

## 替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床研究

贺晓雯<sup>1</sup>, 马刚<sup>2</sup>

1. 西电集团医院 肾脏内科, 陕西 西安 710077

2. 西安市唐都医院 传染科, 陕西 西安 710038

**摘要:** **目的** 探讨替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 (HBV-GN) 的临床疗效。**方法** 2011 年 10 月—2013 年 6 月西电集团医院收治的 HBV-GN 患者 64 例, 随机分为治疗组 (32 例) 和对照组 (32 例)。两组患者均给与相应的对症治疗, 对照组口服拉米夫定片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对症治疗基础上口服替比夫定片, 1 片/次, 1 次/d。所有患者均连续治疗 12 个月。治疗后, 对两组的临床疗效进行评价, 同时对其肝肾指标进行检测。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为 90.63%、68.75%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 6 个月、治疗后两组患者丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶 (AST)、总胆红素 (STB)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、尿蛋白/肌酐比 (Up/cr) 均较治疗前显著降低, 肾小球滤过率 (GFR)、血清白蛋白 (Alb) 均较治疗前显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组各指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。替比夫定对各种 HBV-GN 均有较好的临床疗效, 总有效率均在 75% 以上, 其中对于局灶阶段性肾小球硬化症和硬化性肾小球肾炎的治疗效果最好, 总有效率高达 100%。**结论** 替比夫定治疗 HBV-GN 有较好的临床疗效, 可改善疾病相关指标, 值得推广应用。

**关键词:** 替比夫定片; 拉米夫定片; 乙肝相关性肾炎; 疗效

**中图分类号:** R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)10 - 1134 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.014

## Clinical study on telbivudine in treatment of hepatitis B virus associated glomendonephritis

HE Xiao-wen<sup>1</sup>, MA Gang<sup>2</sup>

1. Department of Nephrology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

2. Department of Infection, Xi'an Tangdu Hospital, Xi'an 710038, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of telbivudine in the treatment of hepatitis B virus associated glomendonephritis (HBV-GN). **Methods** Sixty four patients with HBV-GN in Xi'an XD Group Hospital from October, 2011 to June, 2013 were randomly divided into control (32 cases) and treatment (32 cases) groups, and all the patients were given corresponding symptomatic treatment. Patients in the control group were *po* administered with Lamivudine Tablets, 1 piece/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Telbivudine Tablets on the basis of symptomatic treatment, 1 piece/time, once daily. After the treatment, the treatment efficacy was evaluated, while the indexes of liver and kidney were tested. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 90.63% and 68.75%, respectively, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). The treatment for 6 months, after the treatment, ALT, AST, STB, BUN, Scr, and Up/cr in the two groups were significantly reduced, while GFR and Alb were elevated, and there was significant difference compared with those before the treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). And these observational indexes in the treatment group were improved better than those in the control group, and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). Telbivudine had better clinical curative effect in the treatment of all kinds of HBV-GN, and total effective rate was over 75%. Telbivudine had the best treatment effect for focal periodic glomerular sclerosis and sclerosing glomerulonephritis, and the total effective rate was up to 100%. **Conclusion** Telbivudine has a good clinical effect in the treatment of HBV-GN and could improve disease-related indicators, which is worthy of clinical application.

