

阿德福韦酯在治疗肝病中的肾脏-骨骼损害作用

付宽¹, 孙凤霞¹, 李晓玲¹, 蔡皓东² (1.首都医科大学附属北京中医医院 肝病科, 北京 100010; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 门诊, 北京 100015)

摘要: 阿德福韦酯是我国常用的抗乙型肝炎病毒的药物, 然而近年来常有该药引起不良反应的报道。在临床观察中, 随着用药时间的延长, 肾脏-骨骼损害不良事件的发生率增高。该药的肾损害作用可能与肾近曲小管的阴离子转运蛋白(HOAT-1)、多重耐药蛋白-2(MRP2)以及线粒体的损害有关。常见的临床表现有血肌酐水平升高、低磷血症及并发的骨软化症。在该药的临床应用中, 需规律监测患者的血磷、肾小球滤过率和血肌酐水平, 一旦出现不良反应, 需采取停药或减低药物剂量及补充支持治疗等措施。

关键词: 阿德福韦酯; 肾脏-骨骼损害; 阴离子转运蛋白; 多重耐药蛋白-2; 高危因素

Renal and skeletal injury induced by adefovir dipivoxil in treatment of liver diseases

FU Kuan¹, SUN Feng-xia¹, LI Xiao-ling¹, CAI Hao-dong² (1. Department of Hepatology, Beijing Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Department of Outpatient Service, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Adefovir dipivoxil (ADV) is widely used for anti-HBV treatment in China. But in recent years, there are several reports of its adverse events. In addition, the follow-up of chronic hepatitis B patients who were treated with ADV showed that the treatment has a risk of renal damage. It may be attributed to the accumulation of human renal organic anion transporter 1 (HOAT-1), the restriction of multidrug resistance protein 2 (MRP2) and mitochondria damaged in renal tubules cells. The common clinical manifestations include abnormal serum creatinine concentrations, hypophosphatemia and secondary osteomalacia. In clinical treatment, regular monitoring of serum phosphate, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine is necessary. In case of renal dysfunction, drug discontinuation, dosage reduction or supportive treatment should be taken.

Key words: Adefovir dipivoxil; Renal and skeletal injury; Human renal organic anion transporter 1; Multidrug resistance protein 2; Risk factors

阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦(adeфовir)的前体, 口服后前体部分迅速被酯酶水解, 释放出游离的阿德福韦进入门静脉和全身循环。阿德福韦是一种单磷酸腺苷的无环磷酸化核苷类似物, 经细胞激酶磷酸化, 转化为活性代谢物阿德福韦二磷酸。阿德福韦二磷酸竞争性抑制HBV DNA聚合酶的底物脱氧腺苷三磷酸, 从而抑制病毒复制。本药目前仍是我国乙型肝炎抗病毒治疗中不可或缺的常用药物, 然而, 该药所带来的一些不良反应不容忽视。早期即有报道指出, 大剂量应用该药可引起类似范可尼综合征的发生^[1], 随着该药的广泛应用, 不乏相关不良事件的报道, 即使以10 mg/d的常规剂量服用, 亦有

范可尼综合征、低磷血症以及骨软化症的发生^[2], 具体的临床表现有肌无力、疲劳、骨痛及多发骨折^[3], 严重影响患者的生存质量。此外, 大量的诊疗费用也加重了患者的经济负担。近年来, 随着相关案例的逐渐增多, 该药对于肾脏及骨骼造成的损害应引起重视。现就近年来阿德福韦酯致肾脏-骨骼损害的研究进展进行综述。

1 发生率

通过对服用阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者进行跟踪随访显示, 随着随访时间的延长, 肾损害不良事件的发生率增高, 如田敬华等^[4]曾对243例服用阿德福韦酯单药(10 mg/d)或联合治疗的慢性乙型肝炎患者进行调查, 入组者的治疗及随访时间为2~9年, 平均(3.8 ± 1.6)年, 在随访期内, 有49例(20.2%)患者发生低磷血症(血磷水平 < 0.8 mmol/L 2次以上, 检测间隔时间 ≥ 3个月), 19例(7.8%)患者出现肌酐

