



헬리코박터 파일로리와 심혈관 질환

이주엽

계명대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori and Cardiovascular Diseases

Ju Yup Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Since its discovery, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has played a central role in the pathogenesis of gastroduodenal diseases. Additionally, there have been many studies that demonstrated the role of *H. pylori* infection in extragastric diseases. Many research studies have confirmed an indirect association between the prevalence of *H. pylori* infection and the occurrence of cardiovascular diseases (CVDs); however, the results are still conflicting. Most studies found that the involvement of *H. pylori* in this process was related to the chronic inflammation. This inflammation may facilitate the development of CVD-related atherosclerotic pathologies such as endothelial damage and chronic activation of coagulation cascade, etc. Furthermore, *H. pylori* infection is known to be associated with other vascular diseases such as cerebrovascular diseases and cardiac arrhythmias, especially atrial fibrillation. This review summarized the literature on the association of cardiovascular manifestations and *H. pylori* infection and provided information about the pathogenesis of this association. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:4-10)

Key Words: Atherosclerosis; Cardiovascular diseases; Heart diseases; *Helicobacter pylori*

서 론

많은 역학적 연구에도 불구하고 아직 일치된 결론을 얻지는 못하였지만 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염이 심혈관 질환과 관계가 있을 것이라는 것은 널리 알려진 이야기 중의 하나이다. *H. pylori* 감염과 심혈관 질환의 연관성에 대한 연구 결과는 긍정적인 견해와 부정적인 견해가 맞서고 있어 명확한 결론을 내기는 힘든 상태이며, 많은 역학 연구에서 여러 병인론이 제안되고 있지만 다양한 교란 변수에 대한 완전한 배제가 이루어지지 않고 병인론을 뒷받침할 수 있는 증거들이 아직 부족한 실정이다. 본고에서는 *H. pylori* 감염과 심혈관 질환의 연관성을 현재까지 나온 문헌 고찰을 통하여 정리해보고자 한다.

본 론

1. *H. pylori*와 관상동맥 질환

1) 최근까지의 연구 동향

1994년 Mendall 등¹이 *H. pylori* 감염과 관상동맥 질환(coronary artery disease, CAD)의 관련성에 대하여 처음 제안한 이후 많은 연구들이 진행되어 왔다. *H. pylori* 감염과 CAD 발생과의 연관성을 살펴본 연구²⁻²¹는 양자 간 연관이 있다고 보고한 연구^{4-6,9,10,13-15,17-21}와 양자 간 연관이 없다고 보고한 연구^{2,3,7,8,11,12,16}가 맞서고 있으며 아직까지 명확한 결론을 도출하지 못하고 있다(Table 1). 이러한 이유는 연구 방법 및 연구 대상의 이질성 때문으로 생각되며, 교란 변수를 배제하였는지, 연구 대상이 건강인인지 심장 질환 환자인지 등에 따라 결과가 다르게 나타날 가능성이 있다.^{22,23}

최근의 메타분석에서는 관상동맥 조영술로 진단된 CAD와 *H. pylori* 감염 간의 상관성을 보고하였는데, *H. pylori*에 감염되었을 경우 CAD의 위험도가 더 높았다(OR: 1.42, 95% CI: 1.09~1.86; $P=0.008$). 이러한 현상은 60세 미만의 인구에서 더 뚜렷하였고 유럽과 미국의 연구에서 더 유의한 상관성을 보여 나이와 인종이 관계가 있는 것으로 나타났다.¹⁸ 다른 메타분

Received: December 1, 2019 Revised: January 16, 2020 Accepted: January 22, 2020

Corresponding author: Ju Yup Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-4349, Fax: +82-53-258-4343, E-mail: leejygi@naver.com

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Overview of Studies Concerning the Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Cardiovascular Diseases

