

中西医结合治疗慢性乙型肝炎合并特发性膜性肾病个案报道

梁小雨¹, 米杰²

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院肾病科, 山东 济南 250014)

[摘要] 慢性乙型肝炎合并特发性膜性肾病临床较为少见, 且与乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎在临床表现上有颇多相似之处, 常规检查难以区分, 需借助肾穿刺病理结果鉴别。通过对 1 例慢性乙型肝炎合并特发性膜性肾病病例的分析, 探讨本病的病因病机、临床表现、诊疗方法、疾病预后, 及其与乙型肝炎病毒相关性肾炎的鉴别。中医治疗上, 该案患者虽以实证为主要表现, 但实属虚实夹杂, 治疗上应以扶正祛邪为基本原则, 益气活血、健脾固精、祛瘀利水。

[关键词] 特发性膜性肾病; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒相关性肾炎; 益气活血; 健脾固精; 祛瘀利水

[中图分类号] R277.523

[文献标志码] B

[文章编号] 0257-358X(2021)12-1376-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.12.018

膜性肾病(MN)可分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN)。目前认为 IMN 是一种自身免疫性的肾小球足细胞病, 主要由于肾小球上皮细胞上某些抗原的自身抗体与该抗原结合形成免疫复合物, 继而诱导一系列信号通路及补体激活引发足细胞结构和功能损伤, 破坏肾小球滤过屏障而致病^[1]。SMN 则可继发于多种系统性疾病, 其中乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个常见病因。HBV 激发人体产生的免疫复合物沉积于肾脏, 引起肾小球损伤, 即乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(HBV-GN)。慢性乙型肝炎合并 IMN 与 HBV-MN 在临床表现上有诸多相似之处, 常规检查难以区分, 需借助肾穿刺病理结果鉴别。慢性乙型肝炎与 IMN 较少发生于同一位患者, 本文就山东中医药大学附属医院 1 例慢性乙型肝炎合并 IMN 的病例进行报道。

1 临床资料

1.1 一般资料

王某, 男, 44 岁, 以“双下肢水肿两月余, 加重 1 周”于 2019 年 1 月入住山东中医药大学附属医院肾病科。现病史: 患者两月余前工作强度加大, 作息及饮食规律失常, 后发现双下肢凹陷性水肿, 于当地门诊查尿常规示尿蛋白 3+, 尿潜血 +。口服复方石韦片、头孢克肟数日, 后间断服用中药, 无明显改善, 现为明确诊断及系统治疗入院。入院症见: 下肢凹陷性水肿, 眼睑浮肿, 脘腹胀满, 周身乏力, 气短懒言, 时有腰酸腰痛, 偶有胸闷, 无发热、皮疹、肢体疼痛及其他不适; 纳可, 眠差, 夜间易醒; 小便近日偏少, 大便偏稀; 舌暗淡有齿痕、苔白, 脉缓。既往高血压病史约 3 年, 未密切关注治疗, 偶有少量饮酒, 无吸烟史。个人史、婚育史、家族史无特殊, 否认放射线及毒物接触史, 否认毒品及药物成瘾史。

1.2 诊疗经过

入院时体格检查: 体温 36.5℃, 脉搏 99 次/分, 呼吸 21 次/分, 血压 131/93 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa), 神志清楚, 全身皮肤黏膜及巩膜无黄染, 无肝掌及蜘蛛痣, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺听诊正常, 腹部略膨隆, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 墨菲征阴性, 肠鸣音 4 次/分, 移动性浊音阳性, 颜面及双下肢浮肿。辅助检查: ①生化, 丙氨酸转氨酶 57 U/L, 天冬氨酸转氨酶 65 U/L, 白蛋白 16.5 g/L, 甘油

[收稿日期] 2020-09-07

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2013ZDZK-001)

[作者简介] 梁小雨(1995-), 女, 山东聊城人, 医学硕士, 主要从事中西医结合诊治肾系疾病的研究。邮箱:13553165039@163.com; 电话:13553165039。

[通信作者] 米杰(1963-), 女, 山东济南人, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事中西医结合诊治肾系疾病的研究。邮箱:sdzymj@126.com。

