

## 乙型肝炎病毒相关肾炎研究进展

汪明珊 颜学兵

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发地区,动物实验证实 HBV 具有泛嗜性可引起多种器官损伤,肾脏是除肝脏以外最常受累的器官之一,流行病学资料显示 HBV 感染与肾脏疾病有着密切的关系。在我国,乙型肝炎病毒相关肾炎(hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN)是临床常见病,也是我国继发性肾小球肾炎的主要病因之一。自 1971 年 Combes 等<sup>[1]</sup>首次报道在 1 例膜性肾病患者的肾小球基底膜免疫复合物中发现 HBV 抗原后,陆续发现 HBV 感染与多种病理类型的肾小球肾炎有关,其中以膜性肾病(membranous nephropathy, MN)最为常见<sup>[2]</sup>。1989 年北京召开的座谈会上,正式将其命名为 HBV-GN。该病好发于儿童和青壮年,临床上多表现为肾病综合征<sup>[2]</sup>。本文就近年来 HBV-GN 相关研究进展作一综述。

### 一、发病机制

流行病学、免疫学及临床等方面研究提示 HBV 的携带状态与肾脏疾病的发生、发展密切相关。但 HBV-GN 发病机制目前仍不十分清楚,可能是病毒、宿主和环境相互作用的结果。另有证据表明在发病过程中存在遗传易感性<sup>[3]</sup>,现将可能的发病机制综述如下。

1. HBV 抗原-抗体复合物沉积于肾小球:HBV 抗原-抗体复合物沉积于肾小球引起的免疫损伤是目前公认的主要发病机制之一。研究证明,HBV-GN 患者肾组织中抗原成分的分布范围与免疫球蛋白和补体的分布范围相同,提示 HBV-GN 为免疫复合物致病。主要有以下两种形式:(1)循环免疫复合物(CIC)在系膜区及内皮下的沉积:人感染 HBV 后在血液中先后形成抗-HBc、抗-HBe、抗-HBs 等,可在血液循环中形成相应的 CIC,沉积于肾小球内。HBsAg、HBcAg 分子量较大且携负电荷,其 CIC 难以穿过基底膜,故主要沉积在系膜区及内皮下。目前认为,CIC 沉积在肾组织,并通过激活补体及一系列细胞因子导致肾脏损害。(2)原位免疫复合物在上皮下的形成:已经证实 HBeAg 分子量小且带有正电荷,容易通过基底膜并与抗-HBe 结合形成原位免疫复合物在上皮下沉积。Lin 等<sup>[4]</sup>报道以 HBeAg 为主的原位免疫复合物在肾小球内沉积导致 HBV-GN 的发病,而经过治疗 HBeAg 消失,肾功能也随之好转,提示 HBeAg 在 HBV-GN 的发病过程中起到重要作用。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2010.04.020

基金项目:2008 年江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养基金

作者单位:310014 杭州市,汪明珊(浙江省人民医院感染性疾病科);颜学兵(徐州医学院附属医院感染性疾病科)

通讯作者:颜学兵,Email:yxbxuzhou@126.com

2. HBV 直接感染肾组织后原位表达抗原而致肾脏损害:HBV 为泛嗜性病毒,可直接感染肾脏细胞。目前认为,病毒感染肾组织后并不直接损伤肾脏细胞,而是通过细胞免疫介导或一系列细胞因子引起肾组织损伤。崔敏等<sup>[5]</sup>研究表明,在 HBV-GN 患者中的肾小球内皮细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞中均能检出 HBV DNA;此外,除 HBV DNA 外,肾组织中亦能检测到 HBV cccDNA,表明在肾组织中存在 HBV DNA 复制,同时研究表明 HBV DNA 的检出率与临床表现轻重有相关性。Deng 等<sup>[6]</sup>研究认为 HBV DNA 和 TGF- $\beta_1$  在 HBV-GN 发病过程中起重要作用,特别是在介导肾小管上皮细胞凋亡过程中发挥重要作用。动物实验已经证实肾小管上皮细胞可以表达 HBsAg、HBcAg,而这些抗原本身就能激发补体介导的炎症反应并进一步促使免疫复合物形成<sup>[7]</sup>。

