

幽门螺杆菌感染引起非消化系统疾病的研究进展

赵明明¹, 罗 微², 谷海瀛^{1,3*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 天津医科大学总医院, 天津 300052;

3. 宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020)

摘要: 幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性微需氧型细菌, 可引起消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和萎缩性胃炎, 是胃癌的主要诱因。但近年来, 流行病学调查和动物实验数据提示, 该菌感染与一些非消化系统疾病, 如缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、菌血症、肺炎以及类风湿性关节炎等的发生密切相关。本文就幽门螺杆菌感染引发非消化系统疾病的新进展进行系统剖析, 以期全面展现幽门螺杆菌感染的新领域。

关键词: 幽门螺杆菌; 血液系统疾病; 肺炎; 类风湿性关节炎

中图分类号: R378.99

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2020) 03-0116-05

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在人群中广泛传播, 是已知细菌中对人感染率最高的致病菌, *H. pylori* 的感染率在西方高度工业化国家呈下降趋势, 而 *H. pylori* 感染率在发展中国家和新兴工业化国家一直稳定在一个较高水平。 *H. pylori* 是一种可在人类胃肠黏膜长期定植的革兰阴性微需氧的螺旋状细菌, 它感染人体后, 利用脲酶中和胃酸以保证其可以在胃内定植; 之后通过鞭毛从胃黏膜上皮层移动到基底层, 其鞭毛不仅在定植过程中发挥决定性作用, 还可以帮助细菌逃避人体的免疫反应, 以建立持续性感染^[1]; 最后通过黏附素/受体间的相互作用附着于宿主细胞, 释放毒素引起组织损伤^[2]。大多数人在感染 *H. pylori* 后并无症状, 仍有少部分个体感染后会患有胃癌、慢性胃炎、消化性溃疡和黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等消化系统疾病^[2], 不同的基因型会引发不同类型疾病^[3]。近年来越来越多研究表明, *H. pylori* 感染可能在缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、菌血症、肺炎、类风湿性关节炎等非消化系统疾病中发挥重要作用, 但目前尚缺乏该领域与非消化系统疾病相关性的系统报道。本文就 *H. pylori* 感染引发非消化系统疾病的流行病学调查、致病机制及

未来展望的新进展进行系统剖析, 以全面展现 *H. pylori* 感染的新领域, 提高对此类疾病的新认识及针对性治疗的新思路。

1 *H. pylori* 引发非消化系统疾病的流行病学调查

1.1 血液系统疾病

1.1.1 缺铁性贫血

伊朗一项调查显示在缺铁性贫血(IDA)的学龄前儿童(年龄介于 40~75 个月)患者中, *H. pylori* 感染者的患病率较高, 建议有难治性 IDA 的儿童应考虑 *H. pylori* 感染的可能; 如果 *H. pylori* 的血清学状态呈阳性, 则应该在 IDA 治疗之前根除感染^[4]。目前, *H. pylori* 感染与贮存铁减少的关联性不断被确证, 在采用铁疗法的同时, 根除 *H. pylori* 有益于提高铁蛋白和血红蛋白水平^[5]。Sapmaz 等^[6]则认为 *H. pylori* 感染是成人不明原因的 IDA 病因, 患者在接受根除治疗后, 血红蛋白、血清铁、总铁结合能力和血清铁蛋白值均有改善, 铁调素-25 水平明显下降。Nashaat 等^[7]发现 *H. pylori* 感染组的血红蛋白、血清铁、血清铁蛋白水平明显低于未感染组, 而总铁结合力水平明显高于未感染组, 并且铁治疗对无 *H. pylori* 感染的 IDA 患者的效果明显好于被感

收稿日期: 2019-12-16.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目(LZ14H200001)。

第一作者: 赵明明(1996—), 女, 吉林四平人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 临床微生物学。E-mail: 295387949@qq.com

*通信作者: 谷海瀛(1966—), 男, 吉林长春人, 博士/教授, 主要研究方向: 临床微生物学。E-mail: guhaiying@nbu.edu.cn

染的患者。虽然 *H. pylori* 感染对于血液透析患者的 IDA 没有显著影响^[8], 但在每日铁需求增加的儿童和青少年中高表达 *sabA* 的 *H. pylori* 很可能导致 IDA, 并且包括空泡毒素(VacA)在内的几种宿主相互作用的基因可能增强慢性炎症, 在与 *H. pylori* 相关的 IDA 发展中对 *sabA* 基因起协同作用^[9]。