三酯 2.07 mmol/L;②凝血四项,血浆纤维蛋白原测定 5.61 g/L,血浆 D 二聚体 3.95 $\mu\text{g/mL}$,红细胞沉降率 49 mm/hr;③免疫球蛋白 IgG 4.14 g/L,类风湿因子 27.8 IU/ml;④乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性,HBV-DNA 定量 4.44E+006 copies/mL;⑤抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R-Ab)252.91 RU/mL;⑥尿蛋白 3+,尿潜血 2+,24 h 尿蛋白定量 5.38 g;⑦腹部彩超提示慢性肝病、腹腔积液,双肾血管彩超示双肾动脉未见狭窄征象。中医诊断:水肿(脾肾亏虚,气虚血瘀证);初步西医诊断:①肾病综合征,PLA2R 相关 IMN? HBV-GN? ②慢性乙型肝炎。

入院予对症治疗数日后,行肾穿刺活检术,病理回示:①免疫荧光检查共查见 5 个肾小球,沿毛细血管壁呈颗粒状分布;IgG+++ ,IgA- ,C3+ ,F+ ,IgM+ ,C1q+ ,Kappa+++ ,Lambda+++;②HE 及特殊染色共查见 26 个肾小球,肾小球毛细血管壁轻度弥漫性增厚,节段性钉突形成,足细胞肿胀,系膜区无增殖,系膜细胞 1~3 个/系膜区,系膜基质无扩大,Masson 染色显示上皮下可见嗜复红蛋白沉积;③肾小管小灶性萎缩,部分肾小管上皮细胞肿胀,颗粒变性,可见散在蛋白管型,肾间质小灶性水肿、纤维化,散在淋巴细胞、单核细胞浸润,间质内小血管壁无增厚;④免疫组化见 PLA2R+ ,IgG4+ ,HBcAg- ,HBsAg-。病理诊断:早期 MN;电镜诊断:I 期 MN。至此明确西医诊断为慢性乙型肝炎合并 IMN。拟治疗方案:抗病毒治疗、中医治疗及对症支持治疗。综合脉症,四诊合参,患者目前气虚血瘀最为明显,中药方选加味补阳还五汤:茵陈 15 g,赤小豆 15 g,瞿麦 15 g,生黄芪 60 g,白术 25 g,当归 12 g,川芎 9 g,赤芍 12 g,红花 10 g,地龙 9 g,水蛭 3 g,山药 15 g,山萸肉 12 g,芡实 30 g,金樱子 15 g,王不留行 15 g,车前子 15 g(包煎),白花蛇舌草 15 g。此外口服恩替卡韦片(0.5 mg,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237)0.5 mg/d,缬沙坦胶囊(80 mg,北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217)80 mg/d,及其他对症治疗西药。患者出院后遵医嘱服药,定期复诊,3 个月后复查血清 PLA2R-Ab < 2 RU/L,24 h 尿蛋白定量 1.7 g,HBV-DNA 定量 1.21E+03 copies/mL,不适症状基本消失,中药微调后继服;半年后复查 PLA2R-Ab < 2 RU/L,HBV-DNA 定量 < 500 copies/mL,24 h 尿蛋白定量 0.86 g,血白蛋白 37.2 g/L,无明显不适症

状,水肿消失,方药中去寒凉较重及药性迅猛之品,并加用党参、茯苓、莲须、杜仲、续断等顾护脾胃、补益肝肾,巩固疗效。患者病情持续好转,治疗共约 1 年后尿蛋白数次转阴,24 h 尿蛋白定量持续稳定于 1 g 以内,未见复发,预后良好。

2 讨论

慢性乙型肝炎是由于 HBV 的持续感染而引起的慢性全身性传染性疾病,以肝脏损害为主要表现,常伴全身多器官损害^[2]。我国是乙型肝炎的主要流行区域,感染者众多,位居全球首位^[3]。研究表明,慢性乙型肝炎患者发生肾脏疾病的风险明显增加,以 HBV-GN 最为常见^[4]。HBV-GN 由 Combes 等^[5]首次报道,至今已 40 年。HBV-GN 的病理类型以 MN 最为常见,称为 HBV 相关性膜性肾炎(HBV-MN)。其余还有膜增殖性肾炎、系膜增生性肾炎、IgA 肾病、新月体肾炎及局灶节段性肾小球硬化等^[6]。在我国,HBV-MN 是发病率位居第二位的 SMN^[7]。

