

低剂量阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症3例并文献复习

朱礼尧¹, 周建¹, 张鑫², 冯伟广¹, 朱农¹, 谷茂林³ (1.江苏省淮安市第四人民医院 肝病科, 江苏 淮安 223002; 2.江苏省淮安市第四人民医院 影像科, 江苏 淮安 223002; 3.江苏省淮安市第四人民医院 检验科, 江苏 淮安 223002)

摘要: 通过对3例低剂量阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症的临床资料回顾分析后发现, 长期使用阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者, 应高度警惕肾脏-骨骼毒性。密切观察临床表现, 定期监测血磷、碱性磷酸酶及肾功能等指标, 以免误诊误治。

关键词: 骨软化症, 低血磷性; 阿德福韦酯

Three cases of low-dose adefovir dipivoxil induced hypophosphataemic osteomalacia and literature review

ZHU Li-yao¹, ZHOU Jian¹, ZHANG Xin², FENG Wei-guang¹, ZHU Nong¹, GU Mao-lin³ (1.Department of Hepatology, the Fourth Hospital of Huai'an, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China; 2.Department of Radiology, the Fourth Hospital of Huai'an, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China; 3.Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Huai'an, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China)

Abstract: Clinical data of 3 cases of low-dose adefovir dipivoxil induced hypophosphataemic osteomalacia were retrospectively analyzed. We found that kidney and bone toxicity should be paid attention to in the long term use of adefovir in patients with chronic hepatitis B. Closely observation of clinical manifestations and regularly monitoring of blood phosphorus, alkaline phosphatase, renal function and other indicators were needed so as to avoid the misdiagnosis and wrong treatment.

Key words: Hypophosphataemic osteomalacia; Adefovir dipivoxil

规范抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键。阿德福韦酯作为核苷酸类似物, 因其价格低廉和低耐药率, 在我国抗病毒药物市场中占有较高份额, 但阿德福韦酯具有潜在的肾毒性。现将本院收治的3例低剂量阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症的发生情况报道如下, 并结合国内外相关文献, 对其临床特征进行概括和总结。

1 病例资料

病例1: 患者女, 57岁, 因全身骨痛进行性加重2年余, 腹胀、尿黄10天, 于2013年9月28日入院。2004年10月10日, 超声检查示肝硬化, HBV DNA 2.79×10^6 拷贝/ml, 肝肾功能、电解质正常, 诊断为乙型肝炎肝硬化, 予拉米夫定 (100 mg/d) 抗病毒治疗, 3个月后, HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml。2008年8月12日, 查HBV DNA 1.28×10^5 拷贝/ml, ALT 112 U/L, AST 86 U/L, 肾功能和电解质正常, YVDD变异 (+), 考虑病毒变异, 对拉米夫定产生耐

药, 停用拉米夫定, 改用阿德福韦酯 (10 mg/d) 长期抗病毒治疗。1个月后, ALT及AST恢复正常; 2个月后, HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml。2011年4月至2013年9月, 相继出现左、右侧肋间疼痛、左侧肩关节疼痛、双侧膝关节疼痛和腰痛等, 院外X射线检查示胸部未见异常、关节 (左肩关节、胸腰椎、髋关节、膝关节等) 退行性病变, 腰椎MRI示腰3/4、4/5椎间盘突出。分别诊断为肋软骨炎、退行性骨关节炎、骨质疏松症等, 予吲哚美辛片、布洛芬、盐酸氨基葡萄糖、碳酸钙D₃及针灸等治疗无效。疼痛进行性加重, 自理能力下降, 由翻身、下蹲、行走受限渐发展至需扶拐、乘轮椅出行。期间血磷0.27~0.82 mmol/L (正常值0.80~1.50 mmol/L), ALP 285~358 U/L, 尿酸134~151 μmol/L。入院前10天, 出现腹胀、尿黄, 院外肝功能示TBil 30.1 μmol/L, DBil 22.3 μmol/L, ALT 50 U/L, AST 60 U/L, 白蛋白32.8 g/L, 球蛋白31.0 g/L; 超声示肝硬化, 胆囊壁水肿, 轻度脾大, 少量腹水。予水飞蓟宾胶囊 (70 mg, 3次/天)、护肝片 (4片, 3次/天) 等治疗, 症状无改善而转入本院。入院后查体: 轮椅推入病房, 被动体位, 面色晦暗, 肝掌、蜘蛛痣 (+), 皮肤巩膜无黄染,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.02.031