水平升高(男性肌酐水平 $> 123 \mu\text{mol/L}$, 女性 $> 106 \mu\text{mol/L}$, 均为出现2次以上, 检测间隔时间 ≥ 3 个月)。在一项有687例患者参与的回顾性分析中(采用阿德福韦酯 10 mg/d 联合拉米夫定抗病毒治疗), 10.5%的患者在中位时间27个月的治疗期内出现了肾脏损害[肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)较基线下降超过20%]^[5]; Jia等^[6]对165例口服阿德福韦酯(单药或联合拉米夫定抗病毒治疗)的患者进行随访, 在5年的治疗期内, 共35例患者的eGFR较基线下降超过20%, 其中3例患者下降超过50%。Tanaka等^[7]曾对292例接受阿德福韦酯 10 mg/d 和拉米夫定 100 mg/d 治疗超过6个月的患者进行研究后发现, 在64个月的中位治疗期内, 28例(9.6%)患者出现肾脏损害[eGFR $< 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], 73例(27.1%)患者出现低磷血症。肾脏损害在第1年、3年和5年的累积发生率分别为1.4%、7.5%和10.5%; 低磷血症(可增加骨软化症的风险)在第1年、3年和5年的累积发生率分别为6.8%、20.6%和26.7%。

2 发病机制

动物实验表明, 阿德福韦酯在进入体内后, 首先转化为原型药阿德福韦, 阿德福韦从血清中清除后经肾脏排泄, 其先经肾小球滤过, 然后通过肾小管主动分泌排出体外^[8]。目前认为, 位于肾脏近曲小管的阴离子转运蛋白(human renal organic anion transporter 1, HOAT-1)可能促进了阿德福韦酯的肾脏损害。有研究发现, HOAT-1是一种可协助药物进入细胞并保持肾近曲小管较高药物浓度的蛋白, 与阿德福韦酯在肾小管细胞的积累有关^[9], 而转染了HOAT-1的细胞其活性在阿德福韦酯的作用下亦会出现下降, 提示该转运体可能与阿德福韦酯的肾毒性相关^[10]。另外, 多重耐药蛋白-2(multidrug resistance protein 2, MRP2)作为阿德福韦酯从肾近曲小管流出的通道, 在功能受到限制的情况下也会引起阿德福韦酯在肾小管细胞中的集聚^[11]。该药还可通过损伤线粒体引起肾毒性, 研究发现阿德福韦酯相关肾损害患者的肾脏超微结构显示近端小管线粒体肿大、变形, 线粒体DNA数量明显减少, 细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, COX)缺乏, 细胞氧化和呼吸功能丧失^[12]。以上研究结果均表明在长期应用阿德福韦酯导致肾损害后, 近端肾小管对磷的重吸收发生障碍, 磷酸盐的大量排出导致了低磷血症, 从而引起骨软化症。

阿德福韦酯相关肾损害也可能存在遗传因素, 首都医科大学附属北京地坛医院曾有该药导致父子两人出现肾损害的报道^[13]。另外, 有关阿德福韦酯引起低血磷性骨软化症的报道均见于亚裔人群, 提示该病可能存在种族特异性, 且这种特异性可能与亚裔人群的HOAT-1基因多态性、乙型肝炎发生率较高以及体重相对较轻有关^[14]。

3 临床表现

大多数患者的临床表现较轻微, 仅表现为血清肌酐轻

度升高及血磷水平下降, 并无其他临床症状, 但典型及重型病例也有发生。根据相关文献报道, 患者常以难以忍受的骨痛或肌无力等症状入院就诊, 最具特征性的临床表现为低血磷症^[7,15]及其并发的骨软化症^[16-18]。田敬华等^[4]对243例服用阿德福韦酯单药(10 mg/d)或联合治疗 ≥ 2 年的慢性乙型肝炎患者的临床特点进行总结, 对其性别、年龄、诊断(肝硬化或非肝硬化)、联合治疗或单药治疗及服药时间进行多变量分析, 发现性别与年龄为发生低磷血症的危险因素, 男性发生低磷血症的风险高于女性, 低磷血症的风险亦随着年龄的增加而增加。

阿德福韦酯相关肾损害患者亦会出现血肌酐水平的异常, 有报道认为男性发生肌酐水平异常的风险高于女性, 而年龄、诊断(肝硬化或非肝硬化)、联合治疗或单药治疗以及服药时间与肌酐水平的异常则无显著相关性^[4]。Tanaka等^[7]发现高龄、高血压病史和肝硬化病史为肾损害的危险因素, 男性、患有肝癌或有肝癌病史则为发生低磷血症(血磷 $< 2.5 \text{ mg/dl}$)的高危因素。在低剂量长期服用阿德福韦酯的情况下, 也无法避免低血磷症、骨软化症和血肌酐升高等临床病变的发生^[2,16,19]。

另外, 常见的阿德福韦酯相关肾损害的表现还包括范可尼综合征^[3,20,21]、急性肾小管坏死^[20]、维生素D缺乏症^[22,23]、血清ALP水平升高^[23-25]以及肾小球滤过率下降^[7]。全身骨扫描检查可见双侧肋骨、脊椎骨、髌骨及下肢等多处造影剂摄取增加^[26], 而下肢的受累可为其与恶性病骨转移的鉴别提供依据^[27]。该病常见的病理表现为近曲小管上皮细胞广泛水肿或坏死, 空泡形成, 刷状缘萎缩; 近曲小管细胞营养障碍, 核过大; 肾间质纤维化及淋巴细胞浸润, 肾小球及远端肾小管正常或轻度异常^[28]。

此外, 患者的低磷血症比血肌酐升高更为常见, 其可单独发生或先于血肌酐的升高, 提示肾小管功能的障碍先于肾小球滤过率或肌酐清除率的下降。从临床表现的发展来看, 首先出现单一的肾小管功能障碍, 如肾性糖尿病、肾性低血磷症、高钙尿症、肾性氨基酸尿症及近端肾小管性酸中毒等, 然后损伤可进展到多个肾小管, 出现范可尼综合征, 而随着钙、磷的丢失, 患者骨骼与其他系统的并发症亦会出现。Terasaka等^[29]发现肾功能不全始于阿德福韦酯治疗启动约2年后, 而低磷血症诱导的继发性骨变形则开始于阿德福韦酯治疗的第5年之后。

4 诊断与鉴别诊断

对于阿德福韦酯相关肾脏-骨骼损害, 应结合服药史、肾小管损害以及骨软化等证据进行诊断。诊断指标主要是关注血清肌酐(serum creatinine, Scr)以及血清磷水平, 如果服用阿德福韦酯的患者在治疗中连续2次检测的Scr均较基线升高 $> 0.5 \text{ mg/dl}$ ($44.2 \mu\text{mol/L}$)或血磷均 $< 1.5 \text{ mg/dl}$ (0.5 mmol/L), 应考虑存在阿德福韦酯相关肾小管损害^[3]。患者在出现低磷性

骨软化症时,可表现为弥漫性骨痛,完善X射线及CT检查可见多发骨折,而阿德福韦酯相关骨骼损害的骨扫描表现常为全身多处特别是下肢骨的摄取增加,以此可与恶性骨转移进行鉴别^[26]。该病患者尿量正常(肾小管坏死时减少),常见低磷血症、低钾血症及肾小管酸中毒,尿糖(+),常无水肿、高血压,血糖正常,以上几点可与肾小球损害疾病相鉴别。需要重点鉴别的疾病有:乙型肝炎相关肾炎(肾损害在经过乙型肝炎抗病毒治疗后可好转)、肝肾综合征(见于肝功能衰竭患者)、其他药物或毒物导致的肾小管损害(停药、排毒后肾损害可好转)、慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病(长期的糖尿病病史)及痛风性肾病(长期的高尿酸血症)。

