

## 幽门螺杆菌感染与 IgA 肾病的发生与发展

马欣 樊均明



专家介绍:樊均明,主任医师、四川华西医院教授;博士,澳大利亚蒙那什大学医学中心博士后,博士生导师。现任泸州医学院副院长。中国中西医结合肾脏病专业委员会副主任委员,中国医师协会肾脏病专业委员会委员,中国医师协会中西医结合分会委员,中华医学会四川省内科学分会副主任委员,四川省中西医结合学会青年工作委员会主任委员,四川省中西医结合肾脏病学会副主任委员,四川省中西医结合学会副秘书长,中华医学会四川省肾脏病学分会委员,中华医学会成都肾脏病学分会副主任委员等。《中国循证医学杂志》《中国中西医结合肾病杂志》《中药新药与临床药理》《国外医学》《泌尿系统分册》《西部医学》《中华实用医学杂志》《中国实用内科杂志》《临床肾脏病杂志》编委。在国内外医学杂志发表论文 320 余篇,其中中西医结合、循证医学和肾纤维化研究文章 SCI 收录 20 余篇,累计被 SCI 引用次数 500 余次。获得国家自然科学基金及四川省科技厅基金等 30 多项基金资助。曾获四川省科技进步一等奖 1 项,三等奖 2 项。

【摘要】 IgA 肾病是全球范围内最为常见的原发性肾小球疾病,目前公认其是一种免疫介导性炎症疾病,但具体发病机制尚不清楚。幽门螺杆菌(Hp)是一种定植于人类胃肠道的微需氧革兰阴性菌,幽门螺杆菌感染能引起急慢性的炎症免疫反应。近年来研究发现 Hp 感染与 IgA 肾病之间存在一定的联系,Hp 可能是 IgA 肾病的潜在致病源之一。相关研究已成为目前学术界的热点。该文结合国内外和四川大学生物治疗国家重点实验室团队的研究,就 HP 感染与 IgA 肾病的发生发展机制进行了论述。

【关键词】 幽门螺杆菌; IgA 肾病; 致病机制

**Helicobacter pylori infection and the development and progression of IgA nephropathy** Ma Xin, Fan Junming. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000; Sichuan University West China Hospital, State Key Laboratory of Biotherapy, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Fan Junming, Email: junmingfan@163.com

【Abstract】 IgA nephropathy is the most common primary glomerular disease worldwide which is recognized as a kind of immune-mediated inflammatory disease although its pathogenesis is not clear yet. Helicobacter pylori (Hp) is a kind of microaerobic gram-negative bacterium colonized in human gastrointestinal tract. Hp infection can cause acute or chronic immune inflammation. In recent years, it has been found that there is a certain relationship between Hp infection and IgA nephropathy, and that Hp is likely to be one of the potential pathogenic agents of IgA nephropathy, and related research has become a hot spot of academia. Whether Hp infection is associated with the development and progression of IgA nephropathy has become a hot spot of research. This review will discuss HP infection and pathological mechanism of IgA nephropathy, synthesizing domestic and international results including our own.

【Key word】 Helicobacter pylori; IgA nephropathy; Pathogenesis

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2014.02.004

基金项目:国家自然科学基金项目(81170667),四川省科技厅项目(2011JTD0014)

作者单位:646000 泸州医学院附属医院肾脏病科,四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室

通讯作者:樊均明,Email: junmingfan@163.com

IgA 肾病 ( IgA nephropathy, IgAN ) 一直被公认为是世界上最常见的原发性肾小球疾病,也是导致终末期肾病 ( end-stage renal disease, ESRD ) 的一个重要原因。它是一组以反复发作性血尿为主要临床表现、肾活检病理在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物呈颗粒样沉积的原发性肾小球疾病。IgA 肾病的具体发病机制尚不清楚,有关机制的研究对其预防、诊断、治疗和预后有着重要的临床意义。目前,越来越多的研究表明幽门螺杆菌 ( *Helicobacter pylori*, Hp ) 感染与 IgA 肾病有着一定的联系, Hp 感染是否会成为 IgA 肾病发病的一个新的致病因素, 本文结合国内外和四川大学生物治疗国家重点实验室团队的研究,就 Hp 感染与 IgA 肾病发生与发展的可能机制展开讨论。

### 一、Hp 及其致病机制

Hp 是一种革兰氏染色阴性的螺杆菌状细菌,最早于 1893 年由意大利病理学家 Bizzozero 在狗的胃腺和壁细胞内发现的。目前,已公认 Hp 是慢性萎缩性胃炎、胃和十二指肠溃疡的重要致病因子,并与黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌的发病密切相关<sup>[1]</sup>。