1.1.2 特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种自身免疫性疾病, 其特征是产生针对血小板的自身抗体, 破坏血小板, 且在某些情况下使血小板生成受损, 临床上可分为急性和慢性两种类型。Sheema 等^[10]发现感染 *H. pylori* 的 ITP 患者在接受根除治疗后, 血小板计数显著上升。日本也有类似研究, Kikuchi 等^[11]对 11 名接受 *H. pylori* 根除治疗的 ITP 患者进行了长达 8 a 的随访调查, 发现在这期间, 他们的血小板计数没有降低, 证明 ITP 已经被治愈。

1.2 菌血症

菌血症和 *H. pylori* 感染间相关性的报道较少。最早关于 *H. pylori* 可引起菌血症的报道在 1994 年, Ndawula 等^[12]从一名 83 岁患有恶性淋巴瘤的女性患者血液中培养出 *H. pylori*, 之后直到 2006 年才有研究证明两者之间的相关性。Huang 等^[13]从十二指肠溃疡患者的外周血中分离培养出细胞毒素相关蛋白(CagA)+*H. pylori*, 猜测患者血液中 *H. pylori* 可能来自于胃黏膜, 因为 CagA+*H. pylori* 毒性较强, 更容易损伤胃黏膜, 导致菌血症。2010 年 Han 等^[14]也在一名 65 岁伴有胃出血女性乳腺癌患者的外周血中分离培养出 *H. pylori*, 进一步证实了 *H. pylori* 感染与菌血症之间的相关性。由于 *H. pylori* 菌血症较为少见, 所以需要寻找出适合血液标本的培养方法以提高 *H. pylori* 检出率, 为今后研究两者之间的关系提供更有效的依据。

1.3 肺炎

H. pylori 主要致病因子 VacA 可能会被吸入肺部, 刺激肺上皮细胞分泌炎性细胞因子。Nakashima 等^[15]对 72 例间质性肺炎患者进行评估, 验证了此猜想, 发现 VacA 可以存在人肺中, 并诱导 A549 和 NHBE 细胞产生 IL-6 和/或白细胞介素-8(IL-8), VacA 的细胞毒性作用和白细胞介素都在呼吸道疾病发病过程中起作用。这是首次证明 *H. pylori* 主要致病因子 VacA 存在于人肺组织中的研究, 与其他

肺炎患者相比, VacA 在胶原血管疾病相关的间质性肺炎患者肺部更为普遍, 但是还需要进一步的研究来阐明 VacA 进入肺部的机制。

1.4 类风湿性关节炎

Ebrahimi 等^[16]发现感染 *H. pylori* 的类风湿性关节炎(RA)患者的血清类风湿因子、血沉、C 反应蛋白及抗 CCP 抗体水平明显高于未感染 *H. pylori* 的 RA 患者, CagA+RA 患者的 DAS-28 和 VAS 评分明显高于 CagA-患者。Zentilin 等^[17]的研究也有相似结果, *H. pylori* 阳性患者的血沉和 C 反应蛋白等实验室指标活性高于 *H. pylori* 阴性患者, 感染 *H. pylori* 的 RA 患者关节疼痛和功能障碍等临床表现更明显。Hasni 等^[18]指出 *H. pylori* 感染可加重或触发自身免疫性疾病, 但是 Bartels 等^[19]发现丹麦地区的 *H. pylori* 感染与 RA 并无关系。目前为止, *H. pylori* 与 RA 的关系都是基于人群的研究, 结果也可能受到样本量和地区的影响。