基金项目: 江苏省淮安市科委科技支撑计划 (社会发展) (项目编号: HAS2012009)

通讯作者: 张鑫 Email: 973306782@qq.com

胸廓对称, 胸骨压痛、肋骨挤压痛(+), 心肺听诊正常, 腹部平软, 肝脾肋下未及, 腹部移动性浊音(-), 脊柱无畸形, 胸腰椎叩击痛(+), 四肢关节无红肿, 双下肢活动明显受限, 双侧肩关节、膝关节、踝关节压痛(+), 肌力5级, 肌张力正常。血WBC $6.87 \times 10^9/L$, Hb 100 g/L, PLT $83 \times 10^9/L$, TBil 29.6 $\mu\text{mol/L}$, ALT 47 U/L, AST 64 U/L, 白蛋白37.7 g/L, 球蛋白27.7 g/L, ALP 314 U/L, BUN 8.1 mmol/L, Cr 116.9 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 136 $\mu\text{mol/L}$, 空腹血糖 5.8 mmol/L, 血钾2.26 mmol/L, 血钠141.3 mmol/L, 血氯102.5 mmol/L, 血钙2.46 mmol/L, 血磷0.27 mmol/L, 凝血酶原活动度87%, HBsAg(+), 抗-HBs(-), HBeAg(-), 抗-HBe(-), 抗-HBc(+), HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml, 自身免疫抗体谱、抗“O”、类风湿因子(RF)(-), 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH) 8.13 pg/ml。尿常规示pH = 7.0, 尿糖(+), 尿蛋白(+)。同期24小时尿磷12.54 mmol, 24小时尿钾64.36 mmol, 24小时尿蛋白1.18 g。超声示: 肝硬化, 胆囊壁水肿, 少量腹水。全身骨扫描: 全身骨多发代谢活跃病灶(左肩、左3-5/7-8前肋、右3-4/6-8前肋、第3腰椎椎体、双侧髋关节放射性浓集)(图1-A)。CT断层检查及肋骨三维重建示多发性肋骨骨折(图1-B、1-C)。否认胸部外伤史。诊断为乙型肝炎肝硬化、阿德福韦酯相关Fanconi综合征、低血磷性骨软化症、多发性肋骨骨折, 停用阿德福韦酯, 予恩替卡韦(0.5 mg/d)、门冬氨酸钾镁注射液(20 ml/d)、熊去氧胆酸胶囊(250 mg, 2次/天)等进行抗病毒、保肝、退黄治疗, 予中性磷溶液(20 ml, 5次/天)、骨化三醇(0.5 μg , 2次/天)、枸橼酸钙(600 mg, 2次/天)等进行抗骨质疏松治疗。4周后, 骨痛较前缓解, 可扶拐下床行走, 查血磷0.46 mmol/L, ALP 357 U/L, 尿酸 185 $\mu\text{mol/L}$, 肝肾功能正常, 腹水消退。3个月后骨痛较前明显减轻, 可离拐行走, 查血磷1.08 mmol/L, ALP 254 U/L, 尿酸 240 $\mu\text{mol/L}$ 。

