

· 综述 ·

核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的不良反应该萃

冯铁柱 岑枝梅

目前核苷(酸)类似物已广泛应用于各种急、慢性乙型肝炎的治疗,显示出较好的治疗效果,使急、慢性乙型肝炎的预后有了较大改观。其具有口服方便、抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA 效果明显等优点。目前已批准上市的核苷(酸)类似物有拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adeфовир, ADV)、替比夫定(telbivudine, LdT)、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替诺福韦酯(tenоfovir, TDF)。随着在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中的广泛应用,其不良反应的报道也逐渐增多。目前替诺福韦酯尚未在中国大陆上市,有关其不良反应的报道较少,本文针对 LAM、ADV、LdT 和 ETV 的不良反应,查阅最新的相关文献,综述如下。

一、核苷(酸)类似物的不良反应

1. 拉米夫定(LAM): LAM 是目前广泛应用的核苷类抗乙型肝炎病毒药物,早期临床安全性研究认为, LAM 安全有效、不良反应小且发生率低。随着在大量慢性乙型肝炎病例中的长期应用,有关其不良反应的报道逐渐增多。国内但志红^[1]报道 48 例患者因口服 LAM 引起 8 种不良反应。其中包括:①锥体外系反应者 7 例,发病年龄 10~15 岁,服用 LAM 1 年以上,停药后给予东莨菪碱、安定肌肉注射等治疗后症状逐渐消失。其可能的机制是青少年神经系统功能不健全, LAM 透过血脑屏障阻碍了黑质-纹状体通路的多巴胺受体,胆碱能神经功能占优势所致。提示青少年应慎用 LAM,或合用苯海索以防止锥体外系反应。②慢性乙型肝炎加重者 17 例,指服药期间或者在停药后发生慢性乙型肝炎病情的明显活动,这是 LAM 最严重的不良反应。临床表现特点是停药后 15~90 d 患者 ALT 上升至高峰,可达正常值的 10 倍或治疗前基数的 3 倍,总胆红素超过正常值的 2 倍, HBV DNA 也达高峰。③变态反应者 9 例,主要症状为头痛、咽痛、胸闷、纳差、周身不适、声嘶、轻微呼吸困难、面部水肿及不对称性红色斑丘疹,疹与疹之间不融合。其中 1 例甚至出现过过敏性休克。④血液系统损害者 3 例,主要表现为粒细胞减少或缺乏,可能与 LAM 抑制骨髓有关,停药后可以恢复正常。⑤包括性功能障碍者 1 例,听力障碍者 2 例,神经系统损害者 2 例。许彪等^[2]报道 2 例患者在服用 LAM 的第 5 天和第 13 天出现白细胞减少,以中性粒细胞为主,同时伴有红细胞和血小板计数下降,其中 1 例患者骨髓穿刺显示有粒细胞缺乏。该 2 例患者于停用 LAM 1 周后白细胞、红细胞和血小板水平均恢复正常,认为是 LAM 引起的骨髓抑制。另有报道其他不良反应,如精神障碍^[3]、性功能障碍^[4]、

急性肌张力障碍^[5]、脂溢性脱发^[6]、低血钾^[7]、严重窦性心动过速^[8]、肌病如肌痛、乏力,血肌酸激酶升高^[9]、周围神经病^[10]、横纹肌溶解症^[11]、血尿^[12]、斑秃^[13]、肾结石^[14]和消化道反应等,且有因不良反应引起死亡的病例报道^[10-11]。

2. 阿德福韦酯(ADV): ADV 是一种单磷酸腺苷核苷酸类似物,目前是唯一一种与其他核苷类似物无交叉耐药的药物,有其他药物不可替代的应用价值。ADV 主要的不良反应是肾毒性,其肾毒性指连续 2 次血清肌酐大于或等于基线水平 0.5 mg/dl(相当于 44 mmol/L)和(或)血清磷水平小 1.5 mg/dl^[15]。但曹恒斌等^[16]对 336 例经 ADV 抗病毒治疗的 CHB 患者进行为期 2 年的跟踪观察。研究显示, ADV 对肾功能的影响较小、不良反应轻微、患者对其有较好的耐受性和安全性。于文英等^[17]对年龄在 13~17 岁的经 ADV 抗病毒治疗的 CHB 16 例患者进行 48 周的研究发现,仅有 1 例患者出现上腹部烧灼感,且未发现其他不良反应。CHB 防治指南 2010 年新版指出,对于 12 岁以上(体重 ≥ 35 kg) CHB 患儿,在知情同意的基础上,可按成人的剂量和疗程用 ADV 治疗^[18]。因此现有的临床资料显示 ADV 在成人和未成年人群中具有较好的安全性,而且大多表现为轻型可逆性过程。也有文献报道显示 ADV 治疗 5 年肾毒性的发生率为 3%~8%^[19],表现为肾小管坏死、血尿素氮升高和血肌酐升高^[20-21]。顾生旺等^[22]研究了不同剂量 ADV 对 CHB 患者肾功能的影响。结果显示,常规剂量组与 2 倍剂量组肌酐异常率比较,差异具有统计学意义。常规剂量组尿酸明显异常率与 2 倍剂量组尿酸明显异常率差异具有统计学意义。常规剂量组及 2 倍剂量组尿素氮明显异常率与对照组差异无统计学意义,提示其肾毒性与使用剂量显著相关。目前文献报道 ADV 不良反应还有:腹泻^[23]、耳鸣、耳痛^[24]、乳酸性酸中毒^[25]、血小板减少^[26]、药物性急性胰腺炎^[27]、血清肌酸激酶升高^[28]、范可尼综合征^[29]、范可尼综合征合并低磷性骨软化症并进行性肌无力^[30-31]和皮肤过敏^[32]等。其中因乳酸性酸中毒死亡 1 例^[25]。