2 幽门螺杆菌感染引发非消化系统疾病的发病机制

2.1 胃黏膜损伤

CagA+*H. pylori* 具有更强的毒力作用, 更容易损伤胃黏膜, 引起菌血症^[13]。为验证 *H. pylori* 感染与 IDA 间的关系, 许多研究人员都设计了动物实验, 但是结果却不尽相同。Beckett 等^[20]使用 CagA+的临床分离菌株感染蒙古沙鼠, 造成沙鼠胃溃疡、消化道出血, 他们推测 *H. pylori* 感染引起 IDA 是建立在胃溃疡的基础上, 并且 *H. pylori* 感染后, 沙鼠体内次氯酸钠增多, 导致铁吸收障碍也是可能的病因之一。饮食也是一个值得注意的因素, 在正常饮食、高盐饮食、低铁饮食和高盐低铁饮食 4 组蒙古沙鼠中, 高盐低铁饮食组胃溃疡率更高, 血红蛋白水平和红细胞压积最低^[20], 因为高盐低铁饮食可以增强 *H. pylori* 的毒性, 且高盐可以增强 CagA 表达, 而低铁可以增强 *H. pylori* 的 CagIV 型分泌系统活性^[21-22], 这些研究都充分证实 *H. pylori* 感染和 IDA 相关性与饮食条件有关。但是, Xie 等^[23]使用 CagA+的 ATCC43504 感染蒙古沙鼠却研究证明单独 *H. pylori* 感染不能引起 IDA, 只能起辅助作用; Burns 等^[24]用 CagA+SS1 感染 INS-GAS 小鼠证明 *H. pylori* 感染可以引起贫血、下调胃铁调节基因的

表达,但是却不能引发 IDA.

2.2 *H. pylori* 的毒力因子作用以及免疫反应

H. pylori 有多种毒力因子,如 CagA、VacA、脲酶等都在疾病中起主要作用^[2].例如 *H. pylori* 的 CagA 是发现的第一种细菌癌蛋白,可以刺激宿主产生抗 CagA 抗体(Abs),使其与血小板表面抗原(Ags)发生交叉反应,导致血小板减少^[25];CagA 还可以与血小板相关免疫球蛋白 G(PAIGG)发生交叉反应,通过这种分子模拟机制在部分慢性ITP(cITP)患者的发病机理中起关键作用^[26].脲酶 B 与血小板抗原之间的相互作用也是与 ITP 一个病理生理学机制^[27].ITP 患者根除 *H. pylori* 后,会上调单核细胞中抑制性 IgG 受体(Fc γ RIIB)表达,增加血小板数量,抑制巨噬细胞抗原呈递,并且抑制 T 细胞和 B 细胞对血小板抗原的反应^[28].CD4+T 细胞与血小板糖蛋白 IIb-IIIa(GPIIb-IIIa)的相互作用会导致血小板自身抗体的产生^[29].关于 *H. pylori* 感染与 ITP 相关性的动物实验更是相互矛盾,Fukuda 等^[30]在相同条件下计数 *H. pylori* 感染 2 个月后 BALB/c、C57BL/6 和 DBA/2 小鼠的 PLT,发现只有 BALB 小鼠的 PLT 显著下降($P \leq 0.01$),说明小鼠品系的选择会影响两者间的相关性.Xie 等^[23]以蒙古沙鼠为模型,发现感染组和伪感染组的 PLT 计数并无明显差别.Beckett 等^[20]在沙鼠模型中发现 *H. pylori* 感染之后,PLT 反而增多,也说明了 *H. pylori* 感染和 ITP 有相关性的动物模型和选用动物有关.

CagA 通过 IV 型分泌系统进入宿主细胞后,可以促进机体分泌肿瘤坏死因子(TNF)、IL-6 和 IL-8 等,在 RA 各阶段发挥促炎、诱导骨侵蚀、介导滑膜损伤和增生以及引发疼痛的作用^[31].*H. pylori* 脲

表 1 *H. pylori* 感染引起的非消化系统疾病及其致病机制

疾病	机制	文献
IDA	胃溃疡等导致消化道出血,次氯酸钠增多	[20]
ITP	下调抑制性受体 Fc γ RIIB 表达,改变单核细胞/巨噬细胞的 Fc γ 受体平衡	[28]
	VacA 与血小板表面 MMRN1 结合增强血小板活化	[29]
菌血症	胃黏膜损伤	[13]
肺炎	VacA 刺激上皮细胞分泌炎性细胞因子	[15]
RA	CagA 刺激基体分泌促炎细胞因子	[16]
	<i>H. pylori</i> 抗原激活 T 细胞产生自身抗体	[33]

酶刺激位于胸膜腔或黏膜区的 B-1 淋巴细胞,产生的自身免疫抗体(如 IgM 型类风湿因子、抗单链 DNA 抗体、抗磷脂酰胆碱抗体)在 RA 中发挥重要作用^[32].*H. pylori* 感染也会刺激 T 细胞产生自身抗体,并且与人热休克反应蛋白(HSP)具有高度同源性的微生物 HSP 在自身免疫性疾病的发病机理中起着重要作用^[33].同样,VacA 刺激肺上皮细胞分泌炎性细胞因子在肺炎的发生发展中发挥作用^[15].