尿糖(-), 尿蛋白(-)。目前患者步态正常, 多次复查血清磷、ALP、尿酸水平均正常。

病例2: 患者男, 31岁, 因胸腰背疼痛伴乏力2年余, 于2013年6月24日入院。2006年2月, 院外诊断为慢性乙型肝炎, 口服拉米夫定(100 mg/d)治疗2年, 后擅自改服阿德福韦酯(10 mg/d)。2010年4月始出现胸部、腰背部疼痛, 伴全身肌肉酸痛无力, 院外予布洛芬(1粒/12小时)、针灸及中药外敷等治疗无效, 疼痛进行性加重, 且出现双下肢活动受限。6个月前, 院外胸部CT检查无异常, 全身骨扫描示: 全身多发性反应性骨形成活跃。骨密度检测: 第1~4腰椎骨密度为-2.5 SD, 股骨颈骨密度为-1.98 SD。诊断为骨质疏松症, 予骨化三醇(0.5 μg , 2次/天)、碳酸钙D3(2片/天)等治疗, 效果不佳。期间血磷0.47~0.71 mmol/L, ALP 197~218 U/L, 尿酸 118~134 $\mu\text{mol/L}$, 血钾、钠、氯、钙及PTH正常。入院后查体: 鸭步, 胸廓对称, 肋骨挤压痛(+), 心肺听诊正常, 脊柱无畸形, 胸腰椎叩击痛(+), 四肢关节无红肿, 肌力5级, 肌张力正常。血、尿常规正常。血清生物化学指标: TBil 14.7 $\mu\text{mol/L}$, ALT 36 U/L, AST 28 U/L, 白蛋白36.5 g/L, 球蛋白23.7 g/L, ALP 236 U/L, BUN 5.38 mmol/L, Cr 111.6 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 109.8 $\mu\text{mol/L}$, 空腹血糖3.9 mmol/L, 血磷0.67 mmol/L, 血钾、钠、氯、钙及PTH正常。HBsAg(+), 抗-HBs(-), HBeAg(-), 抗-HBe(-), 抗-HBc(+), HBV DNA < 500 拷贝/ml, 自身免疫抗体谱、抗“O”、RF(-)。诊断为慢性乙型肝炎、阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症, 停阿德福韦酯, 予恩替卡韦(0.5 mg/d)、中性磷溶液(20 ml, 5次/天)等治疗。4周后, 骨痛较前明显减轻, 查血磷0.80 mmol/L, ALP 185 U/L, 尿酸 170 $\mu\text{mol/L}$ 。3个月无骨痛, 步态正常, 复查血清磷、ALP、尿酸水平均正常。

