

〔文章编号〕 1007-0893.2023.11-0017-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.11.005

抗幽门螺杆菌感染在原发性 IgAN 治疗中的价值

王玉路 薛现军 刘敏洁 侯盈苹 苗月亭

(濮阳市油田总医院, 河南 濮阳 457000)

〔摘要〕 目的: 探究抗幽门螺杆菌 (Hp) 感染在原发性免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 治疗中的价值。方法: 选取濮阳市油田总医院 2020 年 2 月至 2022 年 8 月期间收治的原发性 IgAN 患者 92 例作为研究对象, 依据随机数字表法分成对照组与观察组, 各 46 例。对照组患者接受常规治疗, 观察组患者基于常规治疗加用 2 周抗 Hp 感染的四联疗法, 比较两组患者的疗效以及治疗前后肾功能指标〔血清肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白定量 (24h-UTP)、血清尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率 (eGFR)〕、肝功能指标〔丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)〕、肾活检病理指标变化。结果: 与对照组相比较, 观察组患者的总有效率明显更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 24h-UTP 低于对照组, eGFR 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗前后 AST、ALT 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者炎症细胞浸润、肾小管萎缩发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 抗 Hp 感染应用于原发性 IgAN 的临床治疗中可提高治疗效果, 改善患者肾功能, 改善肾活检病理指标, 不影响肝功能。

〔关键词〕 原发性免疫球蛋白 A 肾病; 肾活检; 幽门螺杆菌感染; 肾功能

〔中图分类号〕 R 692.3⁺1 〔文献标识码〕 B

The Value of Anti-Helicobacter Pylori Infection in the Treatment of Primary IgAN

WANG Yu-lu, XUE Xian-jun, LIU Min-jie, HOU Ying-ping, MIAO Yue-ting
(Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000)

〔Abstract〕 Objective To explore the value of anti-Helicobacter pylori (Hp) infection in the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN). Methods A total of 92 patients with primary IgAN admitted to Puyang Oilfield General Hospital from February 2020 to August 2022 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into a control group and an observation group, with 46 cases in each group. The control group received conventional treatment, and the observation group received anti-Hp quadruple therapy for 2 weeks based on conventional treatment. The efficacy and renal function indexes before and after treatment [serum creatinine (Scr), 24 hours urine total protein (24h-UTP), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), liver function indexes [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST)], and renal biopsy pathological indexes were compared between the two groups. Results Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the 24h-UTP of the observation group was lower than that of the control group, and the eGFR was higher than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of AST and ALT between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The incidences of inflammatory cell infiltration and renal tubular atrophy in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion The application of anti-Hp infection in the clinical treatment of primary IgAN can improve the therapeutic effect, improve the renal function of patients, improve the pathological indicators of renal biopsy, and does not affect liver function.

〔Keywords〕 Primary immunoglobulin A nephropathy; Renal biopsy; Helicobacter pylori; Renal function

免疫球蛋白 A 肾病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 为临床常见的肾小球疾病, 临床主要表现为反复发作肉眼血尿、不同程度蛋白尿。相关研究数据显示, 我国慢性肾病的发病率约 10.8%, 其中约超出 50% 患者为 IgAN^[1]。随着肾活检广泛开展, 临床实践表明, 20%~50% 的 IgAN 者可进展成慢性肾衰竭, 只有 5%~

〔收稿日期〕 2023 - 04 - 06

〔基金项目〕 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20200915)

〔作者简介〕 王玉路, 男, 主治医师, 主要研究方向是 IgA 肾病的基础与临床。

10% 的患者病情得到缓解^[2]。幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 为定植在胃黏膜呈“S”形或者弧形的微需氧革兰阴性杆菌, 机体感染后, 相关抗原与释放的多个毒性物质能利用各个途径诱发急性慢性的炎症反应与免疫反应, 致使机体炎症因子水平紊乱, 继而引起全身性的疾病^[3]。在不同地域、不同时间的研究中, IgAN 患者胃部活检或者其他检验方式结果显示, 32%~78% 患者存在 Hp 感染^[4]。基于以上资料, 原发性 IgAN 患者有较高概率伴有 Hp 感染, 但临床治疗多以肾病治疗方案为主, 较少进行 Hp 治疗, 鉴于此, 笔者猜测抗 Hp 感染对于完善临床治疗方案具有积极意义, 因此选取相关患者展开

