

替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床疗效

姚佳玉¹, 徐燕华¹, 彭智娟² (1.佛山市第五人民医院 肾内科, 广东 佛山 528211; 2.甘肃省嘉峪关市第一人民医院 感染科, 甘肃 嘉峪关 735100)

摘要: 目的 探讨替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN) 患者的临床疗效。方法 选取2010年5月至2015年12月于佛山市第五人民医院治疗的HBV-GN患者66例为研究对象, 随机分为治疗组和对照组, 每组33例。两组患者均给予相应的常规治疗, 对照组加用拉米夫定片100 mg, 每日1次; 治疗组加用替比夫定片600 mg, 每日1次。检测HBV DNA载量、ALT、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、肌酸激酶 (creatinine kinase, sCK)、尿蛋白肌酐比值 (ACR: UP/Cr)、尿β2微球蛋白 (β2 microglobulin, β2-MG) 和24小时尿蛋白定量。结果 治疗组和对照组患者的临床有效率分别为90.90%、78.78%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.647$, $P = 0.014$)。治疗48周后, 治疗组患者HBV DNA阴转率 (97.5%) 显著高于对照组 (89.5%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.912$, $P = 0.025$)。治疗组患者48周时SCr、ACR: UP/Cr、24小时尿蛋白、尿β2-MG水平与基线相比差异有统计学意义 (t 值分别为8.972、7.209、2.164、6.754, P 值分别为0.013、0.034、0.041、0.038)。治疗组患者在治疗期间肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR) 逐渐升高, 第24周和48周时与基线比较差异有统计学意义 ($t = 2.235$, $P = 0.028$; $t = 2.544$, $P = 0.013$); 而对照组患者eGFR呈下降趋势, 第48周与基线比较差异有统计学意义 ($t = 2.21$, $P = 0.031$)。治疗组患者48周肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高率 (12.1%) 显著高于对照组 (3.0%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.838$, $P = 0.014$)。结论 替比夫定治疗HBV-GN的临床疗效较好, 还具有改善肾功能的作用, 治疗过程中需关注患者CK水平的变化。

关键词: 替比夫定; 拉米夫定; 乙型肝炎病毒相关性肾炎; 肾小球滤过率

Clinical effects of telbivudine in treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis

YAO Jia-yu¹, XU Yan-hua², PENG Zhi-juan² (1.Department of Nephrology, the Fifth People's Hospital of Foshan City, Foshan 528211, Guangdong Province, China; 2.Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Jiayuguan, Jiayuguan 735100, Gansu Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of telbivudine in the treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis (HBV-GN). **Methods** Total of 66 cases with HBV-GN in the Fifth People's Hospital of Foshan from May 2010 to December 2015 were selected and randomly divided into treatment group and control group, 33 cases in each group. Patients in both groups were given the appropriate conventional treatment. Patients in control group were given additional lamivudine tablets (100 mg, one time per day) and patients in treatment group were given additional telbivudine tablets (600 mg, one time per day). HBV DNA load, levels of alanine aminotransferase (ALT), serum creatinine (SCr), creatine kinase (CK), urinary protein-creatinine ratio (ACR: UP/Cr), urinary β2-microglobulin (β2-MG) and 24-hour urinary protein quantification were detected. **Results** The clinical effective rates of patients in treatment group and control group were 90.90% and 78.78%, respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.647$, $P = 0.014$). After 48 weeks treatment, the negative conversion rate of HBV DNA in treatment group was 97.5% and was significantly higher than that in the control group (89.5%; $\chi^2 = 4.912$, $P = 0.025$). Compared with baseline, there were significant differences in levels of SCr, ACR: UP/Cr, 24 h urine and urinary β2-MG of patients in treatment group after 48 weeks treatment ($t = 8.972$, 7.209, 2.164, 6.754; $P = 0.013$, 0.034, 0.041, 0.038). The

glomerular filtration rate (eGFR) of patients in treatment group increased gradually during treatment, which were significantly different among the 24th week, 48th week and baseline ($t = 2.235$, $P = 0.028$; $t = 2.544$, $P = 0.013$). However, eGFR of patients in control group tended to decrease and was significantly different between the 48th week and baseline ($t = 2.21$, $P = 0.031$). After 48 weeks of treatment, the rising rate of CK in treatment group was 12.0%, which was significantly higher than that in the control group (3.0%; $\chi^2 = 5.838$, $P = 0.014$).

