

抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟

背景资料

现阶段, 防治糖尿病慢性并发症尤其是糖尿病血管病变仍面临巨大挑战。已有研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可作为与糖尿病血管病变的危险因素, 然而, *H. pylori*在糖尿病血管病变中的作用仍存在争议, 值得进一步深入研究。

孙艺菡, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 李娟, 济南大学医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

杨星林, 李峰, 宋丽娟, 济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

李娟, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院心内科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌与糖尿病肾病的基础及临床研究。

作者贡献分布: 此课题题目由孙艺菡与宋丽娟设计; 病例选择、实验进行及随访、临床资料整理由孙艺菡、李峰、宋丽娟及李娟完成; 数据分析和文章撰写由孙艺菡完成; 课题审查、文章修改和审阅由杨星林完成。

通讯作者: 杨星林, 主任医师, 272000, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院内分泌科. yangxinglin5@126.com

电话: 0537-2253657

收稿日期: 2014-12-12 修回日期: 2015-01-18

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease

Yi-Han Sun, Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Juan Li

Yi-Han Sun, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Yi-Han Sun, Juan Li, School of Medicine and Life Sciences, Jinan University, Jinan 250022, Shandong Province, China

Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, Jining 272000, Shandong Province, China

Juan Li, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xing-Lin Yang, Chief Physician, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, 6 Jiankang Road, Jining 272000, Shandong Province, China. yangxinglin5@126.com

Received: 2014-12-12 Revised: 2015-01-18

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the effect of anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) therapy on chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: Seventy-five T2DM patients with newly diagnosed CKD and *H. pylori* infection were randomly divided into an anti-*H. pylori* therapy group ($n = 39$) and a control group ($n = 36$). All of the patients received routine treatment for three months. Patients in the anti-*H. pylori* group were additionally given anti-*H. pylori* therapy. Clinical indices including fasting blood glucose (FBG), 2-h plasma glucose (2-h PG), hemoglobin A1c (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), cholesterol (TC), triglyceride (TG), urinary albumin/creatinine ratio (UAlb/Cr), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), plasma endothelin 1 (ET-1), and homocysteine (HCY) were recorded before and three months after treatment.

RESULTS: No significant differences were observed in all clinical indices between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The eradication rate of *H. pylori* in the anti-*H. pylori* group was significantly higher than that in the control group three months after treatment ($P < 0.01$). There were no differences in FBG, 2-h PG, SBP, DBP, HbA1c, TG, or TC between before and after treatment ($P > 0.05$). At three months after treatment, UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α and HCY decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and changes were statistically significant different between the two groups ($P < 0.05$).

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

CONCLUSION: Anti-*H. pylori* therapy is beneficial for T2DM patients with CKD, because it can help control UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α , and HCY and even play an important role in postponing CKD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Chronic kidney disease; Type 2 diabetes mellitus

Sun YH, Yang XL, Li F, Song LJ, Li J. Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

摘要

目的: 探讨抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗对糖尿病慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的临床疗效的影响。

方法: 将75例CKD合并*H. pylori*感染患者随机分为两组, 其中抗*H. pylori*组39例和未抗组36例, 两组在接受常规治疗基础上, 抗*H. pylori*组予抗*H. pylori*治疗。记录两组治疗前及治疗后3 mo时空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、早餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)数据, 并进行统计学分析。

结果: (1)治疗前, 两组间各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); (2)治疗后, 抗*H. pylori*组*H. pylori*根除率明显高于未抗组($P<0.01$); (3)两组治疗前后FBG、2 h PG、SBP、DBP、HbA1c、TG、TC比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY指标均有所下降($P<0.05$), 且两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY变化值比较差异有统

计学意义($P<0.05$)。

结论: 抗*H. pylori*治疗可能有益于降低CKD患者的UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 糖尿病肾病; 2型糖尿病

核心提示: 抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)治疗可能有益于降低糖尿病肾病(chronic kidney disease)患者的尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio)、C反应蛋白(C-reactive protein)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1)、同型半胱氨酸(homocysteine)指标, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟. 抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