电镜下, Hp 是一种单极多鞭毛、末端菌体呈螺旋形弯曲的细菌。在胃黏膜上皮细胞表面常呈典型的螺旋或弧形。因其呈螺旋形,且有鞭毛,能在胃内穿过粘液层移向胃黏膜,分泌的黏附素能够使其紧贴上皮细胞,其释放尿素酶分解尿素产生氨从而保持细菌周围中性环境,这些特点都使它能在胃内酸性环境中定植和生存。 Hp 通过上述产氨作用,分泌空泡毒素 A ( vaculating cytotoxin A, Vac A ) 等物质引起细胞损害;其细胞毒素相关基因 ( cytotoxin associated gene A, CagA ) 蛋白能引起强烈的炎症反应;其胞壁体还可作为抗原诱导免疫反应。

CagA 是 Hp 的一种主要毒力致病因子,由 Hp 的致病岛编码, Cag 致病岛 ( Cag pathogenicity island, CagPAI ) 是大约 40 kb 的 DNA 片段,能通过一个 Ras-Raf-Merk-Erk-NF-B 的信号通路刺激白介素-8 ( interleukin-8, IL-8 ) 的表达,从而促进中性粒细胞的趋化和活化<sup>[2]</sup>。 CagA 可经 Cag 致病岛编码的 IV 型分泌系统注入宿主细胞,通过依赖或独立于磷酸化的机制,与宿主细胞涉及调控细胞生长和运动的多种蛋白相互作用,导致细胞形态学变化和功能异常。国外有研究报道, CagA 阳性的 Hp 菌株为毒力菌株,即 Hp CagA 阳性的细菌比 Hp CagA 阴性的细菌可引起更程度的炎症,且与严重的消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌密切相关。也有研究表明, Cag PAI 可能间接刺激活性氧化化合物的过多产生,包括氧化亚氮等,同时导致程序性细胞死亡<sup>[3]</sup>。

Hp 感染不仅引起胃肠疾病,且与胃肠外疾病的关系也受到日益重视。 Hp 通过抗原模拟或交叉抗原机制诱发免疫反应,可引起全身各系统的自身免疫性疾病,如缺血性心脏疾病、干燥综合征、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等<sup>[4]</sup>。已有研究报道 Hp 感染与冠心病、哮喘、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、肝硬化、小儿发育不良、胆石症、肝硬化、糖尿病等疾病有关,但其确切机制尚不清楚。在泌尿系统疾病中,与 Hp 感染相关研究主要集中于慢性肾功能衰竭及血液透析方面<sup>[5]</sup>,而与肾小球疾病关系的研究较少。有研究认为 Hp 抗原为膜性肾病的易感抗原。

### 二、Hp 感染与 IgA 肾病

1. Hp 感染与 IgA 肾病的流行病学关系: Hp 在全球自然人群中的感染率较高,各地差异甚大,发展中国家高于发达国家,在我国、亚太地区感染率很高,并且感染可在体内持续数十年甚至终身。我国 Hp 感染率为 40%~90%,平均为 59%<sup>[6]</sup>。 IgA 肾病是目前全球范围内最常见的一种原发性肾小球肾炎,流行病学资料表明,不同地域、不同种族 IgA 肾病具有明显不同的发病率,各地差异也较大。 IgA 肾病是远东和东南亚最常见的肾小球性疾病,且亚洲整体上是其高发地区,在我国、日本和新加坡, IgA 肾病占肾活检诊断原发性肾小球肾炎的 30%~50%;在欧洲占 25%,北美占 10%,而非洲及美国仅占 2%;在美国黑人中, IgA 肾病相当少见 ( 局灶节段性肾小球硬化: IgA 肾病 = 9.7:1 )<sup>[7]</sup>;那么这两种分布接近,发病率都很高的疾病之间是否有一定关系呢?

2012 年, Pipili 等<sup>[8]</sup>报道 1 例有 3 年复杂消化性溃疡史、伴有肉眼血尿的男性患者,胃窦活检发现伴有 Hp 感染;肾活检明确肾脏病理类型为 IgA 肾病。该患者接受了抗 Hp 的三联方案,加用硫唑嘌呤和类固醇激素治疗,随着胃肠道疾病的好转,血尿消失。治疗两个月后, 24 h 尿蛋白降低,肾功能改善。肠道疾病一直处于静止状态。