Conclusion Telbivudine has not only a good clinical efficacy on HBV-GN, but also can improve renal function.

However, more attention should be paid to the changes of CK in patients treated with telbivudine.

Key words: Telbivudine; Lamivudine; Hepatitis B virus associated glomerulonephritis; Glomerular filtration rate

乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus associated nephritis, HBV-GN) 是由HBV感染后引发的继发性免疫复合物性肾小球肾炎, 是慢性HBV感染最常见的肝外损伤之一。临床上HBV-GN的治疗主要关注抗病毒治疗与免疫抑制治疗两方面。其中抗病毒治疗是HBV-GN的主要治疗手段, 多以核苷(酸)类药物为主^[1]。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗主要包括两种: ①HBV相关肾功能损伤, 主要为HBV相关肾小球肾炎 (hepatitis B virus related glomerulonephritis, HBV-AG) 的抗病毒治疗问题; ②合并其他肾病, 主要为慢性肾功能不全患者的抗病毒治疗问题。抗病毒治疗是HBV-AG治疗的关键。多项临床研究报道, 采用替比夫定 (telbivudine, LdT) 治疗HBV-AG, 随着HBV DNA的抑制和HBeAg的清除, 患者肾脏疾病亦可明显缓解。HBV-AG患者如检出HBV DNA, 应考虑使用NAs抗病毒治疗^[2]。本研究分析不同核苷类药物联合常规方案治疗HBV-GN的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取佛山市第五人民医院2010年5月至2015年12月诊治的HBV-GN患者66例为研究对象, 其中男41例、女25例, 年龄18~65岁, 平均年龄 (37.5 ± 9.8) 岁。入选标准: ①签署书面知情同意书。②肾组织活检病理和临床确诊为HBV-GN。③既往有HBV感染, 血清HBsAg阳性 > 6个月, HBeAg阳性, 血HBV DNA $\geq 10^5$ IU/ml, 6个月内未接受抗HBV治疗者。④既往未服用激素和免疫抑制剂。⑤eGFR < 30 ml/(min·1.73m²) 或肾脏病理表现为肾小管萎缩或间质纤维化 > 50%。⑥排除其他原发性或继发性肾小球疾病, 如: IgA肾病、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮和结缔组织疾病等; 排除糖尿病、严重心脑血管疾病者; 排除先天性或获得性免疫缺陷, 或合并活动性结核、活动性CMV感染或合并甲型、丙型、丁型及戊型病毒性

肝炎, 肝硬化及肝恶性肿瘤等的患者; 排除在治疗期间正在或计划怀孕、哺乳以及不能或不愿采取适当避孕措施的育龄妇女等。

1.2 观察指标 入选及基线评估的项目包括病史、体格检查、HBV表面标志物、HBV DNA载量、肝肾功能、尿蛋白肌酐比值 (ACR: UP/Cr)、24小时尿蛋白定量以及肾组织学检查。治疗24周和48周时监测患者HBV DNA、ALT、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿蛋白肌酐比值 (ACR: UP/Cr)、估算肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR)、尿 β_2 微球蛋白 (β_2 microglobulin, β_2 -MG)、24小时尿蛋白定量及血肌酸激酶 (serum creatine kinase, sCK)。

1.3 分组和治疗方法 按照随机数字表将患者分为替比夫定治疗组和拉米夫定 (lamivudine, LAM) 对照组, 在采用合理的生活方式, 补充优质高蛋白, 激素、ACEI (或ARB) 及对症处理和定期医疗随访等综合治疗的基础上, 治疗组患者口服替比夫定片 (北京诺华制药有限公司, 国药准字H20070028) 600 mg, 每日1次, 对照组患者口服拉米夫定片 [葛兰素史克制药 (苏州) 有限公司, 国药准字H20030581] 100 mg, 每日1次。两组患者均治疗48周。