3. 替比夫定(LdT): 自 2007 年 4 月 LdT 在中国大陆上市以来,有近 5 年的临床资料,已广泛应用于慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、各种急慢性重型肝炎及原发性肝癌的治疗以及母婴垂直传播的阻断。LdT 在强效抑制乙型肝炎病毒复制的同时,可取得较高的 e 抗原血清学转率,可望实现“双达标”。但随着临床上大量病例的长期应用,其不良反应的报道也逐渐增多。从中国知网(www.cnki.net)查阅到目前为止的国内文献,分别由刘春玉等^[33]、吕飞娟等^[34]、曾俊涛等^[35]报道 3 例慢性乙型肝炎患者服用 LdT 期间引起横纹肌溶解症。有 2 例患者病情较重,均有明显的代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭,其中 1 例患者死亡,教训深刻。谢蓉等^[36]将 92 例 CHB 患者随机分为两组,观察组 54 例口服 LdT,对

对照组 38 例口服 LAM 片,疗程均为 2 年,观察用药期间 CK 变化和肌病的发生情况。结果提示,LdT 组在 56 周、104 周时发生 CK 升高 1~4 级的比率为 59.3% 和 70.4%,均显著高于 LAM 组。LdT 有 1 例患者发生肌炎,未见横纹肌溶解病例,LAM 组未见肌病发生病例。国外有报道 LdT 引起肌肉症状的发生率为 2.35%^[37]。但肌炎较罕见,其发生率仅为 0.3%~0.88%^[38]。江远等^[39]对 60 例 CHB 患者进行回顾性分析,对其结果采用 Logistic 逐步回归和多元线性回归分析。结果显示,男性、运动等是 LdT 治疗时影响 CK 水平升高的独立危险因素。多元线性回归显示 CK 的变化与 AST、乳酸脱氢酶(LDH)有线性回归关系,且 AST 对 CK 的影响最大,其建议在 LdT 抗病毒治疗时尽量避免运动疲劳,以防止 CK 水平升高甚至肌病的发生。由于 CK 水平可受多种因素的影响,因此,在临床上药物引起的 CK 轻度升高 $< 7 \times \text{ULN}$ 一般无临床意义。

除上述不良反应外,杜宁等^[40]报道 3 例口服 LdT 患者发生周围神经病变。郑日亮等^[41]报道联合使用 LdT 和聚乙二醇化干扰素引起感觉神经病 2 例。Brown 等^[37]及 Zhang 等^[42]分别报道了 LdT 可以引起肌病和周围神经病变。刘敏等^[43]报道联合使用 LdT 和干扰素甚至可以引起肌炎和周围神经病同时发生。其一旦引起周围神经病,即使停药也恢复很慢而且不完全,会留有后遗症^[44]。因此,出现 LdT 引起周围神经病的不良反应时应立即停用,不良反应症状会逐渐减轻或消失,必要时给患者静脉滴注甲钴胺注射液、复合辅酶、前列腺素 E_1 等药物以减轻症状。

另外,孙方利等^[45]报道 1 例干扰素与 LdT 联合使用致急性胰腺炎和乳酸酸中毒同时发生,令人庆幸的是该病例经积极抢救后成活。林巍等^[46]报道 1 例 22 岁男性患者,口服 LdT 时同时并发相关肌病、乳酸酸中毒、周围神经病变。该病例经立即停药,同时对症治疗和积极液体复苏,充分“水化”治疗,补充碳酸氢钠碱化尿液,应用甘露醇和利尿剂等减少肌红蛋白所致急性肾损伤等措施,以及同时应用连续性血液净化和应用辅酶 Q10 等改善细胞线粒体功能的措施后抢救成活。

4. 恩替卡韦(ETV):ETV 最严重的不良反应是乳酸酸中毒,这是线粒体 DNA 水平降低,氧化磷酸化障碍,无氧酵解取代了有氧代谢产生大量乳酸的结果,乳酸的清除依赖正常的肝肾功能,有肝或肾功能障碍会增加乳酸性酸中毒的风险。因此,合并有肾功能障碍的患者,要按肾脏肌酐清除率减量使用。Lange 等^[47]报道终末期肝病 MELD(model for end-stage liver disease)积分 ≥ 20 会发生乳酸性酸中毒,严重者可以引起患者死亡。MELD 积分 ≤ 18 分的肝功能代偿者不发生乳酸性酸中毒。因此建议失代偿性肝硬化凡有较严重的肝功能障碍者,需慎用 ETV。袁进等^[48]报道 ETV 常规剂量治疗过程出现甲状腺机能亢进。另外,ETV 对人类的遗传毒性、生殖毒性和致癌性等仍有待长期的临床观察研究。

二、核苷(酸)类似物不良反应发生的可能机制

关于核苷(酸)类似物上述较多不良反应的发生机制目前尚未完全明了。Fantana 等^[49]的研究提示首先可能与线粒体毒性和线粒体 DNA(mtDNA)减少有关。其次,肾脏线粒体毒性与肾小管上皮细胞的转运蛋白有改变或凋亡可能是

肾毒性的发生机制。

三、结语

从 1995 年第一个核苷类似物 LAM 经 FDA 批准上市以来,显著改善了各种急、慢性乙型肝炎的预后。但随着广泛和长期的应用,关于其不良反应的报道逐渐增多,甚至致死的报道,应引起临床医师的高度重视。临床上应高度重视其严重不良反应如周围神经病、横纹肌溶解和乳酸酸中毒的预防,应该与患者充分交流,医生与患者都要细致观察,定期检测相关化验指标,早期发现、早期处理。

参 考 文 献

- 1 但志红. 48 例拉米夫定药物不良反应分析. 医学导刊,2008,8(5):45-46.
- 2 许彪,王慧芬,李捍卫,等. 拉米夫定致血液系统损害 2 例. 药物不良反应杂志,2003,5(3):188-189.
- 3 黄英英,陈劲松,周淑玲. 拉米夫定致精神障碍一例. 中国新药与临床杂志,2003,22(10):638.
- 4 肖扬. 拉米夫定治疗乙型病毒性肝炎期间出现性功能障碍二例. 肝脏,2002,7(2):119.
- 5 宋兴旺,胡治平. 拉米夫定致急性肌张力障碍二例报告. 中华神经科杂志,2003,36(5):323.
- 6 吴淑云. 拉米夫定致脂溢性脱发. 药物不良反应杂志,2005,7(3):230.
- 7 毕国春,李平. 拉米夫定致低钾血症 1 例. 世界感染杂志,2003,3(4):299.
- 8 王秋英. Lamivudine 致严重窦性心动过速 1 例报道. 临床肝胆病杂志,2003,19(1):62.
- 9 王豫. 替比夫定与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效及安全性研究. 医药论坛杂志,2011,32(20):116-117.
- 10 Fodale V, Mazzeo A, Practico C, et al. Fatal exacerbation of peripheral neuropathy during lamivudine therapy: evidence for iatrogenic mitochondrial damage. Anaesthesia, 2005, 60(8):806-810.
- 11 Yahagi K, Ueno Y, Mano Y, et al. Rhabdomyolysis during the lamivudine therapy for acute exacerbation of chronic type B hepatitis. Liver Transpl, 2002,8(12):1198-1199.
- 12 赵叶丽,周晓霞. 拉米夫定的少见副作用. 中国综合临床,2004,20(2):191.
- 13 张维燕,魏丽荣. 拉米夫定治疗期间出现斑秃. 药物不良反应杂志,2001,3(4):234.
- 14 蔡皓东,马秀云. 拉米夫定治疗乙型肝炎期间发生肾结石 2 例. 药物不良反应杂志,2001,3(4):249.
- 15 茅益民,曾民德. 抗乙型病毒性肝炎新药-阿德福韦酯. 中华肝病杂志,2004,12(1):62-63.
- 16 曹恒斌,钱佳平,叶勇,等. 门诊乙肝患者长期阿德福韦酯疗效和安全性评价. 药物流行病学杂志,2012,21(3):109-112.
- 17 于文英. 阿德福韦酯治疗未成年人慢性乙型肝炎的安全性和疗效. 肝脏,2011,16(3):268-269.
- 18 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中国肝病杂志:电子版,2011,3(1):40-56.
- 19 Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology, 2009,49(Suppl 5):S185-S195.
- 20 赵海芹,韩文梅. 阿德福韦酯致肾损害 2 例. 药物不良反应杂

- 志, 2010, 12(3): 213-214.
- 21 陈新征, 李霞. 阿德福韦酯致肾小管病 2 例. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 51-52.
- 22 顾生旺, 赵兵, 孙瑶瑶, 等. 不同剂量阿德福韦酯对肾功能影响的临床观察. 肝脏, 2010, 15(4): 247-250.
- 23 李靖华, 袁保慧. 阿德福韦酯所致腹泻的中医治疗. 中国医药指南, 2010, 8(28): 71-72.
- 24 范峥, 刘洋, 郭桂明. 阿德福韦酯胶囊致耳鸣耳痛 1 例. 中国药物警戒, 2010, 7(8): 505.
- 25 王华萍, 王峰. 阿德福韦酯致乳酸酸中毒 1 例. 中国实用医药, 2010, 5(28): 185.
- 26 Stornaiuolo G, Amato A, Gaeta GB. Adefovir dipivoxil associated thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis B. Digestive Liver Dis, 2006, 38(3): 211-212.
- 27 Weber A, Carbone F, Simon NA, et al. Severe acute pancreatitis related to the use of adefovir in a liver transplant recipient. Gastroenterol Clin Biol, 2008, 32(3): 247-249.
- 28 刘志林, 袁进. 阿德福韦酯致血清肌酸激酶升高 1 例. 中国医药指南, 2011, 9(25): 134-135.
- 29 白浩. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致范可尼综合征 1 例. 肝脏, 2011, 16(5): 437.
- 30 李玲, 董光富, 张晓, 等. 阿德福韦酯致 Fanconi 综合征和低磷性骨软化症并进行性肌无力 1 例. 南方医科大学学报, 2011, 11(11): 1956-1957.
- 31 Girgis CM, Wong T, Ngu MC, et al. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(5): 468-473.
- 32 肖扬, 朱冰星. 阿德福韦酯致慢性乙型肝炎患者药疹一例. 肝脏, 2006, 11(1): 65.
- 33 刘春玉, 谢志毅, 秦龙. 替比夫定少见不良反应: 横纹肌溶解症. 药物不良反应杂志, 2009, 11(3): 201-203.
- 34 吕飞娟, 杨燕玲, 阳代春. 低钾周期性麻痹患者服用替比夫定出现横纹肌溶解症. 药物不良反应杂志, 2010, 12(2): 129-130.
- 35 曾俊涛, 陈静, 郭峰. 替比夫定致横纹肌溶解症一例. 海南医学, 2010, 21(23): 133.
- 36 谢蓉, 林丹, 李楠. 替比夫定所致肌酸激酶升高及肌病的临床观察. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 86-87.
- 37 Brown CA, Smith F, Laessig KA. Creatine kinase elevations and muscle toxicities associated with chronic telbivudine use in prospective clinical trials. Hepatology, 2007, 46(Suppl 1): 655.
- 38 Matthews SJ. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. Clin Ther, 2007, 29(12): 2635-2653.
- 39 江远, 张玲, 吴国庆, 等. 替比夫定对慢性乙型肝炎患者肌酸激酶升高的多因素分析. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 19-20.
- 40 杜宁, 胡瑾华, 王慧芬. 替比夫定导致周围神经病变 3 例报道. 传染病信息, 2009, 22(4): 254-255.
- 41 郑日亮, 袁云. 替比夫定与聚乙二醇干扰素 α -2a 联用导致感觉神经病二例. 中华神经科杂志, 2009, 42(7): 475-478.
- 42 Zhang XS, Jin R, Zhang SB, et al. Clinical features of adverse reactions associated with telbivudine. World J Gastroenterol, 2008, 14(22): 3549-3553.
- 43 刘敏, 易为, 蔡皓东. 替比夫定及干扰素相关肌炎及周围神经病. 药物不良反应杂志, 2010, 12(2): 130-131.
- 44 巫协宁. 抗乙型肝炎病毒核苷类似物的不良反应及其发生机制与防治. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(5): 477-479.
- 45 孙方利, 吴军, 姜莉莉. 干扰素与替比夫定联用致急性胰腺炎和乳酸酸中毒. 药物不良反应杂志, 2010, 12(2): 127-128.
- 46 林巍, 潘陈为, 金玲湘, 等. 替比夫定相关肌病乳酸性酸中毒周围神经病变 1 例并文献复习. 温州医学院学报, 2012, 42(1): 89-90.
- 47 Lange CM, Bojunga J, Hoffman WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology, 2009, 50(6): 2001-2006.
- 48 袁进, 肖庆, 王小岩, 等. 恩替卡韦治疗期间发生甲状腺功能亢进. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 286-287.
- 49 Fantana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S188-S195.

(收稿日期: 2012-05-12)

(本文编辑: 孙荣华)

冯铁柱, 岑枝梅. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的不良反应荟萃[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 129-131.