

尿 β 2-微球蛋白作为替诺福韦酯致慢性乙型肝炎患者近端肾小管功能损伤早期预测指标的临床价值

任娜, 张婷, 程澄, 王京京, 闫杰 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京100015)

摘要: 目的 探讨替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF)导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者近端肾小管功能障碍(proximal tubular renal dysfunction, PRTD)的临床流行病学特征及尿 β 2-微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-MG)作为预测CHB患者TDF相关近端肾小管损伤标志物的临床价值。方法 纳入2013年1月至2016年6月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者62例为研究对象, 其中32例接受阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV)联合恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗, 30例接受TDF治疗, 疗程均为96周。出现PRTD即认为出现终点事件, 患者需停止用药。比较两组患者PRTD的发生率以及PRTD患者和无PRTD患者尿 β 2-MG升高的发生率。结果 ADV + ETV组中12例(37.5%)出现PRTD, TDF组中3例(10.0%)出现PRTD, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.200$, $P = 0.007$)。PRTD患者中尿 β 2-MG升高的比例显著高于无PRTD患者(93.3% vs 6.4%; $\chi^2 = 43.198$, $P < 0.001$)。尿 β 2-MG预测TDF相关肾小管损伤的ROC曲线下面积为0.935。结论 与ADV相比, TDF具有更高的肾脏安全性, 尿 β 2-MG对慢性乙型肝炎患者TDF相关早期近端肾小管损伤具有较高的诊断价值。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 替诺福韦酯; 近端肾小管功能障碍; 尿 β 2-微球蛋白

Clinical value of urinary β 2-microglobulin as an early predictor of proximal tubular dysfunction induced by tenofovir disoproxil in patients with chronic hepatitis B

REN Na, ZHANG Ting, CHENG Cheng, WANG Jing-jing, YAN Jie (Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical epidemiological characteristics of proximal renal tubular dysfunction (PRTD) of chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir disoproxil (TDF) and the clinical value of urinary β 2-microglobulin (β 2-MG) as an early predictor of PRTD induced by TDF in patients with CHB. **Methods** A total of 62 patients with CHB were enrolled and observed in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2013 to June 2016. Among them, 32 cases accepted adefovir dipivoxil (ADV) combined entecavir (ETV) therapy and 30 cases accepted TDF treatment. The course of treatment was 96 weeks. PRTD was regarded as the occurrence of terminal events, once occurred, the patients should stop taking drugs. The incidence of PRTD in both groups and the incidence of urinary β 2-MG in patients with PRTD and patients without PRTD were compared. **Results** Total of 12 patients (37.5%) were diagnosed as PRTD in ADV + ETV group, and 3 patients (10.0%) in TDF group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 7.200$, $P = 0.007$). The proportion of urinary β 2-MG increased in CHB patients with PRTD was significantly higher than that in CHB patients without PRTD (93.3% vs 6.4%; $\chi^2 = 43.198$, $P < 0.001$). The area under the ROC curve for urine β 2-MG predicting TDF-associated PRTD was 0.935. **Conclusion** Compared with ADV, TDF has higher renal safety. Urinary β 2-MG has a high diagnostic value for early proximal tubular injury associated with TDF in patients with chronic hepatitis B.

Key words: Hepatitis B, chronic; Tenofovir disoproxil; Renal tubular injury; Urine β 2-microglobulin

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.02.003

基金项目: 北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究”专项(Z131107002213020); 北京市医院管理局扬帆计划临床技术创新项目(XMLX201849)

通讯作者: 闫杰 Email: dtyym@163.com

替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF)是替诺福韦的酯类前药,属于核苷类逆转录酶抑制剂(nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI),其化学结构与阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)相似,但疗效更好,尤其是对初治患者^[1]。TDF主要经肾脏代谢,可经肾小管分泌进入尿液,排出体外^[2]。虽然III期临床试验数据显示TDF的肾脏安全性较好,但自2002年开始已陆续出现对TDF相关肾脏事件的报道,如Verhelst等^[3]报道了1例获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者在服用TDF后出现Fanconi综合征、肾性尿崩以及急性肾功能衰竭。随着TDF广泛应用于CHB患者的抗病毒治疗,TDF对肾脏的影响日益引起研究者的关注。