3. HBV 感染导致的自身免疫损伤:研究证实,HBV 感染后体内可出现多种自身抗体(包括抗-DNA、抗-细胞骨架、抗-平滑肌、抗-细胞膜特异脂蛋白等),同时还发现 HBV-GN 患者常有血清 C3 下降、CIC 增多等免疫异常表现,此外 Lai 等<sup>[8]</sup>研究发现 HBV-GN 与狼疮性肾炎在病理表现上十分相似,提示两者在发病机制上相似。这种自身免疫发生的具体机制尚不清楚,可能与抗原的交叉反应以及 T 细胞、B 细胞的功能紊乱有关。

4. 机体细胞免疫缺陷:HBV 可直接侵犯 T、B 淋巴细胞,从而造成免疫功能紊乱。已有研究表明 HBV-GN 患者血清中干扰素浓度明显低于健康人,也明显低于慢性 HBV 感染者,且其浓度与 24 h 尿蛋白定量有显著相关性<sup>[9]</sup>。林瑞霞等<sup>[10]</sup>研究提示 HBV-GN 患儿存在 CD4<sup>+</sup> T 细胞功能缺陷,Th1/Th2 细胞因子失衡,导致细胞免疫损伤。由此推测,机体细胞免疫功能低下可能是 HBV-GN 的发病机制之一。

5. 其他因素:有报道遗传<sup>[3]</sup>、生物和社会学因素在 HBV-GN 发病中亦起到一定作用。但其具体机制尚未明确,需进一步证实。

## 二、临床表现及病理类型

HBV-GN 多发生于儿童和青少年,男性多于女性。肝脏疾病轻微<sup>[11]</sup>,多数表现为 HBV 携带状态,肝脏可无病变或病变轻微。临床表现主要包括肾病综合征、肾小球肾炎、无症状性蛋白尿和肉眼血尿或镜下血尿,其中以肾病综合征最为常见。

HBV-GN 病理表现多样,绝大多数儿童表现为膜性肾病(MN)<sup>[11]</sup>,在成人患者中以 MN 和膜增殖性肾小球肾炎(MPGN)发病率较高,IgA 肾病亦较常见<sup>[2]</sup>,其他尚有系膜增生性肾小球肾炎、局灶性阶段性肾小球硬化以及微小病变性肾病等类型。

## 三、HBV-GN 的诊断

目前国际上尚无统一的诊断标准,在我国常用诊断标准为 1989 年北京全国乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会上推荐使用的标准:(1)血清 HBV 抗原阳性;(2)患肾小球肾炎,并可排除狼疮肾炎等继发性肾小球疾病;(3)肾切片中找到

HBV 抗原。若肾切片中找到 HBV 抗原或 HBV DNA, 尽管血清中 HBV 抗原阴性, 仍可诊断为 HBV-GN。对于儿童患者, 符合第(1)、(2)条且肾组织活检确诊为膜性肾病时, 尽管肾组织切片未找到 HBV 抗原或 HBV DNA, 仍可作为拟诊<sup>[12]</sup>。在 HBV-GN 的诊断过程中会出现血清 HBV 表面标志物阴性, 而肾组织中 HBV 表面标志物阳性<sup>[2]</sup>, 此时应以肾组织 HBV 抗原阳性作为主要指标。

#### 四、HBV-GN 的治疗

目前对 HBV-GN 尚缺乏有效的治疗, 尽管此病有一定的自发缓解率, 特别是儿童, 50% 患者可自发缓解, 但 40% ~ 70% 患者的临床症状可持续存在, 部分甚至进展至慢性肾衰竭<sup>[11]</sup>, 因此进行合理有效的治疗是非常重要的。

##### (一) 激素治疗

由于 HBV-GN 临床主要表现为肾病综合征, 应用激素虽可使蛋白尿暂时消失, 但近年来研究发现, 激素治疗能延缓宿主对 HBV 的清除, 并能诱发 HBV 复制更加活跃, 引起肝功能损害的危险, 因此争议较大。在肾病病情需要且 HBV 复制指标为阴性时, 小剂量应用激素可改善肾功能, 但必须密切监视 HBV 复制指标及肝脏病变。多数主张在应用激素的同时应用抗病毒药物。