近年我国的 IMN 发病率逐年上升^[8],目前已经成为仅次于 IgA 肾病的原发性肾小球疾病^[9]。慢性乙型肝炎合并 IMN 的患者较为少见,国内外病例报道亦为稀少,此类患者与 HBV-MN 患者都可以出现肾病综合征及肝脏疾病相关的临床表现,难以区分,因此在遇到此类患者时往往需要肾穿刺活检明确病理类型,从而确定治疗方案。

2.1 临床表现及诊断

慢性乙型肝炎合并 IMN 与 HBV-MN 的患者在临床表现上大致相同,除去与慢性肝病相关的症状外,均可出现肾病综合征或类似症状。与前者相比,HBV-MN 一般起病隐匿,多见非典型膜性肾病,少数患者的临床表现可以由镜下血尿、肉眼血尿到程度不一的蛋白尿,发病初期患者血清免疫球蛋白补体 C3、C4 及 C1q 降低,循环免疫复合物增多,且复合物中含有 HBeAg 或 HBsAg^[10]。其临床表现具有迁延性、不典型、多样化的特点,情况严重时会出现肾功能衰竭或急性肾炎综合征^[11]。目前国内采用的 HBV-GN 的诊断标准中,最关键的仍然是在肾组织切片中找到 HBV 抗原沉积或 HBV-DNA。而本例患者肾组织中仅找到 PLA2R 的沉积,HBcAg 和 HBsAg 均为阴性,亦未发现 HBV-DNA 的存在,故而诊断为慢性乙型肝炎合并 IMN。本病误诊率较高,临床遇到此类患者建议行肾穿刺病理活检,以免延误治疗。

2.2 病理及免疫组化特征

与其他类型的 HBV-GN 不同,HBV-MN 与其相应的原发性 MN 的肾脏组织病理学表现并不一致。HBV-MN 患者的电镜检查可发现病毒样颗粒,并可见网状包含物;光镜下可见弥漫性增厚的肾小球基底膜常呈链环状,并伴有明显的系膜增生;免疫荧光检查有时出现“满堂亮”现象,即除乙肝抗原、IgG、C3 外,也常有 IgM、IgA 及 C1q 沉积;沉积部位除肾小球上皮外,还可见于基底膜内、内皮下及系膜区^[10,12]。本患者仅可见上皮免疫复合物的沉积,符合 IMN 的病理特点,进一步验证了诊断。

2.3 治疗

在治疗方面,慢性乙型肝炎合并 IMN 与 HBV-MN 的治疗方法大致相同,治疗目的皆为恢复肝脏功能、修复损伤肾小球,但目前尚无特效治疗药物及统一的治疗方案。大多数学者认为,对于表现为肾病综合征的成人 HBV-MN 患者,在综合考虑肝肾功能的情况下,可在抗病毒治疗的基础上参照 IMN 的治疗方案使用激素和免疫抑制剂治疗^[13]。Waldman^[14]及 Fujimoto 等^[15]主张仅在 HBV-DNA 阴性的前提下应用激素药物治疗,而在乙肝病毒复制阶段,则需慎用。因为激素药物会抑制患者机体内清除病毒的效率,同时还可能刺激乙肝病毒的复制,导致肝功能进一步受损。治疗过程中应密切观察 HBV 的复制情况和肝功能变化。一项针对使用免疫抑制剂治疗 HBsAg 阳性肾病综合征患者的回顾性研究显示,相当比例患者可出现 HBV-DNA 定量的增高和/或丙氨酸转氨酶的升高,这提示免疫抑制治疗可能导致 HBV 复制活跃,从而导致慢性乙肝的急性发作^[16]。因此对于血清 HBsAg 检测提示为阳性的患者,一般在治疗过程中均需口服抗病毒药物,以降低治疗过程中出现病毒再复制、肝功能失代偿发生的可能性。但部分患者在抗病毒治疗期间可能出现不耐受情况,需保持警惕^[17]。

