

甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的治疗观察

裴文燕*(新乡市中心医院肾内科,河南新乡 453000)

中图分类号 R512.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0768-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.17

摘要 目的:观察甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的治疗和安全性。方法:23例原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染患者给予恩替卡韦片0.5 mg,口服,每日1次,连用2周,后加用甲泼尼龙片0.8 mg/(kg·d),口服,每日1次,连用8周,后以该剂量隔天用药,连用2~3个月,后剂量减少4 mg,隔天用药,连用4周,后每2~4周减量1次,每次减少4 mg,直至停药。恩替卡韦片应用于整个治疗过程中,待甲泼尼龙片停药后3个月内根据乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量调整剂量并逐渐停药。观察所有患者的肝脏疗效、肾脏疗效,治疗前、治疗后2、6、12、15个月的肾脏24 h尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平及不良反应发生情况。结果:所有患者的肝脏疗效、肾脏疗效均为100%;治疗2、6、12、15个月后,肾脏24 h尿蛋白定量、ALT、AST均显著低于治疗前,且随时间延长逐渐降低,ALB均显著高于治疗前,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率为43.48%,所有患者均未见严重不良反应发生,且均未出现肝肾功能损害。结论:甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染疗效显著,安全性较好。

关键词 甲泼尼龙;恩替卡韦;原发性肾病综合征;乙型肝炎病毒感染

Efficacy Observation of Methylprednisolone Combined with Entecavir in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome with Hepatitis B Virus Infection

PEI Wenyan(Dept. of Nephrology, Xinxiang Central Hospital, Henan Xinxiang 453000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of methylprednisolone combined with entecavir in the treatment of primary nephrotic syndrome with hepatitis B virus infection. METHODS: 23 primary nephrotic syndrome patients with hepatitis B virus infection were given 0.5 mg/times Entecavir tablet, orally, once a day, for 2 weeks, and added 0.8mg/(kg.d) Methylprednisolone tablet, orally, once a day, for 8 weeks, then the dose was maintained for 2-3 months every other day, and then decreased 4 mg for 4 weeks every other day, and the dose was decreased 4 mg every 2-4 weeks, until drug withdrawal. Entecavir tablet was used in the whole process of Methylprednisolone tablet, the dose was adjusted and gradually stopped based on HBV-DNA within 3 months of Entecavir tablet withdrawal. Liver and renal efficacy, 24 h urine protein excretion, serum albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels before and after treatment of 2, 6, 12 and 15 months, and the incidence of adverse reactions of all patients were observed. RESULTS: The liver and renal efficacy were 100%; after treatment of 2, 6, 12 and 15 months, 24 h urine protein, ALT and AST were significantly lower than before and gradually decreased by time, ALB was significantly higher than before and gradually increased by time, the differences were statistically significant ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions was 43.48%, and there were no obvious adverse reactions and no renal dysfunction. CONCLUSIONS: Methylprednisolone combined with entecavir has significant efficacy in the treatment of primary nephrotic syndrome with hepatitis B virus infection, with good safety.

KEYWORDS Methylprednisolone; Entecavir; Primary nephrotic syndrome; Hepatitis B virus infection

乙型肝炎病毒感染在我国的发病率较高,且原发性肾病综合征患者合并乙型肝炎病毒感染的现象在临床上亦较为多见^[1]。原发性肾病综合征患者常需采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,若患者同时感染乙型肝炎病毒,免疫抑制剂可能会使病毒复制,致患者病情加重^[2]。目前,临床治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染尚未有统一的方法^[3]。有研究表明,甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的临床疗效较好,患者肝肾功能无明显损害,乙型肝炎病毒亦无明显再激活^[4]。为此,在本研究中笔者观察了甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙

型肝炎病毒感染的疗效和安全性,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月—2014年5月我院收治的23例原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染患者。其中,男性15例、女性8例;年龄22~69岁,平均年龄(43.21±12.23)岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①所有患者血清乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)均为阳性,乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量≥104 copies/ml;②均符合肾病综合征

* 副主任医师。研究方向:肾内科疾病治疗。E-mail: zhenghl2000@163.com

诊断标准^[9],有糖皮质激素的临床应用指征;③均经肾穿刺活检病理检查,排除患有乙型肝炎相关性肾病(免疫组化检查)。排除标准:①甲、丙、丁型肝炎病毒感染患者;②服用其他抗病毒药物者;③患有酒精性肝病或者自身免疫性肝病等可以导致肝功能异常者;④肝癌患者;⑤服用其他免疫抑制剂治疗者;⑥正在使用抗结核等影响肝功能药物者。

1.3 治疗方法

所有患者给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.5 mg/片)0.5 mg,口服,每日1次,连用2周,后加用甲泼尼龙片(比利时法玛西亚普强公司,规格:4 mg/片)0.8 mg/(kg·d),口服,每日1次,连用8周,后以该剂量隔天用药,连用2~3个月,后剂量减少4 mg,隔天用药,连用4周,后每2~4周减量1次,每次减少4 mg,直至停药。恩替卡韦片应用于整个治疗过程中,待甲泼尼龙片停药后3个月内根据HBV-DNA定量调整剂量并逐渐停药。

1.4 观察指标

观察患者治疗前、治疗2、6、12、15个月后的肾脏24 h尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 肝脏疗效判定标准 完全缓解:HBV-DNA定量 $<1.0 \times 10^3$ copies/ml;部分缓解:HBV-DNA定量下降 $\geq 2\log$;无效:治疗1个月后未达到上述标准或者恶化。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 肾脏疗效判定标准 完全缓解:肾脏24 h尿蛋白定量阴性,且 ≤ 0.2 g/24 h,ALB正常或近似正常;部分缓解:肾脏24 h尿蛋白定量下降 $\geq 50\%$,ALB上升 $\geq 50\%$;无效:治疗1个月后未达到上述标准或者恶化。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有患者治疗前后肾脏24 h尿蛋白定量、ALB、ALT、AST水平比较

治疗2、6、12、15个月后,肾脏24 h尿蛋白定量、ALT、AST均显著低于治疗前,且随时间延长逐渐降低,ALB均显著高于治疗前,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

2.2 所有患者治疗后肝脏疗效

治疗2、6、12、15个月后,所有患者肝脏总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.3 所有患者治疗后肾脏疗效

表1 所有患者治疗前后肾脏24 h尿蛋白定量、ALB、ALT、AST水平比较($\bar{x} \pm s, n=23$)

Tab 1 Comparison of 24 h urinary protein, ALB, ALT and AST among all patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=23$)

时期	肾脏24 h尿蛋白定量,g/24 h	ALB,g/L	ALT,U/L	AST,U/L
治疗前	5.72±1.23	26.82±6.25	67.36±12.63	59.25±11.82
治疗2个月后	0.76±0.18*	37.24±8.91*	42.34±10.31*	38.76±9.63*
治疗6个月后	0.46±0.14*	39.04±10.02*	35.85±9.52*	31.11±8.34*
治疗12个月后	0.20±0.07*	42.26±10.41*	30.66±8.73*	28.52±7.55*
治疗15个月后	0.14±0.02*	44.75±12.23*	27.44±6.41*	23.91±6.36*
t	308.964 5	9.641 5	9.976 7	9.695 3
P	0.000 0	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

表2 所有患者治疗后肝脏疗效[例(%)]

Tab 2 Liver efficacy of all patients after treatment [case (%)]

时间	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率,%
治疗后2个月	3(13.04)	19(82.61)	1(4.35)	95.65
治疗后6个月	3(13.04)	20(86.96)	0(0)	100.00
治疗后12个月	4(17.39)	19(82.61)	0(0)	100.00
治疗后15个月	4(17.39)	19(82.61)	0(0)	100.00

治疗2、6、12、15个月后,所有患者肾脏总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 所有患者治疗后肾脏疗效[例(%)]

Tab 3 Renal efficacy of all patients after treatment [case (%)]

时间	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率,%
治疗后2个月	19(82.61)	3(13.04)	1(4.35)	95.65
治疗后6个月	22(95.65)	1(4.35)	0(0)	100.00
治疗后12个月	22(95.65)	1(4.35)	0(0)	100.00
治疗后15个月	22(95.65)	1(4.35)	0(0)	100.00

2.4 不良反应

治疗期间有7例患者出现轻微食欲减退、3例腹泻,不良反应发生率为43.48%;所有患者均未见严重不良反应发生,且均未出现肝肾功能损害。

3 讨论

原发性肾病综合征是以肾脏24 h尿蛋白定量 > 3.5 g/24 h、ALB < 30 g/L、高脂血症和水肿为特征的一组症候群^[1]。肾病综合征是由多种肾小球疾病引起,可分为原发性和继发性两大类^[6-7]。因此,临床上需排除继发于全身其他疾病引起的继发性肾病综合征(例如狼疮性肾炎、糖尿病肾病和紫癜性肾炎等)后,才能诊断为原发性肾病综合征^[8]。原发性肾病综合征患者应用糖皮质激素治疗后可能出现敏感现象,因此患者如没有对糖皮质激素产生依赖或者病情没有反复发作,通常不需要采用免疫抑制剂治疗^[9-10]。但如果患者为原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染,治疗就较为棘手^[11-12]。因此,如何既