1.4 疗效评价标准 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 (ACR: Up/Cr) < 3 mg/mmol或尿蛋白降至0.3 g/24 h, HBV DNA低于检测下限。部分缓解: 临床症状、体征基本消失, 肝肾功能基本恢复正常, ACR: Up/Cr较治疗前减少50%或尿蛋白降至0.3~3.0 g/24 h, HBV DNA低于检测下限。无效: 未达到上述标准。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数。

1.5 不良反应 观察两组患者在治疗过程中头痛、眩晕、腹泻、恶心、皮疹、肌痛及疲劳等不良反应以及肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 增高比例。

1.6 统计学处理 应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 治疗前后及两组间的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采

用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料 两组患者的年龄、性别、病程、肝肾功能以及肾组织病理类型等的差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,见表1。

2.2 临床疗效 治疗48周时,治疗组的临床有效率为90.90% (30/33),对照组为78.78% (26/33),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.647$, $P = 0.014$),见表2。

2.3 两组患者治疗48周病毒学及生物化学指标比较 治疗48周时,治疗组患者HBV DNA低于检测下限率和sCK升高率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),ALT复常率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗过程中肾功能指标分析 治疗过程中治疗组患者SCr、ACR: UP/Cr和尿 β 2-MG水平

逐渐降低,治疗48周时,上述指标与基线比较差异有统计学意义($t = 8.972$, $P = 0.013$; $t = 7.209$, $P = 0.034$; $t = 6.754$, $P = 0.038$);对照组患者SCr、ACR: UP/Cr及尿 β 2-MG水平逐渐增高,治疗48周时上述指标与基线比较差异有统计学意义($t = 8.063$, $P = 0.021$; $t = 7.326$, $P = 0.031$; $t = 6.832$, $P = 0.040$);两组患者治疗48周时上述各指标的差异有统计学意义($t = 2.078$, $P = 0.032$; $t = 3.358$, $P = 0.001$; $t = 2.518$, $P = 0.018$),见表4。

2.5 治疗期间两组患者eGFR变化趋势 治疗期间治疗组患者eGFR水平逐渐升高,治疗24周和48周时与基线比较,差异有统计学意义($t = 2.235$, $P = 0.028$; $t = 2.544$, $P = 0.013$)。而对照组患者eGFR水平逐渐降低,治疗48周与基线比较差异有统计学意义($t = 2.21$, $P = 0.031$)。两组患者在48周时eGFR水平差异有统计学意义($t = 2.724$, $P =$

表1 治疗组与对照组基线人口学特征和疾病特征

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	ACR: UP/Cr ($\bar{x} \pm s$, mg/mmol)
治疗组 (LdT)	33	20/13	37.5 \pm 10.6	7.9 \pm 3.8	85.3 \pm 10.9	115.4 \pm 13.5	4.3 \pm 0.68
对照组 (LAM)	33	21/12	36.5 \pm 9.9	8.2 \pm 4.3	85.6 \pm 12.5	113.0 \pm 15.5	4.6 \pm 0.72
统计量值	-	$\chi^2 = 0.685$	$t = 1.562$	$t = 2.483$	$t = 2.958$	$t = 0.932$	$t = 1.104$
P值	-	0.733	0.766	0.781	0.918	0.505	0.087

组别	24小时尿蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g)	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, \log_{10} IU/ml)	肾组织病理分类 (例)				
			膜性肾病	膜增生性肾小球肾炎	系膜增生性肾小球肾炎	局灶节段性肾小球硬化症	硬化性肾小球肾炎
治疗组 (LDT)	5.51 \pm 1.59	7.90 \pm 1.09	17	9	4	2	1
对照组 (LAM)	5.11 \pm 1.28	7.84 \pm 1.06	16	8	5	3	1
统计量值	$t = 1.752$	$t = 2.692$			$\chi^2 = 0.153$		
P值	0.342	0.931			0.538		