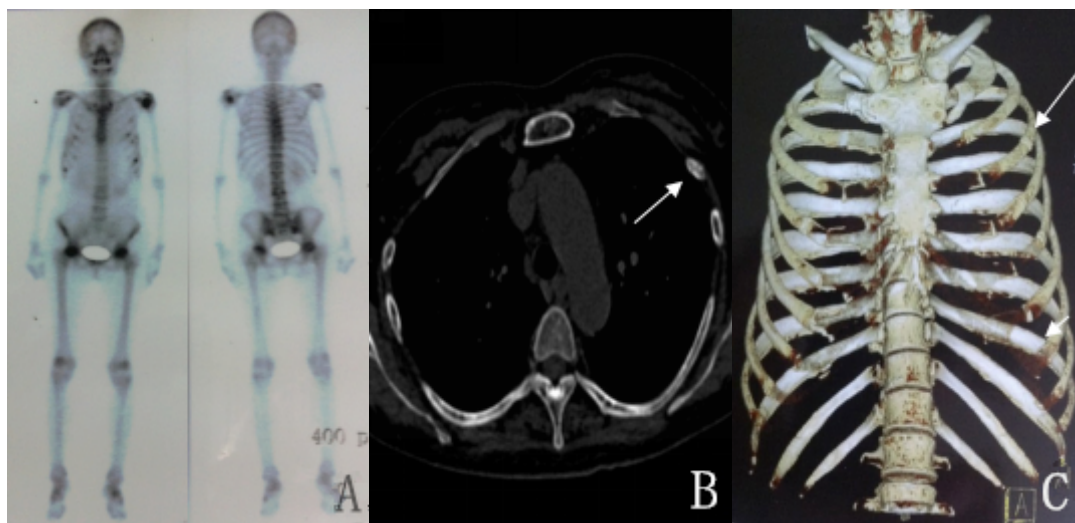


图1 全身核素扫描及CT扫描示多发性肋骨骨折

注: A图为全身核素骨扫描, 全身骨多发代谢活跃病灶(左肩、左3-5/7-8前肋、右3-4/6-8前肋、第3腰椎椎体、双侧髋关节放射性浓集); B图为CT示左侧第3前肋骨折, 有少量骨痂形成; C图为CT三维重建示多发肋骨骨折(箭头所示第3、5前肋), 有少量骨痂形成

病例3: 患者男, 51岁, 因全身多处关节疼痛1年余, 于2014年10月27日入院。2007年3月12日, 超声检查示肝硬化, ALT 134 U/L, HBV DNA 2.36×10^5 拷贝/ml, 肝肾功能、电解质正常, 诊断为乙型肝炎肝硬化, 予阿德福韦酯(10 mg/d)长期抗病毒治疗。2个月后, ALT正常、HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml。2013年5月至2014年9月, 相继出现双侧膝关节、踝关节及腰椎疼痛, 院外X射线检查示关节退行性病变, 予布洛芬及中药外敷等治疗无效, 疼痛进行性加重, 自理能力逐渐下降, 需扶拐出行。期间多次血清生物化学检查提示低血磷(0.35~0.76 mmol/L)、低尿酸(125~140 μ mol/L)、高碱性磷酸酶(186~335 U/L)。2014年10月15日, 院外全身骨扫描示: 全身多发性反应性骨形成活跃。入院后查体: 面色晦暗、蜘蛛痣(+), 双侧膝关节、踝关节压痛(+), 腰椎叩击痛(+), 直腿高抬试验(-), 四肢关节无红肿。血WBC 1.94×10^9 /L, Hb 108g/L, PLT 58×10^9 /L, TBil 16.2 μ mol/L, ALT 24 U/L, AST 27 U/L, 白蛋白38.4 g/L, 球蛋白24.5 g/L, ALP 230 U/L, BUN 4.47 mmol/L, Cr 122.6 μ mol/L, 尿酸88.3 μ mol/L, 空腹血糖4.6 mmol/L, 血磷0.49 mmol/L, 血钾、钠、氯、钙、PTH正常, HBV DNA < 500 拷贝/ml, 自身免疫抗体谱、抗“O”、RF(-)。尿常规示pH 5.5, 尿糖(+), 尿蛋白(++)。超声示: 肝硬化, 中度脾大。诊断为乙型肝炎肝硬化、阿德福韦酯相关Fanconi综合征、低血磷性骨软化症, 停阿德福韦酯, 予恩替卡韦(0.5 mg/d)、中性磷溶液(20 ml, 5次/天)、骨化三醇(0.5 μ g, 2次/天)、枸橼酸钙(600 mg, 2次/天)等治疗。3周后, 骨痛较前明显减轻, 可离拐行走, 查血磷0.62 mmol/L, 尿糖(-), 尿蛋白(-)。目前患者骨痛消失、行走自如, 血清磷、ALP、尿酸水平均正常。