能有效地抑制肾病,又能防止乙型肝炎病毒的激活,已成为肾内科医师需解决的难题^[13]。

根据相关文献建议,对接受免疫抑制剂治疗的乙型肝炎病毒感染患者,在使用免疫抑制剂开始治疗至少1周前,应先采取抗乙型肝炎病毒治疗,后才开始加用免疫抑制剂,而抗乙型肝炎病毒治疗需一直到免疫抑制剂治疗停止后6~12周^[14-15]。在本研究中,所有患者均先给予恩替卡韦抗病毒治疗2周,后再加用甲泼尼龙,恩替卡韦始终贯穿治疗的全过程,并于甲泼尼龙治疗结束后3个月停药。且在治疗的整个过程中,必须严密检测HBV-DNA定量以及患者的肝肾功能,以防止乙型肝炎病毒的再激活。

甲泼尼龙属合成的糖皮质激素,可扩散透过细胞膜,与胞浆内特异的受体结合,此结合物可进入细胞核内与DNA(染色体)结合,启动mRNA转录,合成各种酶蛋白。糖皮质激素可减少炎症病灶周围的免疫活性细胞,减少血管扩张,稳定溶酶体膜,抑制吞噬作用,减少前列腺素和相关物质的产生;对蛋白质具有分解作用,释放的氨基酸经糖异生后,可在肝脏转化为葡萄糖和糖原,由于外周组织对葡萄糖的吸收减少,从而导致血糖和尿糖增高,对于有糖尿病倾向的患者尤其明显;对脂肪的分解作用可影响四肢;此外,糖皮质激素还具有合成脂肪的作用,该作用在胸部、颈部和头部尤为明显。甲泼尼龙是一种活性药物,不需经肝脏代谢,胃肠道反应小,可减轻患者的肝脏负担。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,对乙型肝炎病毒多聚酶具有抑制作用,可通过磷酸化成为三磷酸盐,该三磷酸盐在细胞内的半衰期为15 h;通过与乙型肝炎病毒多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,恩替卡韦三磷酸盐可抑制乙型肝炎病毒多聚酶(逆转录酶)的活性:(1)乙型肝炎病毒多聚酶的启动;(2)前基因组mRNA逆转录负链的形成;(3)HBV-DNA正链的合成;此外,恩替卡韦三磷酸盐对细胞的 α 、 β 、 δ DNA多聚酶和线粒体 γ DNA多聚酶抑制作用较弱^[16]。

临床上以肾脏24 h尿蛋白定量的多少来判定肾病损伤的程度以及肾病治疗的效果。ALB、ALT是反映肝细胞受损的指标,AST是反映肝细胞坏死的标准。ALT已被世界卫生组织推荐为肝功能损害最敏感的检测指标。本研究结果显示,治疗后,甲泼尼龙联合恩替卡韦能有效降低肾脏24 h尿蛋白定量、ALT、AST,增加ALB含量,且最终趋于正常;患者肝脏、肾脏总有效率均能达到100%;不良反应发生率为43.48%,所有患者均未见严重不良反应发生,且均未出现肝肾功能损害。

综上所述,甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染疗效显著,安全性较好。本研究未设对照组进行对比研究,观察时间的时效性欠佳,且纳入的样本量较少,因此该结论需多中心、大样本的随机对照试验进一

步证实。

参考文献

- [1] 丁晋彪,李跃旗,周越塑,等.恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎24周疗效及安全性评价[J].解放军药学学报,2010,26(4):332.
- [2] 刘三香,张全乐.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎48周疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2013,22(15):1625.
- [3] 韦凤华.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎26例的疗效分析[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2013(5):193.
- [4] 张健,任姣姣,李冰,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者的疗效分析[J].传染病信息,2013,26(3):158.
- [5] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:9,939-941.
- [6] 曹民.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效分析[J].现代医药卫生,2013,29(3):426.
- [7] 李娜.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎初治患者的疗效分析[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [8] 邢瑞贤,郑栓.甲泼尼龙注射液治疗肾病综合征的临床观察[J].中国现代药物应用,2011,5(18):81.
- [9] 徐志波,周玲玲.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效分析[J].中国医药指南,2015(15):78.
- [10] 唐茂华,陈积,饶雨萍.恩替卡韦、阿德福韦、拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效比较[J].广东医学院学报,2012,30(2):156.
- [11] 张馨,高蕾,王银玲,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化96周疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2011,14(3):197.
- [12] 周英,李剑萍,关玉娟.恩替卡韦与替比夫定治疗成人慢性乙型肝炎的疗效比较[J].中国医院药学杂志,2010,30(23):2004.
- [13] 杨青.合并乙型肝炎病毒感染肾病综合征诊治临床观察[J].中国保健营养:下旬刊,2012,22(8):2554.
- [14] 肖静,魏二虎,卢珊,等.甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的疗效观察[J].中国全科医学,2010,13(26):2984.
- [15] 闫文娟.甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的临床观察[J].中国现代药物应用,2012,6(17):80.
- [16] 余路.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其影响因素分析[D].合肥:安徽医科大学,2013.

(收稿日期:2015-09-21 修回日期:2015-12-17)

(编辑:陈宏)