总之,目前西医对上述两种疾病的治疗尚缺乏低毒高效的治疗方案,且治疗药物往往发生矛盾,治疗控制率低。而中医药对于此类疾病有着显著优势,在一定程度上可以替代激素和免疫抑制剂的作用。本例患者 IMN 诊断明确,考虑到患者目前的乙肝病毒复制处于活跃状态,采用免疫抑制治疗导致 HBV 大量复制而加重肝脏病变的风险较大,故首先尝试基础治疗 + 抗病毒药物 + 中医药治疗的方案,抗病毒

治疗使用当下乙型肝炎治疗指南推荐的恩替卡韦^[18],收效颇佳。

本例患者因劳累起病。患者先天禀赋不足,幼时营养缺乏,加之平素工作繁重,饮食不规律,睡眠不充足,又致后天失养,脾胃虚弱;生活压力大,情绪压抑,肝失疏泄;气滞日久形成瘀血阻于脉络;肾虚气化无权,水湿积聚体内,又使中焦困阻;肝属木,内寄相火,肝气郁久化热,湿与热合,同瘀血搏结体内而成瘀毒,久又及肾,瘀结水留更甚,而致本病。病程日久,气血阴阳俱虚,不断耗伤正气,更使病情迁延难愈。本患者表现以实证为主,但本质为本虚标实之证,脾肾亏虚为本,瘀血湿热为标。治疗上应以扶正祛邪为基本原则,宜益气活血、健脾固精、祛瘀利水。患者气虚血瘀明显,方药选择加味补阳还五汤加减。方中黄芪补气温阳为君,茵陈、瞿麦、赤小豆清利湿热,白术、山药健脾和胃,白花蛇舌草清热解毒,山萸肉补益肝肾,芡实、金樱子益肾固精,车前子、瞿麦、王不留行利水消肿,地龙通络、利尿,赤芍清热祛瘀,当归活血养血,红花、水蛭通经化瘀。本方重用补气药,与活血药相配伍,意在气旺血行,且补而不滞;血行则脉道通,水液得以顺利排出。加用健脾补肾药物固本培元、扶正补虚,另加清利肝经湿热之要药茵陈、赤小豆,清热解毒之品白花蛇舌草,攻邪外出。总方标本兼顾,祛邪扶正,使正气壮盛而湿热瘀毒之邪能有去路;标实去后,方中去药性之剽疾滑利者、久服有毒者及寒凉之品,并加用顾护脾胃、固本培元、补益肝肾药物,随证调整,以养为重,收效颇著。

本例患者的治疗过程充分显示了中、西医各自的优势及特点,兼顾患者发病的特殊性,最终缩短病程、预后改善,可为临床治疗提供新的思路与经验。但同时,目前国内外对于此类病例的报道及治疗经验不多,仍需要大量临床研究以证实本病例所使用治疗方法的有效性。

[参考文献]

[1] 周焱,王梦婷,褚睿,等. 特发性膜性肾病发病机制研究进展[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(8):860-864.
 [2] 曹爽,王春景,白佳萌,等. 慢性乙型肝炎的中西医治疗研究进展[J]. 中医临床研究,2020,12(4):142-145.
 [3] CHEN S Q,LI J,WANG D,et al. The hepatitis B epidemic in China should receive more attention[J]. Lancet,2018,391(10130):1572.

(下转第 1383 页)

志,2020,18(12):1880-1883.