##### (二) 抗病毒治疗

干扰素(interferon, IFN)和拉米夫定(lamivudine, LAM)已被应用于临床治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者。临床试验中, 抗病毒治疗(IFN 或 LAM)证明能有效清除 HBV 抗原和消除蛋白尿<sup>[13]</sup>, 但目前 HBV-GN 的抗病毒治疗仅有小规模临床试验文献报道, 其有效性和安全性仍需进一步证实。

1. IFN: IFN 已经广泛应用于 CHB 和慢性丙型肝炎(CHC)的治疗, 并取得很好的疗效。张艳宁等<sup>[9]</sup>研究发现 HBV-GN 患者的血清 IFN 浓度明显低于健康组, 也低于无肾脏病变的 CHB 患者, 提示低浓度的 IFN 与 HBV-GN 发病之间有密切关系, 也为应用 IFN 治疗 HBV-GN 提供了理论依据。但 IFN 治疗 HBV-GN 的具体机制尚未清楚, 可能与其抑制 HBV 复制, 从而减少 HBeAg 及各种免疫复合物在肾小球的沉积所造成的免疫损伤, 对 HBV-GN 患者尤其是病理类型为 MN 者有很好的疗效。Lin 等<sup>[14]</sup>在随机对照试验中, 应用 IFN  $\alpha$ -2b 5 MIU 皮下注射治疗 20 例儿童患者, 其病理类型均为 MN, 对照组仅给予支持治疗, 治疗 3 个月后, 治疗组所有患者蛋白尿消失, 40% 患者 HBeAg、HBsAg 低于检测下限, 而对照组仅 10% 患者蛋白尿消失。治疗 1 年后, 治疗组未再出现蛋白尿, HBsAg 持续低于检测下限的比率达到 55% (11/20), 而 HBeAg 持续低于检测下限的比率达到 80% (6/20)。对照组仅有 2 例蛋白尿获完全缓解, HBV 标志物未出现变化。在 Bhimma 等<sup>[15]</sup>的随机对照试验中, 应用 IFN  $\alpha$ -2b 10 MIU, 每周 3 次皮下注射, 持续 16 周, 治疗 24 例黑人儿童患者(临床表现均为肾病综合征), 其中 19 例为 MN, 1 例为膜增殖性肾小球肾炎(MPGN), 5 例患者未能坚持完成治疗。在治疗结束随访 40 周后, 52.6% (10/19) 患者 HBeAg 低于检测下限, 蛋白尿消失, HBV DNA 含量下降。其中 90% (9/10) HBeAg 持续低于检测下限, 并保持稳定的肾功能, 10% 患



儿肾功能有所改善。治疗组9例未清除HBeAg的患者尿蛋白持续阳性,并有2例肾功能恶化。对照组中仅5%出现HBeAg自发低于检测下限,而蛋白尿均未缓解。治疗组在治疗过程中转氨酶一过性升高但很快恢复正常,未出现严重的不良反应,表现出了很好的耐受性。在Conjeevaram等<sup>[16]</sup>的长期队列研究中,应用IFN  $\alpha$ -2b 5 MIU 1次/d皮下注射,治疗15例HBV-GN成人患者,持续16周,平均随访43.2周后发现,有8例出现持久的血清学反应:HBeAg和HBV DNA消失,其中有7例表现为蛋白尿持续缓解,有5例(33.3%)出现HBsAg低于检测下限。这8例患者病理类型均表现为MN。另外7例对IFN无反应者表现为持续的活动性肾病,其中有4例病理类型为MPGN。

IFN对HBV-GN的疗效与病理类型有很大关系,对膜性肾病的疗效最好,对蛋白尿的持续清除率超过了50%,其次是膜性增生性肾小球肾炎、局灶阶段性肾小球硬化等病理类型亦有较好的疗效。此外,IFN除具有直接抗HBV作用外,还具有免疫调节作用,因此大剂量、长疗程应用IFN是治疗成功的关键。