Barratt 等<sup>[9]</sup>人采用 13C 尿素呼气试验观察了 22 例 IgA 肾病患者和 9 例无肾脏病而仅有 Hp 感染对照患者,结果表明 IgA 肾病患者血清中抗-HpIgA 的阳性率及抗体反应强度均明显高于对照组,几乎所有病例抗-HpIgA 为 IgA1,且 90% 以上为聚合型;血清中抗-HpIgG 的阳性率两组之间无明显差异,但 IgA 肾病患者抗-HpIgG 的抗体反应强度却明显高于对照组。该研究说明 IgA 肾病患者存在针对 Hp 过强的全身性抗体反应。

Nagashima 等<sup>[10]</sup>人选取了 112 例原发性 IgA 肾

病患者作为实验组,20 例非 IgA 肾病的原发性肾小球疾病患者作为对照组,采用 14C 尿素呼气试验检测胃 HP 感染,并用酶联免疫电泳法检测血清 Hp-IgG 抗体,采用免疫组织化学技术标记肾活检组织中的 Hp 抗原,并检测相关肾功能指标。结果发现:(1) IgA 肾病患者胃 Hp 感染率 52.7%,对照组胃 Hp 感染率 55.0%,所有患者胃 Hp 感染率和血 Hp-IgG 抗体阳性率有较高度一致性;(2) IgA 肾病患者与对照组肾小球 Hp 抗原表达均伴肾小管 Hp 抗原表达,IgA 肾病患者 Hp 抗原阳性面积均明显高于对照组 Hp 抗原阳性面积;(3) IgA 肾病患者中 Hp 感染组 24 h 尿蛋白定量明显高于非感染组,感染组估算的肾小球滤过率明显低于非感染组。该研究表明,IgA 肾病患者肾组织内可见 Hp 抗原多部位表达并高于对照组。以上提示 Hp 感染可能是 IgA 肾病预后不良的因素之一。

Kenichiro 等<sup>[11]</sup>对 55 例或 IgA 肾病或反复扁桃体炎的患者进行了扁桃体和胃 Hp 感染所占比例的分析,结果扁桃体和胃的感染率分别为 78.2% 和 27.3%;所有胃 Hp 感染的患者都有扁桃体 Hp 感染,但不是所有患有扁桃体感染的患者都有胃 Hp 感染。

综合国内外研究,HP 的感染与 IgA 肾病发生发展的关系,大致报道有以下几种结果:(1) 抗 Hp IgA 抗体更频繁地出现于 IgA 肾病患者的血清中<sup>[9]</sup>;(2) 70% 的 IgA 肾病患者抗 Hp 抗体呈沿肾小球毛细血管壁颗粒状沉积样阳性表达<sup>[10]</sup>;(3) 所有 IgA 肾病的患者均有扁桃体 Hp 感染<sup>[11]</sup>;(4) 过敏性紫癜患者也发现抗 Hp 抗体水平升高<sup>[12]</sup>。

2. Hp 感染在 IgA 肾病发生发展中的机制: IgA 肾病的具体发病机制尚不清楚,引起 IgA 肾病的原因主要包括黏膜感染,免疫功能异常、异常糖基化 IgA1 分子的沉积,遗传因素等。目前认为,IgA 肾病是免疫复合物性肾小球肾炎,始发因素包括 IgA 分子增多,以及 IgA1 分子的糖基化异常,过多的异常 IgA 在肾小球系膜区沉积,其中主要是多聚 IgA1 沉积,激活补体途径介导肾小球损伤。糖基化异常的 IgA1 分子暴露抗原表位,刺激机体产生抗聚糖 IgG 自身抗体,后者与糖基化异常的 IgA1 分子结合形成免疫复合物,在血液循环中逃脱正常的清除机制,沉积在肾小球系膜区,诱导炎症反应和系膜细胞的增殖以及细胞外基质的增加,进而造成肾小球损伤<sup>[13]</sup>。

扁桃体等黏膜组织免疫功能紊乱成为 IgA 肾病发病机制研究的重要方向之一,有研究提示 IgA1 分子半乳糖缺陷与黏膜感染病原体相关,由于黏膜慢

性持续感染,扁桃体淋巴细胞产生更多糖基化缺陷的 IgA1 分子,进入血液循环,使血清中异常的 IgA1 水平升高。扁桃体切除术能使部分 IgA 肾病患者的尿检异常有所改善、肾功能保持稳定,提示 IgA 肾病的致病抗原可能存在于扁桃体之中<sup>[14]</sup>。如上所述,所有 IgA 肾病的患者均有扁桃体 Hp 感染,那么这个隐藏在扁桃体中的 Hp 可能就是致病原之一。