Reference	Study design	Objects	Test for HP	Results	Other remarks
Mendall et al. ¹ (UK, 1994)	Single center, case-control	111 CHD, 74 controls	HP IgG (ELISA)	Associated OR 2.15 (1.07~4.29)	
Murray et al. ² (UK, 1995)	Cross-sectional	1,182 men, 1,198 women	HP IgG (ELISA)	Not associated OR 1.51 (0.93~2.45)	
Folsom et al. ³ (USA, 1998)	Prospective, case-cohort (F/U 3.3 years)	498 cohort, 217 CHD	HP IgG (ELISA)	Not associated OR 1.03 (0.68~1.57)	
Pasceri et al. ⁴ (Italy, 1998)	Single center, case-control	88 IHD on the angiography, 88 age-sex matched controls	HP IgG (ELISA) CagA IgG (Western blot)	Associated OR 2.8 (1.3~7.4)	↑ CAD risk in CagA (+) OR 3.8 (1.6~9.1)
Danesh ⁵ (UK, 1999)	Case-control	1,122 AMI, 1,122 age-sex matched controls	HP IgG (ELISA)	Associated OR 1.75 (1.29~2.36)	
Pellicano et al. ⁶ (France, 1999)	Meta-analysis of 24 studies	6,603 sample size	HP IgG (ELISA) or UBT	Possible weak association Pooled OR 1.55 (1.38~1.74)	
Whincup et al. ⁷ (UK, 2000)	Multicenter, prospective, nested case-control (F/U 9.5 years)	505 CHD, 1,026 controls	HP IgG (ELISA) CagA IgG (ELISA)	Not associated OR 1.3 (0.88~1.90)	Not ↑ CAD risk in CagA (+) OR 1.1 (0.17~1.71)
Zhu et al. ⁸ (USA, 2002)	Study 1: cross-sectional Study 2: single center, prospective longitudinal (F/U 3 years)	Study 1: 391 angiography → 63% CAD Study 2: 929 CAD on angiography	HP IgG (ELISA)	Not associated Study 1: OR 1.03 (0.60~1.77) Study 2: HR adjusted for HP IgG (+) 1.12 (0.81~1.54)	
Kinjo et al. ⁹ (Japan, 2002)	Multicenter, prospective, case-control	618 AMI, 967 controls	HP IgG (ELISA)	Associated in subgroup <55 years OR 0.97 (0.71~1.32)	Subgroup <55 years OR 2.97 (1.37~6.41)
Fraser et al. ¹⁰ (New Zealand, 2003)	Case-control	341 AMI, 831 controls	HP IgG (ELISA)	Associated OR 1.34 (1.00~1.80) (P=0.038)	
Sheehan et al. ¹¹ (Ireland, 2005)	Case-control	227 ACS, 227 age-sex matched controls	HP IgG (ELISA)	Not associated OR 0.9 (0.8~1.0)	
Jin et al. ¹² (Korea, 2007)	Single center, prospective, case-control	175 CAD on angiography, 88 controls with normal angiography	Histology	Not associated No difference in HP infection rate between CAD and controls (40.6% vs. 30.7%)	
Zhang et al. ¹³ (China, 2008)	Meta-analysis of 15 case-control studies	2,157 CHD, 2,283 controls	CagA IgG (ELISA or Western blot)	CagA infection is associated with susceptibility to CHD OR (random) 2.11 (1.70~2.62)	
Tamer et al. ¹⁴ (Turkey, 2009)	Single center, case-control	152 CAD (73 ACS, 79 SA), 22 controls	HP IgG (ELISA)	Associated ↑ prevalence of HP IgG in CAD (80.2% vs. 54.4%, P=0.015)	No difference in HP IgG (+) rate between ACS and SA
Khodaii et al. ¹⁵ (Iran, 2011)	Single center, case-control	500 AMI on angiography, 500 controls	HP IgG (ELISA) CagA IgG (ELISA and Western blot)	Associated OR (crude) 2.57 (1.89~3.49)	AMI risk in CagA (+) OR (crude) 1.67 (1.18~2.36)
Schöttker et al. ¹⁶ (Germany, 2012)	Population-based cohort (F/U 5.1 years)	9,953 participants → 170 AMI (+)	HP IgG (ELISA) CagA IgG (ELISA)	Not associated OR 0.7 (0.46~1.08)	CagA (+) HR 1.09 (0.76~1.57)