0 引言

多项研究^[1-3]表明, 糖尿病患者的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率升高, 且*H. pylori*感染可能在糖尿病大血管以及微血管病变的发生与发展过程中起推动作用。糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)作为糖尿病微血管并发症之一, 在其早期缺乏特异性临床表现。为了探讨抗*H. pylori*治疗对2型糖尿病早期肾病的影响, 我们对CKD合并*H. pylori*感染进行抗*H. pylori*治疗, 检测治疗前后相关指标水平, 并进行统计分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12济宁市第一人民医院及相关社区卫生服务中心门诊尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)30-299 mg/24 h合并*H. pylori*感染患者75例, 采用随机数表法将其分为抗*H. pylori*组与未抗*H. pylori*组, 研究对象均知情同意。上海奥普生物医药有限公司Nycocard II型糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)快速定量检测试剂盒, 上海西塘生物科技有限公司ELISA试剂盒。主要实

□ 研发前沿

作为发病率日益增高的常见代谢性疾病之一, 糖尿病及其并发症的发生发展与*H. pylori*感染的关系, 尤其针对糖尿病血管病变领域的相关问题, 已成为现在临床医师的研究热点。

□ 相关报道

研究表明*H. pylori*感染可促使各种血管病变的发生发展。尤其在糖尿病大血管病变领域, 相关研究已日趋成熟, 而针对微血管病变糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)的研究, 尤其是抗菌治疗对疾病影响的临床观察并不多见。

■创新亮点

本文探讨了抗 *H. pylori* 治疗对 CKD 的临床疗效的影响, 表明抗 *H. pylori* 治疗可能有益于改善 CKD 患者的相关指标, 对延缓 2 型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

表 1 两组临床基线资料比较 (mean ± SD)

指标	抗 <i>H. pylori</i>	未抗 <i>H. pylori</i>
n(男/女)	39(22/17)	36(21/15)
年龄(岁)	59.70 ± 7.76	57.60 ± 8.18
BMI(kg/m ²)	23.50 ± 3.70	23.40 ± 4.10
糖尿病病程(年)	10.40 ± 5.31	9.39 ± 5.56
FBG(mmol/L)	5.90 ± 0.98	6.00 ± 1.11
2 h PG(mmol/L)	7.20 ± 1.87	7.50 ± 1.58
HbA1c(%)	6.30 ± 0.64	6.10 ± 0.55
SBP(mmHg)	128.41 ± 6.51	9.39 ± 5.56
DBP(mmHg)	80.79 ± 5.89	81.08 ± 7.13
TC(mmol/L)	4.16 ± 1.03	4.30 ± 1.03
TG(mmol/L)	1.16 ± 0.50	1.27 ± 0.52
UAlb/Cr(mg/24 h)	164.56 ± 82.27	182.80 ± 82.34
CRP(μg/L)	4.12 ± 2.43	4.12 ± 2.18
TNF-α(mg/L)	94.32 ± 13.92	96.57 ± 15.70
ET-1(ng/L)	95.05 ± 16.33	96.92 ± 13.99
HCY(μmol/L)	19.02 ± 4.81	18.66 ± 3.73

BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后 2 h 血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C 反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

验仪器为安徽养和医疗器械设备有限公司 YH04 *H. pylori* 检测仪, 日本奥林巴斯公司 AU600 全自动生化分析仪, 芬兰 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3 酶标仪。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: (1) 纳入标准: 糖尿病的诊断参照 1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 制定的诊断标准, 且符合 Mogensen CKD 3 期诊断, 即 UAlb/Cr 30-299 mg/24 h; *H. pylori* 感染的诊断依据中华医学会消化分会诊断标准^[4], 所有患者均应用¹⁴C-尿素呼气试验确诊; 治疗方案稳定; 肝肾功能正常, 且无消化道症状; 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) 4.0-8.0 mmol/L 且早餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG) 4.4-11.0 mmol/L, HbA1c 5.0%-7.8%; (2) 排除标准: 糖尿病急性代谢并发症、感染、肿瘤、结缔组织病及胃肠道疾病病史; 尿路感染、原发性肾病、劳累、发热、甲亢、剧烈运动、贫血; 近期应用肾毒性药物史, 青霉素类药物过敏史。