研究, 具体如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取濮阳市油田总医院 2020 年 2 月至 2022 年 8 月期间收治的原发性 IgAN 患者 92 例作为研究对象, 依据随机数字表法分成观察组与对照组, 各 46 例。观察组患者年龄 27~47 岁, 体质量指数 17.5~24.4 kg·m⁻²; 对照组患者年龄 27~47 岁, 体质量指数 17.3~24.5 kg·m⁻²。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

(n = 46)

组别	性别 / 例		Lee 分级 / 例			吸烟史 / 例		酗酒史 / 例		年龄	体质量指数
	男性	女性	I 级	II 级	III 级	有	无	有	无	$\bar{x} \pm s$, 岁	$\bar{x} \pm s$, kg·m ²
对照组	24(52.17)	22(47.83)	10(21.74)	29(63.04)	7(15.22)	21(45.65)	25(54.35)	12(26.09)	34(73.91)	36.98 ± 4.77	20.86 ± 1.72
观察组	27(58.70)	19(41.30)	13(28.26)	23(50.00)	10(21.74)	17(36.96)	29(63.04)	8(17.39)	38(82.61)	37.15 ± 4.62	21.07 ± 1.60

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[5] 中 IgAN 诊断标准。(2) 肾活检确诊为 IgAN。(3) Lee 分级为 I~III 级;(4) 伴 Hp 感染, 且 1 个月未应用抑制或根除 Hp 药;(5) 近期未应用免疫抑制剂、糖皮质激素、肾脏毒性药等;(6) 知情同意并自愿参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 消化道症状显著或伴溃疡, 或并发穿孔、出血以及幽门梗阻等需立即治疗;(2) 肾功能进展或者显著恶化, 需立即应用免疫抑制剂、糖皮质激素等药物治疗;(3) 临床表现是肾病综合征;(4) 伴心脑血管、泌尿系统、造血系统、呼吸系统、肝脏、肿瘤以及内分泌代谢紊乱等严重原发性病变;(5) 伴其他原发性或者继发性肾病;(6) 伴其他免疫类疾病;(7) 伴各种原因引发的急性肾损伤;(8) 两侧肾动脉狭窄或孤立肾伴单侧肾动脉狭窄;(9) 合并精神疾病、神经病变等无法配合;(10) 过敏体质;(11) 1 个月内有手术治疗史, 或者研究期间拟行手术;(12) 同期参与其他研究。

1.3 方法

两组患者于治疗期间均严格遵守低盐低脂、高能量、优质蛋白等饮食, 注意控制血压, 按照血压状况调整药物剂量, 尿蛋白于 1 g·d⁻¹ 及以上者控制血压低于 125/75 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa), 尿蛋白于 1 g·d⁻¹ 以下者控制血压低于 130/80 mmHg, 此外, 在治疗期间按照患者实际病情酌情服用调脂类药物。

1.3.1 观察组 给予常规治疗: 晨起空腹口服氯沙坦钾片 (扬子江药业集团四川海荣药业有限公司, 国药准

字 H20133120), 每次 50 mg, 每日 1 次; 口服双嘧达莫片 (江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂, 国药准字 H20054225), 每次 25 mg, 每日 3 次。在常规治疗的基础上, 加用 2 周抗 Hp 感染的四联疗法: 早晚餐前 30 min 口服兰索拉唑肠溶片 (四川成都同道堂制药有限责任公司, 国药准字 H20055184), 每次 30 mg, 每日 2 次; 早晚餐前 30 min 口服枸橼酸铋钾颗粒 (秦皇岛市山海关药业有限责任公司, 国药准字 H20033968), 每次 220 mg, 每日 2 次; 早晚餐后口服克拉霉素分散片 (四川省旺林堂药业有限公司, 国药准字 H20000127), 每次 500 mg, 每日 2 次; 早晚餐后口服阿莫西林胶囊 (贵州百灵企业集团制药股份有限公司, 国药准字 H52020236), 每次 1000 mg, 每日 2 次。持续治疗 3 个月。