**Key words:** Telbivudine Tablets; Lamivudine Tablets; hepatitis B virus associated glomendonephritis; curative effect

收稿日期: 2014-06-10

作者简介: 贺晓雯, 工作于西电集团医院肾脏内科。

乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN), 是一种特殊类型的肾小球肾炎, 是由乙型肝炎病毒 (HBV) 直接或间接诱发所引起<sup>[1]</sup>。我国是乙型肝炎的高发地区, 有资料表明, HBV-GN 约占乙型肝炎患者的 10%, 占肾小球肾炎患者的 25%。HBV-GN 是乙型肝炎病毒感染后引起的一种肝外器官病变, 主要是由于 HBV 抗原-抗体复合物在肾脏沉积, 或 HBV 直接感染肾脏细胞, 从而造成肾脏损伤<sup>[2]</sup>。现阶段临床对于 HBV-GN 治疗主要是抗病毒、激素或联用免疫抑制剂治疗, 其中抗病毒治疗至关重要。替比夫定是一种新型核苷类抗病毒药物, 西电集团医院采用替比夫定治疗 HBV-GN, 取得了较好的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2011 年 10 月—2013 年 6 月西电集团医院收治的 HBV-GN 患者 64 例, 其中男 41 例, 女 23 例, 年龄 19~61 岁, 平均年龄 (37.3±10.1) 岁。所有患者均符合 HBV-GN 诊断标准<sup>[3]</sup>, 治疗前均行 HBV-M、HBV DNA、肝肾功能、尿常规等检查, 并经血清免疫学和肾组织活检共同确诊。排除肝、肾两种器官疾病同时存在患者、自身免疫系统疾病如系统性红斑狼疮等引起的肾脏病变患者。同时所有患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 药物

替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产, 规格 600 mg/片, 产品批号 X0137; 拉米夫定片由苏州葛兰素史克制药有限公司生产, 规格 100 mg/片, 产品批号 11080051。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组, 其中治疗组 32 例, 男 20 例, 女 12 例; 平均年龄 (38.2±10.7) 岁; 平均病程 (7.8±3.9) 年。对照组 32 例, 男 21 例, 女 11 例; 平均年龄 (36.6±9.8) 岁; 平均病程 (8.1±4.1) 年。根据穿刺活检结果, 治疗组膜性肾病 16 例, 膜增生性肾小球肾炎 9 例, 系膜增生性肾小球肾炎 4 例, 局灶节段性肾小球硬化症 2 例, 硬化性肾小球肾炎 1 例; 对照组膜性肾病 15 例, 膜增生性肾小球肾炎 8 例, 系膜增生性肾小球肾炎 5 例, 局灶节段性肾小球硬化症 3 例, 硬化性肾小球肾炎 1 例。两组患者在性别、平均年龄、病程、病理分型等方面差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予对症支持治疗, 如降低血压、消除水肿、控制感染等。治疗组在对症治疗基础上口服替比夫定片, 1 片/次, 1 次/d。对照组口服拉米夫定片, 1 片/次, 1 次/d。所有患者均连续治疗 12 个月。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[4]</sup>

完全缓解: 患者临床症状、体征消失, 肝肾功能恢复正常, 尿蛋白/肌酐比 (Up/cr) <0.2, 尿常规检查尿蛋白、红细胞消失, 乙肝病毒表面抗原 (HBsAg) 和 HBV DNA 阴性; 基本缓解: 临床症状、体征基本消失, 肝肾功能正常, Up/cr 较治疗前减少 50%, 尿常规检查红细胞、白细胞减少, HBV DNA 阴性; 好转: 临床症状、体征有好转, 肝肾功能改善, Up/cr 减少, 尿常规检查各项指标好转, 乙肝病毒指标 HBV DNA 定量较治疗前降低至少达 2 个数量级; 无效: 未达到上述标准。

总有效率=(完全缓解+基本缓解+好转)/总例数

### 1.5 观察指标

分别于治疗前、治疗 6 个月、治疗后监测患者 Up/cr、血清白蛋白 (Alb)、总胆红素 (STB)、丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶 (AST)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率 (GFR) 的变化情况。

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、头晕、腹泻、恶心等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 治疗前后及两组比较均采用配对资料 *t* 检验; 计数资料比较选择  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组完全缓解 3 例, 基本缓解 17 例, 好转 9 例, 总有效率 90.63%; 对照组完全缓解 1 例, 基本缓解 11 例, 好转 10 例, 总有效率 68.75%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗 6 个月、治疗后两组患者 ALT、AST、STB、BUN、Scr、Up/cr 均较治疗前显著降低, GFR、Alb 均较治疗前显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且治疗组各指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),