1.2.2 治疗: 两组均给予糖尿病教育、指导合理运动、限制蛋白质饮食 1.0-2.0 g/(kg·d), 给予皮下注射生物合成人胰岛素 30 R 降糖治

疗, 3 mo 内保持降糖方案稳定, 每日胰岛素剂量调整 <4 个单位变量, 未使用口服降糖药物, FBG 控制在 4.0-8.0 mmol/L, 餐后血糖 4.4-11.0 mmol/L; 无论是否合并高血压病, 血压不低于 110/60 mmHg 情况下, 同时给予口服缬沙坦 0.08 g/次, 每晨 1 次治疗, 血压控制在 130/80 mmHg 以下; 均未给予调脂治疗。在此基础上抗 *H. pylori* 组给予兰索拉唑 20 mg/次, 2 次/d; 阿莫西林 1.0 g/次, 2 次/d; 克拉霉素 0.5 g/次, 2 次/d; 口服治疗 7 d。

1.2.3 观察指标及随访: 除记录治疗前患者性别、年龄、身高、体质量外, 治疗前及治疗 3 mo 后分别检测以下相关观察指标。*H. pylori* 应用¹⁴C-尿素呼气试验检测。血清学指标: FBG、2 h PG 采用葡萄糖氧化酶法, 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)采用酶法, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、UAlb/Cr 采用免疫散射比浊法, HbA1c 采用金标免疫法, 肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血浆内皮素(plasma endothelin, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平采用 ELISA 法, 收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)采用欧姆龙 HEM-7200 血压计。治疗过程中, 第 1 个月每周随访患者血压及 FBG 情况, 以后随访 1 次/mo, 复查 FBG 及血压。

统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 mean ± SD 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 本研究共纳入研究对象 75 例, 其中抗 *H. pylori* 组 39 例, 未抗 *H. pylori* 组 36 例。治疗前, 两组患者在性别、年龄、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、血压、血糖、血脂、ET-1、UAlb/Cr、HCY、CRP、TNF-α 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

2.2 *H. pylori* 根治效果对比 3 mo 治疗结束时抗 *H. pylori* 组 *H. pylori* 根除率为 56.41%, 明显高于对照组 ($\chi^2 = 22.249, P < 0.01$)。

2.3 治疗前后各项指标比较

2.3.1 两组 TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h

表 2 两组治疗前后FBG、2 h PG、HbA1c、SBP、DBP、TC、TG水平的比较 (mean ± SD)

分组	FBG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组							
治疗前	5.90 ± 0.98	7.20 ± 1.87	6.30 ± 0.64	128.41 ± 6.51	80.79 ± 5.89	4.16 ± 1.03	1.16 ± 0.50
治疗后	5.80 ± 1.05	7.10 ± 1.43	6.10 ± 0.57	125.67 ± 6.89	78.67 ± 6.39	3.68 ± 0.97	1.03 ± 0.49
未抗组							
治疗前	6.00 ± 1.11	7.50 ± 1.58	6.10 ± 0.55	126.72 ± 5.70	81.08 ± 7.13	4.30 ± 1.03	1.27 ± 0.52
治疗后	5.80 ± 0.86	7.20 ± 1.54	5.90 ± 0.51	124.67 ± 7.95	79.33 ± 5.94	3.77 ± 0.87	1.14 ± 0.52

FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 3 两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、TNF-α、ET-1、HCY水平的比较 (mean ± SD)

分组	UAlb/Cr(mg/24 h)	CRP(μg/L)	TNF-α(mg/L)	ET-1(ng/L)	HCY(μmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组					
治疗前	164.56 ± 82.27	4.11 ± 2.43	94.32 ± 13.92	95.05 ± 16.33	19.02 ± 4.81
治疗后	88.60 ± 54.31 ^{bc}	1.55 ± 0.90 ^{bd}	63.80 ± 10.0 ^{bc}	64.53 ± 15.53 ^{bd}	11.45 ± 3.73 ^{bd}
差值	75.95 ± 31.4 ^c	2.53 ± 2.30 ^c	37.73 ± 14.93 ^c	30.51 ± 3.60 ^c	7.58 ± 2.08 ^c
未抗组					
治疗前	182.80 ± 82.34	4.12 ± 2.18	96.57 ± 15.70	96.92 ± 13.99	18.66 ± 3.73
治疗后	119.69 ± 60.42 ^b	2.97 ± 0.62 ^b	68.56 ± 9.85 ^b	77.17 ± 15.78 ^b	14.06 ± 4.05 ^b
差值	58.73 ± 29.52	1.57 ± 0.78	28.00 ± 6.70	19.75 ± 3.70	4.60 ± 0.82

^b*P* < 0.01 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01 vs 未抗组。UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

PG、HbA1c水平比较: 两组TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h PG、HbA1c水平治疗前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 且组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表2)。

2.3.2 两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标比较: 与治疗前相比, 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标均有所改善(*P* < 0.01), 抗*H. pylori*较未抗*H. pylori*组改善程度更大, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表3)。

3 讨论

2010年国家疾控中心和内分泌学会调查得到我国18岁以上人群的糖尿病患病率仍为9.7%, 这证实了我国“糖尿病第一大国”的世界地位。而CKD作为造成慢性肾功能衰竭的常见原因, 在2001年我国住院患者回顾性分析中被证实其患病率已达到34.7%。CKD后期临床表现为持续性蛋白尿, 病情恶化引发肾功能损害后常不可逆转, 最终导致终末期肾功能衰竭, 如何早期防治CKD, 目前已成为临床医学的

重点难点。

由于白蛋白分子的负电性, 虽然其小于肾小球基底膜的滤孔孔径, 因此, 正常情况下无法通过肾小球基底膜的负电荷屏, 而当肾小球负电荷屏障被破坏时, 白蛋白排泄率将增高。尿微量白蛋白产生主要归因于肾小球基底膜增厚导致的阴性电子屏障丢失, 另外足突细胞在数量和功能上的改变也可对尿微量高起到重要作用^[5]。因此, 尿微量白蛋白已成为糖尿病早期肾病的常用筛选方法, 其中UAlb/Cr作为筛查蛋白尿的敏感指标, 是目前早期CKD诊疗的重要评价方法之一。本研究中治疗前后两组UAlb/Cr水平均有下降, 其中治疗组下降更明显, 且差异有统计学意义。国外亦有研究^[3]表明根除*H. pylori*治疗对降低尿微量白蛋白存在有利影响, 与本实验相符。因此, *H. pylori*治疗可能在早期CKD合并*H. pylori*感染患者的肾脏病变治疗过程中起到积极作用。

CKD为微血管病变, *H. pylori*感染可释放炎症前物质和血管活性物质如肿瘤坏死因子、急性期蛋白(如CRP)等损伤因子, 从而加

应用要点

在糖尿病早期肾病等血管病变的临床治疗工作中需加强对*H. pylori*的早期筛查、预防及治疗, 将疾病诊疗更加系统化、综合性、规范化。

名词解释

尿白蛋白肌酐比值水平(UA1b/Cr): 是诊断早期CKD的一项敏感且可靠的指标。国内学者目前按Morgensen分期CKD, 本文选取第III期(微量白蛋白尿)患者, 此期临床特点为持续性微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率为20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间, 24 h尿微量白蛋白定量在30-300 mg之间, 尿常规蛋白多为阴性; 肾小球滤过率正常。

重2型糖尿病微血管病变^[6,7]。有研究^[8]表明, 高水平的CRP与CKD发生、发展的高危因素, 导致其相关性的原因可能为CRP导致患者尿蛋白排泄率升高。而作为机体炎性反应的重要介质, TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生, 其可能致病机制为: 作用于肾小球内皮细胞, 诱导其黏附分子的表达, 进而黏附炎性细胞; 增强其促凝血因子的表达, 刺激血小板源性生长因子的释放, 最终导致肾小球系膜细胞、内皮细胞以及血管平滑肌细胞增殖^[9]。在本研究中, 我们发现在CKD合并*H. pylori*感染患者经抗*H. pylori*治疗后, 其CRP、TNF- α 均有所下降, 下降程度与未抗组比较差异有统计学意义, 其机制可能是, 抗*H. pylori*治疗可以减轻机体炎症反应进而延缓CKD的进展。多项研究^[10,11]表明, *H. pylori*感染可引起机体释放大炎症物质, 改变自身血脂水平, 从而成为血管病变形成的危险因素。de Luis等^[12]对29例合并*H. pylori*感染的1型糖尿病患者给予根除治疗, 结果显示*H. pylori*根除后高密度脂蛋白较治疗前有所升高, 脂蛋白、CRP、凝血酶/抗纤维蛋白酶III复合物均降低, 提示*H. pylori*根除治疗可改善患者脂代谢和凝血状态, 从而降低糖尿病患者血管病变发生的危险。

另有研究^[13]对*H. pylori*感染患者进行抗*H. pylori*治疗, 结果显示根除*H. pylori*治疗后患者TC、TG水下降, 未根除者血脂水平较治疗前差异无统计学意义。而本研究提示抗*H. pylori*治疗前后, 患者TC、TG水平差异无统计学意义, 此实验结果并不支持之前的相关研究结论, 考虑与实验样本量小有关, 待进一步增加样本量, 并根据根除与否设置分组研究, 探讨抗*H. pylori*治疗对CKD患者血脂影响。

内皮素为21个氨基酸残基组成的多肽, 分布于血管内皮的ET-1作为其最主要形式发挥生物学效应, 其在CKD中的可能机制为: (1)影响糖代谢: Shemyakin等^[14]针对胰岛素抵抗人群进行ET-1注射研究表明ET-1可能与骨骼肌细胞胰岛素抵抗有关。而Strawbridge等^[15]则发现ET-1可多环节影响患者糖代谢, 其中包括抑制影响脂肪细胞的三磷酸肌醇激酶、胰岛素受体底物、蛋白激酶B通路, 导致葡萄糖转运蛋白4转运的减少等; (2)减少肾血流: Hofman等^[16]证实ET-1可减少肾血流量; (3)对系膜细胞的影响: ET-1可刺激系膜细胞有丝分裂, 另对系膜细胞增殖作用中出现的

生长因子有介导作用^[17]; (4)另外, ET-1可能能够促炎症反应, 破坏肾小球足细胞, 进而导致CKD的发生与发展^[18,19]。本研究中, 针对CKD患者行抗*H. pylori*治疗, 治疗后ET-1水平下降程度较未抗组明显, 考虑其可能改善肾小球内皮细胞状态, 延缓CKD进一步恶化。

HCY是一种含硫的氨基酸, 在血液中不稳定, 易被氧化, 形成超氧化物与过氧化氢, 导致大量氧自由基产生, 启动细胞膜的脂质过氧化, 破坏胞膜完整性, 致使微血管的内皮细胞结构及功能受损^[20], 从而降低肾小球的滤过功能。除此之外, *H. pylori*感染可致胃黏膜慢性炎症, 影响胃运动功能, 使机体对叶酸和维生素B12的吸收相对减少, 引起体内HCY的浓度升高, 而高HCY血症作为引起血管病变的危险因素之一, 可诱发机体血管内皮损伤、动脉粥样硬化等血管事件的发生^[21,22]。在本研究中, 抗*H. pylori*组HCY下降程度高于未抗组, 也从反方面证实了上述理论。然而, 抗*H. pylori*治疗延缓CKD的作用机制仍未完全明确, 还需加强相关基础实验及临床研究, 另外, 本实验抗*H. pylori*治疗组*H. pylori*根除率仅54.41%, 不排除CKD患者对*H. pylori*根除治疗敏感性差, 今后可设对照组深入探讨。本研究的随访时间短、患者依从性欠佳等问题也有待改进。

总之, 抗*H. pylori*治疗对延缓2型糖尿病早期肾病的疾病进展有积极意义。因此, 在临床工作中, 早期筛查以及有效干预和根治*H. pylori*感染具有理论及实践意义。

参考文献

- Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]
- Sulewska A, Modrzejewski W, Kovalchuk O, Kasacka I, Jackowski R, Hirnle T, Musiał W, Chyczewski L. Attempts to detect *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques. *Rocz Akad Med Białymst* 2004; 49 Suppl 1: 239-241 [PMID: 15638436]
- Yanik S, Doğan Z, Sarıkaya M, Ergül B, Filik L. *Helicobacter pylori* eradication reduces microalbuminuria in type-2 diabetic patients: a prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77: 235-239 [PMID: 25090822]
- 中华医学会消化分会幽门螺旋杆菌学组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837

- 5 Cooper ME, Mundel P, Boner G. Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2002; 22: 393-398 [PMID: 12224046 DOI: 10.1053/snep.2002.34724]
- 6 Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 14-20 [PMID: 21054648 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00781.x]
- 7 Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter*. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 21-28 [PMID: 21054649 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00777.x]
- 8 何冰, 韩萍, 吕先科. 2型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿病肾病的关系. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 260-262
- 9 韩婷, 井源. 肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病. *国际内科学杂志* 2009; 36: 392-393
- 10 D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 19-26 [PMID: 25167941 DOI: 10.1111/hel.12156]
- 11 Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010; 103: 190-196 [PMID: 20134372 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f]
- 12 de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 227-231 [PMID: 10578022]
- 13 Shimoyama A, Saeki A, Tanimura N, Tsutsui H, Miyake K, Suda Y, Fujimoto Y, Fukase K. Chemical synthesis of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures and their selective proinflammatory responses. *Chemistry* 2011; 17: 14464-14474 [PMID: 22095469 DOI: 10.1002/chem.201003581]
- 14 Shemyakin A, Salehzadeh F, Esteves Duque-Guimaraes D, Böhm F, Rullman E, Gustafsson T, Pernow J, Krook A. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscle in vivo and in vitro. *Diabetes* 2011; 60: 2061-2067 [PMID: 21677282 DOI: 10.2337/db10-1281]
- 15 Strawbridge AB, Elmendorf JS. Endothelin-1 impairs glucose transporter trafficking via a membrane-based mechanism. *J Cell Biochem* 2006; 97: 849-856 [PMID: 16240321 DOI: 10.1002/jcb.20687]
- 16 Hofman C, Rosenthal T, Winaver J, Rubinstein I, Ramadan R, Stern N, Limor R, Awad H, Abassi Z. Renal and systemic effects of endothelin-1 in diabetic-hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33: 444-454 [PMID: 21932990 DOI: 10.3109/10641963.2010.549270]
- 17 Toyoda M, Suzuki D, Honma M, Uehara G, Sakai T, Umezono T, Sakai H. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1107-1114 [PMID: 15327405 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00798.x]
- 18 Ishizawa K, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Houchi H, Minakuchi K, Izawa Y, Kanematsu Y, Kagami S, Hirose M, Tamaki T. Dual effects of endothelin-1 (1-31): induction of mesangial cell migration and facilitation of monocyte recruitment through monocyte chemoattractant protein-1 production by mesangial cells. *Hypertens Res* 2004; 27: 433-440 [PMID: 15253109 DOI: 10.1291/hypres.27.433]
- 19 Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C, Liang W, Franki N, Singhal PC. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 500-507 [PMID: 18204248 DOI: 10.1159/000113538]
- 20 Hucks D, Thuraishingham RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1999-2005 [PMID: 15252169 DOI: 10.1093/ndt/gfh270]
- 21 Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 861-866 [PMID: 12003420 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05601.x]
- 22 Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 298-305 [PMID: 17669101 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00505.x]

同行评价

本研究在CKD合并*H. pylori*感染人群中针对抗菌治疗对肾功能改善的疗效进行评价,发现对*H. pylori*的抗菌治疗能明显改善2型糖尿病肾病的进展,具有一定的临床意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

