

乙型肝炎病毒相关性肾炎的中西医结合治疗进展

陈山源¹ 王丽萍²

(1 福建中医学院 福州 350108; 2 南京军区福州总医院 福州 350025)

关键词: 肾炎; 乙型肝炎病毒; 中西医结合疗法; 综述

中图分类号: R 692.3

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2008)05-0092-03

自 1971 年 Combes^[1]等首次报道 1 例 53 岁的膜性肾病患者的肾穿刺标本中发现肾小球基底膜上有 HBV 抗原成分沉积后,HBV 感染与肾小球肾炎的关系引起了各国学者的普遍关注。1989 年 10 月在北京召开的乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会上,正式将本病命名为“乙型肝炎病毒相关性肾炎 (Hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN)^[2]”,简称乙肝肾炎。HBV-GN 的具体发病机制尚不明确,治疗上亦无统一方案,现就其中西医治疗进展综述如下:

1 西医治疗

1.1 抗病毒药物

1.1.1 α-干扰素(α-IFN) 干扰素是治疗乙型肝炎最常用的药物,其作用机制在于诱导抗病毒蛋白而抑制 HBV 复制。王朝晖等^[3]用 α-IFN 治疗 9 例 HBV-GN 患者,8 例患者蛋白尿减少,其中 3 例蛋白尿消失,4 例肾病综合征(NS)缓解,8 例患者血清 HBV-DNA 下降伴蛋白尿好转,6 例乙肝表面抗原(HBeAg)阳性者 3 例转阴。韩咏梅^[4]等对 32 例 HBV-GN 患者应用 α-IFN (500 万 U/d,肌肉注射;半月后改为隔日肌肉注

射)进行治疗,疗程 6 个月。他们认为 α-IFN 可作为 HBV-GN 的常规治疗药物,但治疗过程中应注意副作用的发生并及时作出相应处理。

1.1.2 拉米夫定(3TC) 3TC 是一种胞嘧啶核苷类抗病毒药物,作用于乙肝病毒的 DNA 多聚酶,从而抑制 DNA 合成和病毒复制。陈建等^[5]在国内首次报道以 3TC 为主治疗 HBV-GN 3 例,患者在服用强的松、雷公藤、金水宝等药物的基础上,加用 3TC(100mg/d),治疗 2~4 周后尿蛋白转阴。初步提示 3TC 具有降低尿蛋白等作用,且价格适中,有很好的应用前景。Tang 等^[6]用 3TC 治疗 10 例乙型肝炎病毒相关性膜性肾病(HBV-MN)患者,在治疗 1 年时,HBV-DNA 均转阴,伴随尿蛋白减少,转氨酶恢复正常,血白蛋白水平升高,治疗过程中无明显不良反应。

1.1.3 恩替卡韦 恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类抗病毒药,能迅速控制病毒复制,从根本上减轻或消除肾脏的病理损害。在一项临床对照实验研究中,恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦治疗 HBV 患者 48 周时,在 HBeAg 阳性患者中

-plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out of hospital cardiacarrest [J].Resuscitation ,2001,50 (1):71-76

[3]Fatovich DM,Dobb GJ,Clugston RA,et al. A pilot randomized trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial)[J].Resuscitation , 2004,61:309-313

[4]Geppet A,zorn G,Dellekarth G,et al.Plasminogen activator inhibitor type-1 and outcome after successful cardiopulmonary resuscitation [J].Crit care Med,2001,29 (9):1 670-1 677

[5]Christophe Adrie,Mehran Monchi,Ivan Laurent,et al.Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following crdiac arrest:Implication of the Protein C Anticoag-ulant Aathway [J]. Journal of the American College of Cardiology,2005,46(1):21-28

[6]Fisher M, Bottiger BW, Popov - Cenic S,et al.Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no - reflow after resuscitation from cardiac arrest : an experim- ental study in the cat [J].Intensive Care Medicine ,1996 ,22 (11) :1 214-1 223

[7]Spohr F,Bottiger BW.Safety of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation[J].Drug Saf,2003,26(6):367-379