Table 1. Continued

Reference	Study design	Objects	Test for HP	Results	Other remarks
Lai et al. ¹⁷ (Taiwan, 2015)	Nationwide retrospective cohort (Taiwan National Health Insurance Research Database)	17,075 HP infected cases, 68,300 age-sex matched controls	ICD-9-CM (HP infection and ACS)	Associated HR 1.48 (1.30~1.69)	
Yu et al. ¹⁸ (China, 2017)	Meta-analysis of 26 cross-sectional studies	3,901 CAD, 2,751 controls	HP IgG (ELISA) Histology Stool antigen	Associated OR 1.42 (1.09~1.86)	Younger individuals OR 2.36 (1.50~3.73)
Rahmani et al. ¹⁹ (Iran, 2017)	Meta-analysis of 11 case-control studies	1,253 AMI, 1,264 controls	HP IgG (ELISA)	Associated OR 2.53 (1.37~4.67)	
Lee et al. ²⁰ (Korea, 2018)	Cross-sectional	463 subjects who underwent CLO, PWV, and MDCT (239 CLO negative, 224 CLO positive)	CLOtest	Associated CLO positive group more likely to have significant coronary artery stenosis OR 2.81 (1.05~7.52)	
Wang et al. ²¹ (Taiwan, 2018)	Nationwide retrospective cohort (Taiwan National Health Insurance Research Database)	3,713 HP eradication within 365 days group, 55,249 HP non-eradication group, propensity score matching	ICD-9-CM	Associated Decreased association of CHD in eradication group (2.58% vs. 3.35%) Mortality rate was lower in eradication group (2.86% vs. 4.43%)	

HP, *Helicobacter pylori*; CHD, coronary heart disease; IgG, immunoglobulin G; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; OR, odds ratio; F/U, follow-up; IHD, ischemic heart disease; CagA, cytotoxin-associated gene A; CAD, coronary artery disease; AMI, acute myocardial infarction; UBT, urea breath test; HR, hazard ratio; ACS, acute coronary syndrome; SA, stable angina; ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; CLO, campylobacter like organism; PWV, pulse-wave velocity; MDCT, multidetector computed tomography. Adapted from the book of Lim. Extraintestinal manifestations of *H. pylori* infection: heart disease. 2016:349-360, with permission from Springer Singapore.²²

석에서도 CAD 및 심근경색과 *H. pylori* 감염의 연관 교차비는 2.53 (95% CI: 1.37~4.67)이었으며 통계적으로 유의한 의미가 있었다.¹⁹ *H. pylori*와 CAD과의 관계에 대한 최근의 대만 연구에서는 제균 치료를 시행한 군에서 CAD와의 관련성 감소 (2.58% vs. 3.35%; $P=0.09$), CAD 관련 사망률의 저하(2.86% vs. 4.43%; $P<0.01$)를 보여주었다.²¹ 또한, multidetector computed tomography로 측정된 관상동맥경화증과 *H. pylori* 감염 양성군과의 연관성이 보고되기도 하였다(OR: 2.18, 95% CI: 1.051~7.528; $P=0.04$) (Table 1).²⁰

Cytotoxin-associated gene A (CagA) 양성 *H. pylori* 균주와 CAD와 관련성에 대한 연구들도 많이 이루어졌다. 현재까지의 연구 결과들을 살펴보면 CagA 양성 *H. pylori* 감염은 심혈관 질환의 이환율을 현저히 증가시키는 것으로 보인다.²⁴ 심근경색 환자, 불안정 협심증 환자에서 CagA 양성 *H. pylori* 감염률이 대조군에 비하여 현저히 높았다는 연구 결과가 있다(심근경색 86.7%, 불안정 협심증 91.7%, 대조군 58.3%).²⁵ 또 다른 연구에서는 관상동맥경화가 있는 환자군에서 CagA 항체가 월