注:“-”为无相关数据

表2 两组患者的临床疗效比较

组别	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	无效 (例)	有效率[例 (%)]
治疗组 (LdT组, $n = 33$)	3	27	3	30 (90.90)
对照组 (LAM组, $n = 33$)	1	25	7	26 (78.78)
χ^2 值	-	-	-	5.647
P值	-	-	-	0.014

注:“-”为无相关数据

表3 两组患者治疗48周病毒学及生物化学指标比较 [例 (%)]

组别	HBV DNA低于检测下限率	ALT复常率	sCK升高率
治疗组 (LdT组, $n = 33$)	32 (97.5)	32 (98.5)	4 (12.1)
对照组 (LAM组, $n = 33$)	30 (89.5)	31 (93.9)	1 (3.0)
χ^2 值	4.912	2.912	5.838
P值	0.025	0.085	0.014

0.001），见图1。

2.6 治疗期间两组患者24小时尿蛋白定量的变化 治疗期间两组患者24小时尿蛋白定量逐渐下降，治疗48周时治疗组患者与基线相比差异有统计学意义（ $t = 2.164$ ， $P = 0.041$ ），对照组与基线比较差异无统计学意义（ $t = 0.873$ ， $P = 0.387$ ），见图2。

2.7 LdT对不同病理类型HBV-GN的疗效 LdT对各种类型的HBV-GN临床疗效均较好，总有效率为90.9%，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，对膜性肾病和膜增生性

肾小球肾炎的总有效率也较高，见表5。

2.8 不良反应 两组患者在治疗过程中不良反应发生率较低，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，所有患者均可坚持治疗，治疗组48周sCK升高率为12%，高于对照组的3%，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.838$ ， $P = 0.014$ ）。

3 讨论

我国HBV感染高发，而肾脏是慢性乙型肝炎最常受累的肝外器官之一。HBV感染者并发肾小

表 4 治疗组与对照组肾脏功能指标分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	尿 $\beta_2\text{-MG}$ (mg/L)	ACR: UP/Cr (mg/mmol)
治疗组 ($n = 33$)			
基线	115.4 ± 13.5	0.53 ± 0.08	4.30 ± 0.89
24周	112.6 ± 15.3	0.23 ± 0.03	3.40 ± 0.35
48周	75.4 ± 11.4	0.15 ± 0.03	2.10 ± 0.73
t 值	8.972	7.209	6.754
P 值	0.013	0.034	0.038
对照组 ($n = 33$)			
基线	113.0 ± 15.5	0.54 ± 0.01	4.60 ± 0.72
24周	117.0 ± 14.1	0.89 ± 0.05	4.70 ± 0.73
48周	125.1 ± 15.1^a	0.98 ± 0.05^b	6.92 ± 0.49^c
t 值	8.063	7.326	6.754
P 值	0.021	0.034	0.040

注：与治疗组 48 周时比较， $^a t = 2.078$ ， $^a P = 0.032$ ； $^b t = 3.358$ ， $^b P = 0.001$ ； $^c t = 2.518$ ， $^c P = 0.018$