H. pylori 感染可能非消化系统致病机制见表 1,*H. pylori* 非消化系统研究的动物模型见表 2.

表 2 *H. pylori* 感染非消化系统疾病研究中的动物模型

疾病	动物模型	使用菌株	相关性	参考文献
IDA	蒙古沙鼠	7.13	正相关	[20]
	蒙古沙鼠	ATCC43504	部分相关	[23]
	INS-GAS 小鼠	SS1	不相关	[24]
ITP	蒙古沙鼠	7.13	负相关	[20]
	蒙古沙鼠	ATCC43504	不相关	[23]
	BALB/c 小鼠	SS1	正相关	[30]
	DBA/2	SS1	不相关	[30]
	C57BL/6	SS1	不相关	[30]

3 未来与展望

3.1 *H. pylori* 自身免疫病的防治

每种自身免疫病都有独特的自身抗体作为标志,在患者血清中的浓度相对较高,例如,RA 中的类风湿因子、统红斑狼疮中的抗双链 DNA 抗体、重症肌无力症中的抗烟碱型乙酰胆碱受体.检测自身抗体是诊断自身免疫病的一项重要依据.与此同时还可以结合是否有 *H. pylori* 感染,可以通过血清 IgG 检测或者粪便抗原等非侵入性方法检测,若有 *H. pylori* 感染,则在常规自身免疫病治疗中结合 PPI、铋剂等联合用药.脲酶和 CagA 都会引发自身免疫反应,若能明确诊断出具体的毒力因子,可采取针对性治疗会更有利于疾病的治愈.现在也有研究表明,在使用传统抗生素根除 *H. pylori* 的同时添加双歧杆菌等益生菌会提高根除率,并减少恶心、腹泻等副作用的发生^[34].

3.2 尚未明确的致病机制

目前,*H. pylori* 感染与 IDA、ITP、菌血症以及肺炎之间的关系已经得到动物实验和病原学实验证实,但这些疾病可能依赖于某些特定条件,例如

H. pylori 感染在引发胃溃疡的情况下可能更容易引起 IDA^[20]。*H. pylori* 可能与其他致病因素相结合才会导致 IDA 或 ITP, 宿主多态性等因素也可能导致疾病的发展, 这些都应该在未来的研究中进行检验。Sato 等^[29]猜测 *H. pylori* 或 *H. pylori* 毒力因子可以引起血小板活化或凋亡, 导致血小板计数下降, 随后表现为 ITP, 但这一猜想并没有得到实际验证, 只可作为 *H. pylori* 感染与 ITP 相关性的一个研究方向。研究 *H. pylori* 感染与 IDA、ITP 间关系的动物模型存在差异的可能原因之一是选用的动物品系不同, 而且 Xie 等^[23]仅仅简单地测量了血液参数, 并不能反映免疫系统的变化, 并且他们也没有查看沙鼠胃部的病理状况, 无法确定是否成功地建立了感染模型。今后的动物实验应该在确定小鼠被感染情况下进行, 可以更加详细地研究具体的致病机制和信号通路信息等方面。随着研究的深入, 研究者们会掌握更多 *H. pylori* 致病机制方面的信息, 对以后研制疫苗、开发新药物及选择评价相关疾病严重程度的潜在靶标都有重要意义。

参考文献:

- [1] Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*[J]. Current Microbiology, 2017, 74(7):863-869.
- [2] 毕月, 罗微, 谷海瀛. 幽门螺杆菌致病因子作用机制研究概述[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(5):713-716.
- [3] 王佳静, 谷海瀛. 幽门螺杆菌的基因分型技术及其应用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(1):97-103.
- [4] Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, et al. Association between iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection among children under six years in Iran[J]. Acta Medica Iranica, 2015, 53(4):220-224.
- [5] Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia[J]. Helicobacter, 2017, 22(1):125-131.
- [6] Sapmaz F, Basyigit S, Kalkan I H, et al. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia[J]. Wiener Klinische Wochenschrift, 2016, 128(9/10):335-340.
- [7] Nashaat E H, Mansour G M. *Helicobacter pylori* and anemia with pregnancy[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2014, 289(6):1197-1202.
- [8] el-Said H, Attallah A, Ali-Eldin Z A. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia in hemodialysis patients?[J]. Clinical Nephrology, 2017, 88(10):177-180.
- [9] Kato S, Osaki T, Kamiya S, et al. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence[J]. PloS one, 2017, 12(8): e184046.
- [10] Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet recovery in chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. Gastroenterology Research and Practice, 2017, 2017: 1-4.
- [11] Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, et al. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection[J]. Platelets. 2011, 22(1):59-62.
- [12] Ndawula E M, Owen R J, Mihr G, et al. *Helicobacter pylori* bacteraemia[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 1994, 13(7):621-628.
- [13] Huang Y, Fan X, Tang Z, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in peripheral blood from patients with peptic ulcer or gastritis.[J]. APMIS, 2006, 114(12):851-856.
- [14] Han X Y, Tarrand J J, Dickey B F, et al. *Helicobacter pylori* bacteremia with sepsis syndrome[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2010, 48(12):4661-4663.
- [15] Nakashima S, Kakugawa T, Yura H, et al. Identification of *Helicobacter pylori* VacA in human lung and its effects on lung cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 460(3):721-726.
- [16] Ebrahimi A, Soofizadeh B, Ebrahimi F, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein with clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis[J]. Immunology Letters, 2019, 211:49-52.
- [17] Zentilin P, Seriole B, Dulbecco P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis[J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2002, 16(7):1291-1299.
- [18] Hasni S, Ippolito A, Illei G G. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases[J]. Oral Diseases. 2011, 17(7):621-627.
- [19] Bartels L E, Pedersen A B, Kristensen N R, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with rheumatoid arthritis[J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2019, 48(1):24-31.
- [20] Beckett A C, Piazzuelo M B, Noto J M, et al. Dietary composition influences incidence of *Helicobacter pylori*:

- Induced iron deficiency anemia and gastric ulceration[J]. Infection and Immunity, 2016, 84(12):3338-3349.
- [21] Noto J M, Gaddy J A, Lee J Y, et al. Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(1):479-492.
- [22] Gaddy J A, Radin J N, Loh J T, et al. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis[J]. Infection and Immunity, 2013, 81(6): 2258-2267.
- [23] Xie C, Xu L, Li W, et al. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(34): 12308-12312.
- [24] Burns M, Muthupalani S, Ge Z, et al. *Helicobacter pylori* infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice[J]. PLoS One, 2015, 10(11):e142630.
- [25] Kim B J, Kim H S, Jang H J, et al. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis of randomized trials[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2018, 2018:1-8.
- [26] Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. British Journal of Haematology, 2004, 124(1):91-96.
- [27] Bai Y, Wang Z, Bai X, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura[J]. International Journal of Hematology, 2009, 89(2):142-149.
- [28] Gravina A G, Zagari R M, De Musis C, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review[J]. World Journal of Gastroenterology. 2018, 24(29):3204-3221.
- [29] Satoh K, Hirayama T, Takano K, et al. VacA, the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, binds to multimerin 1 on human platelets[J]. Thrombosis Journal, 2013, 11(1):23-29.
- [30] Fukuda T, Asou E, Nogi K, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and platelet count in mice[J]. Experimental Animals, 2018, 67(4):487-492.
- [31] Ridgley L A, Anderson A E, Pratt A G. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis?[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2018, 30(2):207-214.
- [32] Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease[J]. Infection and Immunity, 2006, 74(1):248-256.
- [33] Magen E, Delgado J. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(6):1510-1516.
- [34] 沈俊, 吴秋惠, 陈燕华, 等. 益生菌用于幽门螺杆菌感染治疗的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(22): 2351-2356.

Progress in research of non-digestive diseases caused by *Helicobacter pylori* infection

ZHAO Mingming¹, LUO Wei², GU Haiying^{1,3*}

(1.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2.General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3.Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: *Helicobacter pylori*, a Gram-negative microaerobic bacteria, is one of the main pathogens causing digestive diseases. In recent years, a growing body of evidence from animal and epidemiological studies shows that the bacterial infection is related to certain non-digestive diseases which include iron-deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and rheumatoid arthritis. In this article, the latest progress of non-digestive diseases caused by *Helicobacter pylori* infection was introduced, in order to comprehensively reveal a new field of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*; hematologic diseases; pneumonia; rheumatoid arthritis

(责任编辑 章践立)