등히 높게 측정되었으며, CagA 항체의 역가가 높을수록 동맥경화 혈관의 길이가 길었다는 것이 특이할 만한 점이었다.²⁶ Huang 등²⁷은 CagA 양성 *H. pylori*에 감염되었을 때 CRP, 총콜레스테롤, 저밀도지질단백질, 산화된 저밀도지질단백 그리고 아포지질단백질이 CagA 음성 *H. pylori*에 감염된 경우에 비하여 유의하게 증가된다고 보고하였다. 하지만 CagA 양성 *H. pylori* 감염이 심혈관 질환의 위험인자임을 밝히지 못한 연구들^{7,16,28,29}도 있어 이 역시 일치된 결론을 도출하지 못하고 있다. 현재까지의 연구를 종합해보면 CagA 양성 *H. pylori* 감염이 혈전 형성을 유도하여 동맥경화가 훨씬 더 일어나기 쉬운 환경을 조성하는 것으로 생각된다.^{22,24} *H. pylori* 제균 치료 후 CAD의 호전 여부를 관찰한 연구에서는 혈관내막 기능의 개선³⁰ 및 재발이 줄었다는 연구 보고³¹가 있는 반면 CAD의 재발에 큰 차이가 없다는 연구 보고도 있다.³²

사망률과 관련해서는 최근의 메타분석에 따르면 건강한 무증상 피험자에서 *H. pylori* 제균 치료는 암 사망률 감소와 관련이 있지만 전반적인 사망률은 증가 경향을 보이는 것으로 보고되

었다.³³ 그러나 Kim 등³⁴은 고혈압 치료 환자를 포함한 국민건강보험 데이터베이스를 이용한 인구 기반 연구에서 다른 결과를 보고하였다. *H. pylori* 제균 치료를 받은 5,541명의 환자와 제균 치료를 받지 않은 1,182명 환자의 사망률을 비교하였을 때, 전체 사망률 감소(hazard ratio: 0.70, 95% CI: 0.60~0.82) 또는 뇌혈관 사망률(hazard ratio: 0.46, 95% CI: 0.26~0.81)의 감소를 나타냈으나 반대로 심혈관 질환으로 인한 사망률은 차이가 없었다.³⁴

2) 심혈관 질환과 연관된 병태생리

*H. pylori*는 혈액 내의 단백구를 자극하여 혈액 응고를 유발시킬 수 있으며, von Willebrand factor 항원은 *H. pylori* 감염과 강한 상관성이 있다. *H. pylori*는 plasminogen activator inhibitor-1의 발현을 자극하고 혈소판의 활성화 및 응집을 일으키며, 중성지방 및 다양한 동맥경화인자를 증가시킨다. 또한, *H. pylori*는 혈청 tumor necrosis factor-alpha 수치 상승과 연관이 있다.³⁵ 만성 *H. pylori* 감염 상태에서는 저등급의 급성 염증 반응과 피브리노겐(fibrinogen)과 같은 급성기 응고 단백질이 증가된다. 이러한 기전을 통하여 급성 혈전성 혈관 질환이 발생할 수 있는데 fibrinogen은 *H. pylori* 감염과 매우 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.³⁶ 또한, 만성 염증 상태에서는 관련된 사이토카인 등이 분비되고 이 영향으로 혈중 지질 조성 변화, 혈액 응고 체계의 활성화, 혈소판 응집 유도 및 혈관 내피층의 손상을 유발하여 동맥경화가 더 잘 유발되는 것으로 생각하고 있다(Fig. 1).^{22,36,37}

