

• 综述 •

丙型肝炎病毒相关性肾炎的研究进展

魏玉丹 杜玉君 石肖女 刘芝 王欣 谭虹 李婷婷 吴燕

【摘要】 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 引起肝细胞受损, 从而导致肝炎、肝硬化, 甚至进展为肝癌, 而且可能导致肝外组织损伤, 引起多种器官病变, 其导致的肾小球疾病称为丙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis C virus associated glomerulonephritis, HCV-GN), 对于其发病机制、临床表现、治疗方案及预后, 研究相对不够完善, 就其发病机制上说, 考虑为混合性冷球蛋白介导和非混合性冷球蛋白介导肾脏损伤两种。最常见的临床表现包括蛋白尿、镜下血尿伴或不伴有肾功能受损。为排除是 HCV-GN 还是丙型肝炎合并原发性肾脏疾病, 其鉴别主要肾脏病理检查及抗病毒治疗后肾脏疾病预后情况。故其治疗方案制订上相对复杂, 目前尚无最佳治疗方案, 其导致的肾脏疾病有不同的转归, 对其预后说法不一, 因此, 探讨丙型肝炎病毒与肾小球肾炎关系, 总结其发病机制、临床表现、治疗方案, 为将来研究提供理论基础。

【关键词】 肝炎, 丙型, 慢性; 肾小球肾炎; 治疗; 发病机制

Research progress of hepatitis C virus associated glomerulonephritis WEI Yu-dan, DU Yu-jun, SHI Xiao-nv, LIU Zhi, WANG Xin, TAN Hong, LI Ting-ting, WU Yan. Department of Nephrology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: DU Yu-jun, Email: kjkduyujun@126.com

【Abstract】 Hepatitis C virus affects the liver cell damaging, leading to hepatitis, cirrhosis, progressing to hepatocellular carcinoma, which leads out of the liver tissue to damage. Hepatitis C virus caused to multiple organ diseased, which leading kidney disease is called HCV associated glomerulonephritis. Research of the pathogenesis, clinical manifestation, treatment and prognosis is poor. The pathogenesis of the disease considers two guides which include mixed cryoglobulin mediated to non-mixed cryoglobulin dielectric. The most common clinical manifestations include to proteinuria, hematuria with or without impaired renal function. The possibility of hepatitis C virus combined with primary renal diseases is not excepted, the identification of renal disease prognosis is renal biopsy examination and treatment. So the treatment plan is relatively complex, there is no optimal treatment regimen, which causes kidney disease have a different outcome, the prognosis varies its argument. Therefore, it is aimed which explores the relationship between hepatitis C virus and glomerulonephritis, summarized its pathogenesis, clinical manifestations, treatment options that provides a theoretical basis for future research.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Glomerulonephritis; Therapy; Pathogenesis

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 为单股正链RNA病毒, 黄病毒科成员, 是经血液、血制品、静脉吸毒、性与母婴传播, 而引起急、慢性肝炎的主要致病因子之一。目前全球约有 1.7 亿人感染HCV, 每年新发感染者约 350 万例^[1]。我国的丙型肝炎的感染率为 0.43%^[2]。目前全国丙型肝炎感染者约为 560 多万, HCV感染后易慢性化, 慢性化率在 50%~85%之间。同时 38%~74%的慢性HCV感染患者伴有至少一种肝外表现^[3-4]。这可能与其病毒产生的自身免疫有关, 最常出现的是混合性冷球蛋白血症 (mixed cryoglobulinemia, MC) 与其伴发的肾小球肾炎^[5]。HCV感染还可以诱发霍奇金及非霍奇金淋巴瘤等血液系统疾病。此外还侵及皮肤、内分泌系统、心脏与肺脏等器官^[6], 导致多个器官与组织受损。针对其导致的肾小球疾病

给予综述。

一、丙型肝炎相关性肾炎 (HCV associated glomerulonephritis, HCV-GN) 的发生和进展机制

HCV-GN 的机制尚不清楚, 目前多数学者认为: 其发病机制分为混合性冷球蛋白介导 (80%) 和非混合性冷球蛋白介导肾脏损伤 (20%) 两种。

1. MC 介导的发病机制: 冷球蛋白指在 40 °C 下沉淀的血清蛋白, 根据其组成可分为三种类型: I 型由单克隆免疫球蛋白组成, 可以为 IgG、IgM、IgA; II 型由具有类风湿因子活性的单克隆 IgM 和多克隆的 IgG 相结合组成; III 型指可以与多克隆 IgG 和多克隆 IgM 抗体组成。II 型和 III 型是由两种抗体组成, 因此称为 MC。在大样本临床研究发现, II 型 MC 导致的 MPGN 患者中, HCV 抗体和 HCV-RNA 检出率 90% 以上, 在 III 型中有 30%~50%, 提示伴有 HCV 感染的冷球蛋白血症导致膜增生性肾小球肾炎 (membrano-proliferative glomerulonephritis, MPGN) 的致病机制与 MC 的致病机制过程可能相似^[7]。就 MC 的致病机制上看, HCV 侵入人体后, 产生的免疫应答是细胞与体液免疫