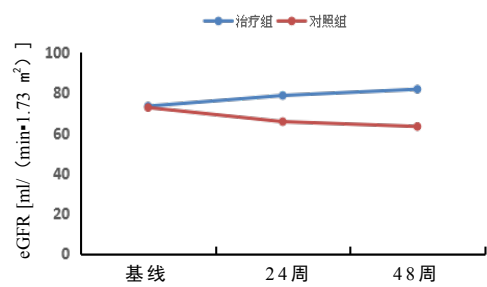


图 1 治疗期间两组患者 eGFR 水平的变化

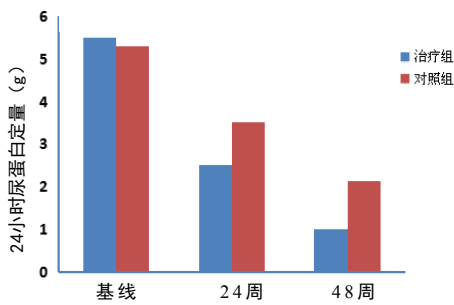


图 2 治疗期间两组患者 24 小时尿蛋白定量的变化

表 5 不同病理类型 HBV-GN 的疗效

病理类型	例数 (例)	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
膜性肾病	16	0	15	1	93.75
膜增生性肾小球肾炎	9	0	8	1	88.88
系膜增生性肾小球肾炎	4	1	2	1	75.00
局灶节段性肾小球硬化症	3	2	1	0	100.00
硬化性肾小球肾炎	1	0	1	0	100.00
合计	33	3	27	3	90.90

球疾病常迁延不愈,预后较差。有研究表明HBV-GN约占乙型肝炎患者的10%,占肾小球肾炎患者的25%^[3-5]。HBV-GN发病机制复杂,涉及病毒、宿主以及两者间的相互作用,可能的病因包括HBV抗原-抗体复合物在肾脏沉积、HBV直接感染肾小球细胞以及免疫细胞受损等造成肾脏损伤。对于HBV-GN的治疗应着重强调抗病毒和免疫治疗。Fabrizi等^[6]研究指出HBV-GN的根本原因是HBV感染,肾脏炎症的好转主要取决于HBV的清除;Zhang等^[7]研究认为抗病毒治疗可能降低尿蛋白水平。拉米夫定是临床上使用时间较长的核苷(酸)类抗病毒药物,Tang等^[8]研究表明使用拉米夫定治疗HBV-GN可有效降低HBV DNA载量和尿蛋白水平;Khedmat等^[9]进行的Meta分析显示,使用拉米夫定的患者其蛋白尿症状缓解,可有效阻止HBV-GN进展,但拉米夫定耐药突变比例较高,在长期治疗过程中应密切关注^[10]。替比夫定是一种强效核苷(酸)类似物,抑制HBV、复制的活性较拉米夫定强,耐药发生率较低。国内随机、双盲、多中心III期临床试验的52周结果,以及全球多中心研究104周结果均表明,LdT抗病毒活性优于LAM,且耐药发生率低于LAM^[11,12],LdT的总体不良事件发生率和拉米夫定相似。HBV感染可导致肾功能损伤,推荐乙型肝炎相关性肾炎患者进行抗病毒治疗以缓解患者肾脏病变,在患者无需接受激素/免疫抑制剂治疗的情况下,可以参照CHB防治指南,推荐使用LdT进行抗病毒治疗。对于基线HBV DNA $> 1 \times 10^5$ IU/ml的HBV-GN患者,抗病毒治疗可缓解肾功能损伤。此类患者的抗病毒治疗可参考我国或APASL指南相关推荐意见,选用LdT或者恩替卡韦进行抗病毒治疗。但考虑到HBV-GN患者已出现了肾功能损伤,可考虑选用LdT抗病毒治疗,以保护患者的肾功能^[13]。

在临床上,有相对更多的数据支持LdT能改善eGFR^[14,15]。在一项III期LdT临床研究中^[15],评估了LdT长期治疗对eGFR的影响,结果表明从基线到治疗4年,eGFR增加了 $14.9 \text{ ml} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。一项临床队列研究共纳入116例CHB患者,分别给予LdT和LAM治疗,分析基线eGFR $< 90 \text{ ml} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 亚组患者,结果显示LdT治疗组较LAM治疗组eGFR显著升高^[16]。有研究提示LdT可能具有改善eGFR的作用,但机制尚未明确。慢性肾脏损伤及高危风险的慢性乙型肝炎患者若未能及时进行有效治疗,部分患者最终可发展为终末期肾病(endstage renal disease, ESRD)。ESRD