5 防治

5.1 监测相关指标 即使阿德福韦酯以低剂量(10 mg/d)服用,随着治疗时间延长,也可能引起肾损害及血磷水平下降^[7]。因此,需要对其血磷、肾小球滤过率及血肌酐水平进行规律监测和评价。有研究发现,尿 β_2 -微球蛋白和视黄醇结合蛋白可作为生物标记物以评价阿德福韦酯相关的肾损害^[6]。

5.2 骨特异性碱性磷酸酶 Abe等^[30]发现在接受阿德福韦酯与拉米夫定联合治疗时,部分慢性乙型肝炎患者血清中骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BAP)浓度的上升早于血肌酐水平的上升,提示BAP浓度的测定对于长期进行阿德福韦酯治疗的相关不良事件的早期发现以及适当措施的采取十分重要。

5.3 停药或减量 虽然阿德福韦酯相关的肾脏-骨骼损害常伴随着严重疼痛、多发不完全骨折以及低磷血症,但在停药并改为恩替卡韦治疗后,可见症状改善^[2,20]。也有报道将阿德福韦酯用量减为每周3次后,患者的骨痛及骨软化症导致的蹒跚步态得到缓解,肾功能也得到改善^[31]。

5.4 补充支持治疗 对于严重低磷血症患者应给予磷酸钠口服或静脉给药治疗,对于低钙血症及维生素D缺乏症的患者,在给予钙剂和阿法骨化醇等支持治疗后症状可好转。

5.5 糖皮质激素 Dai等^[24]报道了两例症状提示为典型范可尼综合征的患者,在停用阿德福韦酯及大量应用骨化三醇后,低磷血症、蛋白尿和肾功能不全症状仅有微小改善,肾脏组织活检提示为长期服用阿德福韦酯引起的间质性肾炎,使用泼尼松进行治疗后,其蛋白尿、尿糖和肾功能不全均得到改善,并且血磷水平也恢复正常,骨密度有所增加,提示了在阿德福韦酯相关间质性肾炎发生时激素治疗的必要性。

