

HBV相关性肾炎的抗病毒治疗

熊清芳, 杨永峰

■背景资料

1989年在北京召开的乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会上, 正式将其命名为乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(HBV-GN), 简称乙型肝炎肾炎, 常见临床表现与原发性肾小球肾炎相似, 以蛋白尿为主症, 甚至可出现肾病综合征表现。后期可出现肾功能减退, 最终进展到尿毒症期。其病理类型多样化表现, 最常见的是膜性肾小球肾炎, 其次是膜增殖性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性系膜增生或局灶节段硬化性肾小球肾炎及IgA肾病等。

熊清芳, 杨永峰, 南京市第二医院肝病科 江苏省南京市 210003

杨永峰, 医学博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 本综述由熊清芳完成, 杨永峰审核。

通讯作者: 杨永峰, 医学博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 210003, 江苏省南京市鼓楼区钟阜路1-1号, 南京市第二医院肝病科。yyf1972@tom.com

电话: 025-83626433

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-20

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

Antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis

Qing-Fang Xiong, Yong-Feng Yang

Qing-Fang Xiong, Yong-Feng Yang, Department of Hepatology, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Yong-Feng Yang, Department of Hepatology, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. yyf1972@tom.com
Received: 2011-01-17 Revised: 2011-05-20
Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-05-28

Abstract

Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis (HBV-GN) is a common clinical condition. Up to now, the optimal therapy is undefined although several approaches have been made. This paper reviews the efficacy and safety of antiviral therapy (including interferon and lamivudine) in the treatment of HBV-GN. Interferon- α is efficacious in remission of proteinuria, clearance of HBeAg and delay of renal function deterioration. Remission of proteinuria is often accompanied by clearance of HBV replication markers. Corticosteroid treatment could not improve renal outcome in patients with HBV-GN.

Key Words: Hepatitis B virus; Glomerulonephritis; Antiviral therapy

Xiong QF, Yang YF. Antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1620-1623

摘要

乙型肝炎病毒相关性肾炎(hepatitis B virus

associated glomerulonephritis, HBV-GN)是HBV感染的表现之一。已有多种药物被用于治疗HBV-GN, 但迄今为止尚无最佳的治疗方案。抗病毒(包括干扰素和核苷类似物)治疗HBV-GN能有效抑制HBV复制、缓解蛋白尿, 且HBeAg的清除与蛋白尿的缓解密切相关, 并能在一定程度上延缓肾功能恶化的发生, 大多数患者耐受性好, 而糖皮质激素治疗HBV-GN, 其预后无明显改善。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肾炎; 抗病毒治疗

熊清芳, 杨永峰. HBV相关性肾炎的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19(15): 1620-1623

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1620.asp>

0 引言

1971年Combes等首次发现膜性肾病伴有HBV抗原阳性患者, 并在其肾活检切片上发现了HBsAg, 此后乙型肝炎相关性肾病得到了众多学者的关注。1989年在北京召开的乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会上, 正式将其命名为乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN), 简称乙型肝炎肾炎, 常见临床表现与原发性肾小球肾炎相似, 以蛋白尿为主症, 甚至可出现肾病综合征表现。后期可出现肾功能减退, 最终进展到尿毒症期。其病理类型多样化表现, 最常见的是膜性肾小球肾炎, 其次是膜增殖性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性系膜增生或局灶节段硬化性肾小球肾炎及IgA肾病等。并先后采用了多种的治疗方法, 如类固醇激素、干扰素、拉米夫定、阿糖腺苷、中西医结合治疗等, 现治疗以抗病毒为主, 随着对HBV-GN的深入研究, 如何更好地抗病毒治疗及减少肾脏损害为目前研究之重点。本文对HBV-GN的抗病毒治疗进行综述。

1 我国HBV-GN治疗方案的演变和进展

1988年的HBV-GN治疗指南主张按照原发性的膜性肾病和膜增殖性肾炎治疗, 即用糖皮质激素

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

素治疗HBV-GN, 但疗效一直有争议, 有报道认为糖皮质激素能缓解患者蛋白尿^[1,2], 对肾脏免疫损伤有一定作用; 但有报道与此正相反, 糖皮质激素不仅对肾病无效, 且有增加HBV复制的风险, 糖皮质激素突然撤出还能加重肝损伤^[3,4]. 因此, 这些研究不支持使用皮质类固醇治疗HBV相关性肾病. 同时临床研究发现, 不论是HBV的自然清除, 还是经抗病毒治疗后的有效应答, 都可使继发性肾病随之好转, 说明HBV-GN治疗的关键是清除HBV; 故在2000年版的诊疗方案中开始推荐干扰素(interferon, IFN)和阿糖腺苷等药物抗病毒治疗, 并提出“不宜应用免疫抑制剂”^[5], 此后大量证据表明抗病毒治疗对HBV-GN有效, 甚至对无肝功能损害, 和/或肝活检也正常的HBV-GN患者也有效^[6,7]. 因此在2008年的新指南^[8]中明确提出抗病毒治疗是HBV-GN主要的治疗方法, 也是其他治疗方法的基础, 对糖皮质激素治疗则采取更为灵活的方法, 指出在必要时使用(特别是膜增生性肾炎)又无活动性肝炎等禁忌情况下, 可以酌情谨慎使用, 忌单独使用.

2 HBV-GN的抗病毒治疗

抗乙型肝炎病毒其主要药物有IFN和核苷类药物. IFN包括聚乙二醇IFN和普通IFN; 主要的核苷类药物有拉米夫定(Lamivudine)、阿德福韦酯(Adefovir)、替比夫定、恩替卡韦(Entecavir). 2008年的指南推荐了IFN和拉米夫定, 具体的药物选择应根据患者的病情和意愿来决定.

2.1 IFN IFN与细胞膜受体结合, 改变细胞内有关酶的活力, 刺激抗病毒蛋白的生成, 从而抑制病毒mRNA信息的传递, 进一步抑制病毒繁殖, 并能激活巨噬细胞和单核细胞, 增加T抑制细胞、NK细胞活性, 增强免疫识别以清除被感染细胞. 有学者推测乙型肝炎患者是否发生肾脏损伤与患者内源性IFN- α 的浓度有关^[9], 对乙型肝炎相关性肾病, 使用IFN以提高并达到一定的IFN水平对防止病毒的肾损伤或损伤进展有一定作用. 王朝晖等^[10]对9例HBV相关肾炎患者予以IFN- α 治疗, 治疗有效者蛋白尿减少, 体内病毒复制下降, 由此证实病毒复制在HBV相关肾炎中的作用. 国内另外1项随机对照研究IFN- α 治疗HBV-GN患儿, 治疗组3 mo内蛋白尿消失并伴血清HBeAg阴转, 对照组50%仍有重度蛋白尿; 但停止IFN- α 治疗后可出现HBV DNA的阳转及蛋白尿的复发^[11]. 也有回顾性研究报道6 wk的IFN治疗对15例HBV-GN患者中8例的蛋白尿减轻有效,

且在停止IFN- α 治疗后仍保持一段时间缓解^[12].

IFN治疗效果与剂量、治疗时间有关, 还与性别、HBV DNA水平、ALT高低有一定关系. 女性、HBV DNA $<2 \times 10^{11}$ copies/L以及ALT高水平者常可取得较好疗效^[13]. 从各地研究来看, IFN剂量也因人而异. 同样用IFN- α 2b, Lai等^[1]采用3 MU每周肌注3次共3 mo, 1/5完全缓解, 但有报道对4例成人HBV-MPGN使用3 MU皮下注射, 每周3次持续6 mo, 蛋白尿均仍持续^[14]. Sithebe等^[15]增大剂量为10 MU/m²每周肌注3次共4 mo, 10/24完全缓解; Zhang等^[11]采用大剂量IFN- α 5 MU(体质量 <20 kg)或8 MU(体质量 ≥ 20 kg)长疗程(12 mo), 治疗组20例全部完全缓解, 且16例血清e抗原阴转. 2008年的新指南基本上在Chung等^[14]和Sithebe等^[15]观察基础上, 参考感染病学会观点^[16,17], 推荐治疗HBV-GN的IFN剂量为每次3-6 MU/m²(≤ 10 MU/m²), 每周肌注3次, HBeAg阳性者使用4-6 mo, 阴性者需治疗12 mo, 疗程至少3 mo, 长疗程(12 mo)效果更好. 该剂量明显高于2000年版HBV-GN诊疗方案中推荐剂量(1-3 MU/m²). 静止性HBsAg携带状态(HBsAg阳性, 血清ALT正常且血清HBV DNA测不出或低于正常低值)IFN- α 治疗无效, HBV复制期为IFN- α 的最佳适应证, 同时, 失代偿肝病者不适用, 拟行移植的患者也不应使用^[18].

普通IFN需长期注射, 依从性差, 聚乙二醇化IFN改变了普通IFN的药代动力学, 明显提高了IFN的生物学活性^[19], 每周注射1次, 延长了注射间隔, 同时使血药浓度更加稳定, 有报道聚乙二醇 α -2aIFN(Peg IFN- α -2a)治疗的应答率为常规IFN治疗的2倍, 依从性要明显好于普通IFN, 近2年才开始陆续用于儿童HCV相关性肾炎^[20], 但尚未见用于HBV-GN, 新指南也未作推荐.

2.2 拉米夫定 拉米夫定是核苷类抗病毒药, 作用于乙型肝炎病毒的DNA多聚酶, 从而抑制DNA合成和病毒复制, 有很好的抗病毒作用. 香港学者Tang等^[21]观察10例接受拉米夫定治疗的乙型肝炎病毒阳性并经肾活检证实的膜性肾病患者, 临床上同时有谷丙转氨酶升高和乙型肝炎病毒血症, 另有12例未经拉米夫定治疗的乙型肝炎相关性膜性肾病患者作为对照, 研究发现, 拉米夫定治疗组患者尿蛋白明显减少, 血清白蛋白增加, 谷丙转氨酶水平正常, 治疗1年内HBV DNA转阴, 4例患者在治疗6 mo时完全缓解, 6例患者在治疗12 mo时完全缓解; 未治疗组1例患者在随访6 mo时完全缓解, 3例患者在随访12

■研发前沿

HBV-GN治疗药物包括抗病毒药物、免疫抑制剂和免疫调节剂, 但关于HBV-GN的最佳治疗方案迄今尚无定论.

■应用要点

目前普遍认为,免疫抑制治疗对HBV-GN的预后无明显改善且有增加病毒复制的风险,而单纯的抗病毒治疗疗效尚可,HBV-GN的治疗应以抗病毒为主,以期在最短的时间内最大限度地抑制病毒复制。

mo时完全缓解,治疗组和未治疗组3年的肾存活率分别为100%和58%;两组患者的血压均控制达标,拉米夫定治疗耐受良好,无药物不良反应发生,随访过程中无肝硬化和肿瘤发生。研究者据此得出结论,在未进行抗病毒治疗以前,乙型肝炎相关性膜性肾病是导致终末期肾功能衰竭的重要原因,拉米夫定治疗不仅可减轻肝脏损害,而且可改善合并膜性肾病患者的远期预后。Khedmat等^[22]对10篇(共包含119例患者)研究进行Meta分析,结果显示所有使用拉米夫定的患者都有蛋白尿的缓解,其中72.7%完全缓解,并且在缓解后1年内没有复发,认为得出拉米夫定能有效地阻止乙型肝炎病毒相关性肾炎的进展。但由于拉米夫定耐药突变的比例较高,在长期治疗过程中应注意这一问题^[23]。

对不愿意注射治疗的儿童HBV-GN,新指南推荐采用拉米夫定口服治疗。该药物是目前唯一被FDA批准用于儿童的抗病毒核苷类药物,口服方便,依从性好,但停药易复发并能诱导病毒变异^[21,24]。其他核苷类药物如阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定缺乏相关临床资料,且儿童患者安全性尚不清楚,新指南未作推荐。

2.3 恩替卡韦 恩替卡韦是一种口服的抗病毒药物,为环氧羟碳脱氧鸟苷,2005年由FDA批准用于慢性HBV感染的治疗。该药的适应证同拉米夫定,但疗效优于拉米夫定,耐药发生率约1%,3年耐药发生率约1%。对于拉米夫定诱导的耐药变异株有效,但剂量要加倍。一般推荐剂量核苷类初治患者为0.5 mg/d,对拉米夫定耐药者1 mg/d。恩替卡韦治疗乙型肝炎相关肾的报道较少,Ike等^[25]报道1例有3年高血压史且肾活检诊断为HBV相关性膜性肾病的57岁女性患者,口服恩替卡韦4 mo内出现HBeAg血清学转换和HBV DNA转阴,随后蛋白尿完全缓解。病毒转阴后继续口服恩替卡韦1年,但停药3 mo后出现复发。

2.4 阿德福韦酯 阿德福韦酯通过抑制HBV DNA聚合酶,阻止DNA链的延长,抑制病毒的复制,对野生型HBV和拉米夫定耐药突变HBV都有抑制作用^[26]。目前尚未有对阿德福韦酯治疗HBV-GN的报道。但由于其潜在的肾毒性,用于HBV-GN的治疗应慎重。

2.5 替比夫定 替比夫定抑制HBV复制的活力较拉米夫定强,但两者有交叉耐药,1年后基因型耐药发生率为2.7%-4.4%,成人剂量为600 mg/d。目前尚未有用于HBV-GN的报道。

3 目前主要存在的问题

HBV-GN治疗的难点在于:(1)对于抗病毒疗效差、耐药等难治性患者,缺少特效治疗,对于肝硬化的患者,以肾病综合征为主的大量的尿蛋白丢失,加重了低蛋白血症,是促使腹水形成及腹腔感染,从而使病情加重的主要原因;(2)缺乏长期随访和重要的临床结局(如10年、20年肾存活率)报道;缺少大样本、多中心,多治疗方案的对比研究结果;(3)对于儿童病例,缺乏抗病毒治疗对生长发育的影响的研究;(4)需进一步观察对不同肾脏病理类型的HBV-GN的短期和长期疗效。

4 结论

HBV-GN治疗药物包括抗病毒药物(IFN及核苷类似物)、免疫抑制剂(糖皮质激素、吗替麦考酚酯和来氟米特)和免疫调节剂(阿糖腺苷联合胸腺刺激素),但关于HBV-GN的最佳治疗方案迄今尚无定论。目前普遍认为,免疫抑制治疗对HBV-GN的预后无明显改善且有增加病毒复制的风险,而单纯的抗病毒治疗疗效尚可,HBV-GN的治疗应以抗病毒为主,以期在最短的时间内最大限度地抑制病毒复制。对于抗病毒治疗无效、且无病毒复制指征、临床表现为肾病综合征或大量蛋白尿的患者,可考虑在严密监控病毒学指标的前提下短期试用免疫抑制剂治疗。遗憾的是,这些结论的提出仅以小样本临床研究或病例报道为依据,其可行性尚需通过大样本、多中心,多治疗方案的对比研究,使目前的治疗手段进一步提高。

5 参考文献

- 1 Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron* 1990; 54: 12-17
- 2 Furuse A, Hattori S, Terashima T, Karashima S, Matsuda I. Circulating immune complex in glomerulonephropathy associated with hepatitis B virus infection. *Nephron* 1982; 31: 212-218
- 3 Cadrobbi P, Bortolotti F, Zacchello G, Rinaldi R, Armigliato M, Realdi G. Hepatitis B virus replication in acute glomerulonephritis with chronic active hepatitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 583-585
- 4 Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, Waggoner JG, Jones EA, Seeff LB. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 104: 12-17
- 5 Jefferson JA, Couser WG. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and sec-

- ondary causes. *Semin Nephrol* 2003; 23: 400-405
- 6 Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med* 1987; 63: 323-333
 - 7 Hsu HC, Lin GH, Chang MH, Chen CH. Association of hepatitis B surface (HBs) antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan. *Clin Nephrol* 1983; 20: 121-129
 - 8 周建华. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)解读(五): 乙型肝炎病毒相关性肾炎诊断和治疗. *中华儿科杂志* 2010; 48: 596-598
 - 9 张艳宁, 冯江敏, 王力宁. 乙型肝炎病毒相关性肾炎患者血清干扰素 α 检测的临床意义. *中国医科大学学报* 2002; 31: 205
 - 10 王朝晖, 陈楠, 任红, 张文, 陈晓农, 陆志檬. α -干扰素治疗成人乙型肝炎病毒相关肾炎的疗效观察. *中国实用内科杂志* 2006; 26: 121-123
 - 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 Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, Park Y, Fried MW, Di Bisceglie AM. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995; 109: 540-546
 - 13 Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 361-369
 - 14 Chung DR, Yang WS, Kim SB, Yu E, Chung YH, Lee Y, Park JS. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *Am J Nephrol* 1997; 17: 112-117
 - 15 Sithebe NP, Kramvis A, Kew MC, Bhimma R, Coovadia HM, Naidoo P. Hepatitis B and C virus co-infection in black children with membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 689-694
 - 16 Shi Y, Wu YH, Shu ZY, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 462-472
 - 17 Huang ZL, Zhao ZX, Deng H, Zhang YF, Lu CR, Gao ZL. [A pilot study of peginterferon alfa-2a combined with short-term lamivudine therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 419-422
 - 18 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中华内科杂志* 2011; 50: 168-179
 - 19 Sugiyama T, Yamada T, Kimpara Y, Fujita N, Goto K, Koyama N. Effects of pegylated interferon alpha-2a on hepatitis-C-virus-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 199-202
 - 20 Pawłowska M, Halota W. [The adherence in the treatment of chronic hepatitis C]. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 469-472
 - 21 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
 - 22 Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B virus-associated nephropathy: an International Data Analysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 101-105
 - 23 Ng YY, Yang WC, Lee ST. Long-term lamivudine therapy in hepatitis B-associated membranous nephropathy? *Kidney Int* 2006; 69: 776
 - 24 Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Takahashi H, Suzuki M, Kondo S, Kimura K, Koike J, Itoh F. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol* 2006; 65: 53-56
 - 25 Ikee R, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H, Hidaka S, Ohtake T, Kobayashi S. Hepatitis B virus-related membranous nephropathy treated with entecavir. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 266
 - 26 Herreros de Tejada Echanojáuregui A, Moreno Planas JM, Rubio González E, Portero Azorin F, López Monclús J, Revilla Negro J, Lucena de la Poza JL, Sánchez Turrión V, Barrios Peinado C, Cuervas-Mons Martínez V. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc* 2005; 37: 1507-1508

■同行评价

本文选题准确, 论述全面, 具有较好的参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

●消息●

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.