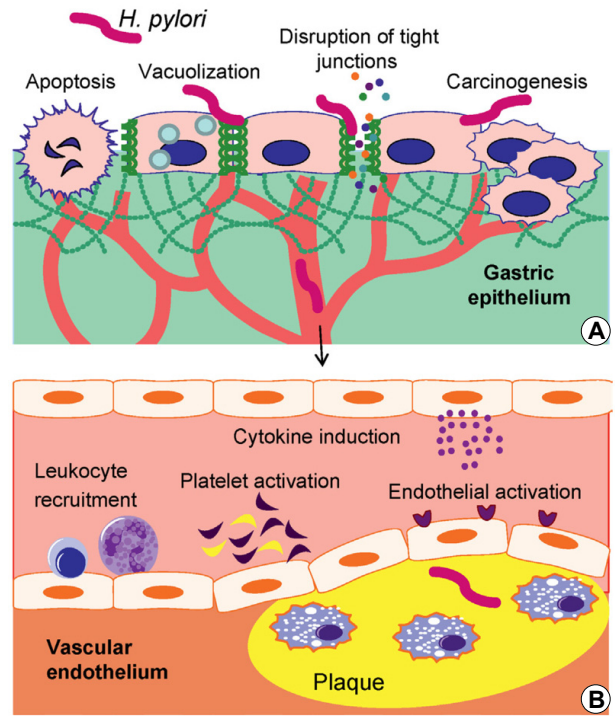


Fig. 1. Effects of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) on gastric and endothelial cells. (A) *H. pylori* virulence factors can lead to apoptosis, vacuolization, disruption of barrier function (leading to nutrient leakage), dedifferentiation, and carcinogenesis. (B) Proposed mechanisms of atherosclerosis include induction of leukocyte recruitment, platelet activation, and endothelial cell activation. Adapted from the book of Testerman. Chapter 8 - *Helicobacter pylori*. 2016:87-109, with permission from Academic Press.³⁷

2. *H. pylori*와 뇌혈관 질환

동맥경화의 유발인자로서 *H. pylori* 감염이 연구되면서 허혈성 뇌혈관 질환과 *H. pylori* 감염의 연관성도 연구되었다. 과거에 시행된 일부 소규모 연구에서는 *H. pylori* 감염이 동맥경화와 연관된 미세혈관병 중 뇌혈관 질환과 관련이 있다고 하였으나³⁸⁻⁴² 대규모 연구에서는 *H. pylori* 감염이 허혈성 뇌혈관 질환과 연관이 없거나 약간 영향이 있는 정도로 밝혀졌다.⁵ CagA 양성 *H. pylori*가 허혈성 뇌혈관 질환의 병태생리에 미치는 영향에 대해서도 보고된 바 있는데, Diomedì 등⁴³에 따르면 CagA 양성 *H. pylori* 감염이 있는 경우 허혈성 뇌혈관 질환의 재발률이 월등히 높았다는 것이 밝혀졌다. 또한, 10개의 환자-대조군 연구를 분석한 메타분석에서는 CagA 양성 *H. pylori*에 감염된 경우 CagA 음성 *H. pylori* 감염군보다 허혈성 뇌혈관 질환의 위험도가 2.66배 높다고 보고하였다.¹³ 또 다른 메타분석에서도 *H. pylori* CagA 혈청 양성은 허혈성 뇌졸중의 위험과 밀접한 관련이 있어 CagA 혈청 양성은 다른 진단 도구보다 뇌졸중의 위험을 보다 효과적으로 예측할 수 있다고 보고하였

다.⁴⁴ 하지만 전향적 코호트 연구에서는 다른 결과가 도출되었다. 미국인을 대상으로 시행된 전향적 코호트 연구에서는 *H. pylori* 양성군에서 허혈성 뇌질환의 OR를 1.13 (95% CI: 0.68~1.89)으로 보고하였으나, 이 연구에서는 CagA 균주와 뇌졸중의 아형을 고려하지 않은 단점이 있다.⁴⁵ ESTHER 코호트를 이용한 또 다른 전향적 연구에서는 뇌졸중 위험, *H. pylori* 혈청 양성 및 CagA 혈청 양성 사이의 연관성을 조사하였으나 CagA 음성 또는 CagA 양성 *H. pylori*는 뇌졸중 위험에 예측 효과가 없었다.¹⁶

