

# 乙型肝炎病毒相关性肾炎药物治疗的Meta分析

詹欣宇, 肖琳, 银皓, 张泽高, 鲁晓攀, 张跃新 (新疆医科大学第一附属医院 感染科, 乌鲁木齐 830054)

**摘要:** 目的 Meta分析药物治疗对乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-GN)的有效性。方法 计算机检索Cochrane图书馆、MEDLINE、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库等中外生物医学数据库,收集有关HBV-GN药物治疗的临床试验,检索日期自1980年1月至2012年7月。按Cochrane系统评价方法,评价所纳入研究的文献质量,提取有效数据后采RevMan 5.0和STATA 10.0软件进行Meta分析。结果 共纳入9项研究,共计331例患者,抗病毒治疗的疗效分析共纳入6项研究,其中3项用干扰素进行治疗,2项用拉米夫定进行治疗,1项用恩替卡韦进行治疗,共纳入患者236例(抗病毒治疗组122例、对照组114例)。Meta分析结果显示,抗病毒治疗组蛋白尿的缓解率[RR = 1.37, 95%CI (1.16, 1.60),  $P = 0.0001$ ]和HBeAg清除率[RR = 3.28, 95%CI (2.18, 4.94),  $P < 0.00001$ ]均明显高于对照组,且蛋白尿的缓解与HBeAg清除呈明显的正相关(Kappa = 0.352,  $P = 0.003$ );对儿童亚组进行分析显示:血清HBeAg清除率与对照组比较差异有统计学意义[RR = 9.86, 95%CI (3.42, 28.41),  $P = 0.03$ ]。糖皮质激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗的疗效分析共纳入3项研究,进行Meta分析显示,激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗组蛋白尿的缓解率[RR = 2.34, 95%CI (1.31, 4.16),  $P = 0.04$ ]和HBeAg清除率[RR = 0.98, 95%CI (0.30-3.25),  $P = 0.97$ ]与对照组比较差异均无统计学意义。结论 本研究显示抗病毒(干扰素和拉米夫定)治疗HBV-GN能有效缓解蛋白尿,提高HBeAg清除率,且尿蛋白的缓解与HBeAg的清除呈明显的正相关,并在一定程度上延缓肾功能恶化。激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗在HBV-GN中的作用不显著。

**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 肾炎; 治疗学; Meta分析

## A meta-analysis on the efficacy of drug therapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis

ZHAN Xin-yu, XIAO Lin, YIN Hao, ZHANG Ze-gao, LU Xiao-bo, ZHANG Yue-xin (Department of Infectious Diseases, The First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, China)

**Abstract: Objectives** To assess the efficacy of drug therapy on hepatitis B virus associated glomerulonephritis (HBV-GN) by a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Methods** Electronic databases including Pubmed, Cochrane library, EMBASE, MEDLINE, CBM, CNKI and VIP were searched for prospective controlled trials which assessed the efficacy of drug therapy on HBV-GN in adult or pediatric patients from Jan. 1980 to July. 2012. Study selection and meta-analysis were conducted according to the Cochrane handbook for systematic reviews. Data were extracted from these trials by three reviewers independently and analyzed by Revman 5.0 and stata 10.0 software. **Results** Nine trials with a total of 331 patients were included; among them, six trials were specified as the anti-viral therapy group, three studies were about interferon, two about lamivudine and one about entecavir. It was found by the meta-analysis that, compared with the controls, anti-viral therapy could significantly elevate the remission rate of proteinuria (RR = 1.37, 95%CI 1.16-1.60,  $P = 0.0001$ ) and the clearance rate of HBeAg (RR = 3.28, 95%CI 2.18-4.94,  $P < 0.00001$ ). Furthermore, Kappa analysis showed positive correlation between proteinuria remission and HBeAg clearance after anti-viral therapy (Kappa = 0.352,  $P = 0.003$ ). Another three trials were specified as the combined therapy (antivirals and immunosuppressants) group. Meta-analysis showed there was no significant

difference between the combined treatment group and the controls in the remission rate of proteinuria ( $RR = 2.34$ ,  $95\%CI$  1.31, 4.16,  $P = 0.04$ ) and the clearance rate of HBeAg ( $RR = 0.98$ ,  $95\%CI$  0.30-3.25,  $P = 0.97$ ).

**Conclusions** This study showed the antiviral therapy (including interferon, lamivudine, entecavir) in HBV-GN is effective on remission of proteinuria and HBeAg clearance, the combined treatment could not conduct such effort in this study. For further research on combined treatment, more trials should be performed in the clinical.