2 讨论

2.1 低剂量阿德福韦酯肾毒性现状 阿德福韦酯作为治疗慢性乙型肝炎的核苷酸类似物, 具有肾毒性作用。既往研究表明, 较大剂量时有一定肾毒性, 主要表现为血清肌酐升高和血磷降低等, 而低剂量(10 mg/d)对肾功能影响较小, 故认为低剂量阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎相对安全^[1,2]。但近年来, 国内外陆续出现有关低剂量阿德福韦酯引发近端肾小管损害, 导致Fanconi综合征、低血磷性骨软化症的报道^[3-9]。文献检索表明, 2002年至2012年全球公开报道的阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症共24例, 其中, 国内13例, 国外11例^[10]。而2012年至2014年报道的病例达71例, 其中, 国内47例, 国外24例^[11], 表明近几年发生的病例呈增加趋势。由于目前我国在使用阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者群仍然庞大, 随着时间的推移, 并发低血磷性骨软化症的患者可能会进一步增多。

2.2 阿德福韦酯引起肾小管损害的机制 阿德福韦酯引起肾小管损害的确切机制尚未明确。有研究表明, 阿德福韦酯在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用后, 主要经近端肾小管排泄, 而该处肾小管上皮细胞膜阴离子转运蛋白-1

(human organic anion transporters 1, hOAT-1)对阿德福韦具有高亲和力, 导致阿德福韦在近端肾小管上皮细胞内聚集^[12,13]。高浓度的阿德福韦对线粒体具有毒性作用, 而引起近端肾小管损伤, 使其重吸收功能下降, 临床上会出现肾性糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿、尿酸盐尿和碳酸盐尿等, 并相应出现低血磷、低尿酸及近端肾小管酸中毒等临床表现, 进而导致骨软化和骨质疏松等骨病的发生。此外, 种族的特异性、遗传缺陷导致的hOAT-1高表达等因素, 可能也与本病的发生密切相关^[10,14]。

2.3 低剂量阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症的临床特征 早期临床表现无特异性, 综合既往文献^[3-5,13-18]并结合对本组患者的诊治经过, 其主要临床特征可概括为: ①亚裔人群占绝对多数。②男性高发, 男女比例约2:1。③发病人群多集中在40~60岁。④发病时间为阿德福韦酯使用1年以上。⑤临床主要表现为不明原因的进行性加重的骨痛, 部分患者甚至出现骨折; 早期误诊率高, 多诊断为骨质疏松症、脊柱炎、关节炎等; 停用原因药之前, 治疗效果差。⑥生物化学指标示血清磷、尿酸降低, 血清Cr、ALP及尿酸升高; 全身骨扫描示弥漫性骨代谢异常; 肾活组织检查示肾小管弥漫性颗粒变性伴多灶性萎缩等。⑦预后良好, 停用阿德福韦酯或换用其他药物, 并补充磷制剂后, 病情减轻或恢复。

2.4 诊治体会及教训 2013年, Tanaka等^[19]对292例应用阿德福韦酯的患者进行回顾性研究显示, 随访64个月时低血磷症者占27.1%。为此, 对长期使用阿德福韦酯的患者, 需高度警惕并发低血磷性骨软化症的风险, 定期监测血磷、尿酸、ALP、肾功能及尿液常规和尿磷等指标的变化。有报道认为, 血清ALP增高可先于血磷的降低和骨关节疼痛^[20], 出现骨关节疼痛等症者, 往往提示肾功能损伤已非常严重。本组3例患者由于早期疏于对血清ALP及血磷的监测, 且出现骨关节疼痛也未引起足够重视, 致使长期误诊误治。加强监测有助于早期发现, 对于疑似或确诊病例, 应及时采取挽救性治疗措施, 停用阿德福韦酯, 或更换其他类型的抗病毒药物, 并补充磷制剂, 以免肾功能损伤及其并发症进一步加重。

参考文献

- [1] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis[J]. Hepatology, 2009, 49: 185-195.
- [2] Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies[J]. Kidney Int, 2004, 66: 1153-1158.
- [3] Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus[J]. J Viral Hepat, 2010, 17: 123-129.
- [4] Wong T, Giris CM, Ngu MC, et al. Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 479-480.
- [5] Kwon J, Ahn SY, Ko SY, et al. A case of osteomalacia related