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.116

作者单位: 130021 长春, 吉林大学第一医院肾内科 (魏玉丹、杜玉君、石肖女、刘芝、王欣、谭虹), 影像科 (李婷婷), 内分泌科 (吴燕)

通讯作者: 杜玉君, Email: kjkduyujun@126.com

共同作用结果。主要机制是 B 细胞介导的体液免疫, 因 HCV 包膜 E2 蛋白是介导 HCV 细胞侵入的关键蛋白, 与肝细胞表达 CD81 受体具有高的亲和力, 而 B 细胞上也表达此受体, 所以 B 细胞为 HCV 肝外感染的靶细胞, HCV 感染后, B 细胞活化阈值降低, HCV 依赖基因易位可以保护 B 细胞不发生细胞凋亡, 产生大量具有类风湿因子活性的单克隆与多克隆的自身抗体 IgM, 从而导致 MC 的发生^[8-9]。促使免疫球蛋白-类风湿因子形成。并因 HCV 的某些抗原成分与类风湿因子 (IgMκ) 之间存在的交叉免疫反应性, 促使 B 细胞产生的类风湿因子与抗 HCV-IgG 结合形成巨免疫复合物, 不与细胞转运系统结合, 逃脱巨噬细胞的清除, 长期滞留在血循环^[10], 再由于 IgMκ 与肾小球系膜基质具有很强的亲和力, 所以形成的免疫复合物沉积在肾小球内皮下间隙和肾小球系膜中, 继而通过局部补体的活化, 趋化因子的形成, 白细胞、单核细胞和中性粒细胞的聚集、氧化、蛋白酶、细胞因子的释放, 造成肾血管球和基底膜细胞损害及血管球的渗透性改变, 导致 MPGN 的发生^[11]。

2. 非混合性冷球蛋白血症介导的发病机制: HCV 抗原以及抗 HCV 抗体等循环性免疫复合物在肾脏内沉积或肾脏内沉积, 主要沉积部位是肾小球毛细血管袢和内皮下以及系膜区, 引起肾脏损伤。Sabry 等^[12]在对 303 例行肾脏穿刺术患者的研究中发现, 50 例合并 HCV 感染, 其中 22% 的肾脏组织标本中可提取 HCV-RNA, 电子显微镜检查发现, 50% 的活检标本系膜区沉积的电子致密物中有病毒样微粒。证实了 HCV 在肾小球组织细胞中的复制, 从而证实 HCV 感染导致肾损害中存在 HCV 的直接损伤作用。有研究表明^[13]在 21 例血清抗 HCV 抗体阳性的肾小球肾炎患者肾组织中发现 6 例 (28.6%) 有 HCV-NS3 蛋白, 主要沿毛细血管线性沉积, 在系膜区也有沉积, 并在免疫电镜中证实, 说明 HCV 蛋白沉积在 HCV-GN 的发病中确有作用。国外有人用 RT-PCR 技术进行检测, 结果从患者冷沉淀物、尿液及肾活检组织中均取得了 HCV-RNA。有研究采用抗 HCV NS3 和抗 HCV NS5 单克隆抗体也证实了肾组织中 HCV-Ag 的存在^[14]。但在肾组织中检测到 HCV-RNA 并不能证明病毒与肾小球疾病之间的因果关系。RT-PCR 信号也有可能来自循环 HCV 感染的白细胞, 孤立病例的报告可能仅仅是 HCV 血清学阳性和肾小球肾炎并存, 并不具有病因学意义, 并且不能除外在组织中非特异性地俘获病毒和 (或) 病毒特异性免疫复合物 (IC) 的存在。有关 HCV 致病作用更强的证据可能要用原位杂交的方法来证明可复制的病毒的中间产物的存在, 或用肾活检材料提取到的 IC 沉积物中反应性增高来证明^[15]。