参考文献

- [1] Lim YS, Suh DJ. Current antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. J Korean Med Sci, 2004, 19(4): 489-494.
- [2] WU C, ZHANG H, QIAN Y, et al. Hypophosphatemic osteomalacia and renal Fanconi syndrome induced by low-dose adefovir dipivoxil: a case report and literature review suggesting ethnic predisposition[J]. J Clin Pharm Ther, 2013, 38(4): 321-326.
- [3] Jung YK, Yeon JE, Choi JH, et al. Fanconi's syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a hepatitis B virus patient[J]. Gut Liver, 2010, 4(3): 389-393.
- [4] 田敬华, 何艳群, 马小艳, 等. 慢性乙型肝炎患者在阿德福韦酯治疗期间的肌酐和血磷水平变化[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 239-240.
- [5] 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(2): 306-312.
- [6] JIA HY, DING F, CHEN JY et al. Early kidney injury during long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(12): 3657-3662.
- [7] 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, 2014, 49(3): 470-480.
- [8] 蒋晔, 徐智儒, 张晓青. 阿德福韦酯药动学研究进展[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(1): 6-10.
- [9] Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, et al. The antiviral nucleotide analogs cidofovir and adefovir are novel substrates for human and rat renal organic anion transporter 1[J]. Mol Pharmacol, 1999, 56(3): 570-580.
- [10] Mandíková J, Volková M, Pávek P, et al. Interactions with selected drug renal transporters and transporter-mediated cytotoxicity in antiviral agents from the group of acyclic nucleoside phosphonates[J]. Toxicology, 2011, 311(3): 135-146.
- [11] Shimizu M, Furusyo N, Ikezaki H, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction induced by adefovir treatment for chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(7): 2116-2123.
- [12] Tanji N, Tanji K, Kambham N, et al. Adefovir nephro toxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion[J]. Hum Pathol, 2001, 32(7): 734-740.
- [13] 赵海芹, 韩文梅. 阿德福韦酯致肾损害2例[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 213-221.
- [14] 孙晓方, 张化冰, 李新萍, 等. 阿德福韦酯导致低磷性骨软化症一例并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(9): 754-757.
- [15] Kawate H, Taketomi A, Watanabe T, et al. Hypophosphatemic osteomalacia as a long-term complication after liver transplantation[J]. Transplantation, 2011, 91(1): 6-8.
- [16] Girgis CM, Wong T, Ngu MC, et al. Hypophosphatemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(5): 468-473.
- [17] Jeong HJ, Lee JM, Kwon KY, et al. Two cases of hypophosphatemic osteomalacia after long-term low dose adefovir therapy in chronic hepatitis B[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 21(1): 76-83.
- [18] Kim du H, 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(2):240-246.
- [19] Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Housset P, et al. Adefovir dipivoxil-induced acutetubularnecrosis and Fanconi syndrome in a renal transplant patient[J]. AIDS,2009,23(4):544-545.
- [20] Eguchi H, Tsuruta M, Tani J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced Fanconi's syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B[J]. Intern Med,2014,53(3):233-237.
- [21] Law ST, Li KK, Ho YY. Acquired fanconi syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a chronic hepatitis B patient[J]. Am J Ther,2013,20(6):713-716.
- [22] Fabbriani G, de Socio GV, Massarotti M, et al. Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia[J]. Scand J Infect Dis,2011,43(11-12):990-992.
- [23] Kwon SY, 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(2):117-120.
- [24] DAI CL, ZHU M, WANG BP, et al. Prolonged adefovir therapy associated Fanconi syndrome and interstitial nephritis in hepatitis B[J]. Intern Med J,2012,42(8):955-957.
- [25] 王金英, 郭道利, 李振卿, 等. 阿德福韦酯致低血磷性骨软化症两例并文献分析[J]. 药学服务与研究,2013,13(2):103-106.
- [26] Kim SH, Won KS, B-I S, et al. Low-dose adefovir-induced hypophosphatemic osteomalacia on whole-body bone scintigraphy[J]. Nucl Med Mol Imaging,2013,47(4):294-296.
- [27] Kim DH, Lee SW, Kweon YO, et al. Bone scintigraphic findings of hypophosphatemic osteomalacia associated with adefovir therapy: involvement of lower extremity skeletons[J]. Clin Nucl Med,2013,38(5):378-380.
- [28] 王桂爽, 蔡皓东. 阿德福韦酯和替诺福韦相关性肾小管病[J]. 药物不良反应杂志,2010,12(1):31-36.
- [29] Terasaka T, Ueta E, Otsuka F, et al. Long-term observation of osteomalacia caused by adefovir-induced Fanconi's syndrome[J]. Acta Med Okayama,2014,68(1):53-56.
- [30] Abe H, Seki N, Sugita T, et al. Elevation in serum concentration of bone-specific alkaline phosphatase without elevation in serum creatinine concentration secondary to adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepat Res Treat,2013,20(13):739-747.
- [31] Shimohata H, Sakai S, Ogawa Y, et al. Osteomalacia due to Fanconi's syndrome and renal failure caused by long-term low-dose adefovir dipivoxil[J]. Clin Exp Nephrol,2013,17(1):147-148.

收稿日期: 2016-01-03

付宽, 孙凤霞, 李晓玲, 等. 阿德福韦酯在治疗肝病中的肾脏-骨骼损害作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):30-33.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Cheical Abstracts Service)》、《中国学术期刊网络出版总库》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)及CNKI中国知网数据库收录,其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部