**Key words:** Hepatitis B virus; Nephritis; Therapeutics; Meta-analysis

Combes等<sup>[1]</sup>首次报道了HBV感染引起的膜性肾病, 此后称之为乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, HBV-GN)。HBV-GN是最常见的继发性肾小球肾炎之一, 虽在儿童中有一定的自发缓解倾向, 但在成人中仍有约30%的患者逐渐进展为终末期肾病, 近10%的患者将终生依赖血液透析维持生命, 严重危及患者的生命及生存质量<sup>[2]</sup>, 因此, 选择有效的治疗策略是临床医师关注的热点问题。本研究通过检索有关HBV-GN药物治疗的中、英文文献, 对抗HBV和抗病毒联合激素或免疫抑制剂治疗HBV-GN的疗效进行Meta分析, 以期对HBV-GN治疗提供一定的循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献的纳入与排除标准

#### 1.1.1 文献的纳入标准

(1)研究内容: 必须是HBV-GN治疗的临床试验。

(2)研究对象: ①HBV-GN的诊断依据为血清HBV标志物阳性, 且在肾组织中找到HBV抗原, 除外其他原因引起的继发性肾小球肾炎; ②以病毒学反应和尿蛋白反应为疗效终点; ③纳入与否不受临床研究结果影响; ④可获得全文的文献; ⑤已发表的中、英文关于HBV-GN药物治疗的文献以及未发表的会议论文、学位论文等。具备上述指标的任何一个研究均可纳入。

1.1.2 文献的排除标准 ①重复发表的文献; ②合并其他病毒感染(如丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、EB病毒等)或狼疮性肾炎; ③涉及肾移植或者其他器官移植; ④中药治疗的文献; ⑤未设置恰当对照的文献。符合以上条件之一均被排除。

1.2 疗效判断指标 主要判定指标为临床应答, 即为尿蛋白缓解。完全缓解指抗病毒治疗结束后或者末次随访时尿蛋白消失; 部分缓解指抗病毒治疗结束

后或者末次随访尿蛋白较前减轻但未达到完全缓解水平。次要疗效判定指标为病毒学应答, 指血清HBeAg消失。

1.3 文献检索 查阅1980年1月至2012年7月发表的关于HBV-GN的药物治疗的文献。具体检索的方法: 计算机检索数据库包括Cochrane图书馆、Pubmed、EMBASE、Highwire、MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)。另外, 根据已纳入文献中的参考文献进行文献追溯。同时采用Google搜索引擎在互联网上搜索相关文献, 与本领域的专家、相关制药厂联系, 获取以上检索未发现的相关信息。

英文检索词包括[ (“nephritis” [Mesh] or “Glomerulonephritis” or “Glomerulonephritis Membranous” or “Kidney Diseases” or “Nephrotic syndrome”) and (“Hepatitis B Virus” [Mesh]) or “Hepatitis B” ] or HBV-associated nephritis or HBV-associated membranous nephropathy or HBV-associated membranous glomerulonephritis or HBV associated nephritic syndrome or HBV-related membranous nephropathy or HBV-related glomerulopathy。

中文检索包括[ “肾炎(主题词)或肾小球肾炎或肾小球肾炎, 膜性或肾病或肾疾病” 和 “肝炎病毒, 乙型(主题词)” ]或 “乙型肝炎病毒相关性肾炎”, 或 “乙肝病毒相关性肾炎”, 或 “乙型肝炎病毒相关性膜性肾病”, 或 “乙肝病毒相关性膜性肾病”。

1.4 文献筛选 入选文献由两名评价者独立对检索到的文献进行筛选。对有分歧的文献通过讨论或由第3位研究者定夺是否纳入。所需数据提取由两名作者独立进行而后交叉核对。提取内容包括病例特征、各结果测量、临床实验的基本信息等数据。

1.5 文献质量评价 根据Cochrane Reviewer's Handbook

5.0.1推荐的评价标准对纳入研究的文献评价其质量:①随机方法(充分、不清楚、不充分);②隐藏分组(充分、不清楚、不充分);③盲法:研究是否采用了盲法,分为单盲、双盲、三盲;④失访及处理:是否全程随访,是否描述退出试验及失访人数,失访人数是否在10%以内,是否采用意向性分析(ITT)。

根据Grade证据等级划分标准将纳入文献的证据分为高、中、低、极低4个等级。Grade证据等级划分标准为:①设计上的局限性;②结果的不一致性;③间接结果;④不精确的结果;⑤发表偏倚;⑥大效应量;⑦能确切地改变效应量;⑧量效关系。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.0和Stata 10.0软件进行完成。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)或比值比(odds ratio, OR),计量资料采用加权均数差(WMD)作为效应量。以各效应量及其95%CI表示结果。先对纳入研究进行临床异质性检验(Q检验),若各研究之间无异质性( $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$ ),则选择固定效应模型进行Meta分析;各研究之间存在异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ),分析产生异质性的原因,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若两个研究组之间存在统计学异质性而没有临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型;如两组异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 初步检出文献共1240篇,通过阅读题目摘要,排除了非临床对照试验及重复发表等不合格文献,最终有9篇文献<sup>[3-11]</sup>进入本研究,共计331