肾小管损伤是较常见的肾损害表现^[3]。已有研究显示HIV感染者尤其是接受TDF治疗的患者,其亚临床肾小管功能损害的发生率较高,肾小管功能障碍的发生率可达20%~30%。本研究拟探讨TDF致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者近端肾小管功能障碍的早期预测因素,分析尿 β 2-微球蛋白作为预测CHB患者TDF相关近端肾小管损伤标志物的临床价值结果如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2013年1月至2016年6月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的CHB患者62例为研究对象。其中有32例接受ADV联合恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗,30例接受TDF治疗。

1.2 入组标准 ①年龄18~60岁,性别不限;②血清HBsAg连续阳性至少24周,且入选前6个月内至少2次ALT > 正常值上限(upper limit of normal, ULN);③HBeAg阳性者血清HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml且 $2 \times \text{ULN} < \text{ALT} \leq 10 \times \text{ULN}$, HBeAg阴性者血清HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml且伴有 $1.5 \times \text{ULN} < \text{ALT} \leq 10 \times \text{ULN}$;④未使用过核苷酸类似物、能理解并签署知情同意书且可长期随访的患者。

1.3 排除标准 ①有下列支持肝细胞癌诊断的证据:超声或放射检查发现肝脏可疑结节,同时筛选时血清甲胎蛋白 > 100 ng/ml(但当用增强核磁/CT可排除肝癌者,且甲胎蛋白 < 200 ng/ml者除外);②有肝功能失代偿病史或基线时有失代偿期肝病的临床症状(如腹水、静脉曲张破裂出血或肝性脑病);③血清TBil > $1.5 \times \text{ULN}$;④凝血酶原时间较正常值上限延长 ≥ 3 秒或凝血酶原活动度 < 50%;⑤血清白蛋白 < 32 g/L;⑥肌酐清除率 < 70 ml/min或肌

酐 > 130 $\mu\text{mol/L}$;⑦基线ALT > $10 \times \text{ULN}$ 或曾因病情急性加重导致一过性肝功能失代偿;⑧血红蛋白 < 10 g/dl,中性粒细胞计数 < $1.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板 < $80 \times 10^9/\text{L}$;⑨其他原因导致的活动性肝病,如合并甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎及HIV感染;⑩酗酒,有严重的心、肺、脑等重要脏器疾病;⑪合并肾病综合征、IgA肾病及慢性肾小球肾炎等肾脏基础疾病;⑫合并过敏性紫癜、高血压、糖尿病及系统性红斑狼疮等影响肾功能的基础疾病;⑬曾使用过抗病毒药物;⑭6个月内接受过任何研究或近2年内有生育计划者。

1.4 方法 治疗组患者给予TDF(300 mg,每日1次)治疗,对照组患者给予ADV(10 mg,每日1次)+ETV(0.5 mg,每日1次)治疗,疗程均为96周。记录比较患者基线及治疗96周时的各项指标,包括:生命体征,体格检查,常规实验室检查(肝功能、肾功能、血常规、尿常规、便潜血、凝血酶原、甲胎蛋白、血脂、血糖、HBV DNA载量、肌酸激酶),肝脏弹性测定(Fibroscan)及肾小管功能[肌酐、血尿素氮、尿 β 2-微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-MG)、尿磷、尿肌酐、尿酸、肾小球滤过率、尿糖]。

1.5 标本收集及检测 用无菌管收集患者尿液20 ml,2000~3000 rpm离心20分钟(离心半径为13.5 cm),收集上清液。尿糖的测定使用上海酶联生物科技有限公司的人尿糖酶联免疫分析试剂盒,尿 β 2-MG的测定使用上海酶联生物科技有限公司的人尿 β 2-MG酶联免疫分析试剂盒。上述指标除 β 2-MG和尿糖由北京理化测试中心实验室完成外,其他均由首都医科大学附属北京地坛医院检验科完成。