- [22] 张玲玲. 二苯乙烯苷通过激活 PI3K/Akt 通路对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型的神经保护作用[D]. 西安: 第四军医大学,2012.
- [23] 林瑶,杨莎莎,刘婷,等. 肉苁蓉对帕金森病模型大鼠 PI3K、Akt、Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(1):83-86.
- [24] 吕艳霞,赵丹,张志锋. 紫草宁通过 PI3K/Akt 通路抑制百草枯诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤[J]. 湖北医药学院学报,2017,36(2):120-123,128.
- [25] 唐岚芳,刘婷,钟佳男,等. 苁蓉精对帕金森病模型大鼠 延髓 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2020,43(2):70-74.
- [26] SALAMA R M, ABDEL-LATIF G A, ABBAS S S, et al. Neuroprotective effect of crocin against rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Interplay between PI3K/Akt/ mTOR signaling pathway and enhanced expression of miRNA-7 and miRNA-221[J]. *Neuropharmacology*,2020, 164:107900.
- [27] 杨旭明. JNK 通路在帕金森病小鼠黑质细胞炎症与调 亡过程中的调控作用及中药干预后的变化[C]//中国中 西结合学会. 2017 年第五次世界中西医结合大会论 文摘要集(上册). 广州,2017:122.
- [28] 王晓丽,孙影,朱兰芹,等. 镇肝熄风汤对帕金森病肝阳 上亢证大鼠中脑 Akt 和 GSK-3 β 磷酸化的影响[J]. 世界 科学技术-中医药现代化,2016,18(8):1374-1378.
- [29] 胡聃,滕龙,洪芳,等. 复方地黄颗粒对阴虚动风证帕金 森病大鼠纹状体细胞凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(3):240-245.
- [30] 马骏,汪瑶,王述菊,等. 电针“风府”“太冲”穴对帕金森 病大鼠 EIF2 α -ATF4-GRP78 通路的调节[J]. 针刺研究, 2019,44(12):873-877.
- [31] 袁利. 电针对帕金森病模型大鼠中脑黑质 PI3K/Akt 信 号通路的影响研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2019.
- [32] LIN J G, CHEN C J, YANG H B, et al. Electroacupunc- ture promotes recovery of motor function and reduces dopaminergic neuron degeneration in rodent models of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(9):1846.
- [4] 顾珏清,贾红宇,章晓莉,等. 慢性乙型肝炎合并肾功能 不全患者抗病毒治疗研究进展[J]. 中华临床感染病杂 志,2020,13(1):75-80.
- [5] COMBES B, SHOREY J, BARRERA A, et al. Glomerulone- phritis with deposition of Australia antigen-antibody com- plexes in glomerular basement membrane[J]. *Lancet*, 1971,2(7718):234-237.
- [6] BHIMMA R, COOVADIA H M. Hepatitis B virus-associated nephropathy[J]. *Am J Nephrol*,2004,24(2):198-211.
- [7] 王瑞石,刘志红,陈燕,等. 肾小球膜性病变的病因分析 及流行病学特点[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2006, 15(5):416-421,437.
- [8] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, et al. Increasing fre- quency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease:a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology*,2015, 20(8):560-566.
- [9] 朱慧娟,周敏林,侯金花,等. 肾脏疾病谱的变迁:基于 2003—2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分 析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):101-107.
- [10] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1510-1511.
- [11] 娄占本. 探讨乙型肝炎病毒相关肾炎的临床和病理特 点[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(15):81.
- [12] 银燕,李志辉,张丽琼. 肾活检免疫荧光呈“满堂亮”现 象临床意义的探讨[J]. 医学信息(下旬刊),2009,1(5): 230-231.
- [13] 王纓,汪春利,李弼民. 血清学阴性的乙型肝炎病毒相 关性肾炎的临床病理分析及治疗[J]. 中国现代医学杂 志,2016,26(11):40-44.
- [14] WALDMAN M, CREW R J, VALERI A, et al. Adult minimal-change disease:clinical characteristics,treatment, and outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2007,2(3): 445-453.
- [15] FUJIMOTO S, YAMAMOTO Y, HISANAGA S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults:response to corticosteroid therapy and frequency of relapse[J]. *Am J Kidney Dis*,1991,17(6):687-692.
- [16] 胡煜琳,夏庆红,蒋先洪. 四种免疫抑制方案治疗 HBsAg 阳性的肾病综合征的肝脏安全性评价[J]. 临床和实验 医学杂志,2013,12(22):1817-1819.
- [17] 李云凤. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床特点及治疗 方法分析[J]. 医药前沿,2019,9(32):139-140.
- [18] 王贵强,王福生,庄辉,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.

(上接第 1378 页)