- to adefovir in a patient with chronic hepatitis B[J]. Korean J Gastroenterol, 2010, 56: 117-120.
- [6] 丁洋, 韩超, 窦晓光. 肝硬化患者应用阿德福韦酯治疗导致低磷性软骨病1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7: 111-112.
- [7] 武剑, 郭雨凡, 王鸣军, 等. 阿德福韦酯致低血磷性骨软化症二例报告并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2012, 25: 87-88.
- [8] 何顺梅, 张尧, 吕朝阳, 等. 阿德福韦酯致Fanconi综合征并继发低血磷性骨软化症4例[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41: 374-378.
- [9] 王岚, 王小琴. 阿德福韦酯致获得性Fanconi综合征并低血磷性骨软化症一例[J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13: 549.
- [10] 田月洁, 王金英, 谢彦军, 等. 阿德福韦酯治疗乙肝致低血磷性骨软化症的现状分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10: 294-298.
- [11] 陈淑越, 谢彦军, 王冰洁, 等. 71例阿德福韦酯致低血磷性骨软化症的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12: 290-295, 298.
- [12] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45: 804-817.
- [13] Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule/brenner BM. Brenner & rector's the kidney[M]. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 1390-1393.
- [14] 赵海芹, 韩文梅. 阿德福韦酯致肾损害2例[J]. 药物不良反应, 2010, 12: 213-214.
- [15] 颜淑敏, 张娟, 李宏超, 等. 低剂量阿德福韦酯致低血磷性骨软化症的临床特点及治疗分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16: 2350-2353.
- [16] 孙晓方, 张化冰, 李新萍, 等. 阿德福韦酯导致低血磷性骨软化症一例并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2011, 50: 754-757.
- [17] Kim DH, Sung DH, Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review[J]. J Bone Miner Metab, 2013, 31: 240-246.
- [18] Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27: 306-312.
- [19] Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, et al. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol, 2013, 49: 470-480.
- [20] 颜学兵, 徐娟, 周培培, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎后多处骨痛、骨密度降低伴血清肌酐升高和血磷血磷降低1例[J]. 中华肝病病杂志, 2011, 19: 383-384.

收稿日期: 2015-10-27

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用英文缩写词汇

本刊对于以下读者、作者比较熟悉的感染病学专业名词允许直接使用英文缩写, 即除文题和内文中小标题外, 在正文中下列缩写词汇第一次出现时, 不必再标注中文。

具体词汇如下:

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| 甲型肝炎病毒 (HAV) | 丙型肝炎病毒 (HCV) |
| 乙型肝炎病毒 (HBV) | 免疫球蛋白 (Ig) |
| 肝细胞癌 (HCC) | 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) |
| 血压 (BP) | 血红蛋白 (Hb) |
| 红细胞 (RBC) | 白细胞 (WBC) |
| 血小板 (PLT) | 白蛋白 (ALB) |
| 凝血酶原活动度 (PTA) | 凝血酶原时间 (PT) |
| 总胆红素 (TBil) | 直接胆红素 (DBil) |
| 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) | 乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg) |
| 聚乙二醇化干扰素 (PegIFN) | 核苷 (酸) 类似物 (NA) |
| 丙氨酸氨基转氨酶 (ALT) | 天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST) |
| 白细胞介素 (IL) | 重症监护病房 (ICU) |
| 人类免疫缺陷病毒 (HIV) | 干扰素 (IFN) |
| 聚合酶链式反应 (PCR) | 酶联免疫吸附试验 (ELISA) |
| 阿德福韦酯 (ADV) | 替诺福韦酯 (TDF) |
| 恩替卡韦 (ETV) | 利巴韦林 (RBV) |
| 拉米夫定 (LAM) | 替比夫定 (LdT) |
| 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) | 弥散性血管内凝血 (DIC) |
| 苏木精-伊红染色 (HE) | 动脉血氧饱和度 (SaO ₂) |
| 动脉血氧分压 (PaO ₂) | 动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂) |