

乙型肝炎病毒相关性肾炎1例

胡蕾苹¹, 杨颖², 路遥¹, 申戈¹, 吴淑玲¹, 常敏¹, 吴云忠¹, 张璐¹, 李明慧¹, 谢尧¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 2.河北邢台市第二医院, 邢台 054001)

乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN) 是一类复杂病例, 属于继发性肾小球疾病。HBV相关肾炎主要表现为膜性肾病及膜增生性肾炎。一般认为膜性肾病是由于小分子的HBeAg先种植在肾小球毛细血管襻的上皮下, 带阳性电荷的HBeAb再与预先种植在上皮下的HBeAg结合而引起的原位免疫复合物性肾炎所致; 膜增生性肾炎则是因大分子的HBsAg及其免疫复合物经由循环免疫复合物性肾炎的机制在肾小球毛细血管襻内皮下沉积所致。诊断往往需经肝活检进行病理明确, 治疗难度较大, 需肝病科及肾病科相互配合, 在此特报道本院HBV-GN一例。

1 患者基本资料

患者, 女性, 39岁, 主因“发现HBsAg阳性14年, 间断双下肢水肿1年余”于2014年入院。慢性乙型肝炎诊疗经过: 2000年发现HBsAg阳性, 未予治疗。2013年11月14日在南昌大学第一附属医院化验肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil) 均在正常范围; HBsAg、HBeAg、HBeAb阳性, HBV DNA 1.61×10^8 拷贝/ml; 应用吗替麦考酚酯 (骁悉) 同时给予拉米夫定 100 mg qd 治疗。2014年4月患者间断出现腹胀。2014年9月15日患者再次就诊于南昌大学第一附属医院, 化验HBV DNA 9.3×10^6 拷贝/ml; 白蛋白 (ALB) 15 g/L; 尿蛋白+++; 腹部CT示不除外肝硬化, 脾稍大, 腹水; 双侧胸腔积液, 右侧明显, 并右下肺膨胀不全。因治疗后HBV DNA未低于检测下限, 加用阿德福韦酯 10 mg qd 联合进行抗病毒治疗。肾病诊疗经过: 2013年7月反复出现双下肢水肿, 偶有眼睑浮肿。2013年11月1日在解放军184医院就诊, ALB最低为 13 g/L, 尿蛋白+++; HBV DNA 2.2×10^8 拷贝/ml, 诊断为肾病综合征, 给予甲基强的松龙 40 mg qd, 共应用 10 d。2013年11月11日化验血ALB 15.5 g/L; 尿红细胞+++; 蛋白+++; 24 h尿蛋白 7.52 g; 肾活检病理示乙型肝炎病毒相关膜性肾病。2013年11月15日给予免疫抑制剂吗替麦考酚酯 (骁悉) 抑制免疫 (早3粒, 晚2粒服用); 2013年12月4日改用FK506 (他克莫司, 0.5 mg Bid) 抑制免疫; 2014年1月改为FK506 1 mg Bid。既往史无特殊。入院体温 36.5 °C, P80次/分, R19次/分, BP110/70 mmHg。神志清楚, 肝病面容,

全身皮肤无黄染。肝掌可疑, 蜘蛛痣阴性, 全身浅表淋巴结未及异常肿大。双侧巩膜无黄染, 心肺阴性, 腹部膨隆, 全腹无压痛及反跳痛, 腹部未触及包块, 肝、脾、胆囊未触及, Murphy征阴性, 麦氏点无压痛, 双侧输尿管无压痛, 肝区叩痛阴性。移动性浊音阳性。双下肢重度指凹性水肿。入院化验血常规白细胞 (WBC) $9.86 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (N) 70.5%, 红细胞 (RBC) $4.72 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 (HB) 143.00 g/L, 血小板 (PLT) $270 \times 10^9/L$; 肝功能: ALT 9.8 U/L, 天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST) 18.3 U/L, TBil 3.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBil) 0.8 $\mu\text{mol/L}$, ALB 17.4 g/L; 凝血酶原活动度 (PTA) 123%; 血脂: 胆固醇: 7.66 mmol/L, 甘油三酯 (triglyceride, TG) 4.83 mmol/L。24小时尿蛋白定量 4.3 g。尿常规尿潜血++, 尿蛋白+++。HBsAg 79849.89 IU/ml, HBeAg 1381.16 S/CO, HBeAb 8.50 S/CO; HBV DNA 3.52×10^5 拷贝/ml。甲状腺功能: 总甲状腺素 TT4 4.16 $\mu\text{g/dl}$, 促甲状腺素 (TSH) 6.33 $\mu\text{IU/ml}$, 游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 1.60 pg/ml, 血清游离甲状腺素 (FT4) 0.68 ng/dl。腹部B超: 肝脏弥漫性病变, 腹水, 胆囊壁毛糙, 胆囊息肉。门脉血流未见异常。胸片: 心肺未见异常。心电图: 窦性心律伴房性早搏, T波异常, 异常ECG。入院诊断: 病毒性慢性乙型肝炎, 肾病综合征, 乙型肝炎病毒相关性肾病, 低蛋白血症, 腹水, 甲状腺功能减退。

入院后诊疗经过: 该患者为严重低蛋白血症, 为干扰素禁忌证, 建议停用免疫抑制剂, 先予恩替卡韦联合替诺福韦酯联合抗病毒治疗, 再考虑进行肾病治疗。故予金水宝保肾, 予洛丁新 (血管紧张素转化酶抑制剂) 口服以减少尿蛋白。北京大学第一医院肾内科会诊同意先行抗HBV治疗, 再治疗肾病。经数月治疗后, 当地复查血HBV DNA $< 1 \times 10^3$ 拷贝/ml, 尿蛋白降至+。

2 讨论

2.1 乙型肝炎病毒相关性肾病发病机制及治疗 HBV 循环免疫复合物沉积于肾小球引起免疫损伤; HBV 直接感染肾脏细胞; HBV 感染导致自身免疫致病。针对发病机制的治疗, 一般认为干扰素治疗是首选。干扰素治疗可降低 HBsAg、HBeAg 在肾小球的沉积, 降低 HBV DNA 载量, 最大程度减少免疫复合物的形成。如存在干扰素治疗禁忌证, 则可

口服核苷(酸)类似物,以降低HBV DNA含量,尽可能减少HBV DNA相关免疫复合物的形成。故乙型肝炎病毒相关性肾病的治疗,首先应行抗HBV治疗,以为肾病治疗提供基础。

2.2 患者诊疗的经验与教训 既往外院治疗主要应用激素或骁悉/FK506,同时应用拉米夫定联合阿德福韦酯抗HBV治疗无效,HBV DNA无明显下降;而肾病综合征经免疫抑制剂治疗,尿蛋白无明显下降。激素及免疫抑制剂可分别降低体液及细胞免疫功能。相关文献报道强的松^[1]及化疗药物^[2]可引起HBV DNA复制活跃。成功的抗HBV治疗必须建立在良好的体内免疫基础上。故停用激素及免疫抑制剂,患者体内免疫功能上调后,再行抗HBV治疗,取得了良好疗效,当地复查血HBV DNA $<1\times10^3$ 拷贝/ml。因拉米夫定联合阿德福韦酯的抗病毒作用与拉米夫定类似,但低于恩替卡韦,故选用恩替卡韦联合替诺福韦酯进行治疗。在肾功能正常或轻度异常情况下,应用ACEI、血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB),可显著减少尿蛋白。

2.3 既往相关文献报道 意大利贝尔加莫肿瘤学和血液学中心M. Mandalà教授对接受免疫抑制治疗的肿瘤患者HBV再激活的发病率、致病机制以及临床处理进行总结,并评价了其重要预防措施的意义^[3]。(1)哪些人群需行抗HBV治疗?目前认为主要为HBV暴露史者、HBsAg阳性或HBcAb阳性者。

(2)何时需行抗HBV治疗?目前认为无论HBV DNA定量(进口试剂检测更佳)阳性或阴性均需行抗HBV治疗。如HBV DNA阳性,需应用抗病毒药物使其低于检测下限后,再使用免疫抑制剂;如HBV DNA阴性,可将抗病毒药物与免疫抑制剂同时使用。

综上,CHB合并自身免疫病患者治疗前需口服抗HBV药物^[4],即HBsAg阳性或HBcAb阳性患者应用免疫抑制剂前应预防性应用抗HBV药物^[5]。

参考文献

- [1] Ramsoekh D, Metselaar HJ, de Man RA. Reactivation of hepatitis B infection due to glucocorticoids[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2011, 155: A3710.
- [2] Wijaya I, Hasan I. Reactivation of hepatitis B virus associated with chemotherapy and immunosuppressive agent[J]. Acta Med Indones, 2013, 45: 61-66.
- [3] Mandalà M, Fagioli S, Francisci D, et al. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: pathogenesis, incidence and prophylaxis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87: 12-27.
- [4] Vassilopoulos D. Should we routinely treat patients with autoimmune/rheumatic diseases and chronic hepatitis B virus infection starting biologic therapies with antiviral agents? Yes[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22: 572-575.
- [5] Wang CC, Wang SY, Tsai TH. Chronic hepatitis B reactivation and systemic glucocorticosteroid therapy[J]. Br J Dermatol, 2008, 158: 1396-1397.

收稿日期: 2014-11-23

• 读者 • 作者 • 编者 •

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Chemical Abstracts Service)》、《中国学术期刊网络出版总库》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)、《中文生物医学期刊文献数据库——CMCC》、《中文科技期刊数据库》(重庆维普)及CNKI中国知网数据库收录,其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部