二、HCV 与慢性肾脏病 (CKD) 的相关性研究

HCV 感染通常累及血管上皮细胞, 其隐匿性复制, 长期、缓慢作用在肾脏导致肾损伤, 它不仅通过肝外损伤导致肾损害, 也是 CKD 进展、肾小球肾炎的独立危险因素之一^[16]。目前为探讨 HCV 与肾小球肾炎是否有相关性做 Meta 分析, 其对发表的文献进行系统的审查, 以确定 HCV 患者的肾脏疾病发病率是否增加, 选择肾小球滤过率 (GFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 以及蛋白尿入选九组临床研究, 对其做相对风险评估, 发现 HCV 血清阳性的人群中, 相对危险度为 1.47 (95% 置信区间), GFR 的相对危险度为

1.12 (95% 置信区间), 蛋白尿 ($P=0.006$), 并观察显著的异质性研究 ($RI=0.82$), 因其结果表示 HCV 不但是导致 GFR 降低而且是蛋白尿出现的独立因素^[17]。目前报道伴有 HCV 感染的患者 CKD 终末期所占比例 (14.5%) 比伴有 HCV 感染的患者 CKD1~2 期所占比例 (8.5%) 要高得多。HCV 感染的 CKD 患者的 GFR 比同期的原发性 CKD 的 GFR 低得多, 从而明确了 HCV 感染导致 CKD 的进展的因素^[18-19]。肾移植与血液透析会导致 HCV 感染率的上升, 而 HCV 也导致终末期肾病肾移植患者的生存率下降, 严重阻碍了肾移植患者的生存质量^[20]。排除患者年龄的增加、高血压、糖尿病等相关因素, HCV 感染也成为导致 CKD 及其进展的一个新独立因素^[21]。

三、HCV-GN 的相关研究

HCV 引起的肝外损伤的肾损害的病理类型是 MPGN^[22]。其中 55% 的患者在疾病过程中仅出现镜下血尿或不伴有肾功能受损, 25% 的患者表现为蛋白尿、水肿、高血压、低补体血症, 30% 的患者出现肾病并发症, 也可导致肾小球受累迅速发展, 发展成少尿性急性肾功能衰竭 (5%)^[22-23]。为探讨因 HCV 导致 MC 介导的肾炎的病理类型, 揭示肾损害的临床症状和肾脏形态是否有特征性改变, 活检结果显示 48 例患者其中 13 例为 MPGN, 2 例膜性肾病, 对于其临床表现, 其中 29 例表现为中度尿综合征 (60.4%), 肾病综合征为 9 例 (18.9%), 急性肾炎综合征 10 例 (21.0%), 大多数患者有高血压, 13 例有血肌酐升高, 4 例患者被确诊为急进性肾炎^[24]。HCV 感染也可作为 MPGN 发生的主要危险因素之一, 在日本 60% 的 MPGN 患者曾感染 HCV, 在美国则为 10%~20%, 我国一项研究显示, 67 例 MPGN 患者血清 HCV 抗体、HCV-RNA 阳性率分别为 2.99%、4.48%^[25]。

四、HCV-GN 的治疗

HCV-GN 患者在治疗方案上有些复杂, 干扰素治疗抑制病毒复制, 促使 HCV-RNA 转阴, 很大程度上可以缓解 HCV 引起的肾小球肾炎, 但干扰素可加重冷球蛋白血症引起的外周神经病变, 并诱发肾病综合征和自身免疫性肝炎^[26]。糖皮质激素也可能是治疗 HCV-GN 的有效药物。然而它能导致血清病毒水平升高, 使血清 HCV 抗体和尿蛋白常持续阳性加重肝炎症状^[25]。也有些研究^[27-28]提出用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗 HCV。而这两种药物的血药浓度升高时可使患者肾功能受损, 应根据患者 GFR 调整其剂量, 临床应用上有些繁琐, 患者的医从性也不太高。免疫抑制剂治疗对患者本身就具有损伤, 最近利妥昔单抗用于治疗 HCV-GN 的疗效有效, 其使用仍有问题存在, HCV-GN 发病率低, 显然阻碍了前瞻性对照临床试验来为抗病毒或免疫抑制疗法的疗效与安全性做评估^[29]。根据 HCV 导致 MC 介导的 GN 临床上为防止严重器官的病变, 对其患者进行血浆置换和抗病毒治疗并结合免疫抑制剂治疗, 其结果也提出利妥昔单抗是一种新的治疗观点, 但其是否有确切疗效仍需进一步探讨^[30]。