的致残率和病死率均较高,且治疗费用高昂^[17]。为保障患者能接受足够疗程的治疗,对于伴有明显高危风险肾功能损伤的患者应追求更高的肾脏安全性,推荐ETV或LdT作为初始抗病毒治疗药物^[18],WHO推荐使用LdT^[19]。2015年版中国《慢性乙型肝炎防治指南》^[18]同样提出对于存在肾功能损伤风险的慢性乙型肝炎患者推荐使用替比夫定治疗。2015年APASL指南同样提出LdT具有潜在改善肌酐清除率的作用^[20]。一项在我国开展的前瞻性队列研究共纳入了275例慢性HBV感染者,接受LAM、ADV、LdT及ETV治疗,随访平均23个月,结果表明LdT较其他核苷(酸)类药物显著改善了慢性乙型肝炎患者的eGFR,而LAM治疗组eGFR较未治疗组无显著改善^[16]。本研究对比分析了替比夫定治疗组和拉米夫定对照组对HBV-GN的疗效,治疗48周,治疗组临床有效率为90.90%,高于对照组的78.78%;治疗组HBV DNA低于检测下限率为97.5%,高于对照组的89.5%。

血肌酐是人体肌肉的代谢产物,是可通过肾小球滤过的小分子物质,血肌酐升高意味肾功能受损^[21]。eGFR与性别和年龄有关,可更加准确地反映肾功能的变化^[22]。治疗组48周Cr、UP/Cr、24小时尿蛋白、尿 β_2 -MG与基线相比差异均有统计学意义。治疗组患者eGFR水平逐渐升高,第24周和48周时与基线相比差异显著;对照组eGFR呈下降趋势,第48周时与基线比较差异有统计学意义。治疗组和对照组患者在治疗过程中不良反应发生率均较低,治疗组48周CK升高率为12%,高于对照组的3%,差异有统计学意义。

综上所述,替比夫定治疗HBV-GN的临床疗效较好,可改善疾病和肝肾相关指标,是治疗HBV-GN较为理想的药物,治疗过程中需注意检测CK,但本研究样本量小,观察时间短,需进一步扩大样本量、双盲和长期随访继续研究。

参考文献

- [1] 中华医学会. 临床诊断指南肾脏病学分册[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2016:80.
- [2] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2014年更新[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(1):80-81.
- [3] 周益,袁伟杰. 乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制及治疗[J]. 中国实用内科杂志,2011,31(2):103-104.
- [4] 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,2012,29(5):519-521.
- [5] 杜鹃,丁国华. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的诊断与治疗[J]. 临床内科杂志,2010,27(9):588-590.

- [6] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006,24(5):781-788.
- [7] Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2010,16(6):770-777.
- [8] Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2005,68(4):1750-1758.
- [9] Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B virus-associated nephropathy: an international data analysis[J]. Iran J Kidney Dis, 2010,4(2):101-105.
- [10] Ng YY, Yang WC, Lee ST. Long-time lamivudine therapy in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2006,69(4):776.
- [11] Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. Hepatology, 2008,47(2):447-454.
- [12] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2009,136(2):486-495.
- [13] 中华医学会肝病学分会. 伴有肾脏损伤及其高危风险的慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗专家共识[J]. 实用肝脏病杂志, 2016,19(4): II-IIIIV.
- [14] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2014,146(1):138-146, e5.
- [15] Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2013,20(4):e37-e46.
- [16] Lee S, Park JY, Song K, et al. Comparison of the effects of telbivudine and entecavir treatment on estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B[J]. Gut Liver, 2015,9(6):776-783.
- [17] 陈香美, 孙雪峰, 蔡广研. 我国慢性肾脏病防治的公共健康政策思考[J]. 中华医学杂志, 2014,94(4):241-243.
- [18] 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016,19(3): V-X X III.
- [19] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2015[2017-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225396>.
- [20] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016,10(1):1-98.
- [21] National Kidney Foundation. K/DoQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002,39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [22] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2014,146(1):138-146.

收稿日期: 2017-08-10

姚佳玉, 徐燕华, 彭智娟. 替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(2):43-48.