

# 复方甘草酸苷联合拉米夫定治疗乙型肝炎相关性肾炎40例

杨道坤, 孙屹峰, 梁海军, 申保生, 乔汉臣

## ■背景资料

乙型肝炎病毒感染后, 肾炎的发生率约占肾小球肾炎的10%-65%, 随着肾活体组织穿刺的广泛开展, 诊断率较前明显提高; 但发病机制尚未完全清楚, 临床治疗上较为棘手。

杨道坤, 孙屹峰, 梁海军, 申保生, 乔汉臣, 新乡医学院第一附属医院感染疾病科 河南省卫辉市 453100

作者贡献分布: 实验设计为杨道坤与乔汉臣完成; 收集病例有杨道坤、孙屹峰、梁海军及申保生完成; 数据分析有杨道坤; 文章起草由杨道坤完成, 乔汉臣审阅。

通讯作者: 乔汉臣, 教授, 453100, 河南省卫辉市, 新乡医学院第一附属医院感染疾病科. hanchenqiao@yahoo.com.cn

电话: 0373-4402555

收稿日期: 2010-01-25 修回日期: 2010-04-19

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-08

## Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with compound glycyrrhizin and lamivudine: an analysis of 40 cases

Dao-Kun Yang, Yi-Feng Sun, Hai-Jun Liang, Bao-Sheng Shen, Han-Chen Qiao

Dao-Kun Yang, Yi-Feng Sun, Hai-Jun Liang, Bao-Sheng Shen, Han-Chen Qiao, Department of Infection Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China

Correspondence to: Professor Han-Chen Qiao, Department of Infection Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China. hanchenqiao@yahoo.com.cn

Received: 2010-01-25 Revised: 2010-04-19

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-08

## Abstract

**AIM:** To observe the efficacy of compound glycyrrhizin in combination with lamivudine in the treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis (HBV-GN).

**METHODS:** Eighty HBV-GN patients were randomly and equally divided into two groups: control group and treatment group. The treatment group was treated with compound glycyrrhizin in combination with lamivudine, while the control group was treated with lamivudine alone. The treatment lasted one year. During treatment, the use of other immunosuppressive agents or cytotoxic agents was forbidden. The levels of urinary protein and serum albumin, liver and kidney function and adverse reactions were monitored.

**RESULTS:** In months 3, 6 and 12, the 24-h uri-

nary protein ( $4.31 \text{ g} \pm 2.18 \text{ g}$  vs  $5.89 \text{ g} \pm 3.01 \text{ g}$ ,  $2.34 \text{ g} \pm 1.57 \text{ g}$  vs  $4.25 \text{ g} \pm 2.27 \text{ g}$ , and  $1.59 \text{ g} \pm 0.64 \text{ g}$  vs  $3.43 \text{ g} \pm 2.12 \text{ g}$ , all  $P < 0.05$ ) and serum albumin ( $28.26 \text{ g/L} \pm 2.15 \text{ g/L}$  vs  $23.65 \text{ g/L} \pm 6.13 \text{ g/L}$ ,  $30.54 \text{ g/L} \pm 2.58 \text{ g/L}$  vs  $27.36 \pm 2.23 \text{ g/L}$ , and  $35.46 \text{ g/L} \pm 2.12 \text{ g/L}$  vs  $31.35 \text{ g/L} \pm 3.35 \text{ g/L}$ , all  $P < 0.05$ ) differed significantly between the treatment group and the control group.

**CONCLUSION:** Compound glycyrrhizin in combination with lamivudine has better efficacy and less adverse effects than lamivudine alone in the treatment of HBV-GN. Some HBV-GN patients may develop HBV resistance to lamivudine with the prolongation of treatment duration. Once lamivudine resistance is noted, adefovir should be given promptly.