1.3.2 对照组 在研究期间仅给予观察组方法中的常规治疗, 持续治疗 3 个月; 在研究结束后立即应用四联疗法。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效 统计两组患者的疗效, 标准如下: 临床症状消退, 肾功能正常, 24 h 尿蛋白定量 (24 h urine total protein, 24h-UTP) 低于 0.3 g·d⁻¹, 为完全缓解; 临床症状减轻, 肾功能改善或基本正常, 24h-UTP 不低于 0.3 g·d⁻¹, 为部分缓解; 不符合上述标准, 或者上述指标、症状无改变甚至加重, 为无效。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。

1.4.2 肾功能指标 统计两组患者治疗前后肾功能指标。取患者晨起空腹状况下的外周静脉血 3 mL, 以 3500 r·min⁻¹ 转速离心 10 min, 半径 8 cm, 取血清, 经日立 7600 型全自动生化分析仪以脲酶-谷氨酸脱氢酶

法测量血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平, 肌酐酶法检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平。通过慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。取新鲜晨尿, 通过 G9200 型全自动生化分析仪经双缩脲比色法检测 24h-UTP 水平。

1.4.3 肝功能指标 统计两组患者治疗前后的血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 水平, 通过全自动生化分析仪检测以紫外连续检测法测量。

1.4.4 肾活检病理指标 统计两组患者治疗前后肾活检病理指标, 主要包括: 新月体、动脉壁肥厚、肾间质纤维化、肾小球增生硬化、肾小管萎缩以及炎症细胞浸润。肾穿刺取活检样本, 于 -25 °C 环境下实施冷冻切片, 切片厚度为 3 μm, 实施苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 于光镜下观察肾小管、肾质间有无病变与有无肾小球病变, 评价病理性质与程度。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

与对照组相比较, 观察组患者的总有效率明显更高, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 (n = 46, n (%))

组别	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	8(17.39)	20(43.48)	18(39.13)	28(60.87)
观察组	15(32.61)	25(54.34)	6(13.04)	40(86.96) ^a

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前, 两组患者 Scr、BUN、24h-UTP、eGFR 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者 Scr、BUN 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 观察组患者的 24h-UTP 低于对照组, eGFR 高于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肾功能指标比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Scr/μmol · L ⁻¹	BUN/mmol · L ⁻¹	24h-UTP/g	eGFR/mL · min ⁻¹ · 1.73 m ²
对照组	治疗前	86.07 ± 8.55	6.03 ± 1.89	1.17 ± 0.35	88.57 ± 7.15
	治疗后	84.68 ± 8.94	5.94 ± 1.87	0.71 ± 0.21	90.17 ± 6.88
观察组	治疗前	86.53 ± 8.61	5.87 ± 1.76	1.19 ± 0.38	89.35 ± 6.94
	治疗后	82.41 ± 9.03	5.83 ± 1.92	0.46 ± 0.13 ^b	94.01 ± 7.22 ^b

注: Scr — 血清肌酐; BUN — 尿素氮; 24h-UTP — 24 h 尿蛋白定量; eGFR — 肾小球滤过率。与对照组治疗后比较, ^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后肝功能指标比较

两组患者治疗前后 AST、ALT 水平比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 4。

2.4 两组患者治疗前后肾活检病理指标比较

治疗前, 两组患者各项肾活检病理指标发生率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 观察组患者炎症细胞浸润、肾小管萎缩发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后肝功能指标比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s, U \cdot L^{-1}$)

组别	时间	ALT	AST
对照组	治疗前	24.58 ± 6.29	20.77 ± 4.81
	治疗后	23.19 ± 6.10	18.90 ± 4.14
观察组	治疗前	23.44 ± 6.37	20.15 ± 4.69
	治疗后	22.49 ± 6.27	18.53 ± 4.27

注: ALT — 丙氨酸氨基转移酶; AST — 天冬氨酸氨基转移酶。

表 5 两组患者治疗前后肾活检病理指标比较 (n = 46, n (%))

组别	时间	炎症细胞浸润	肾小管萎缩	肾小球增生硬化	肾间质纤维化	动脉壁肥厚	新月体
对照组	治疗前	23(50.00)	20(43.48)	14(30.43)	11(23.91)	9(19.57)	7(15.22)
	治疗后	22(47.83)	18(39.13)	13(28.26)	11(23.91)	8(17.39)	6(13.04)
观察组	治疗前	21(45.65)	17(36.96)	11(23.91)	8(17.39)	5(10.87)	5(10.87)
	治疗后	12(26.09) ^c	9(19.57) ^c	7(15.22)	5(10.87)	3(6.52)	4(8.70)

注: 与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

3 讨论

IgAN 为肾小球系膜区域以免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 或者 IgA 沉积为主, 伴有或不伴有其他的免

疫球蛋白的一种肾脏病变^[6]。因不同 IgAN 患者临床表现、病理表现与病情程度不同, 进展成终末期肾衰竭的速度和预后状况也不同, 目前缺乏有效的治疗方案^[7]。

现有治疗方案目的为改善临床表现、保护肾功能、延缓病情进展,仍有部分原发性 IgAN 者随病情进展,最终出现无法逆转的肾损伤^[8]。故如何快速有效防治原发性 IgAN,已逐渐变成全球范围公共卫生问题的一项难点。Hp 为消化道常见细菌,主要定植在胃肠道内,可引发黏膜慢性炎症反应,致机体长时间处在慢性感染状况,一旦发生 Hp 感染,患者难以通过自身的先天性免疫清除,而这种持续慢性感染可诱发炎症反应与免疫反应,损伤胃黏膜组织与其他脏器,最终引发其他疾病^[9-10]。Hp 主要毒素因子之一细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 经过加快 B 淋巴细胞分泌,增加 IgA1 释放量,导致 IgA1 糖基化异常,而 IgA1 糖基化异常为引起 IgAN 关键因素之一,说明 Hp 感染和 IgAN 具有关联性^[11-12]。IgAN 者随病情发展,可产生消化道症状,降低胃动力,延长胃内容物吸收时间与消化时间,因释放胃泌素 G 细胞长时间处在刺激状况,增加胃酸分泌,加剧胃黏膜损伤度,损伤胃黏膜屏障,降低胃黏膜屏障保护能力,形成更加适合 Hp 生长环境^[13-14]。

目前,我国慢性肾脏病变发病率呈升高态势,随着其于临床治疗中频繁出现,临床发现,部分患者伴 Hp 感染,对于伴 Hp 感染肾脏病变者是否需接受 Hp 治疗、接受三联治疗还是四联治疗、如何选择治疗周期和抗 Hp 的疗效如何,并无统一认知。由于 Hp 感染并未直接参与至肾病发生与进展,为符合研究中单一变量原则,在研究期间内并未对对照组患者予以抗 Hp 感染,以获取更为准确研究结果,本研究结果显示,观察组患者总有效率高于对照组,24h-UTP、炎症细胞浸润、肾小管萎缩发生率均低于对照组,eGFR 高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗前后两组患者 AST 与 ALT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明原发性 IgAN 患者在接受常规治疗同时加用 2 周抗 Hp 感染的四联疗法,可提高治疗效果,保护肝肾功能,改善肾脏病理改变。其原因可能为:接受抗菌治疗后,消除 Hp 感染,阻滞 Hp 释放相应细胞因子、炎症因子与毒素因子等多个致病因子,减轻炎症反应,改善胃黏膜与其他组织损伤,根除 Hp 同时根除相应抗原和抗体产生免疫复合物,减轻对肾脏进一步损伤,改善临床指标,缓解病情^[15]。

综上所述,原发性 IgAN 患者接受常规治疗同时辅以抗 Hp 治疗,可提升疗效,促进肾功能改善,保护肝功能,尤其是肾活检指标得到改善,进一步表明抗 Hp 对于完善临床治疗方案具有积极意义。但需注意并非所有原发性 IgAN 患者均伴有 Hp 感染,在临床接受治疗之前可先明

确诊断,以保障治疗方案科学性。

〔参考文献〕

- (1) 杨晗,陈飞,陈浩,等.用机器学习算法建立 IgA 肾病与非 IgA 肾病的鉴别诊断模型(J).中华检验医学杂志,2022,45(3):282-288.
- (2) 肖勇,贺海东,胡屏,等.IgA 肾病患者肠黏膜屏障功能与血清 Gd-IgA1 相关性研究(J).临床输血与检验,2022,24(3):357-362.
- (3) 吴秀花,陈贞敏,吴秀丽,等.幽门螺杆菌感染对 IgA 肾病患者 24 h-UP、mAlb、BLD、IgA1 及肾脏生存率的影响(J).中华医院感染学杂志,2020,30(16):2430-2433.
- (4) 李海剑,程根阳,刘慧,等.HP 感染与 IgA 肾病临床指标的关系及其对 IgA 肾病患者预后的影响(J).重庆医学,2018,47(13):1803-1806,1811.
- (5) 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南(J).中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.
- (6) 张惠雅,窦艳娜,刘栋,等.血清 IgM 水平与 IgA 肾病疾病严重程度及预后的相关性(J).中华肾脏病杂志,2020,36(1):41-44.
- (7) 戴芹,缪怡,王伟铭.血浆 Gd-IgA1 浓度与 IgA 肾病严重程度的相关性及其产生机制研究(J).临床肾脏病杂志,2020,20(9):711-716.
- (8) 沈世忠,杨忠民,蔡佳盈,等.雷公藤多苷联合泼尼松治疗 IgA 肾病的临床疗效及其对尿 Smad2 和 TGF- β 1 的影响(J).中国现代应用药学,2021,38(9):1094-1098.
- (9) 王永琦,何冬雷,梁月祥,等.miR-650 靶向 PRDX2 调控幽门螺旋杆菌对胃癌细胞氧化应激的机制研究(J).中国普通外科杂志,2023,32(2):231-238.
- (10) 吴湛彬,周荣佳,林树洪,等.幽门螺旋杆菌感染与胃间质瘤相关危险因素的相关性研究(J).现代消化及介入诊疗,2021,26(6):685-688.
- (11) 申新田,陈超阳,张利利,等.肾病综合征合并幽门螺旋杆菌感染患儿的药物相互作用分析(J).中国临床药理学杂志,2019,35(11):1189-1191.
- (12) 张权,张先闻,王琳,等.从干预 IgA1 异常糖基化角度探讨中医"三焦"论治 IgA 肾病(J).中国中西医结合肾病杂志,2021,22(4):367-369.
- (13) 占小江,付梦茹,廖露,等.吡非尼酮对 IgA 肾病患者血清 IgA1 诱导人肾小球系膜细胞增殖的影响(J).中华肾脏病杂志,2021,37(12):1008-1014.
- (14) 吴辉,费梅,李含,等.益气养阴活血方治疗 IgA 肾病气阴两虚证的疗效以及对血清 Gd-IgA1 水平的影响(J).中国中西医结合肾病杂志,2021,22(7):591-594.
- (15) 周雨.抗幽门螺杆菌在 IgA 肾病临床治疗中的作用(D).成都:成都医学院,2020.