

· 临床论著 ·

幽门螺杆菌感染与膜性肾病的相关性研究*

邵 枫^① 魏日胞^{①△} 白雪源^① 王远大^① 陈香美^①

〔摘要〕目的:幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染与胃肠外疾病的关系日益受到重视。膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人原发性肾病综合征的常见病理类型,其发生发展被认为与慢性感染有关。本文旨在探讨 Hp 感染与 MN 的关系,为临床诊疗提供相关依据。方法:选择 2011 年 6 月~2012 年 6 月在解放军总医院肾病科住院、经临床和病理确诊的患者,分为 MN 组与对照组(IgA nephropathy, IgAN)。记录患者一般情况、临床表现、肾功能、24 h 尿蛋白定量及尿红细胞计数;Hp 感染检测、肿瘤标志物。结果:MN 组 Hp 感染率较对照组高;MN 患者中, Hp 感染阳性患者尿蛋白定量较高;病理提示出现全球硬化、节段硬化、系膜细胞增殖和系膜基质增宽的比例均升高。有 1 例高泌乳素瘤患者随着肿瘤的好转 MN 减轻。结论:Hp 感染阳性的 MN 患者尿蛋白及病理指标偏重;Hp 感染可能在 MN 的发生中起一定作用,应积极寻找潜在的继发因素,建议把¹³C 呼气试验作为 MN 患者继发因素的筛查方法之一。

〔关键词〕 幽门螺杆菌 膜性肾病 感染 病理

The Relevant Study on Helicobacter Pylori Infection and Membranous Nephropathy

SHAO Feng, WEI Ribao, BAI Xueyuan, et al

State Discipline and Key Laboratory of Kidney Disease (Chinese PLA General Hospital), Beijing(100853)

ABSTRACT Objective: In recent years, the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and membranous nephropathy has been increasingly valued. MN is considered as the common pathological type of adult primary nephrotic syndrome, and its occurrence and development is correlated with chronic infection. We want to explore the relationship between Hp infection and MN. **Methods:** Select the patients hospitalized in PLA general hospital with clinical and pathologic examination In June 2011 to June 2012. It is divided into MN for the observation group and IgA nephropathy as that in the controls. Record the general condition, clinical manifestation, and ¹³C breath test for the detection of Hp. Determine renal function, 24 - hour urine protein concentration (albuminuria) and tumor markers. Leave early morning urine to detect routine urine and urinary red blood cell counts. Record the renal biopsy. **Results:** The Hp infection rates of the two groups were significantly different($P < 0.05$), MN group is higher than control group. In MN patients, the positive Hp infection patients' 24 - hour urine protein concentration was slightly higher. There were also significantly pathologic higher with glomerular sclerosis of the global, segmental sclerosis, mesangial cell proliferation and widened mesangial matrix and so on in the positive Hp infection MN patients. There has been one tumor patient that MN was naturally better along with the treatment of tumor improved. **Conclusion:** Hp infection may be associated with MN. In MN patients, the positive Hp infection patients' biochemistry and pathologic index are inclined to more severe. The significance of eradication of Hp infection in the positive Hp infection MN patients need more study. We should be actively looking for potential secondary factors of MN. ¹³C breath test can become one of the screening tests of MN potential secondary factors.

KEY WORDS *Helicobacter pylori* Membranous nephropathy Infection Pathology

自澳大利亚学者 Warren 和 MarshaU 首次报道成功培养出幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)并将其感染与消化性溃疡、慢性胃炎相联系 30 多年以来,近年幽门螺杆菌感染与胃肠外疾病的关系已日益受到重视。Hp 感染在冠心病、高血压、脑血管疾病、自身免疫性疾病、营养代谢性疾病、缺铁性贫血、皮肤病和儿童生长迟缓等胃肠道外疾病中可能起一定作用^[1-3]。MN 是成人原发性肾病综合征的常见病理类