3. *H. pylori*와 부정맥

H. pylori 감염과 심장 부정맥의 관계는 1998년 처음 제시되었고, 당시 Frustaci 등⁴⁶은 염증에 의한 심방 구조 변화를 제시하여 심방세동(atrial fibrillation, AF)과 염증 반응이 관계가 있음을 발표하였다. 2001년에 Chung 등⁴⁷은 AF와 혈액 내 염증인자와의 관련성에 대하여 발표한 이후, 2005년 Montenero

Table 2. Overview of Studies Concerning the Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Atrial Fibrillation

References	Study design	Subjects	Test for HP	Results
Montenero et al. ⁴⁸ (Italy, 2005)	Single center, case-control	59 AF 45 controls	HP IgG (ELISA)	HP seropositivity in AF is higher than that in controls (97.2 IU/mL vs. 5.3 IU/mL, $P < 0.001$)
Badran and Mahfouz ⁴⁹ (Egypt, 2007)	Single center, case-control	82 AF 80 controls	HP IgG (ELISA) CagA IgG (ELISA)	CagA strain showed a higher prevalence in the AF group
Platonov et al. ⁵⁰ (Sweden, 2008)	Single center, case-control	72 AF 72 controls	HP IgG (EIA)	No difference in HP seropositivity between AF and controls (57 % vs. 55 %, ns)
Bunch et al. ⁵¹ (USA, 2008)	Single center, case-control	83 AF 660 controls	HP IgG (ELISA)	HP seropositivity in AF is higher than that in controls (65 % vs. 55 %, $P = 0.049$)
Lunetta et al. ⁵² (Italy, 2009)	Prospective, follow-up 7 years	120 HP (+) 60 HP (-)	HP IgG	No difference in development of AF between HP (+) vs. HP (-) (21% vs. 18%, ns)
Ki et al. ⁵³ (Korea, 2010)	Single center, case-control	60 AF 36 controls	HP IgG (ELISA) VagA IgG (ELISA)	The levels of anti-VacA antibodies were significantly higher in AF
Franceschi et al. ⁵⁴ (Italy, 2013)	Single center, case-control	54 dysrhythmia 50 controls	UBT CagA IgG (Western blot)	No difference in HP IgG (+) between pts vs. controls (42 % vs. 44 %, ns)
Wang et al. ⁵⁵ (China, 2015)	Single center, case-control	285 AF 300 controls	HP IgG (ELISA)	The values of Hp in patients with long-standing AF were significantly higher than those in short-standing AF and control groups

HP, *Helicobacter pylori*; AF, atrial fibrillation; IgG, immunoglobulin G; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IU, international unit; CagA, cytotoxin-associated gene A; EIA, enzyme immunoassay; ns, not significant; VagA, vacuolating cytotoxin; UBT, urea breath test. Adapted from the book of Lim. Extraintestinal manifestations of *H. pylori* infection: heart disease. 2016:349-360, with permission from Springer Singapore.²²

등⁴⁸은 AF 환자에서 대조군보다 *H. pylori* 항체 및 CRP가 높음을 증명하여 *H. pylori* 감염이 AF의 원인이 될 수 있음을 제시하였다. 이들은 위세포의 양성자펌프인 H^+/K^+ -ATPase와 심장 세포의 펌프인 Na^+/K^+ -ATPase 간에 유사성이 있다는 점을 고려하여 *H. pylori* 감염자들의 일부에서 관찰되는 위벽세포의 자가항체가 심장의 ATP 가수분해를 저해함으로써 이온의 항상성에 불균형을 초래하여 심방세동을 초래하였을 것이라는 기전을 제시하였다.⁴⁸ 이후 *H. pylori* 감염과 부정맥, 특히 심방세동과의 관계를 살펴본 여러 연구가 있었지만 *H. pylori* 감염이 심방세동과 연관이 있고 심방세동의 발생에 영향을 미친다는 연구가 있는 반면, 심방세동과는 관련이 없다는 연구도 있어 아직까지 일치된 결과를 보이지 못하고 있다(Table 2).⁴⁸⁻⁵⁵ 최근 Tetta 등⁵⁶은 심방세동과 관련하여 6개의 후향적 관찰 연구를 포함한 메타분석을 수행하였으나 *H. pylori* 유병률은 AF 그룹과 비AF 그룹(각각 35.0% 및 32.7%) 사이에 차이가 없었다.

결론

*H. pylori*와 심혈관 질환의 연관성에 대해서는 아직도 논란이 있다. 심혈관 질환 발생에 영향을 주는 위험인자는 매우 다양하여 보정하여 분석하기에는 어려운 점이 많다. 많은 연구에서 결과들이 일치하지 않는 것은 보정해야 할 교란 변수들이 너무 많고 복잡하다는 점에 기인한다. 현재까지의 근거로는 *H.*

*pylori*는 만성 염증 반응을 통하여 동맥경화의 기전에 관여하며, 특히 CagA 양성 *H. pylori* 균주는 혈전 형성을 유도하여 동맥경화를 훨씬 더 잘 일으킬 수 있다는 것이다. 우리나라는 *H. pylori* 감염과 심혈관 질환 두 가지의 유병률이 모두 높으므로 이들의 연관성을 규명하는 것은 질병의 예방 및 치료를 위하여 매우 의미 있는 일이라 할 수 있겠다. 따라서 향후 *H. pylori*와 심혈관 질환의 인과관계를 규명하기 위해서는 전향적인 대규모 무작위 연구 및 *H. pylori* 제균 치료가 심혈관 질환의 예방에 어떤 영향을 미치는지에 대한 전향적 무작위 중재 실험 연구가 필요할 것으로 사료된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Ju Yup Lee

 <https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>

REFERENCES

- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of

- Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:437-439.
2. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, McCrum EE, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. Br Heart J 1995;74:497-501.
 3. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation 1998;98:845-850.
 4. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998;97:1675-1679.
 5. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. Am Heart J 1999;138(5 Pt 5):S434-S437.
 6. Pellicano R, Mladenova I, Broutet N, Salmi LR, Mégraud F. Is there an association between *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease? Eur J Epidemiol 1999;15:611-619.
 7. Whincup P, Danesh J, Walker M, et al. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. Circulation 2000;101:1647-1652.
 8. Zhu J, Quyyumi AA, Muhlestein JB, et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death. Am J Cardiol 2002;89:155-158.
 9. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. Circ J 2002;66:805-810.
 10. Fraser AG, Scragg RK, Cox B, Jackson RT. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. Intern Med J 2003;33:267-272.
 11. Sheehan J, Kearney PM, Sullivan SO, Mongan C, Kelly E, Perry JJ. Acute coronary syndrome and chronic infection in the Cork coronary care case-control study. Heart 2005;91:19-22.
 12. Jin SW, Her SH, Lee JM, et al. The association between current *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease. Korean J Intern Med 2007;22:152-156.
 13. Zhang S, Guo Y, Ma Y, Teng Y. Relationship between the cytotoxin-associated gene-A status of *H pylori* strains and cerebral infarction in European Caucasians and Chinese Han: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2008;14:1286-1292.
 14. Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes. Dig Dis Sci 2009;54:1253-1256.
 15. Khodaii Z, Vakili H, Ghaderian SM, Najar RA, Panah AS. Association of *Helicobacter pylori* infection with acute myocardial infarction. Coron Artery Dis 2011;22:6-11.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Yu XJ, Yang X, Feng L, Wang LL, Dong QJ. Association between *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease: a meta-analysis. Exp Ther Med 2017;13:787-793.
 19. Rahmani Y, Mohammadi S, Babanejad M, Rai A, Zalei B, Shahmohammadi A. Association of *Helicobacter pylori* with presence of myocardial infarction in Iran: a systematic review and meta-analysis. Ethiop J Health Sci 2017;27:433-440.
 20. Lee M, Baek H, Park JS, et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: a cross-sectional study. PLoS One 2018;13:e0193646.
 21. Wang JW, Tseng KL, Hsu CN, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. PLoS One 2018;13:e0190219.
 22. Lim SH. Extraintestinal manifestations of *H. pylori* infection: heart disease. In: Kim N, ed. *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer Singapore, 2016:349-360.
 23. Kim KO. *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease. Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2013;13:212-213.
 24. Kim HH. *Helicobacter pylori* infection and metabolic disease. Korean J Med 2013;84:781-788.
 25. Jafarzadeh A, Esmaeli-Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. East Mediterr Health J 2010;16:1039-1044.
 26. Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. Coron Artery Dis 2010;21:217-221.
 27. Huang B, Chen Y, Xie Q, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. Dig Dis Sci 2011;56:109-114.
 28. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997;350:430-436.
 29. Lee SY, Kim DK, Son HJ, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection on coronary heart disease in a Korean population. Korean J Gastroenterol 2004;44:193-198.
 30. Blum A, Tamir S, Mualem K, Ben-Shushan RS, Keinan-Boker L, Paritsky M. Endothelial dysfunction is reversible in *Helicobacter pylori*-positive subjects. Am J Med 2011;124:1171-1174.
 31. Elizalde JI, Pérez-Pujol S, Heras M, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. Helicobacter 2004;9:681-689.
 32. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of

- inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106:1219-1223.
33. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348: g3174.
 34. Kim YI, Kim YA, Lee JW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on long-term mortality in patients with hypertension. *Gut Liver* 2020;14:47-56.
 35. Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, et al. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol* 2016;223:711-712.
 36. Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015;7:134-143.
 37. Testerman TL. Chapter 8 - *Helicobacter pylori*. In: Gavins FNE, Stokes KY, eds. Vascular responses to pathogens. Boston (MA): Academic Press, 2016:87-109.
 38. Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes: results from a population-based case-control study. *Stroke* 2001;32:2253-2258.
 39. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568-572.
 40. Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-107.
 41. Grau AJ, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Becher H, Rudi J. *Helicobacter pylori* infection as an independent risk factor for cerebral ischemia of atherothrombotic origin. *J Neurol Sci* 2001;186:1-5.
 42. Ponzetto A, Marchet A, Pellicano R, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with ischemic stroke of non-cardiac origin: the BAT.MA.N. project study. *Hepatogastroenterology* 2002;49:631-634.
 43. Diomedes M, Stanzione P, Sallustio F, et al. Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke. *Helicobacter* 2008;13:525-531.
 44. Wang ZW, Li Y, Huang LY, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol* 2012;259:2527-2537.
 45. Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, et al. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan study. *Arch Neurol* 2010;67:33-38.
 46. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-1184.
 47. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-2891.
 48. Montenero AS, Mollicelli N, Zumbo F, et al. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart* 2005; 91:960-961.
 49. Badran HM, Mahfouz ME. Cytotoxin-associated gene-A bearing strains of *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation due to ischemic origin: is there a link? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:518-520.
 50. Platonov P, Eksebo R, Hansson A, et al. Permanent atrial fibrillation in patients without structural heart disease is not associated with signs of infection by *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori*. *Acta Cardiol* 2008;63:479-484.
 51. Bunch TJ, Day JD, Anderson JL, et al. Frequency of *Helicobacter pylori* seropositivity and C-reactive protein increase in atrial fibrillation in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;101:848-851.
 52. Lunetta M, Fazio G, Avena V, et al. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: absence of correlations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:4-5.
 53. Ki MR, Shin DG, Park JS, et al. Frequency of vacuolating cytotoxin A (VacA)-positive *Helicobacter pylori* seropositivity and TGF- β 1 decrease in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010; 145:345-346.
 54. Franceschi F, Brisinda D, Buccelletti F, et al. Prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in patients affected by idiopathic dysrhythmias. *Intern Emerg Med* 2013;8:333-337.
 55. Wang DZ, Chen W, Yang S, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging* 2015; 10:813-819.
 56. Tetta C, Moula AI, Matteucci F, et al. Association between atrial fibrillation and *Helicobacter pylori*. *Clin Res Cardiol* 2019;108: 730-740.