**Key Words:** Lamivudine; Glycyrrhizin; Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis; Combination treatment

Yang DK, Sun YF, Liang HJ, Shen BS, Qiao HC. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with compound glycyrrhizin and lamivudine: an analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1380-1383

## 摘要

**目的:** 观察复方甘草酸苷和拉米夫定治疗乙型肝炎相关性肾炎的临床疗效。

**方法:** 80例乙型肝炎相关性肾炎患者随机分为治疗组和对照组各40例, 治疗组给以复方甘草酸苷50 mg tid po, 拉米夫定100 mg qd po, 2种药物联合使用, 疗程1年; 对照组给以拉米夫定100 mg qd po, 疗程1年。治疗期间停用其他免疫抑制剂及细胞毒药物。观察治疗前后临床指标变化, 用药期间尿蛋白排泄情况、血清白蛋白及肝肾功能 and 所有不良反应。

**结果:** 3 mo、6 mo、12 mo治疗组与对照组比较, 每24 h尿蛋白有显著差异( $4.31 \text{ g} \pm 2.18 \text{ g}$  vs  $5.89 \text{ g} \pm 3.01 \text{ g}$ ,  $2.34 \text{ g} \pm 1.57 \text{ g}$  vs  $4.25 \text{ g} \pm 2.27 \text{ g}$ ,  $1.59 \text{ g} \pm 0.64 \text{ g}$  vs  $3.43 \text{ g} \pm 2.12 \text{ g}$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清白蛋白也有显著差异( $28.26 \text{ g/L}$  vs  $23.65 \text{ g/L}$ ,  $30.54 \text{ g/L}$  vs  $27.36 \text{ g/L}$ ,  $35.46 \text{ g/L}$  vs  $31.35 \text{ g/L}$ , 均  $P < 0.05$ )。

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化内科

2.15 g/L vs 23.65 g/L $\pm$ 6.13 g/L, 30.54 g/L $\pm$ 2.58 g/L vs 27.36 $\pm$ 2.23 g/L, 35.46 g/L $\pm$ 2.12 g/L vs 31.35 g/L $\pm$ 3.35 g/L, 均 $P<0.05$ ).

**结论:** 复方甘草酸苷联合拉米夫定治疗乙型肝炎相关性肾炎疗效好, 不良反应少, 随着时间的延长拉米夫定出现耐药, 须及时加用阿德福韦酯。

**关键词:** 拉米夫定; 复方甘草酸苷; 乙型肝炎相关性肾炎; 联合治疗

杨道坤, 孙屹峰, 梁海军, 申保生, 乔汉臣. 复方甘草酸苷联合拉米夫定治疗乙型肝炎相关性肾炎40例. 世界华人消化杂志 2010; 18(13): 1380-1383

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1380.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可引起肝外各脏器的病变与损害, 肾脏为HBV感染的重要脏器之一, 1989-10北京座谈会上, 将此病命名为HBV相关性肾炎(HBV associated glomerulonephritis, HBV-GN), 我国是HBV感染的高发区, HBV-GN在人群中发病率较高, 目前尚无规范化和有效的治疗方案. 本文对确诊的80例HBV-GN患者采用复方甘草酸苷和拉米夫定联合治疗, 取得了一定疗效, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集我院2004-01/2008-12门诊和住院慢性肝炎患者43例, 肝硬化患者17例, 其中男60例, 女20例, 平均年龄30.62岁 $\pm$ 8.23岁. 患者入选标准: (1)血清HBV抗原阳性; (2)患肾小球肾炎, 并可除外狼疮肾炎等继发性肾小球疾病; (3)肾组织切片中找到HBV抗原; (4)肝功能异常。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 治疗组给以复方甘草酸苷50 mg tid po, 拉米夫定100 mg qd po, 2种药物联合使用, 疗程1年; 对照组给以拉米夫定100 mg qd po, 疗程1年. 治疗期间停用其他免疫抑制剂及细胞毒药物, 观察治疗前后临床指标变化, 用药期间尿蛋白排泄情况及肝肾功能和所有不良反应, 所选病例肌酐清除率基本正常。

**1.2.2 疗效观察:** 完全缓解: 临床症状消失, 尿蛋白定量 $<0.3$  g/d, 肾功能稳定, AIB、ALT正常; 部分缓解: 尿蛋白定量较治疗前下降 $>50\%$ , 肾功能稳定, ALB较治疗前升高 $>30$  g/L, ALT较治疗前下降 $>50\%$ ; 无效: 临床症状及实验室检查