五、问题与展望

目前, 因为 HCV-GN 诊断困难、发病机制尚未清楚、抗病毒治疗方案疗效不确切并且不完善, 因此成为国内、外学者研

究的热点。并且 HCV-GN 的发病率低, 发病隐匿, 临床表现不一, 导致人们对其了解甚少, 因此对隐匿性 HCV-GN 的流行病学, 临床意义, 检测手段, 诊断标准尚需作进一步的研究。而对临床肾病而言。在排除其他病毒性肝炎的同时, 应该考虑到隐匿性 HCV 感染的可能, 这或许能成为临床一部分 HCV-GN 的病因学提供了解释。把药物的毒性作用降到最低, 为患者提供个体化治疗方案, 积极了解其致病因素及机制, 提高 HCV-GN 的检出率与确诊率, 也应该积极寻找 HCV-GN 的早期诊断筛查以及追踪其发生、进展过程的标志物, 开发新的适用于大众符合卫生经济法的药物, 使其从难诊断, 难治疗, 预后不良变成应用临床常规手段就可将其诊断的疾病, 提高患者的生活质量, 这都需要我们付出努力。

参 考 文 献

- [1] Latin American Association for the Study of the Liver. Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*, 2010, 9: 8-26.
- [2] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2011, 32: 888-891.
- [3] Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26: S39-S47.
- [4] Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 6518-6528.
- [5] Ko HM, Hernandez-Prera JC, Zhu H, et al. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 740138.
- [6] Zignego AL, Gragnani L, Giannini C. The hepatitis C virus infection as a systemic disease. *Intern Emerg Med*, 2012, 3: S201-208.
- [7] 王庆文, 龚德华. 混合型冷球蛋白血症性肾小球肾炎. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, 8: 457-460.
- [8] Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 871401.
- [9] 吴华. 感染相关性肾小球肾炎. *北京医学*, 2012, 34: 250-252.
- [10] HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ter Arkh*, 2012, 84: 35-42.
- [11] Kamar N, Izopet J, Alric L, et al. virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol*, 2008, 69: 149-160.
- [12] Sabry AA, Sobhid H, Irving WL. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 239-245.
- [13] 周建华. 肝炎病毒相关性肾炎的发病机制与病理特点. *临床内科学杂志*, 2010, 27: 581-584.
- [14] Zeminian LB, Padovani JL, Corvino SM, et al. Variability and resistance mutations in the hepatitis C virus NS3 protease in patients not treated with protease inhibitors. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2013, 108: 13-17.
- [15] Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 114-123.
- [16] Kes P, Slavicek J. Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica*, 2009, 63: 431-436.
- [17] Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 549-557.
- [18] Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. The evidence-based epidemiology of HCV-associated kidney disease. *Int J Artif Organs*. 2012, 35: 621-628.
- [19] Lee JJ, Lin MY, Yang YH, et al. Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56: 23-31.
- [20] Bestard O, Cruzado JM, Torras J, et al. Long-term effect of hepatitis C virus chronic infection on patient and renal graft survival. *Transplant Proc*, 2005, 37: 3774-3777.
- [21] Butt AA, Wang X, Fried LF. HCV infection and the incidence of CKD. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57: 396-402.
- [22] 乔力松. 丙肝病毒相关冷球蛋白血症性肾炎. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26: 845-847.
- [23] Milovanova Slu, Tégaï SV, Russkikh AV, et al. Specific damage to the kidneys in patients with chronic hepatitis C associated with cryoglobulinemia. *Ter Arkh*, 2011, 83: 38-43.
- [24] 孙雪鹏, 汪年松. 丙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎的治疗研究进展. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24: 127-129.
- [25] 杨雨琪, 李云生, 吴光华. 丙肝病毒相关性肾炎的研究与进展. 2006年浙江省肾脏病学术年会论文汇编. 中国会议.
- [26] Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin Immunopathol*, 2013, 35: 73-85.
- [27] Ignatova TM, Mukhin NA. Current possibilities for treatment for hepatitis C virus-induced cryoglobulinemic vasculitis and B-cell lymphoma. *Ter Arkh*, 2012, 84: 81-88.
- [28] Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, et al. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res*, 2010, 86: 79-92.
- [29] Hrčić I, Ostojić R. Chronic liver diseases in patients with chronic kidney disease. *Acta Med Croatica*, 2011, 65: 349-353.
- [30] Fabrizi F, Fogazzi GB, Cresseri D, et al. Antiviral therapy for HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35: 687-693.

(收稿日期: 2013-11-18)

(本文编辑: 张志巍)