp-PLA₂ 浓度越高。由于 Lp-PLA₂ 由粥样斑块内炎症细胞分泌, 在严重粥样斑块内浓度显著升高, 因此 Lp-PLA₂ 水平能反应动脉粥样硬化病变的严重程度。另外 Hp 阳性者血清 Lp-PLA₂ 浓度高于 Hp 阴性者, 说明 Lp-PLA₂ 浓度升高也与 Hp 感染相关。Hp 感染后通过导致炎症因子 Lp-PLA₂ 升高, 增强局部炎症反应来促进和加重动脉粥样硬化狭窄。血清 Lp-PLA₂ 水平可能是颈动脉硬化的预测因子, 并可以用其识别动脉硬化狭窄程度, 预测心脑血管疾病的高危个体。

MMP-9 是锌离子蛋白水解酶, 作为一种多功能炎性细胞因子近年来备受关注, 主要由斑块中巨噬细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等合成与分泌, 能特异性降解细胞外基质。研究发现 MMP-9 水平与斑块稳定性有关, 其表达增加、活性增强可使斑块稳定性降低, 纤维帽变薄, 导致斑块破裂, 具有促进动脉粥样硬化形成和斑块不稳定的作用^[15-17]。此次研究显示, 与血清 Lp-PLA₂ 类似, 颈动脉粥样硬化病人血清 MMP-9 浓度明显高于对照组, 且 MMP-9 浓度随颈动脉狭窄程度增高而不断升高。这说明血清 MMP-9 浓度与颈动脉狭窄程度具有相关性, 狭窄越重血清 MMP-9 浓度越高, 提示外周血 MMP-9 水平的检测可用于判断颈动脉狭窄的严重程度。同时 Hp 阳性者血清 MMP-9 浓度高于 Hp 阴性者, 说明 MMP-9 浓度与 Hp 感染也有关。Hp 感染后启动机体炎症反应, 使多种炎症细胞相继激活和趋化, 并可能诱导血管内皮损伤, 促进动脉粥样硬化形成。血清 MMP-9 升高可能与血清 Lp-PLA₂ 升高有关, 我们推测 Hp 感染后血清 Lp-PLA₂ 升高, 其介导的细胞因子引起斑块表达 MMP-9 增加, 导致细胞外基质降解, 斑块稳定性降低, 进而加速动脉硬化进程。MMP-9 作为一种炎性指标, 可以反映颈动脉粥样硬化的活跃状态, 可用于预测斑块的稳定性,

并可作为随访指标。

Hp 感染与颈动脉粥样硬化的发生关系密切。Hp 感染者发生颈动脉粥样硬化狭窄的危险性更大,且随 Hp 感染程度加重,颈动脉狭窄亦有加重趋势。Hp 感染致颈动脉粥样硬化的机制可能是引起血清 Lp-PLA₂、MMP-9 及其他炎症因子升高,诱导炎症和免疫反应,促进和加重颈动脉粥样硬化狭窄。由于 Hp 感染是可以根治的,进一步探讨 Hp 感染对颈动脉粥样硬化狭窄的影响,同时还可以开展抗 Hp 治疗对颈动脉粥样硬化狭窄防治作用的研究,为预防颈动脉粥样硬化狭窄和缺血性脑病的治疗提供理论依据。

[参考文献]

- [1] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference [J]. *Ultrasound Q*, 2003, 19(4): 190-198.
- [2] Wolf D, Stachon P, Bode C, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis [J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34(1): 63-71.
- [3] 陈华, 刘伟, 程洁, 等. 人类巨细胞病毒感染对血管平滑肌细胞脂代谢相关基因表达的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(1): 17-20.
- [4] 陈燕铭, 熊肇军, 尹琼丽, 等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 842-846.
- [5] Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 858-867.
- [6] Muhlestein JB, Anderson JL. Chronic infection and coronary artery disease [J]. *Cardiol Clin*, 2003, 21(3): 333-362.
- [7] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration [J]. *Lancet*, 1984, 1(8390): 1311-1315.
- [8] Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, et al. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57 (Suppl 3): 101-111.
- [9] Budzyński J, Koziński M, Kłopocka M, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(11): 855-856.
- [10] Acevedo M, Varleta P, Kramer V, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity with cardiovascular risk factors [J]. *Rev Med Chil*, 2013, 141(11): 1382-388.
- [11] Ait-Oufella H, Mallat Z, Tedgui A. Lp-PLA₂ and sPLA₂: cardiovascular biomarkers [J]. *Med Sci (Paris)*, 2014, 30(5): 526-531.
- [12] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 923-931.
- [13] Goncalves I, Edsfeldt A, Ko NY, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA₂-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1505-512.
- [14] Steen DL, O'Donoghue ML. Lp-PLA₂ inhibitors for the reduction of cardiovascular events [J]. *Cardiol Ther*, 2013, 2(2): 125-134.
- [15] Ma Y, Yabluchanskiy A, Hall ME, et al. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 231-233.
- [16] Silvello D, Narvaes LB, Albuquerque LC, et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(1): 49-55.
- [17] Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, et al. Plasma MMP-9: a marker of carotid plaque instability [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 21(1): 17-21.

(此文编辑 曾学清)