型,其发生发展被认为与慢性感染/肿瘤有关^[4-6]。本文旨在探讨 Hp 感染与 MN 的关系,为临床诊疗提供相关依据。

资料与方法

1 研究对象 选择 2011 年 6 月~2012 年 6 月在我科住院,经临床和病理确诊的 MN(44 例)和 IgAN(23 例)。所有病例肾活检前 4 周内未服用过抑制或

* 本课题为国家科技重大专项项目(No. 2010ZX9102 - 204);国家自然科学基金资助项目(No. 81072914, 81273968);军队中医药专项项目(No. 10ZY2255)

① 解放军总医院肾病科,肾脏病国家重点学科暨重点实验室 (北京 100853)

△ 通讯作者

根除 Hp 的药物。患者签署知情同意书。行尿素¹³C 呼气试验。

2 患者基本资料 记录一般情况(如性别、年龄、病程等),两组患者的一般情况具有可比性。临床表现(呈急性或慢性肾炎综合征、肾病综合征及慢性肾衰竭等),伴随症状(是否伴发肿瘤等)等。

3 临床检查指标 晨采空腹静脉血,由我院生化科测定生化指标:血清肌酐、白蛋白、尿素氮、尿酸等,肿瘤标记物(CEA、AFP、CA123、CA19-9、CA15-3、CA724、CYFRA21-1、NSE、SCC、HCG,高于正常3倍有临床意义)。检测24h尿蛋白浓度、尿红细胞计数及形态学。部分行胃镜检查。

4 幽门螺杆菌感染检测 ¹³C 呼气试验检测幽门螺杆菌感染。由我院消化科实验室¹³C 呼气试验诊断试剂盒完成(试剂盒:北京勃然制药有限公司,批号H20061169),患者需早晨空腹或禁食2h以上受试。DOB值≥4为阳性。

5 肾穿刺病理结果 对所有MN患者进行肾穿刺病理分析,观察全球硬化、节段硬化、系膜细胞增殖和系膜基质增宽;肾小管间质损害如肾小管受累、炎细胞浸润;肾内动脉受累、双轨征、钉突出现、免疫荧光C3出现情况等。

6 统计学方法 所有数据分析采用SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)软件包。检验两组间差异,对定量数据采用独立样本t检验;对定性数据采用完全随机分组卡方检验。以P<0.05(双侧)判定为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者Hp感染阳性率比较 两组Hp感染阳性率比较,MN组Hp感染阳性率高于IgAN组。Hp感染阳性MN组28/44例(63.6%);IgAN组8/23例(34.8%)。采用完全随机分组“Pearson卡方”检验,χ²=5.058,P=0.025<0.05,两组差异有统计学意义。

2 Hp感染阳性与阴性MN患者临床病理比较 MN患者44例,Hp感染阳性与阴性患者在临床病理方面差异无统计学意义。见表1。

表1 Hp感染阳性与阴性对MN患者临床病理比较 [例(%)]

病理分期	Hp 感染(¹³ C) 阳性(28)	Hp 感染(¹³ C) 阴性(16)
慢性肾炎综合征	14(50.0)	9(56.2)
肾病综合征	14(50.0)	7(43.8)
慢性功能不全	3(10.7)	1(6.25)
膜性肾病I期	16(57.1)	10(62.5)
膜性肾病I~II期	6(21.4)	4(25.0)
膜性肾病II期	3(10.7)	1(6.25)

万方数据

3 Hp感染阳性与阴性MN患者肾功能指标比较 Hp感染阳性与阴性MN患者肾功能比较,Hp感染阳性患者尿蛋白偏高,但差异无统计学意义。采用独立样本t检验,结果尿蛋白:P=0.069,接近0.05,血红蛋白、肌酐及血尿素均大于0.05。

4 Hp感染阳性与阴性MN患者临床表现比较 Hp感染阳性与阴性MN患者临床表现比较,伴尿红细胞者、肿瘤标记物升高者、伴肿瘤发生等差异均无统计学意义。采用完全随机分组“Pearson卡方”检验,P值均>0.05。伴肿瘤发生(7例)的其中3例肿瘤患者肿瘤标记物正常,1例泌乳素瘤患者随着肿瘤的治疗好转MN自然好转。胃镜证实Hp感染2例,其中1例¹³C呼气试验检测Hp感染阴性但胃镜证实阳性。见表2。