见表 2。

### 2.3 治疗组各病理类型的疗效

替比夫定对各种 HBV-GN 均有较好的临床疗效，总有效率均在 75%以上，其中对于局灶阶段性

肾小球硬化症和硬化性肾小球肾炎的治疗效果最好，总有效率达 100%，对于膜性肾病和膜增生性肾小球肾炎的总有效率也较高，但完全缓解例数却较低，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	基本缓解/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
治疗	32	3	17	9	3	90.63*
对照	32	1	11	10	10	68.75

与对照组比较: \*P<0.05

\*P<0.05 vs control group

表 2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n=32$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=32$ )

组别	观察时间	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	STB/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	GFR/(mL·min <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Alb/(g·L <sup>-1</sup> )	Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	Up/cr
治疗	治疗前	84.3±11.8	79.4±10.3	27.9±7.2	21.3±10.1	11.7±3.2	21.9±6.8	174.5±25.3	0.52±0.08
	治疗 6 个月	62.5±7.4* <sup>▲</sup>	54.7±6.8* <sup>▲</sup>	19.8±5.3* <sup>▲</sup>	75.2±11.5* <sup>▲</sup>	8.6±2.2* <sup>▲</sup>	31.7±6.1* <sup>▲</sup>	111.7±15.3* <sup>▲</sup>	0.23±0.03* <sup>▲</sup>
	治疗后	31.8±4.7* <sup>▲</sup>	30.1±3.9* <sup>▲</sup>	13.6±3.2* <sup>▲</sup>	110.4±13.3* <sup>▲</sup>	6.6±1.5* <sup>▲</sup>	36.4±5.1* <sup>▲</sup>	72.2±12.9* <sup>▲</sup>	0.12±0.02* <sup>▲</sup>
对照	治疗前	85.4±12.1	81.2±12.3	27.7±7.1	23.1±10.3	12.2±3.5	23.1±7.2	175.9±25.8	0.54±0.07
	治疗 6 个月	71.4±9.3*	73.1±9.3*	21.6±4.1*	41.5±11.1*	10.2±2.9*	24.7±5.1*	134.9±23.1*	0.39±0.05*
	治疗后	47.8±11.3*	45.9±10.8*	19.8±4.5*	92.3±12.6*	9.7±2.1*	25.7±5.3*	98.5±21.1*	0.26±0.03*

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup>P<0.05

\*P<0.05 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P<0.05 vs control group in the same time of treatment

表 3 治疗组各病理类型的疗效

Table 3 Clinical efficacies of various pathological types in treatment group

病理类型	n/例	完全缓解/例	基本缓解/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
膜性肾病	16	0	7	8	1	93.7
膜增生性肾小球肾炎	9	0	7	1	1	88.9
系膜增生性肾小球肾炎	4	1	2	0	1	75.0
局灶节段性肾小球硬化症	2	2	0	0	0	100.0
硬化性肾小球肾炎	1	0	1	0	0	100.0
合计	32	3	17	9	3	90.63

### 2.4 两组不良反应比较

治疗过程中，治疗组有 1 例头痛、1 例恶心、2 例头晕；对照组有 2 例头痛、1 例恶心、2 例头晕，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

自报道首例乙型肝炎病毒相关性膜性肾病后，HBV 与肾小球疾病的关系引起医学界的广泛关注，我国是一个肝炎大国，尤其是乙型肝炎发病率居高不下，同时 HBV-GN 的发生率也逐渐升高。近些年来，随着对 HBV-GN 的深入研究，其诊断、治疗技

术也在逐渐改善。HBV-GN 是一种乙型肝炎病毒引起的肾脏病变，目前具体发病机制并不明确，但有研究证实其发病机制主要与 HBV 抗原-抗体复合物沉积、病毒感染肾小球细胞、自生抗体或免疫细胞受损等因素有关<sup>[5]</sup>。