2. LAM:LAM已经广泛应用于CHB患者的治疗,并取得较好疗效。LAM良好的抑制病毒复制功能对HBV-GN患者亦取得良好效果。

Kanaan等<sup>[17]</sup>应用LAM治疗一例表现为肾病综合征的成年HBV-GN患者,肾脏病理类型为膜性肾病(MN),每日口服100 mg,治疗10周后,血清中HBV DNA低于检测下限,继续服用8周后HBeAg、HBsAg出现血清学转换,开始出现抗-HBe、抗-HBs,蛋白尿随之消失。Wen等<sup>[18]</sup>报道了1例伴有肝硬化的HBV-GN患者,其肾脏病理类型为MPGN,经过3个月口服LAM治疗后蛋白尿消失,肾功能改善,肝功能也随之改善。Tang等<sup>[19]</sup>在一组随机对照试验中,系统研究了LAM对HBV-GN成人患者的治疗效果,选取10例临床表现为肾病综合征且病理类型均为膜性肾病的患者,以12例未服用过LAM的类似HBV-GN患者作为历史对照。治疗前治疗组患者的HBV DNA均为阳性,尿蛋白大于3 g/24 h,ALT大于1.5倍正常值,其中7例患者HBeAg阳性。给予LAM 100 mg口服,每日一次,治疗6个月后,患者尿蛋白明显减少,2例患者ALT恢复正常。治疗1年后,6例患者尿蛋白完全缓解(<0.3 g/24 h),ALT恢复正常。8例患者血清HBV DNA低于检测下限。随访3年后,有5例患者HBeAg低于检测下限,1例患者在应用两年LAM后,停药6个月出现ALT反弹和明显的蛋白尿。对照组仅给对症支持治疗,蛋白尿持续存在,在随访过程中分别有1例(6个月)、3例(12个月)患者蛋白尿获得自发缓解。随访3年后,有5例患者进展为终末期肾脏病,其他患者经常出现蛋白尿和ALT反复波动。另有Sakalliglu等<sup>[20]</sup>报道一例应用LAM成功治疗病理类型为局灶性阶段性肾小球硬化(FSGS)的HBV-GN患者,服用10个月后,随着HBeAg血清学转换,肝功能恢复正常,蛋白尿也明显减少,取得较好的疗效。

3. 其他抗病毒治疗:除IFN、LAM外,其提示抗病毒药如阿糖腺苷、泛昔洛韦、利巴韦林等对HBV-GN也有一定疗效,且无明显不良反应。

据目前国内外抗病毒治疗的临床资料, Fabrizi 等<sup>[13]</sup>对 1980 年至 2005 年 HBV-GN 抗病毒治疗资料中选取 6 组临床试验进行分析, 其中 5 组应用 IFN 治疗, 1 组应用 LAM 治疗, 以出现病毒学应答(血清中 HBeAg 消失)和临床应答[蛋白尿消失( $<0.3 \text{ g/d}$ )]为观察终点。经过统计学分析, 通过抗病毒治疗, 超过 60% 患者蛋白尿获得缓解且所有应用 IFN 治疗的患者蛋白尿持续缓解率亦达到了 50%, 并且未发现严重不良反应, 那些未坚持长期抗病毒治疗的患者大部分因为经济原因而非出现了严重不良反应。说明抗病毒治疗的有效性和安全性是值得肯定的。同时在 IFN 治疗组, 通过抗病毒治疗, 蛋白尿的持续缓解和 HBeAg 低于检测下限有着明显的相关性, 进一步证实了 HBV 抗原特别是 HBeAg 在 HBV-GN 发病过程的作用。目前尚无有关 IFN 及 LAM 治疗 HBV-GN 对照研究的报道, 亦未见到两者联合应用治疗 HBV-GN 的报道, 尚无法比较 IFN 和 LAM 在治疗 HBV-GN 中哪个更加有效和安全。

### (三)其他治疗

由于 HBV-GN 在临床上主要表现为肾病综合征, 除蛋白尿外, 患者一般还存在浮肿和高血压, 适当的对症和支持治疗是必需的, 如对浮肿明显者给予利尿剂, 高血压明显者可用 ACEI 类降压药控制血压。国内有报道应用中西医结合治疗 HBV-GN 也取得一定疗效。此外, 均衡的营养和定期医疗随访也很重要。

### 五、预后

HBV-GN 为一种自限性疾病, 大多数患者预后较好, 约 50% 患者能自愈, 已很少见到发展至终末期的肾病, 特别是随着抗病毒药物广泛应用于 HBV-GN, 为从病因上治疗该病提供了可能。近年来随着乙肝疫苗的广泛接种, 人群中 HBV 感染率下降, HBV-GN 患者将会较前大为减少。

### 六、展望

HBV 抗原及 HBV DNA、cccDNA 在 HBV-GN 发病过程中的具体机制尚需进一步研究, 特别是在肾组织中检出和证实 HBV cccDNA 的存在对研究 HBV-GN 的发病机制有更为重要的意义。在治疗方面各种抗病毒药物特别是 IFN 和 LAM 的联合治疗有望成为治疗 HBV-GN 的新方法, 其他核苷(酸)类似物如阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定等目前用于治疗 HBV-GN 的经验较少, 根据其在治疗 CHB 上的有效经验, 亦有可能应用于治疗 HBV-GN 并取得较好疗效。

## 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. *Lancet*, 1971, 2(7718):234-237.
- 2 贾丽纺, 刘文虎. 成人乙型肝炎病毒相关性肾炎 53 例临床病理特点. *山西医科大学学报*, 2006, 37(8):829-832.
- 3 Park MH, Song EY, Ahn C, et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. *Tissue Antigens*, 2003, 62(6):505-511.
- 4 Lin CY. Hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: clinical features, immunological profiles and outcome. *Nephron*, 1990, 55(1):37-44.

- 5 崔敏, 刘志红, 朱丽晶, 等. 乙型肝炎病毒感染肾炎患者肾组织病毒抗原和复制中间体的检测及其意义. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(4): 301-310.
- 6 Deng CL, Song XW, Liang HJ. Chronic hepatitis B serum promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. World J Gastroenterol, 2006, 12(11): 1752-1756.
- 7 Ren J, Wang L, Chen Z, et al. Gene expression profile of transgenic mouse kidney reveals pathogenesis of hepatitis B virus associated nephropathy. J Med Virol, 2006, 78(5): 551-560.
- 8 Lai FM, To KF, Wang AY, et al. Hepatitis B virus-related nephropathy and lupus nephritis: morphologic similarities of two clinical entities. Mod Pathol, 2000, 13(2): 166-172.
- 9 张艳宁, 冯红敏, 王力宁, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的发生发展与患者血清干扰素量的研究. 中华微生物和免疫学杂志, 2002, 22(1): 75.
- 10 林瑞霞, 杨青, 陈敏广. 乙型肝炎病毒相关性肾炎患儿血清辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 细胞因子水平及其临床意义. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(17): 1148-1149.
- 11 Dang XQ, Yi ZW, He XJ, et al. Liver lesions in children with hepatitis B virus associated glomerulonephritis. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2006, 8(4): 275-278.
- 12 方利君, 吕红. 表现为肾病综合征的乙型肝炎病毒相关性肾炎临床特点和诊断标准商榷. 临床儿科杂志, 2000, 18(1): 11-12.
- 13 Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(5): 781-788.
- 14 Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. Kidney Int, 1995, 47(1): 225-230.
- 15 Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children. Pediatr Nephrol, 2002, 17(6): 393-399.
- 16 Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. Gastroenterology, 1995, 109(2): 540-546.
- 17 Kanaan N, Horsmans Y, Goffin E. Lamivudine for nephrotic syndrome related to hepatitis B virus (HBV) infection. Clin Nephrol, 2006, 65(3): 208-210.
- 18 Wen YK, Chen ML. Remission of hepatitis B virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in a cirrhotic patient after lamivudine therapy. Clin Nephrol, 2006, 65(3): 211-215.
- 19 Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. Kidney Int, 2005, 68(4): 1750-1758.
- 20 Sakalliglu O, Gok F, Kalman S, et al. Hepatitis B complicated focal segmental glomerulosclerosis. J nephrol, 2005, 18(4): 433-435.

(收稿日期: 2009-12-26)

(本文编辑: 孙荣华)

汪明珊, 颜学兵. 乙型肝炎病毒相关肾炎研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(4): 470-475.