[8]Kurkciyan I,Meron G, Sterz F, et al.Major bleeding complications of Cardiopulmonary resuscitation:impact of thrombolytic treatment [J]. Journal of Internal Medicine,2003,253(2):128-135

[9]ECC Committee,Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association.2005 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency [J].Cardiovascular care ,2005,112(24):58-66

[10]Kleiner DM, Ferguson KL,King K,et al.Empiric tenecteplase use in cardiac arrest refractory to standard advanced cardiac life support interventions [J].Circulation,2003,108(Suppl IV):318-319

[11]Arntz HR, Wenzel V,Disssmann R,et al.Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction [J].Resuscitation,2008,76(2): 180-184

[12]Lederer W, Schlimp CJ, Niederklapfer T,et al.Altered electrical activity of fibrillation process following thrombolytic therapy in out-of-hospital cardiac arrest patients with sustained ventricular fibrillation [J].surviva Med Hypotheses,2006,67(2):333-351

[13]Kuisma M, Alapaa A.Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemi- ology and outcome [J]. Eur Heart,1997,18:1 122- 1 128

[14]Ruiz-Bailen M,Aguayo de Hoyos E, Serrano- Corcoles MC,et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resusci- tation in fulminant pulmonary embolism [J].Resuscitation, 2001,51(1):91-101

[15]Janata K,Holzer M, Kurkciyan I,et al.Major bleeding complications in cardiopulmon- ary resuscitation : the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism [J]. Resuscitation,2003,57:49-55

[16]Ruiz - Bailen M, Aguayode Hoyos E , Serrano-Corcoles MC,et al. Efficacy of throm- bolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation [J].Intensive Care Med,2001,27:1 050-1 057

[17]Aliyev F,Habeb M, Babalik E,et al.Thrombolysis with streptokinase during cardio- pulmonary resuscitation : a single center experience and review of the literature [J].Thromb- Thrombolysis,2005,20: 159-163

[18]Li X,Fu QL,Jing XL,et al.A metaanalysis of cardiopulmonary resuscitation with and without the administration of thrombolytic agents [J].Resuscitation,2006,70(1):31-36

[19]Spohr F,Bottiger BW.Thrombolysis in cardiopulmonary resusc- itation[J].Hamostaseologie,2007,27(5):356-359

(收稿日期: 2008-05-09)

HBV-DNA 转阴率分别为 69%、28%和 21%;HBeAg 阴性者分别为 91%、48%和 51%^[7]。岳凤娥^[8]等应用恩替卡韦治疗 HBV-GN 2 例,1 个月后 HBV-DNA 降至监测水平以下,蛋白尿、血尿消失,效果满意。

1.2 糖皮质激素 Lai^[9]等于 80 年代末提出,糖皮质激素疗程给药能在临床上抑制炎症反应,使尿蛋白减少,甚至消失。但该类药物可延缓宿主对 HBV 的清除能力,使其复制增强,有可能加重肝细胞损伤,或使肝炎复发。李玉斌等^[10]使用激素治疗 8 例 HBV-GN 患者,2 例完全缓解,3 例部分缓解,2 例无效,1 例失访。认为在血清 HBV-DNA 等复制指标阴性时,为减少蛋白尿、缓解临床症状可考虑应用激素,但不宜单独使用,疗程不宜长于 8 周,剂量宜偏小,用药时应监测 HBV 复制指标及肝功能变化。

1.3 免疫抑制剂

1.3.1 来氟米特(LEF) LEF 是一种嘧啶合成抑制药,对多种自身免疫性疾病有治疗作用,临床上已证实对类风湿性关节炎的治疗效果显著。邓声莉^[11]等用泼尼松、LEF 和贺普丁三药联合治疗 14 例 HBV-GN 患者,3 个月后蛋白尿开始明显下降,血白蛋白逐渐上升,血脂和 BUN、Scr 有所下降,HBV-DNA 滴度亦明显下降,肾脏病变也逐渐改善。刘云^[12]等应用 LEF 加强的松[LEF 前 3d 50mg/d,以后改为 20mg/d 维持;强的松 0.4mg/(kg·d),8 周后减量,每 2 周减 2.5mg,减至维持量 10mg/d]治疗临床表现为 NS 的 HBV-GN,6 个月后血白蛋白升高,其中 6 例尿蛋白完全转阴,14 例尿蛋白明显减少,4 例改善不明显,有效率 83.3%。

1.3.2 霉酚酸酯(MMF) MMF 是一种新型、高效的免疫抑制剂,口服后在体内迅速分解成霉酚酸(MPA),通过非竞争性、可逆性强有力地抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH),阻断鸟嘌呤核苷酸的从头合成途径,从而抑制 DNA 的合成。汤力等^[13]研究发现,MMF 联合低剂量糖皮质激素用于治疗 HBV-GN 在总有效率及减少蛋白尿、降低血脂等方面均优于单纯应用皮质激素疗法,且耐受性好,未见明显毒副作用。周光宇^[14]等单独应用 MMF 治疗表现为 NS 的 HBV-GN 患者 20 例,3 个月后尿蛋白开始明显下降,血白蛋白显著上升,血脂和 Scr 亦逐渐下降。

1.4 胸腺肽 胸腺肽具有诱导 T 淋巴细胞分化成熟、增强细胞免疫功能的作用。刘静鸣^[15]等用胸腺肽联合肝炎灵治疗 HBV-GN 患者 27 例,治疗 3 个月后所有患者的症状、体征均有好转,复查 HBeAg 阴转率为 44.4%,HBV-DNA 阴转率 40.7%,尿常规复常天数为(28±6)d。提示胸腺肽合用肝炎灵对 HBV-GN 作用明显,值得进一步观察应用。李庆彦^[16]等应用甘利欣 10~40mL/d 静滴,4~8 周后改为口服甘利欣胶囊 50~150mg,3 次/d;胸腺肽 5~20mg/d 肌肉注射,治疗 HBV-GN 54 例,共 3 个月。对照组 53 例口服保肾康,静滴肝泰乐治疗。前后对比发现其 24h 尿蛋白定量、ALT、AST、 β_2 -MG 等指标均有显著性差异($P<0.05$)。

2 中医治疗

中医学虽无本病的病名记载,但根据其症状及演变规律,可将其归纳为“尿血”、“水肿”、“尿浊”、“肝郁”等范畴。张北

平^[17]等认为本病病机乃气虚为本,湿热瘀阻为标。常氏等论述了 HBV-GN 湿热证的湿热产生途径,阐明了湿热是其发生、发展和转化的重要因素^[18]。综合各家之见,本病属本虚标实、虚实夹杂之证,湿热毒邪贯穿始终。

2.1 专方治疗 姬焕珍^[19]认为本病病机为脾虚肝郁、水湿内停、瘀血阻滞,治宜益气健脾利水、疏肝理气活血。以中药五苓散加味(茯苓、茵陈、猪苓、炒白术、泽泻、泽兰、黄芪、桂枝、柴胡、丹参)治疗小儿 HBV-GN 32 例,治愈 4 例,显效 25 例,无效 3 例,总有效率 90.6%。钱海青^[20]用自拟清热活血汤治疗 HBV-GN 25 例,治疗时间最短为 4 个月,最长为 2 年,总有效率为 92.0%。

2.2 专药治疗

2.2.1 雷公藤多甙 雷公藤能抑制 IL-1、IL-2、IL-6 等的产生,诱导 T 细胞的凋亡,使异常的免疫应答过程受到抑制,改善肾小球毛细血管通透性,减少尿蛋白和尿红细胞的作用。余毅^[21]等以雷公藤多甙[1mg/(kg·d),连用 3 个月,缓慢减量,疗程 1 年]为主治疗 HBV-MN 20 例,临床表现为 NS 者加用强的松 0.5~0.8mg/(kg·d)治疗 8 周,5 例有 HBV 复制指标者加用 α -IFN 治疗。结果大部分患者浮肿消失,蛋白尿、血尿明显减少,其中尿蛋白转阴 10 例,平均治愈时间 29d。6 例随访 1~3 年,除 1 例外,5 例无复发。林丹华等^[22]以一清胶囊联合雷公藤多甙治疗 HBV-GN 32 例,配合维生素、钙剂、冬虫夏草制剂等对症支持治疗,观察 2 个月。23 例有蛋白尿的患者治疗后总有效率为 91.30%,27 例有血尿的患者治疗后总有效率为 92.58%,表明一清胶囊联合雷公藤多甙片治疗 HBV-GN 疗效显著。

2.2.2 氧化苦参碱 氧化苦参碱又名苦参素,是从苦豆草的种子苦豆子或苦参的根中提取的一种生物成分,能有效地降低人体内的 HBV-DNA 的浓度,从而阻止 HBV 对肾脏的直接和间接损害。陈建红^[23]等应用氧化苦参碱(60mg/d,静滴;6 周后改为口服,连续 24 周)治疗 HBV-GN 32 例,治疗后 HBV-DNA 水平下降,尿蛋白转阴, β_2 -MG 和 24h 尿蛋白定量复常,复发率较少,几乎无副作用。表明氧化苦参碱不但对肝脏及肾脏的恢复有较好的疗效,且可以通过抗病毒调节免疫来减少该病的复发。

3 中西医结合治疗

门九章等^[24]用 α -IFN 300×10⁴U/(m²·d),7d 后改为 1 周 3 次,总疗程不少于 6 个月,配合中药茵陈五苓散加减治疗 8 例 HBV-GN 患者,结果均完全缓解,随访 1 年无复发。林丽^[25]等予 3TC 加用中药肝肾饮治疗临床表现为 NS 的 HBV-GN,治疗 12 个月,随访 6 个月。结果显示患者 24h 尿蛋白定量减少,血白蛋白增加,肾功能有所恢复,提示 3TC 结合中药肝肾饮治疗 HBV-GN 安全有效。

综上所述,尽管对 HBV-GN 已研究了 30 多年,但由于其病因仍未明确,病程迁延,中西医在本病的治疗上尚无统一的意见,疗效亦不尽如人意。抗病毒治疗仍是本病治疗的关键;小剂量激素联合免疫抑制剂、抗病毒药物治疗 HBV-GN 有较好前景;中医根据病变的标本缓急施治选药,加上日常饮食调养,能取到一定的治疗效果并能控制病情的

发展。因此,运用中西医结合方法治疗 HBV-GN 有明显的优势,有待于进一步多中心、大样本、随机对照试验研究,在临床上不断探索,以求总结出更有效的治疗方法。

参考文献

[1]Combes B, Shorey J, Barrera A, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane[J]. Lancet, 1971, 2(7718): 234-237
[2]中华内科杂志编委会.乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会纪要[J].中华内科杂志,1990,29(9): 519
[3]王朝晖,陈楠,任红,等.α-干扰素治疗成人乙型肝炎病毒相关性肾炎的疗效观察[J].中国实用内科杂志, 2006, 26 (2): 121-123
[4]韩咏梅,杨令国,刘新枝.乙肝病毒相关性肾炎 32 例治疗分析[J].临床军医杂志,2005, 33(2): 177-178
[5]陈建,张明炜,彭卫华.拉米夫定为治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎三例[J].中华肾脏病杂志,2001,17(2): 88
[6]Tang S, Lai FM, Liu YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy[J]. Kideney Int, 2005, 68(4): 1 750-1 758
[7]Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1 011-1 020
[8]岳凤娥,程华.恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 2 例[J].肝脏,2007,12(1): 78
[9]Lai KN, Lai FM, Chan KW, et al. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus - associated glomerulonephritis [J]. Q J Med, 1987, 63(240): 323-333
[10]李玉斌,叶朝阳,栗金艳,等.乙肝病毒相关性肾炎 62 例的诊断与治疗分析[J].中国中西医结合肾病杂志, 2002,3(8): 463-465
[11]邓声莉,杨敬华.来氟米特、泼尼松和贺普丁联合治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床研究[J].中国医学工程,2006,14(5): 494-496
[12]刘云,朱铁锤,郭明好.来氟米特治疗表现为肾病综合征的乙型肝

炎病毒相关性肾炎 24 例分析[J].中国误诊学杂志,2007,7(3): 600
[13]汤力,陈香美,赵威,等.霉酚酸酯治疗乙肝病毒相关性肾炎的临床研究[J].北京医学,2005,27(3): 166-169
[14]周光宇,苏雪松,李德天,等.霉酚酸酯治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床观察[J].中国实用内科杂志,2007,27(14): 1 130-1 132
[15]刘静鸣,周建芳.肝炎灵合用胸腺肽治疗乙肝病毒相关性肾炎 27 例[J].儿科药科学杂志,2002,8(2): 26-27
[16]李庆彦,杨福兰,刘凤华.甘利欣联合胸腺肽治疗 HBV 相关肾炎 54 例分析[J].临床肝胆病杂志,2007,23(1): 51-52
[17]张北平,杨霓芝.肝肾宝冲剂治疗乙肝病毒相关性肾炎 20 例[J].现代中西医结合杂志,2000,9(23): 2 356-2 357
[18]常克,吕斌,钟柏松,等.乙肝病毒相关性肾炎湿热证的病机传变及证治探讨[J].新中医,2001,33(6): 5-7
[19]姬焕珍.加味五苓散治疗小儿乙型肝炎相关性肾炎 32 例[J].陕西中医,2002,23(11): 993-994
[20]钱海青.清热活血汤治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 25 例[J].浙江中医杂志,2002,37(8): 330
[21]余毅,陈建,谢福安.以雷公藤多甙为主治疗乙型肝炎病毒相关膜性肾炎 20 例临床观察[J].中华肾脏病杂志,1997,13(3): 133
[22]林丹华,陈洪,徐海山,等.一清胶囊联合雷公藤多甙治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 32 例临床观察[J].中药药理与临床,2005,21(6): 83-84
[23]陈建红,闫振武,王珍丽,等.氧化苦参碱治疗乙肝病毒相关性肾炎疗效分析[J].中华临床新医学,2007,7(6): 493-494
[24]门九章,李东良.干扰素与中药治疗乙肝病毒相关性肾炎[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2(8): 488
[25]林丽,杨树升,邹新蓉.拉米夫定联合中药肝肾饮治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的研究 [J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(6): 337-339

(收稿日期: 2008-03-27)



本刊年度理事单位

(排名不分先后)

副理事长单位

江西省儿童医院	党委书记:谢建祥
江西省妇幼保健院	党委书记:罗华国
江西省樟树市中医院	院 长:孙国如
江西省凤凰医院	董 事 长:查正映

常务理事单位

江西省南丰县卫生局	局 长:曾金贵
江西省进贤县中医院	院 长:樊国根
江西省大余县人民医院	院 长:廖 敏
江西省万年县中医院	院 长:汪金贵
江西省九江市中医医院	院 长:周泽甫
江西省宜春市中医院	院 长:吴华国
江西省修水县妇幼保健院	院 长:何明生

理事单位

江西省新建县中医院	院 长:熊周勇
江西省丰城市中医院	院 长:胡国龙

理事单位

江西省分宜县中医院	院长:黄根庚
江西省于都县中医院	院长:曾渊华
江西省新余市妇幼保健院	院长:徐子华
江西省乐平市中医院	院长:周满翔
江西省新余市中医院	院长:邹卫兵
江西省瑞金市中医院	院长:陈家祥
江西省婺源县人民医院	院长:江希照
江西省莲花县人民医院	院长:贺秋瑞
江西省九江瑞昌市桂林街办卫生院	院长:何玉权
江西省九江市彭泽县太平中心卫生院	院长:王增生
江西省南昌县南新乡卫生院	院长:李国文
江西省信丰县小江中心卫生院	院长:赖佑林
江西省宜春市袁州区彬江中心卫生院	院长:易传中
江西省奉新县干洲中心卫生院	院长:李烈金
江西省宜丰县花桥卫生院	院长:周炮庆