例患者。纳入文献的基本特征见表1、2。

2.2 质量评价 共纳入的9篇研究中有3篇是RCT研究,其余均是队列研究,3篇RCT研究中有2篇描述了随机分配方法,具体见表3。结合漏斗图(图1)、线性回归法(Egger's检验)和秩和检验(Begg's检验)的结果综合评估发表性偏倚。

2.3 分析结果

2.3.1 发表性偏倚分析 本研究共纳入9篇文献<sup>[3-11]</sup>,结合漏斗图(图1),线性回归法结果(Egger's检验)  $P > |t| = 0.937$ 及秩相关检验(Begg's检验)  $Pr > |z| = 1.000$ ;均提示无明显发表性偏倚。

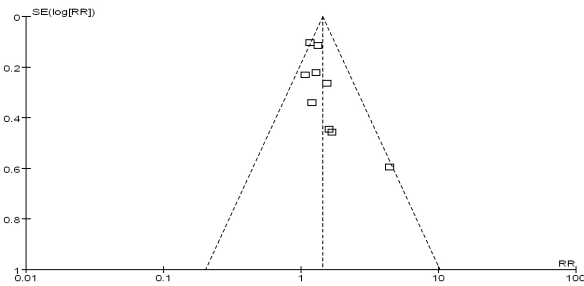


图1 进入本项研究的9项实验漏斗图

2.3.2 抗病毒治疗疗效评价 纳入6项研究<sup>[3,4,7,8,10,11]</sup>,分析比较抗病毒治疗与常规对症支持治疗(包括ACEI/ARB类)在临床应答和病毒学应答方面的差异。

(1)临床应答:分析发现6项研究间无统计学异质性( $I^2 = 24\%$ ,  $P = 0.26$ ),遂采用固定效应模型合并效应量,Meta分析结果显示两组差异有统计学意义[RR = 1.37, 95%CI (1.16, 1.60),  $P = 0.0001$ ],表明抗病毒治疗组蛋白尿缓解率高于对照组,见图2。改变纳入标准,剔除1项以干

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表时间	国家	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女(例)	设计类型
杨青等 <sup>[3]</sup>	2003年	中国	8.01 $\pm$ 1.23	25/8	队列研究
Lin等 <sup>[4]</sup>	1995年	中国(台湾)	6.2 $\pm$ 2.4	29/11	随机对照
Xu等 <sup>[5]</sup>	2011年	中国	39.1 $\pm$ 8.1	14/2	随机对照
孙莉静等 <sup>[10]</sup>	2007年	中国	36.4 $\pm$ 13.8	22/10	随机对照
Lai等 <sup>[6]</sup>	1991年	中国(香港)	30	17/4	队列研究
Tang等 <sup>[7]</sup>	2005年	中国(香港)	48.3 $\pm$ 12.8	14/8	队列研究
Bhimma等 <sup>[8]</sup>	2002年	南非	9	34/5	队列研究
骆丹等 <sup>[9]</sup>	2009年	中国	27.2 $\pm$ 7.3	42/21	队列研究
阚晓等 <sup>[11]</sup>	2008年	中国	33.2 $\pm$ 7.2	55/23	队列研究

表2 纳入文献的基本特征

纳入文献	组别	例数	干预	效果（例）		HBeAg消失（例）	肾功能恶化（例）
				完全缓解	部分缓解		
杨青 <sup>[3]</sup>	T	6	干扰素治疗及对症支持	3	2	3	0
	C	14	对症支持	9	2	3	0
Lin等 <sup>[4]</sup>	T	20	重组IFN- $\alpha$ 及对症支持	20	—	16	未提及
	C	20	对症支持	7	10	0	未提及
Xu等 <sup>[5]</sup>	T	8	拉米夫定+激素+ACEI/ARB类	2	6	9	0
	C	8	拉米夫定+ACEI/ARB类	0	8	1	0
Lai等 <sup>[6]</sup>	T	5	2周糖皮质激素（40 mg/d），然后IFN- $\alpha$ 2b 300 MU，3次/周	1	4	1	1
	C	11	短期内糖皮质激素	0	8	0	4
Tang等 <sup>[7]</sup>	T	10	拉米夫定+ARB/ACEI类	7	2	8	0
	C	12	ARB/ACEI类	3	4	5	5
Bhimma等 <sup>[8]</sup>	T	24	IFN- $\alpha$ 2b+对症支持	10	4	14	2
	C	20	对症支持	0	5	1	0
骆丹等 <sup>[9]</sup>	T	30	拉米夫定+霉酚酸酯	12	—	0	—
	C	33	拉米夫定	3	—	0	0
孙莉静等 <sup>[10]</sup>	T	16	拉米夫定+ACEI/ARB类	—	—	2	0
	C	16	ACEI/ARB类	—	—	0	0
阚晓 <sup>[11]</sup>	T	46	恩替卡韦+综合治疗	17	27	30	0
	C	32	综合治疗	3	20	11	0