四川大学生物治疗国家重点实验室团队新近的研究发现<sup>[15]</sup>,Hp 的一种主要毒力致病因子 CagA,一方面可以在体外刺激 B 细胞增生,同时刺激 B 细胞分泌低糖基化 IgA1。IgA1 分子的糖基化异常与 CagA 诱导  $\beta 1,3$  葡萄糖苷转移酶及其伴侣蛋白低表达有关。推测临床治疗有 Hp 感染的 IgA 肾病患者,可能有助于控制其病情的发展和改善远期预后。

Hp 感染时,体内高表达辅助 T 细胞 17(Th17)。Th17 是一类重要的免疫调节细胞,IL-17 作为 Th17 最重要的细胞因子,在其免疫效应机制发挥重要作用。有研究提示,IgA 肾病患者 Hp 感染状态与血清 IL-17 水平显著相关,推测血清 IL-17 可能是 Hp 参与 IgA 肾病发生发展的重要媒介<sup>[16]</sup>。

### 三、展望

尽管 IgA 肾病在全球范围内十分常见,但目前尚缺乏对其进行早期干预和治疗的手段,IgA 肾病的发病机制也不完全清晰。目前关于 Hp 感染是否参与 IgA 肾病发生发展的研究成为近期研究的热点,越来越多的研究表明 Hp 可能与 IgA 肾病的发病相关。但其具体机制还有待进一步的研究,进而有效切断 Hp 感染引起 IgA 肾病发生发展的途径,为 IgA 肾病的病因治疗提供更加科学的依据。

### 参 考 文 献

- 1 Suzuki H, Marshall BJ, Hibi T. Overview: Helicobacter pylori and extragastric disease [ J ]. Int J Hematol, 2006, 84( 4 ): 291-300.
- 2 Brandt S, Kwok T, Hartig R, et al. NF- $\kappa$ B activation and potentiation of proinflammatory responses by the Helicobacter pylori CagA protein [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102( 26 ): 9300-9305.
- 3 Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with CagA + Helicobacter pylori strains [ J ]. Cancer Res, 2001, 61( 4 ): 1406-1411.
- 4 Nagashima R, Maeda K, Yuda F, et al. Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy [ J ]. Virchows Arch, 1997, 431( 4 ): 235-239.
- 5 Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, et al. Advantage of eradication therapy for Helicobacter pylori before kidney transplantation in uremic patients [ J ]. Transplant Proc, 2007, 39

- ( 10 ): 3041-3043.
- 6 伏莲. 幽门螺杆菌感染相关疾病[ J ]. 中国医刊, 2007, 42( 2 ): 17-18.
- 7 Sipiczki T, Ondrik Z, et al. The incidence of renal diseases as diagnosed by biopsy in Hungary [ J ]. Orv Heti, 2004, 145( 26 ): 1373-1379.
- 8 Pipili C, Michopoulos S, Sotiropoulou M, et al. Is there any association between IgA nephropathy, Crohn's disease and Helicobacter pylori infection [ J ]? Renal Failure, 2012, 34( 4 ): 506-509.
- 9 Barratt J, Bailey EM, Buck KS, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal Helicobacter pylori infection in IgA nephropathy [ J ]. Am J Kidney Dis, 1999, 33( 6 ): 1049-1057.
- 10 Nagashima R, Maeda K, Yuda F, et al. Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy [ J ]. Virchows Arch, 1997, 431( 4 ): 235-239.
- 11 Kenichiro K, Akiral, Kazuma F, et al. Coccoid Helicobacter pylori exists in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy [ J ]. J Gastroenterol, 2010, 45( 4 ): 406-412.
- 12 Novak J, Szekanecz Z, Sebesi J, et al. Elevated levels of anti-Helicobacter pylori antibodies in Henoch-Schlein purpura [ J ]. Autoimmunity, 2003, 36( 5 ): 307-311.
- 13 Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy [ J ]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22( 10 ): 1795-1803.
- 14 Mariotti AJ, Agrawal R, Hotaling AJ. The role of tonsillectomy in pediatric IgA nephropathy [ J ]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 135( 1 ): 85-87.
- 15 Yang M, Li FG, Xie XS, et al. CagA, a major virulence factor of Helicobacter pylori, promotes the production and underglycosylation of IgA1 in DAKIKI cells. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444( 2 ): 276-281.
- 16 杨青梅, 鲍晓荣. 幽门螺杆菌及 IL-17 高表达与原发 IgA 肾病的关系[ J ]. 临床内科杂志, 2013, 30( 2 ): 95-97.
- 马欣, 樊均明. 幽门螺杆菌感染与 IgA 肾病的发生与发展[ J/CD ]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3( 2 ): 73-76.