临床对于 HBV-GN 的治疗主要包括抑制 HBV 繁殖，修复受损的肝肾功能等，目前尚无最佳的治疗方案，临床中主要使用干扰素、核苷类抗病毒药物和免疫调节剂等进行治疗，小剂量激素也可有效促进巨噬细胞的功能，促进蛋白质合成，保护

肝细胞内的溶酶体和线粒体。HBV-GN 终末期的结局是肾功能衰竭,尤其是对于未经过正规抗病毒治疗的患者,极易导致更严重的结局发生<sup>[6]</sup>。

拉米夫定是一种抗病毒药物,作用靶点主要位于 HBV 的前基因 DNA 聚合酶,能竞争性结合复制中的 DNA,促使病毒合成终止,抑制乙肝病毒基因的逆转录和复制,降低血清中乙肝病毒 DNA 水平,对乙型肝炎和肝炎相关性肾炎的治疗具有较好的疗效<sup>[7]</sup>。替比夫定是一种合成的强效核苷类似物,能选择性地抑制 HBV 脱氧核糖核酸聚合酶的活性,尤其是在治疗乙型肝炎时,具有较好的临床疗效,能有效阻止 HBV 复制,促进 HBV DNA 转阴,同时还可促进 ALT 恢复正常<sup>[8]</sup>。这两种药物均是临床治疗乙型肝炎较常用的抗病毒药物,在治疗慢性肝病防止肝炎进展的治疗中有较为确切的疗效,两者均能减轻患者的肝脏炎症,减缓肝脏纤维化,但替比夫定在治疗乙型肝炎时的效果更显著、更持久,抑制 HBV-DNA 的效果更强。有相关研究表明,拉米夫定和替比夫定在治疗 HBV-GN 时,既能抑制肾脏免疫损伤,又能有效抑制病毒的复制,都具有较好的临床疗效和耐受性。但拉米夫定起效较慢,替比夫定效果更持久<sup>[9]</sup>。

本研究表明替比夫定治疗 HBV-GN 的总有效率可达 90.63%,显著高于对照组,同时也发现替比夫定在治疗局灶阶段性肾小球硬化症和硬化性肾小球肾炎时疗效可能更好,但还需进一步大样本研究

来证实。综上所述,替比夫定治疗 HBV-GN 有较好的临床疗效,可改善疾病相关指标,值得推广应用。

#### 参考文献

- [1] 庄永泽,龙圣海,林沁,等.对拉米夫定治疗无应答或变异的乙型肝炎病毒相关性肾炎的治疗[J].中国实用内科杂志,2011,31(5):355-357.
- [2] 王纓,张莉,赵青,等.33例伴有肾组织乙肝病毒抗原沉积的肾炎患者临床和病理分析[J].华中科技大学学报:医学版,2012,41(1):88-91.
- [3] 易著文,何小解.乙型肝炎病毒相关性肾炎的诊断和治疗[J].中国实用儿科杂志,2008(6):10-14.
- [4] 沈庆法.中医临床肾脏病学[M].上海:上海科学技术文献出版社,1997:452-453.
- [5] 杨道坤,孙屹峰,梁海军,等.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[J].世界华人消化杂志,2010,18(13):1380-1383.
- [6] 成彩联,娄探奇,郑振达,等.激素联用拉米夫定在乙型肝炎病毒携带者肾病综合征治疗中的价值[J].广东医学,2005,26(4):508-509.
- [7] Ikee R, Ishioka K, Oka M, *et al.* Hepatitis B virus related membranous nephropathy treated with entecavir [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(2): 266.
- [8] Zhang Y, Zhou J H, Yin X L, *et al.* Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(6): 770-777.
- [9] Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B virus associated nephropathy: an international data analysis [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2010, 4(2): 101-105.