1.6 终点事件 以出现近端肾小管功能障碍(proximal tubular renal dysfunction, PRTD)为终点事件,表明患者因服用药物导致肾小管功能障碍,需停止用药。PRTD的诊断标准为存在至少2项下述异常,且至少有1项是Fanconi综合征的诊断指标:①非糖尿病糖尿(尿糖 > 6.44 mmol/L);②磷酸盐性多尿症(尿磷 > 1.5 mmol/L);③肾性低尿酸血症(尿酸 < 200 $\mu\text{mol/L}$);④尿 β 2-MG > 0.5 mg/L。

1.7 统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据以中位数和四分位数表示,采用秩和检验;计数资料以频数和构成比表示,采用 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归模型,以ROC曲线来预测诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料 本研究的62例患者均完成随访,无脱落患者。TDF组男性17例,女性13例,平均年龄(43.57 ± 10.02)岁;ADV + ETV组男性19例,女性13例,平均年龄(43.44 ± 10.22)岁,两组患者基线资料差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组患者病毒学及生物化学应答率比较 治疗96周后,ADV + ETV组患者HBV DNA低于检测下限率为84.3% (27/32),TDF组患者HBV DNA低于检测下限率为86.7% (26/30);ADV + ETV组患者ALT复常率为84.3% (27/32),TDF组患者ALT复常率为83.3% (25/30),差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.3 两组患者近端肾小管损伤发生情况的比较 治疗96周后,TDF组PRTD发生率为10.0% (10/30),ADV + ETV组PRTD发生率为37.5% (12/32),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.200, P = 0.007$),见表2。

2.4 PRTD (+) 与PRTD (-) 患者肾小管指标的比

较 发生PRTD的15例患者中尿 β 2-MG异常率为93.3% (14/15),非糖尿病尿糖发生率为60.0% (9/15),磷酸盐性多尿症发生率为40.0% (6/15);未发生PRTD的47例患者中尿 β 2-MG异常率为6.4% (3/47),非糖尿病尿糖发生率为0.0%,磷酸盐性多尿症发生率为0.0%,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3。

2.5 TDF组中PRTD (+) 与PRTD (-) 患者肾小管功能指标的比较 TDF组中PRTD (+) 患者 β 2-MG升高率显著高于PRTD (-) 患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.135, P < 0.001$),见表4。

2.6 尿 β 2-MG预测肾小管损伤的ROC曲线 ADV + ETV组尿 β 2-MG的ROC曲线下面积为0.845,见图1;TDF组尿 β 2-MG的ROC曲线下面积为0.976,见图2,所有患者尿 β 2-MG诊断肾小管损伤的ROC曲线下面积为0.935,见图3。尿 β 2-MG对是否有肾小管损伤的预测诊断价值较高。

表1 两组患者的基线资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)
ADV + ETV组	32	43.44 ± 10.22	19/13	21.15 ± 2.57	66.5 ± 10.8
TDF组	30	43.57 ± 10.02	17/13	21.58 ± 2.32	67.8 ± 4.7
统计量值	-	$t = 0.050$	$\chi^2 = 0.047$	$t = 0.690$	$t = 0.607$
P值	-	0.960	0.829	0.497	0.833
组别	血尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	尿肌酐[M (p25, p75), μ mol/L]	肾小球滤过率[M (p25, p75), ml/(min \cdot 1.73 m ²)]	尿糖[M (p25, p75), mmol/L]	尿磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
ADV + ETV组	5.7 ± 2.57	78.9 (68.6, 84.38)	96.0 (87.0, 109.0)	5.63 (5.59, 5.78)	0.92 ± 0.18
TDF组	6.1 ± 1.35	80.0 (70.0, 88.25)	90.0 (81.0, 109.0)	5.20 (5.2, 5.6)	0.89 ± 0.23
统计量值	$t = 0.760$	$U = 0.523$	$U = 0.726$	$U = 0.488$	$t = 0.574$
P值	0.932	0.374	0.256	0.324	0.568
组别	尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	尿 β 2-MG ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)
ADV + ETV组	291.06 ± 59.25	0.26 ± 0.10	7.5 ± 3.3	187.8 ± 11.2	33.7 ± 6.5
TDF组	280.23 ± 46.91	0.24 ± 0.11	7.8 ± 6.1	189.7 ± 10.4	32.4 ± 5.8
统计量值	$t = 0.795$	$t = 0.750$	$t = 0.243$	$t = 0.691$	$t = 0.828$
P值	0.958	0.430	0.745	0.845	0.326

注:“-”为无相关数据,p25为下四分位数,p75为上四分位数

表2 治疗96周后两组患者肾小管功能指标的比较[例(%)]

组别	血肌酐异常率	血尿素氮异常率	尿肌酐异常率	肾小球滤过率异常率	非糖尿病糖尿发生率	磷酸盐性多尿症发生率	肾性低尿酸血症发生率	尿 β 2-MG升高率	PRTD发生率
ADV + ETV组 ($n = 32$)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.2)	4 (12.5)	6 (18.8)	6 (18.8)	4 (12.5)	13 (40.6)	12 (37.5)
TDF组 ($n = 30$)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	3 (10.0)
χ^2 值	0.953	0.953	0.286	0.603	0.336	3.674	0.906	5.795	7.200
P值	0.523	0.326	1.000	0.149	0.562	0.130	0.341	0.016	0.007

表3 PRTD (+) 与 PRTD (-) 患者肾小管指标的比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	血肌酐异常率 [例 (%)]	血尿素氮异常率 [例 (%)]
PRTD (-)	47	42.51 \pm 9.43	26/21	20.97 \pm 2.36	0 (0.0)	0 (0.0)
PRTD (+)	15	46.60 \pm 11.57	10/5	22.59 \pm 2.38	1 (6.7)	1 (6.7)
统计量值	-	$t = 1.383$	$\chi^2 = 0.621$	$t = 2.31$	$\chi^2 = 3.815$	$\chi^2 = 3.815$
P值	-	0.172	0.438	0.024	0.242	0.242

组别	尿肌酐异常率 [例 (%)]	肾小球滤过率下降率 [例 (%)]	非糖尿病尿糖发生率 [例 (%)]	磷酸盐性多尿症发生率 [例 (%)]	肾性低尿酸血症发生率 [例 (%)]	β 2-MG升高发生率 [例 (%)]
PRTD (-)	1 (2.1)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (6.4)
PRTD (+)	2 (13.3)	3 (20.0)	9 (60.0)	6 (40.0)	3 (20.0)	14 (93.3)
统计量值	$\chi^2 = 3.101$	$\chi^2 = 2.317$	$\chi^2 = 32.989$	$\chi^2 = 20.814$	$\chi^2 = 3.802$	$\chi^2 = 43.198$
P值	0.143	0.152	< 0.001	< 0.001	0.086	< 0.001

注: “-” 为无相关数据

表4 TDF 组 PRTD (+) 与 PRTD (-) 患者肾小管功能指标的比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	血肌酐异常率 [例 (%)]	血尿素氮异常率 [例 (%)]
PRTD (-)	27	43.04 \pm 9.63	16/9	21.85 \pm 2.05	0 (0.0)	0 (0.0)
PRTD (+)	3	46.70 \pm 11.48	2/3	23.03 \pm 3.53	0 (0.0)	0 (0.0)
统计量值	-	$t = 0.753$	$\chi^2 = 1.000$	$t = 0.038$	$\chi^2 = 0.953$	$\chi^2 = 0.953$
P值	-	0.50	0.36	0.31	0.326	0.326

组别	尿肌酐异常率 [例 (%)]	肾小球滤过率下降率 [例 (%)]	非糖尿病尿糖发生率 [例 (%)]	磷酸盐性多尿症发生率 [例 (%)]	肾性低尿酸血症发生率 [例 (%)]	β 2-MG升高发生率 [例 (%)]
PRTD (-)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
PRTD (+)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)
统计量值	$\chi^2 = 1.839$	$\chi^2 = 0.536$	$\chi^2 = 19.918$	$\chi^2 = 1.839$	$\chi^2 = 0.536$	$\chi^2 = 14.135$
P值	0.175	0.464	< 0.001	0.175	0.464	< 0.001