表2 胃镜检查结果

编号	胃镜结果	¹³ C 呼气实验 DOB 值
1	慢性胃炎并胆汁返流	54.4
2	食管炎;萎缩性胃炎? 伴糜烂	16.4
3	胃窦后壁幽门型黏膜慢性炎症及HP感染	40.5
4	胃角及胃窦萎缩性伴HP感染	1.4
5	慢性浅表性胃炎	1.3

5 Hp感染阳性与阴性MN患者病理指标比较 Hp感染阳性与阴性MN患者病理指标比较,Hp感染阳性患者全球硬化、节段硬化、系膜细胞增殖和系膜基质增宽、肾小管受累、炎细胞浸润、肾内动脉受累情况均升高。采用完全随机分组“Pearson卡方”检验,全球硬化:P=0.0000,节段硬化P=0.0000,系膜细胞增殖和系膜基质增宽:P=0.0092,肾小管受累:P=0.0014,炎细胞浸润:P=0.0057,肾内动脉受累:P=0.0171,均小于0.05,两组差异有统计学意义。双轨征、钉突出现及免疫荧光P值均>0.05。

讨 论

Hp与包括MN在内的全身系统性疾病如肿瘤、感染及自身免疫有关^[4],如冠心病、高血压、特应性皮炎、特发性血小板减少症;泌尿系统疾病如慢性肾衰竭^[7]、糖尿病肾病^[8]、肾移植^[9]等与Hp有关。1997年,Nagshima等^[10]标记16例MN患者肾组织中的Hp抗原,11例在其肾小球毛细血管壁上发现有颗粒状沉积物,此种沉积物经胰蛋白酶预处理后与抗Hp多克隆抗体起阳性反应,提示Hp可能参与了MN的发生,其机制可能与Hp介导的异常免疫反应有关;Ko等^[11]也发现抗Hp单克隆抗体可以与部分肾小管上皮细胞发生阳性反应,认为这种反应为抗Hp单克隆抗体引起的交叉免疫反应,并推测部分肾病的发病可能与Hp介导的这种免疫反应有关;亦有研究用组织化学的方法在MN患者肾小球检测到Hp抗原^[12]。

我们统计 MN 患者一般情况,以 IgAN 为对照,发现 MN 组患者 Hp 感染率较 IgAN 组高, Hp 感染可能参与 MN 的发生。并进一步发现, Hp 感染阳性患者尿蛋白偏高,病理指标全球硬化、节段硬化、系膜细胞增殖和系膜基质增宽等均升高。

继发性 MN 的病因中,恶性肿瘤所占比例较高,如鼻咽癌、宫颈癌、肾细胞癌等均可在 MN 中见到^[13-15],能产生此种肾损害的肿瘤主要常见的是胃癌和肺癌^[16]。Wakashin 等^[17]对 3 例胃癌合并肾病综合征患者进行肾活检,在肾小球上皮发现了 CEA 和抗 CEA 免疫复合物的沉积。我们分析了 Hp 感染阳性与阴性患者的不同临床诊断及临床表现,未发现胃癌患者,但发现肺癌、卵巢癌等实体肿瘤 7 例,这与文献报道相一致^[16],提示 Hp 感染可能在 MN 的发生中起一定作用。¹³C 呼气试验 Hp 感染阴性但胃镜证实阳性,提示对于部分高危患者即使¹³C 呼气试验阴性也应积极寻找继发因素,如重复¹³C 呼气试验或行胃镜检查。

现公认肾小球上皮原位免疫复合物(IC)形成与 MN 发生有关^[18],现有文献提示, Hp 感染参与 MN 的发生机制可能与 Hp 介导的异常免疫反应有关,如产生 Hp 抗原或类似抗原。有研究发现,随着 Hp 感染的消除, MN 患者的尿蛋白定量显著减少^[5],且有文献报道胃癌、直肠癌得到有效治疗后,肾脏病变得得到缓解的病历^[19]。本研究也提示 Hp 感染可能在 MN 的发生中起一定作用, Hp 感染阳性的 MN 患者尿蛋白及病理指标偏重。我们认为根除 Hp 感染的 MN 可能是治疗 MN 的一条有效途径,但是否可行尚需进一步研究。对于 MN 患者,应积极寻找潜在的继发因素,特别是肿瘤。还要指出的是,恶性肿瘤患者血清中的肿瘤标志物不一定阳性,建议对于 MN 患者可把¹³C 呼气试验作为 MN 患者继发因素的筛查。且对部分高危患者即使¹³C 呼气试验阴性也应积极寻找继发因素,如重复¹³C 呼气试验或行胃镜检查,及早发现可能的恶性病变。

参 考 文 献

1. de Korwin JD. Does Helicobacter pylori infection play a role in extragastric diseases. *Presse medicale*, 2008, 37(3 Pt 2): 525 - 534.
2. Rogers AB. Gastric Helicobacter spp. in animal models: pathogenesis and modulation by extragastric coinfections. *Methods Mol Biol*, 2012, 921: 175 - 188.
3. Banic M, Franceschi F, Babic Z, et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2012, 17 (Suppl 1): 49 - 55.
4. Numata A, Akimoto T, Toshima M, et al. Membranous nephropathy

thy in an HIV - positive patient complicated with hepatitis B virus infection. *Clinical and experimental nephrology*, 2011, 15 (5): 769 - 773.

5. Sugimoto T, Furukawa T, Maeda T, et al. Marked reduction of proteinuria after eradication of gastric Helicobacter pylori infection in a patient with membranous nephropathy: coincidental or associated? *Internal medicine*, 2007, 46(17): 1483 - 1484.
6. 王瑞石,刘志红,陈燕,等. 肾小球膜性病变的病因分析及流行病学特点. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15(5): 416 - 421.
7. Sugimoto M, Yamaoka Y. Review of Helicobacter pylori infection and chronic renal failure. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(1): 1 - 9.
8. Baradaran A, Nasri H. Helicobacter pylori specific IgG antibody and serum magnesium in type - 2 diabetes mellitus chronic kidney disease patients. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation. Saudi Arabia*, 2011, 22(2): 282 - 285.
9. Khameneh ZR, Sepehrvand N, Hatami S, et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori infection in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 2011, 43(10): 3720 - 3722.
10. Nagshima R, Maeda K, Yuda F, et al. Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy. *Virchows Arch*, 1997, 431(4): 232 - 235.
11. Ko GH, Park HB, Shin MK, et al. Monoclonal antibodies against Helicobacter pylori cross react with human tissue. *Helicobacter*, 1997, 2(4): 210 - 215.
12. Moriyama T, Kanekod T, Fujii M, et al. Alimentary Pharmacology & Therapeutics symposium series, 2006, 2(1): 189 - 193.
13. Nunez S, Konstantinov KN, Servilla KS, et al. Association between scleroderma, renal cell carcinoma and membranous nephropathy. *Clinical nephrology*, 2009, 71(1): 63 - 68.
14. Uramatsu T, Furusu A, Nishino T, et al. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. *Internal Medicine*, 2010, 49(6): 585 - 588.
15. Ito C, Akimoto T, Nakazawa E, et al. A case of cervical cancer - related membranous nephropathy treated with radiation therapy. *Internal Medicine*, 2011, 50(1): 47 - 51.
16. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, et al. Paraneoplastic glomerular disease and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 70 (1): 39 - 58.
17. Wakashin M, Wakashin Y, Lesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*, 1980, 78(4): 749 - 756.
18. Glasscock RJ. The pathogenesis of membranous nephropathy: evolution and revolution. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2012, 21(3): 235 - 242.
19. Kawamoto S, Yoshida T. Clinical improvement of membranous nephropathy after a resection of rectal cancer. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*, 2010, 37(12): 2614 - 2616.

(收稿: 2013 - 04 - 02)