无明显改善。

**统计学处理** 所有数据以mean $\pm$ SD表示, 治疗前后观察结果差异进行配对 $t$ 检验。

## 2 结果

**2.1 治疗组和对照组尿蛋白的变化** 治疗组3、6、12 mo与治疗前相比较尿蛋白明显减少, 差异显著[(4.31 $\pm$ 2.18) g/24 h, (2.34 $\pm$ 1.57) g/24 h, (1.59 $\pm$ 0.64) g/24 h vs (6.71 $\pm$ 3.15) g/24 h,  $P<0.05$ ], 对照组治疗前尿蛋白为(6.75 $\pm$ 3.18) g/24 h, 3 mo时[(5.89 $\pm$ 3.01) g/24 h]与治疗前比较, 差异无显著性( $P>0.05$ ), 6、12 mo[(4.25 $\pm$ 2.27) g/24 h, (3.43 $\pm$ 2.12) g/24 h]与治疗前比较, 差异显著( $P<0.05$ ); 治疗组与对照组3、6、12 mo相比较, 差异显著( $P<0.05$ ).

**2.2 治疗组和对照组血白蛋白的变化** 治疗组3 mo、6 mo、12 mo与治疗前相比较白蛋白明显增加, 差异显著[(28.26 $\pm$ 2.15) g/L, (30.54 $\pm$ 2.58) g/L, (35.46 $\pm$ 2.12) g/L vs (22.13 $\pm$ 6.21) g/L,  $P<0.05$ ], 对照组治疗前白蛋白为(23.14 $\pm$ 5.18) g/L, 3 mo时[(23.65 $\pm$ 6.13) g/L]与治疗前比较, 差异无显著性( $P>0.05$ ), 6、12 mo[(27.36 $\pm$ 2.23) g/L, (31.35 $\pm$ 3.35) g/L]与治疗前比较, 差异显著( $P<0.05$ ); 治疗组与对照组3、6、12 mo相比较, 差异显著( $P<0.05$ ).

**2.3 治疗组和对照组血胆固醇和三酰甘油的变化** 治疗组3、6 mo与治疗前相比较血胆固醇、血三酰甘油下降不明显, 差异不显著[血胆固醇: (6.21 $\pm$ 2.1) mmol/L, (5.12 $\pm$ 1.5) mmol/L vs (6.75 $\pm$ 1.3) mmol/L, 血三酰甘油: (2.64 $\pm$ 0.5) mmol/L, (2.15 $\pm$ 0.4) mmol/L vs (2.72 $\pm$ 0.8) mmol/L,  $P>0.05$ ], 12 mo时下降明显, 差异显著[血胆固醇: (4.23 $\pm$ 1.3) mmol/L vs (6.75 $\pm$ 1.3) mmol/L, 血三酰甘油: (1.91 $\pm$ 0.35) mmol/L vs (2.72 $\pm$ 0.8) mmol/L,  $P<0.05$ ].

**2.4 肝功能谷丙转氨酶的变化** 治疗组肝功能3 mo时已经明显好转, 谷丙转氨酶(89.46 U/L $\pm$ 25.46 U/L)降为(30.24 U/L $\pm$ 10.57 U/L), 对照组肝功能3 mo无明显好转, 6 mo时肝功能才好转, 谷丙转氨酶(88.46 U/L $\pm$ 24.46 U/L)降为(36.54 U/L $\pm$ 12.57 U/L).

**2.5 治疗组和对照组HBV DNA的变化** 80例患者治疗前HBV DNA滴度均超过 $1.0\times 10^5$  copies/L, 治疗3 mo时20例降为 $1.0\times 10^3$  copies/L, 6 mo时56例降为 $1.0\times 10^3$  copies/L, 12 mo时60例降为 $1.0\times 10^3$  copies/L. 两组3、6、12 mo HBV DNA降

## ■ 研发前沿

乙型肝炎病毒相关性肾炎临床上尚无统一有效的治疗方案, 目前着重强调抗病毒和免疫抑制剂治疗。

## ■ 相关报道

以往研究显示拉米夫定单独或联合糖皮质激素或/和其他免疫抑制剂治疗, 均取得一定疗效, 但缓解率相对较低, 尤其对肝功能不正常的患者。

### ■创新盘点

糖皮质激素抑制了免疫反应但同时又减弱了对病毒复制的抑制,出现了肝炎再燃、HBV复制再度活化和极少见的肝脏失代偿,本研究采用复方甘草酸苷替代糖皮质激素疗效显著,缓解率高达90%以上,尤其是肝功能不正常患者,此方案为最佳。