注: “-” 为无相关数据

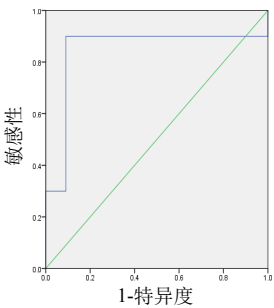


图1 ADV + ETV 组尿 β 2-MG 预测肾小管损伤的 ROC 曲线

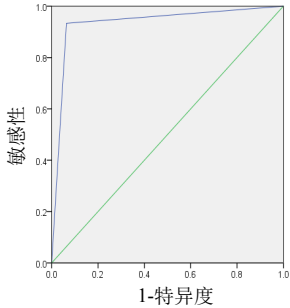


图3 所有患者尿 β 2-MG 预测肾小管损伤的 ROC 曲线

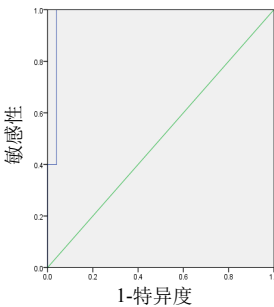


图2 TDF 组尿 β 2-MG 预测肾小管损伤的 ROC 曲线

3 讨论

乙型肝炎是一个重要的全球公共卫生问题^[4], 据世界卫生组织统计数据, 全球约20亿人曾感染HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染^[5]。我国是乙型肝炎大国, 据估算我国慢性HBV感染者约9300万, 其中CHB患者约2000万^[6]。目前, CHB患者的抗病毒药物包括拉米夫定 (lamivudine, LAM), ADV, ETV, 替比夫定 (telbivudine, LdT), TDF和替诺福韦艾拉酚胺 (tenofovir alafenamide, TAF), 可

分类为低耐药屏障药物(LAM、ADV、TBV)和高耐药屏障药物(ETV、TDF、TAF)^[7,8]。

ADV可造成一定的肾功能损伤,TDF是与ADV结构相似的单核苷酸腺苷类似物,TDF在体内的排泄主要是以原型药物通过肾小球滤过和肾小管主动分泌而被清除,由位于近端小管上皮细胞基底膜上的有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)转运进入肾小管上皮细胞,然后经过两次额外的磷酸化后,通过近端小管上皮细胞顶端的多药耐药蛋白(multidrug resistance proteins, MRPs)转运体主动转运至管腔随尿液排出体外^[10]。

TDF对肾脏的损害较小,安全性高,服用TDF的患者发生严重肾小球功能损伤的状况较少,而年龄较大、既往接受过抗逆转录酶疗法(antiretroviral therapy, ART)、合并其他肾脏疾病、合并糖尿病、同时使用免疫调节剂(protopic immunomodulator, PI)治疗、使用肾毒性药物、低体重及编码近端肾小管药物转运体的基因多态性可能是使用TDF的患者发生肾功能损伤的高危因素^[11,12]。随着TDF在HIV治疗中的广泛应用,其肾毒性相关的临床报道逐渐增多。一项研究对采用TDF治疗的HIV-1感染者随访观察了15年,结果显示90%的患者出现近端小管功能障碍,40%的患者出现范可尼综合征^[13]。Fux等^[14]研究发现,每年因TDF导致严重肾毒性而停药HIV感染者占总人数的1%。Cooper等^[15]的系统综述和荟萃分析表明,使用TDF治疗的HIV感染者会出现轻度肾功能下降,与未使用TDF的患者相比差异有统计学意义,且TDF的使用也大幅增加了急性肾衰竭的发生风险。Woodward等^[16]观察了接受TDF治疗的1300例HIV患者,结果显示22例(1.6%)患者发生了与TDF相关肾功能损伤,主要表现为近端肾小管功能障碍,临床表现症状为低磷血症、尿白蛋白肌酐比值升高和血肌酐水平升高,其中有8例出现范可尼综合征。Horberg等^[17]的一项研究共纳入1600例接受ART的HIV感染者,对这些患者进行回顾性分析发现使用TDF的患者更易发生近端肾小管功能障碍,并且呈时间依赖性,即使用TDF的时间越长,发生近端肾小管功能障碍的风险越高。

目前尚无TDF对CHB患者肾脏安全性的研究数据。Shimizu等^[18]的一项ADV所致乙型肝炎患者肾小管损伤的早期预测因素研究中入组了79例乙型肝炎的患者,其中30例患者采用ADV进行抗病毒治疗,49例患者采用其他抗病毒药物,结果显示PRTD(+)患者磷酸盐性多尿症、肾性低尿酸血

症和 β 2-MG升高率均显著高于PRTD(-)患者,因TDF和ADV的结构相似,可以此项研究作为参考。Gara等^[19]观察了长期使用ADV或TDF的CHB患者肾小管功能的变化,研究显示长期高剂量使用会引起肾小管功能障碍(renal tubular dysfunction, RTD),出现RTD患者的年龄显著高于无RTD患者,肾小球滤过率显著低于无RTD患者;在使用ADV或TDF 2~9年(平均7.4年)的患者中,15%发生肾小管功能障碍,但更换其他核苷酸类似物后肾小管功能恢复。Mauss等^[20]研究也显示TDF和ADV对肾脏有一定影响。相关研究表明中重度肾功能损伤的患者使用TDF会显著增加药物不良反应,建议开始使用TDF时应计算肌酐清除率,目前尚无数据建议肾功能不全患者需使用低剂量的TDF,如150 mg、200 mg或250 mg的片剂或口服散剂。这些数据也只针对成年患者,目前尚无针对儿童患者的数据^[18]。欧洲肝病协会指南中推荐使用核苷类似物的患者应监测血肌酐和肾小球滤过率,对已发生近端肾小球障碍的患者还需监测磷酸水平^[21,22]。

低体重、高年龄、低CD4水平及治疗过程中的其他导致肾损伤的危险因素是使用TDF治疗患者发生肾小管损伤的高危因素^[23]。TDF导致肾小管损伤的机制目前尚未清晰,可能主要包括以下几点:①TDF对线粒体有毒性作用,可使线粒体肿胀、变形,线粒体DNA减少,呼吸链蛋白的合成降低,使得细胞凋亡通路活化,肾小管对尿 β 2-MG的重吸收减少,引起肾功能损伤。②TDF干扰正常肾小管细胞的功能,药物在细胞质的累积可导致细胞耗竭和氧化呼吸链功能障碍,从而导致上皮细胞凋亡,持续的肾小管损伤可以导致肾小管细胞减少,造成肾小球滤过率降低和肾衰竭^[24]。③肾脏转运蛋白的遗传多态性会导致不同个体细胞内TDF浓度的增加,因此也会增加肾小管损伤的风险^[11,25,26]。本研究显示,CHB患者尿 β 2-MG对TDF引起的肾小管损伤具有很高的预测价值。30例采用TDF治疗的CHB患者治疗96周后,10例出现PRTD,发生率为10%,ADV+ETV组PRTD发生率为37.5%,这一数据略高于其他研究中ADV引起PRTD的发生率30%^[18],可能与PRTD诊断指标值的选取不同有关。所有出现PRTD的CHB患者其尿 β 2-MG异常率高达93.3%,非糖尿病尿糖发生率为60%,磷酸盐性多尿症发生率为40%。

目前临床上常规建议乙型肝炎患者每隔1~3个月复查肾功能,检查指标主要为肌酐和肾小球滤过率,并无对肾小管功能的检查。尽管部分患者复查

结果均在正常范围内,但其肾功能已出现轻微损伤,当出现肌酐水平升高或肾小球滤过率下降常预示肾功能损伤已较严重。对于部分高危患者临床上也会结合一些早期预测指标来诊断早期肾小管功能障碍(如非糖尿病型糖尿,高尿酸血症, α 1微球蛋白/肌酐比值增加,TmPO4/GFR评估磷的肾小管重吸收),运用这些指标可诊断出25%由TDF引起的肾小管功能障碍以及40%高危风险患者的肾小管功能障碍,但这些指标并非临床常规检查项目。本研究部分患者出现尿微量蛋白增高,但肾小球滤过率均在正常范围内,提示在疾病早期,常规生物化学检查无法准确反映患者肾小管功能损伤情况,但此时检测尿 β 2-MG或许对预测早期肾小管损伤有一定的参考价值。对于长期定期使用单药替诺福韦酯及替诺福韦酯联合治疗的患者,在定期复查复诊常规生物化学指标的同时,复查尿 β 2-MG对监测肾小管功能或许是必要选择。