表3 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献	随机方法	盲法	隐藏分组	结果数据	报告全部结果	Grade证据等级
杨青等 <sup>[3]</sup>	未描述	无	未描述	完整	是	低
Lin等 <sup>[4]</sup>	描述	无	未描述	完整	是	中
Xu等 <sup>[5]</sup>	描述	无	未描述	完整	是	中
Lai等 <sup>[6]</sup>	未描述	无	未描述	完整	是	中
Tang等 <sup>[7]</sup>	描述	无	未描述	完整	是	中
Bhimma等 <sup>[8]</sup>	未描述	无	未描述	完整	是	中
骆丹等 <sup>[9]</sup>	未描述	无	未描述	不完整	否	低
孙莉静等 <sup>[10]</sup>	未描述	无	未描述	不完整	否	低
阚晓等 <sup>[11]</sup>	未描述	无	未描述	完整	是	中

扰素进行治疗的研究<sup>[3]</sup>，剔除后RR = 1.40，95%CI（1.18，1.66），两组差异仍有统计学意义（ $P < 0.0001$ ），见图3，表明该结论稳定。

（2）病毒学应答：由于6项研究间有统计学异质性（ $I^2 = 55\%$ ， $P = 0.05$ ），故采用随机效应模型合并效应量，Meta分析结果显示两组差异有统计学意义[RR = 3.28，95%CI（2.18，4.94）， $P < 0.00001$ ]，表明抗病毒治疗组HBeAg清除率高于对照组，见图4。对其中3项儿童研究进行亚组分析<sup>[3,4,8]</sup>，异质性检验结果显示 $P = 0.06$ ，表明亚组内各研究间存在异质性，应用随机效应模型合并效应量，

Meta分析结果显示抗病毒治疗组HBeAg清除率明显高于对照组[RR = 9.86，95%CI（3.42，28.41）， $P = 0.03$ ]，见图5。

（3）临床应答与病毒学应答的相关分析：通过Kappa检验分析显示，HBeAg的清除与蛋白尿的缓解明显相关（Kappa = 0.352， $P = 0.003$ ）。纳入的6项研究中，有5项追踪观察了肾功能的变化（表2），发现接受抗病毒治疗的122例患者中，有3例（2.5%）肾功能恶化，而对照组114例患者中有5例（4.4%）发生了肾功能恶化。

### 2.3.3 激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗疗效评价



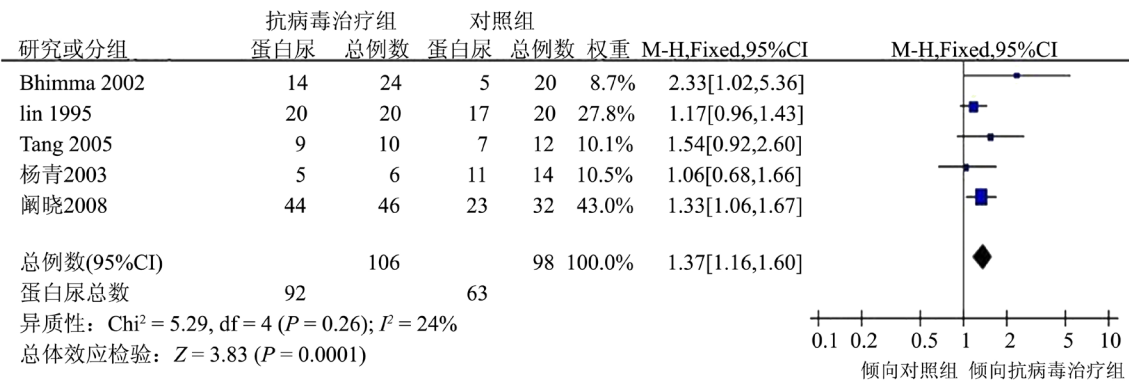


图2 抗病毒治疗组与对照组蛋白尿缓解率的比较

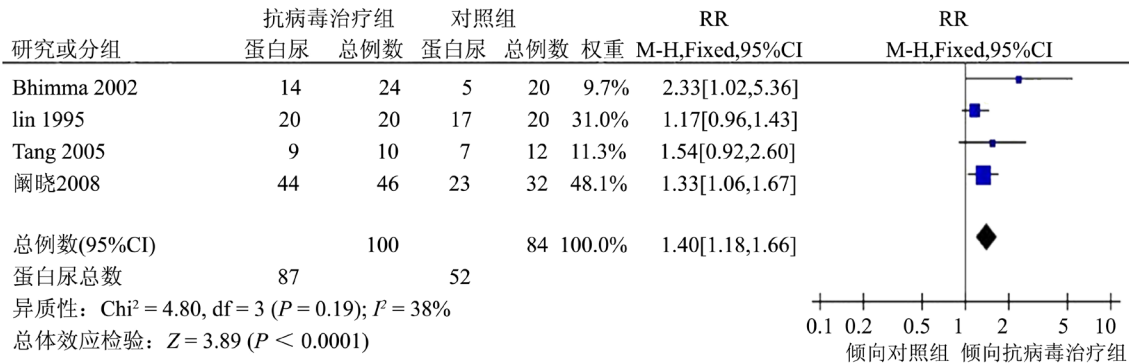


图3 抗病毒治疗组与对照组蛋白尿缓解的敏感性分析

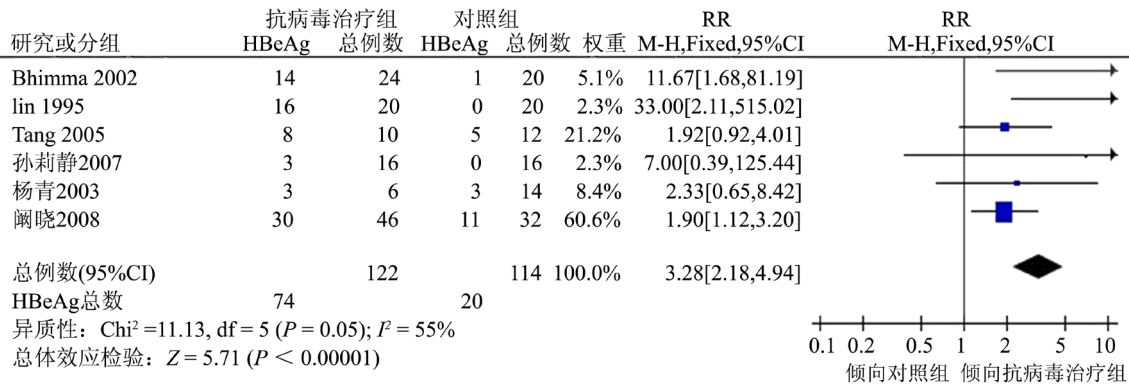


图4 抗病毒治疗组与对照组HBeAg清除率比较

纳入3项研究<sup>[5,6,9]</sup>，分析比较激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗与单药治疗的不同。

(1)临床应答：3项研究间有明显统计学异质性 ( $I^2 = 88\%, P = 0.004$ )，故采用随机效应模型合并效应量分析法，Meta分析结果显示两组差异无统计学意义[RR = 2.34, 95%CI (1.31, 4.16)， $P = 0.04$ ]，表明激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗与对照组尿蛋白缓解率的差异无统计学意义，见图6。

(2)病毒学应答：基于各研究间无统计学异质性

( $I^2 = 0\%, P = 0.38$ )，因而采用固定效应模型合并效应量分析法，Meta分析结果显示两组差异无统计学意义[RR = 0.98, 95%CI (0.30, 3.25)， $P = 0.97$ ]，表明激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗与对照组HBeAg清除率差异无统计学意义，见图7。

(3)联合治疗对肾功能的影响：纳入的3项研究均对肾功能进行了追踪观察(表2)，结果显示联合治疗组中的43例患者中有1例(2.3%)肾功能恶化，对照组中的52例患者中有4例(7.7%)肾功能恶化。

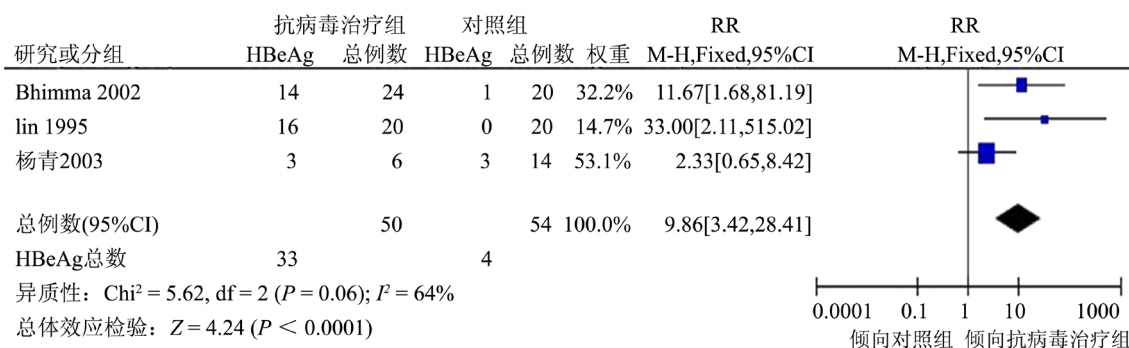


图5 儿童亚组中抗病毒治疗组与对照组HBeAg清除率比较

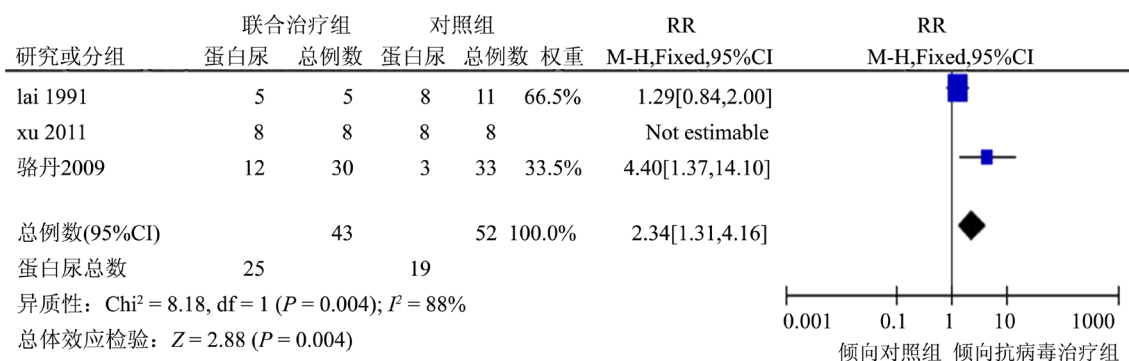


图6 联合治疗组（抗病毒联合激素或免疫抑制剂）与对照组蛋白尿缓解率比较

### 3 讨论

HBV-GN是由HBV感染直接或间接诱发的肾小球肾炎。全世界近4.0亿HBV感染者<sup>[12]</sup>，我国一般人群中HBV的感染率约为7.18%，同时伴发肾小球肾炎的发生率为6.8%~20%<sup>[13]</sup>。1989年在北京座谈会上提出了HBV-GN的诊断标准<sup>[14]</sup>：①血清HBV抗原阳性；②患肾小球肾炎并除外狼疮性肾炎等继发性肾小球肾炎；③肾组织切片中找到HBV抗原；其中③为基本条件。迄今为止，HBV-GN的发病机制尚不完全明确，公认的机制主要为：免疫复合物（循环免疫复合物和原位免疫复合物）在肾小球沉积所致肾组织损伤；HBV直接感染肾脏所致损伤；HBV感染导致机体免疫系统调节紊乱；遗传易感性。目前，用于治疗HBV-GN的药物主要有：抗HBV药物如干扰素、拉米夫定（LAM）、恩替卡韦、阿德福韦酯等；糖皮质激素、免疫抑制剂如来氟米特、吗替麦考酚酯，霉酚酸酯等；中医药治疗；以上几种方案的联合治疗。然而，国际上对此尚无统一的治疗原则可循。单纯的抗病毒治疗是目前公认的有效方案，大量临床研究及循证医学证据均表明抗病毒

治疗能有效缓解蛋白尿、诱导HBeAg清除及抑制病毒复制。Fabrizi等<sup>[15]</sup>对干扰素（IFN- $\alpha$ ）治疗HBV-GN的疗效及安全性进行了Meta分析，结果显示蛋白尿的持续缓解率达50%且停药6个月以上病情稳定；此后，张渝等<sup>[16]</sup>、Zhou等<sup>[17]</sup>相继对抗病毒治疗HBV-GN的疗效进行了系统评价，结果均证明了抗病毒（IFN- $\alpha$ 和LAM）治疗能有效缓解蛋白尿、促进HBeAg的血清学转换、抑制HBV复制。然而目前对于有关激素或免疫抑制剂治疗HBV-GN的疗效尚存在争议。一部分临床研究表明单纯免疫抑制剂或糖皮质激素治疗可能使蛋白尿短期缓解，但存在病毒复制风险，从而加重肝肾功能损害<sup>[18]</sup>。其中张渝等<sup>[16]</sup>对单纯激素治疗HBV-GN的疗效进行了系统评价，认为单纯激素治疗HBV-GN不能有效缓解蛋白尿。但随后有研究对以上观点提出质疑，Fang等<sup>[19]</sup>认为免疫抑制剂治疗HBV-GN能有效阻止病情进展；Zheng等<sup>[20]</sup>首次对激素或免疫抑制剂与抗病毒联合治疗HBV-GN的疗效进行了Meta分析，结果显示蛋白尿的缓解率达到83%，且能显著提高血清白蛋白水平，整个随访过程中无肝肾功能损害及HBV复制

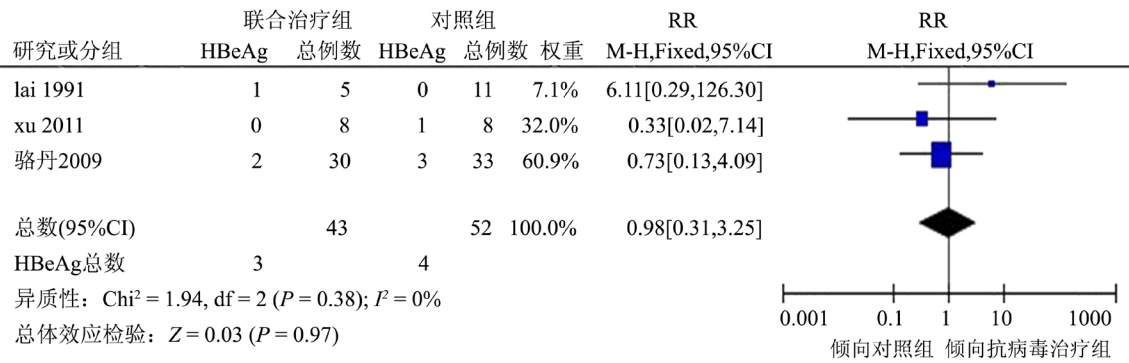


图 7 联合治疗组（抗病毒联合激素或免疫抑制剂）与对照组HBeAg清除率比较

加剧。但该系统评价为基于自身的前后对照研究，可信度有限。

为进一步更新抗病毒治疗HBV-GN疗效的系统评价及探索有关激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗在HBV-GN中的作用，本研究共纳入9项最新研究，其中6项对抗病毒治疗（包括IFN- $\alpha$ 和LAM）HBV-GN的疗效进行评估，另3项对激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗的疗效进行评估。结果显示：抗病毒治疗组蛋白尿的缓解率和HBeAg清除率均明显高于对照组，两组差异均有统计学意义，且血清HBeAg的清除与蛋白尿的缓解呈明显正相关，与张渝等<sup>[16]</sup>和Zhou等<sup>[17]</sup>研究结果一致。对儿童亚组进行Meta分析显示：虽抗病毒治疗能显著抑制病毒复制，但对蛋白尿的缓解率上与对照组相比较差异无统计学意义，这可能与样本量过少及研究所纳入的数目太少等诸多因素有关，因此，抗病毒治疗对儿童HBV-GN临床及病毒学应答方面的影响有待进一步研究。

近年来，有不少关于激素或免疫抑制剂联合抗病毒治疗HBV-GN的临床研究，均显示一定的效果，但这些数据均基于小样本量研究。本研究纳入3项前瞻性临床试验进行了Meta分析，结果显示联合治疗组蛋白尿缓解率、HBeAg清除率与对照组比较，差异均无统计学意义，与Zheng等<sup>[20]</sup>研究不一致。但后者的研究为基于自身的前后对照研究，而本文纳入的临床研究为前瞻性研究，因此可信度高于前者。考虑到激素或免疫抑制剂存在HBV再激活、肝肾功能损害加重、继发性感染及血栓形成等风险，从而导致患者生活质量严重下降，故后续有必要设计更

为合理的临床试验以评估抗病毒联合激素或免疫抑制剂治疗HBV-GN的疗效。鉴于干扰素的不良反应及LAM的耐药问题，寻求更为安全有效、价格合适的药物治疗方案极其必要，如探索单独选择恩替卡韦或联合ACEI/ARB类药物治疗HBV-GN的疗效，有待后期大量的临床试验进行验证。

本研究存在的局限性：①因为有关HBV-GN治疗的临床研究较少，且大多为无对照的观察性研究，因此可能适当放宽纳入和排除标准，从而导致选择性偏倚；②纳入的研究药物治疗的剂量和疗程不完全一致，随访时间不同，因此影响了本系统评价的可靠性；③所纳入文献的样本含量均较小，9个研究中总共331例患者，故结论偏倚不可避免；由于HBV-GN的患病率地区分布的差异以及阴性结果不被报道，因此本研究结果仍存在发表性偏倚。

将来的研究尚需从以下几方面进行完善：①设计多中心、大样本RCT研究；②采用随机方案和盲法，并对以上方案进行详细描述；③扩大样本量；④要有足够的随访时间，对退出病例或失访病例应进行意向性分析；⑤需进一步观察治疗方案对不同HBV-GN肾脏病理类型短期和长期疗效。

参考文献

[1] Combes B, Shorey J, Barrera A, et al. Glomerulonephritis with deposition Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane[J]. Lancet,1971,2;234-237.

[2] Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy[J]. Am J Nephrol,2004,24:198-211.

[3] 杨青, 庄捷秋, 林瑞霞, 等. 小儿乙肝病相关性膜性肾病临床病理特征及治疗[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4:706-708.

[4] Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon[J]. Kindney Int,1995,

- 47:225-230.
- [5] Xu G, Duang Z, Wu X, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephritis patients in Chinese: an open parallel controlled trial[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49: 1077-1078.
- [6] Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults[J]. N Engl J Med, 1991, 324: 1457-1463.
- [7] Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B associated membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 68: 1750-1758.
- [8] Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, et al. Treatment of hepatitis B virus associated nephropathy in black children[J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17: 393-399.
- [9] 骆丹. 霉酚酸酯联合拉米呋定治疗乙肝病毒相关性肾炎30例临床分析[J]. 海军医学杂志, 2009, 30: 114-116.
- [10] 孙莉静, 李保春, 袁伟杰, 等. 拉米呋定治疗临床表现为肾炎综合征的乙型肝炎病毒相关性肾炎的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6: 24-25.
- [11] 阙晓, 史兆章, 郑兆敏, 等. 恩替卡韦治疗乙肝相关性肾炎临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24: 426-427.
- [12] Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges[J]. Eur Inter Med, 2011, 22: 161-166.
- [13] 周长华, 居建忻, 朱月文, 等. 乙肝相关性肾炎20例临床与病理分析[J]. 浙江实用医学, 2009, 14: 115-116.
- [14] 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: 276-280.
- [15] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis anti-viral therapy of hepatitis-B virus associated glomerulonephritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24: 781-788.
- [16] 张渝, 周建华, 王凤玉, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎药物治疗的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3: 177-185.
- [17] Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2011, 10: 165-173.
- [18] Lai KN, Tam JS, Lin HJ, et al. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface anti-genaemia[J]. Nephron, 1990, 54: 12-17.
- [19] Fang YQ, Wu P, Li Y, et al. Antiviral combined with immunosuppressive therapy hepatitis B virus-associated membranous glomerulonephritis those with HBsAg positive and HBV replication[J]. CJITWN, 2009, 10: 784-787.
- [20] Zheng SY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus associated glomerulonephritis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18: 821-832.

收稿日期: 2013-06-09

## · 消息 ·

## 医学科技论文中“渗透浓度”和“渗透压”的正确表述

半透膜隔开的有浓度差别的溶液, 其溶剂通过半透膜由低浓度溶液向高浓度溶液扩散的现象称为渗透(osmose); 为维持溶液与纯溶剂之间的渗透平衡而需要的超额压力称为渗透压(osmotic pressure), 其量的符号为 $\pi$ 。国际纯粹化学和应用化学联合会(IUPAC)临床化学部和国际临床化学联合会推荐, 在临床化学中使用渗透质量摩尔浓度和渗透体积摩尔浓度两个量, 单位分别是mol/kg和mol/L。过去常用的单位(mOsm/L、mOsm/kg、mOsm/kg H<sub>2</sub>O等)尽管沿用已久, 影响深远, 但均属于非法定单位, 应予以废除。法定单位与习用单位之间换算系数均为1, 即1 mOsm/L = 1 mol/L; 1 mOsm/kg = 1 mmol/L; 1 mOsm/kg H<sub>2</sub>O = 1 mmol/L。

渗透压是一种特殊形式的压强, 所以其国际单位(SI)与压强相同——“帕斯卡”(pascal), 国际符号为Pa, 中文符号为“帕”, 实用单位为“千帕”(kPa)、“兆帕”(MPa)。渗透压的本质是压强, 而渗透浓度的本质是浓度。根据范特荷甫公式溶液的渗透压不仅和溶液和渗透浓度相关, 还和溶液和温度有关。虽然临床上渗透压和渗透浓度成正比, 用渗透浓度来表示渗透压有很强的直观性和实用性, 且为临床医生所熟悉。但是按照国际标准规定: 人体体液的渗透压只能用“Pa”或“kPa”为单位, 不能用mol/L、mmol/L, 也不能用Osmol/L为单位。

本刊编辑部