### ■应用要点

本文通过对拉米夫定联合复方甘草酸苷治疗乙肝相关性肾炎的研究,尤其是肝功能不正常或肝硬化患者,此方案为最佳,临床医生可借鉴。

低相一致。

**2.6 疗效评价** 治疗组40例患者中治疗3 mo时完全缓解6例(15%), 6 mo时完全缓解20例(50%), 12 mo时完全缓解30例(75%), 总有效率(96.25%); 对照组40例患者中治疗3 mo完全缓解2例(5%), 治疗6 mo时完全缓解12例(30%), 12 mo时完全缓解18例(45%), 总有效率为(68.23%), 两者总有效率相比差异显著( $P<0.05$ )。

**2.7 不良反应** 治疗组有2例患者出现一过性高血压, 对照组无任何不良反应。

## 3 讨论

HBV除了侵犯肝脏外, 还可对其他组织器官造成损伤<sup>[1]</sup>, HBV对肾脏的损伤, 不仅与病毒复制有关, 更主要的是与免疫应答有关<sup>[2]</sup>; HBV-GN是HBV感染引起的免疫复合物性肾炎或由病毒直接侵犯人体所引起的肾炎, 主要由细胞毒CD8<sup>+</sup>CTL细胞介导的免疫复合物损伤<sup>[3]</sup>; 所以治疗上着重强调抗病毒和免疫抑制治疗。

免疫抑制治疗经典药物是糖皮质激素, 但对于HBV复制引起的免疫性肾损伤, 激素抑制了免疫反应但同时又减弱了对病毒复制的抑制, 出现了肝炎再燃、HBV复制再度活化和极少见的肝脏失代偿<sup>[4]</sup>; 我国学者报道, 使用激素和/或免疫抑制剂治疗HBV-GN取得一定疗效, 但完全缓解率低(28%-44.4%)<sup>[5,6]</sup>, 本研究采用复方甘草酸苷替代糖皮质激素疗效显著, 肝功能谷丙转氨酶在3 mo内正常, 尿蛋白明显减少, 血白蛋白明显升高在6 mo时基本正常; 而无明显不良反应。

复方甘草酸苷是由甘草酸苷、盐酸半胱氨酸和甘氨酸组成的复方制剂。现代药理学研究显示甘草酸苷抑制磷脂酶A2的活性, 阻止花生四烯酸在初始阶段的代谢水平, 使得前列腺素等炎性介质无法产生, 调节T细胞活性, 诱导 $\alpha$ -干扰素, 调节NK细胞活性, 抑制乙型肝炎表面抗原分泌, 防止脂质过氧化物刺激胶原基因转录, 抑制纤维化产生及发展而具有保护肝细胞、抗炎、抗病毒、免疫调节、抗肝纤维化等作用; 我国学者李勇等<sup>[7]</sup>研究结果表明: 复方甘草酸苷不仅有保肝作用而且有较好抗病毒及抗肝纤维化作用。复方甘草酸苷化学结构上与肾上腺皮质激素相似对肝脏类固醇代谢 $\Delta 4-5$ -还原酶具有强亲和力抑制可的松和醛固酮在体内的灭活, 减缓类固醇的代谢速度, 发挥类固醇样作用, 且对下丘脑-肾上腺轴无明显影响, 故可作为

糖皮质激素替代药物或糖皮质激素减量或撤退过程中的替代治疗药<sup>[8]</sup>。体外研究发现, 甘草酸苷可显著抑制抗原提呈细胞对T细胞的过度激活作用, 抑制有肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )介导的细胞免疫作用, 从而调节免疫反应。李芳等<sup>[9]</sup>研究结果表明: 复方甘草酸苷注射液治疗原发性干燥综合征疗效显著, 不良反应少。

抗病毒治疗, Fabrizi等<sup>[10]</sup>研究认为: HBV-GN发病机制的根本原因主要HBV感染, 且肾炎症状的好转主要取决于HBV的清除, Zhang等<sup>[11]</sup>研究认为: 抗病毒治疗, 能减少尿蛋白, 且尿蛋白的清除率明显与HBeAg的清除呈正相关; 目前认可的药物主要有三种:  $\alpha$ -干扰素、拉米夫定、阿德福韦。拉米夫定是近年出现的抗病毒药, 属核苷类药物, 作用靶点是HBV的前基因组RNA指导的DNA聚合酶, 通过与dNTP竞争结合于中的DNA, 使病毒DNA合成链终止, 从而抑制HBV DNA的逆转录和复制, 降低血清HBV DNA水平, 改善肝组织学病变, 是当前推荐治疗慢性乙型肝炎安全有效的药物, 并已获得较明显的临床效果<sup>[12,13]</sup>。Tang等<sup>[14]</sup>研究显示: 使用拉米夫定治疗HBV-GN可以有效地使HBV DNA转阴, 蛋白尿缓解, 其12 mo的完全缓解率高达60%, 耐受性较好而且服用方便。血清谷丙转氨酶正常且血清HBV DNA测不出,  $\alpha$ -干扰素治疗无效, 失代偿肝病患者和拟行移植的患者不能使用,  $\alpha$ -干扰素对HBV-GN可能有益, 尤其对儿童及非流行区成人患者, 但对流行区成人患者则几乎无效<sup>[15]</sup>。Fabrizi等<sup>[16]</sup>研究表明: 应用拉米夫定后, 病毒血症清除率在67%和100%之间, 谷丙转氨酶正常率在50%和100%, 但其作用短暂, 停药后易于复发, 故必须长期用药, 6 mo后可能出现耐药, 应定期监测, 及时加用阿德福韦酯等; Li等研究证实阿德福韦酯治疗HBV-GN是有效和安全的<sup>[17]</sup>, 在本研究中, 76例患者中均表现出良好的控制病毒复制作用, 表现为HBV DNA定量明显下降, 表现出良好的抑制病毒复制作用, 这与国外报道一致。

总之, 该方案对于HBV-GN合并肝功能损害的患者有一定的疗效, 不良反应少, 临床可以借鉴, 但样本小, 应进一步大样本, 随机双盲对照实验和长期随访加以验证。

## 4 参考文献

- 1 Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection.

- Minerva Gastroenterol Dietol 2006; 52: 53-66
- 2 Lin CY, Lin CC, Chang GJ, King CC. Defect of cell-mediated immune response against hepatitis B virus: an indication for pathogenesis of hepatitis-B-virus-associated membranous nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 176-185
- 3 王湘, 赵英仁, 徐长福. 穿孔素在乙肝相关性肾炎的表达及意义. *第四军医大学学报* 2007; 28: 18-20
- 4 冉静, 冯萍. 糖皮质激素及免疫抑制剂致慢性乙肝复发和加重的7例临床分析. *华西医学* 2009; 24: 419-421
- 5 汤力, 陈香美, 赵威, 崔岩. 霉酚酸酯治疗乙肝病毒相关性肾炎的临床研究. *北京医学* 2005; 27: 166-169
- 6 张志勇, 周春华, 李明旭, 余永武, 杨君, 雷霞. 来氟米特联合激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床观察. *第二军医大学学报* 2006; 27: 1152-1153
- 7 李勇, 吴洪文, 唐小鹤. 复方甘草酸苷治疗乙型肝炎的作用研究. *中国现代药物应用* 2008; 2: 52-53
- 8 宋方闻, 白永敏, 陈云祥, 曹阳, 唐小平, 李学俊, 钟惟德. 美能( $\beta$ -甘草酸复方制剂)的分子构型及临床疗效. *中国药房* 2003; 14: 304
- 9 李芳, 姚建华, 张凤肖, 孙丽君, 陶杰梅, 宁晓然. 复方甘草酸苷注射液治疗原发性干燥综合征的临床观察. *中国药房* 2007; 18: 858-859
- 10 Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: antiviral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 781-788
- 11 Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, Wang FY. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 770-777
- 12 赖祥红, 朱有鸿. 拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎长期临床疗效观察. *临床合理用药* 2009; 19: 56-57
- 13 Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-1713
- 14 Tang S, Lai FM, Lui YH, Tang CS, Kung NN, Ho YW, Chan KW, Leung JC, Lai KN. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750-1758
- 15 Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, Lai FM. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-1463
- 16 Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S, Villa M, Rusconi E, Messa PG. Lamivudine in the treatment of HBV-related liver disease after renal transplantation: an update. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 211-221
- 17 Li DF, Jin ZJ, Chen YS, Qiao LM, Zhou J. [Adefovir dipivoxil treatment of hepatic cirrhosis complicated with hepatitis B virus associated glomerulonephritis] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 349-351

#### ■同行评价

本文立题有依据, 设计合理, 结果可信, 讨论简洁集中, 对乙型肝炎病毒感染引起的免疫复合物性肾炎的治疗有参考意义。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)