本研究仍有一定的局限性。首先,观察病例数较少,分析结果可能出现偏差,后续还需大规模的研究来证实。其次,本研究中未分析疗程对TDF相关肾小管毒性的影响,有诸多研究显示TDF引起的肾小管损伤与其血药浓度与疗程有关。第三,本研究中PRTD的诊断标准与其他研究及指南有所不同,主要因为是早期检测故指标数据偏小,入选标准造成的选择偏倚使本研究中出现肾功能损伤的比例高于其他研究。第四,尿 β 2-MG的检测并非CHB患者的常规检查项目,故其检测并非在本院完成,可能也会造成结果的差异。最后,本研究观察时间较短,缺乏后续的跟踪数据,对于尿 β 2-MG成为诊断肾小管障碍综合征的流行病学数据仍需进一步探究。

参考文献

- [1] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2011,140(1):132-143.
- [2] Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004,43(9):595-612.
- [3] Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir a first case report[J]. *Am J Kidney Dis*,2002,40(6):1331-1333.
- [4] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*,2015,386(10003):1546-1555.
- [5] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg sero-prevalence and endemicity[J]. *Vaccine*,2012,30(12):2212-2219.
- [6] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J (Engl)*,2009,122(1):3-4.
- [7] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2016,63(1):261-283.
- [8] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*,2016,63(1):284-306.
- [9] Menendez-Arias L, Alvarez B, Pacheco B. Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance[J]. *Curr Opin Virol*,2014,8:1-9.
- [10] Imaoka T, Kusuha H, Adachi M, et al. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4(MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir[J]. *Mol Pharmacol*,2007,71(2):619-627.
- [11] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study[J]. *Clin Infect Dis*,2009,48(11):e108-e116.
- [12] Chuang WL, Agarwal K, Hwang JS, et al. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks[J]. *J Hepatol*,2017,66:S695.
- [13] Zaidan M, Lescure FX, Brochérou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-Infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2013,8(6):930-938.
- [14] Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study[J]. *Antivir Ther*,2007,12(8):1165-1173.
- [15] Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*,2010,51(5):496-505.
- [16] Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity[J]. *HIV Med*,2009,10(8):482-487.
- [17] Horberg M, Tang B, Towner W, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected antiretroviral naive patients[J]. *J AIDS*,2010,53(1):62-69.
- [18] 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.
- [19] Gara N, Collins MT, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(11):1317-1325.
- [20] Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2011,55(6):1235-1240.
- [21] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2012,57(1):167-185.
- [22] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B[J]. *Hepatology*,2009,49(5 Suppl):S185-S195.
- [23] Rodríguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, et al. Renal toxicity associated with tenofovir use[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2010,9(4):545-

- 559.
- [24] Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(5): 773-780.
- [25] Smeets PH, Van Aubel RA, Wouterse AC, et al. Contribution of multidrug resistance protein2 (MRP2/ABCC2) to the renal excretion of p-aminohippurate (PAH) and identification of MRP4 (ABCC4) as a novel PAH transporter[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2828-2835.
- [26] Izzedine H, Hulot JS, Goyenvall C, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy[J]. J Infect Dis, 2006, 194(11): 1481-1491.
- 收稿日期: 2018-03-01

任娜, 张婷, 程澄, 等. β 2-微球蛋白作为替诺福韦酯致慢性乙型肝炎患者近端肾小管功能损伤早期预测指标的临床价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2): 11-17.

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志（电子版）》征稿启事

《中国肝脏病杂志（电子版）》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的肝脏病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

(1)继续医学教育（视频）；

(2)临床病理讨论（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：

贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，紧跟国际医学发展趋势，及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展，促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊，逢季末月20日出版。每期定价20元，全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）收录。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

网址：www.j-ditan.com

Email: editordt@126.com