

· 临床论著 ·

阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致

低磷性骨软化症8例

张婷 王艳斌 王京京 赵红 皇甫竞坤 范颖 程澄 闫杰 谢雯 成军

【摘要】目的 进一步探讨阿德福韦酯(ADV)所致低磷性骨软化症的临床特点。**方法** 回顾性分析2010至2012年共收治的8例慢性乙型肝炎患者经ADV治疗所致低磷性骨软化症的临床表现、治疗和转归。**结果** 8例患者均在服用ADV后出现低磷血症及骨质疏松,其主要临床表现为乏力、多发骨痛,进行加重至行走障碍;低血磷、低尿酸和高碱性磷酸酶血症、骨密度检查提示骨质疏松。经停用ADV、对症补钙、补磷治疗后患者的血磷恢复正常,疼痛缓解,骨质疏松改善。**结论** ADV可引起低磷性骨软化症;补充磷、维生素D₃及钙剂治疗可恢复。

【关键词】 骨软化症; 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型

Hypophosphatemic osteomalacia in 8 patients with adefovir dipivoxil treatment for patients with hepatitis B ZHANG Ting, WANG Yan-bin, WANG Jing-jing, ZHAO Hong, HUANGFU Jing-kun, FAN Ying, CHENG Cheng, YAN Jie, XIE Wen, CHENG Jun. Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CHENG Jun, Email: jun.cheng.ditan@gmail.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of hypophosphatemic osteomalacia induced by adefovir dipivoxil treatment for patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 8 patients with hypophosphatemic osteomalacia induced by adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B from 2010 to 2012 admitted in our hospital were clinically analyzed. **Results** All patients occurred hypophosphatemic osteomalacia after application of adefovir dipivoxil, with the main clinical manifestations as fatigue, multiple bone pain and progressive walking problems. Reduced serum phosphate level, low uric acid and high alkaline phosphatase hyperlipidemia, bone density examinations all showed osteoporosis. Hypophosphatemia was improved after discontinuation of adefovir dipivoxil and supplement with phosphorus and calcium. **Conclusions** Adefovir dipivoxil treatment could induce hypophosphatemic osteomalacia. Patients supplemented with vitamin D₃ and calcium got cured.

【Key words】 Osteomalacia; Adefovir; Hepatitis B

全球约20亿人曾感染过或正在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),其中3.5亿人为慢性HBV感染者^[1]。阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是临床常用的治疗HBV感染药物^[2],2002年9月已在美国被批准用于一线治疗慢性乙型肝炎,2005年4月在中国上市,对HBeAg阳性、HBeAg阴性和拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者均有明显疗效,还可用于肝移植术后的CHB患者。其主要不良反应为近端肾小管损害^[3]。其中ADV 10 mg/d治疗慢性乙型肝炎的安全性较好,肾毒性发生率较低,但上市后仍有肾损害相

关的低血磷性骨软化症、Fanconi综合征的个案报道^[2,4-7]。现报道本院收治的8例ADV治疗CHB患者所致低磷性骨软化症病例,并结合文献加以讨论。

资料与方法

一、临床资料

本研究所收集的8例患者中男性7例,女性1例,年龄27~71岁,平均年龄49岁。所有患者均因慢性乙型肝炎或肝硬化服用ADV治疗,疗程16~96个月,平均服药时间为51个月。所有患者均无免疫病和遗传病史,否认肾脏病病史,亦未服用其他药物,详见表1。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.011

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者: 成军, Email: jun.cheng.ditan@gmail.com

表1 8例低磷血症患者的临床资料

临床资料	病例序号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
一般资料								
年龄(岁)	37	47	71	57	55	44	27	56
性别	男	男	男	男	女	男	男	男
服药时间(月)	96	60	25	16	30	84	35	90
血生化检测								
血钾(mmol/L)	3.80	3.66	3.71	3.54	3.19	4.24	3.03	4.12
血钙(mmol/L)	1.98	2.09	2.15	2.22	2.02	2.20	2.30	1.95
血磷(mmol/L)	0.30	0.31	0.47	0.59	0.46	0.68	0.34	0.45
BUN(mmol/L)	5.68	6.28	5.20	4.75	6.80	6.65	5.50	7.05
Cr(μ mol/L)	113.80	111.20	118.00	97.00	112.60	88.00	172.00	113.00
ALP(U/L)	239.00	210.00	141.80	304.00	344.40	135.00	278.00	267.00

注: Cr为血肌酐; BUN为尿素氮; ALP为碱性磷酸酶

表2 8例经阿德福韦酯治疗的慢性乙型肝炎患者超声股骨

骨密度检查结果

患者序号	t	Z
1	-3.6	-2.7
2	-3.4	-1.5
3	-2.9	-1.3
4	-1.8	0.1
5	-3.1	-1.5
6	-2.8	-1.3
7	-1.7	-1.6
8	-1.9	-0.2

二、检测方法

对入组患者进行血钾、钙、磷、BUN、Cr、ALP及肾组织病理检查及超声股骨骨密度检查等。

结 果

一、临床表现

患者主要的临床症状是乏力、多发性骨痛, 进行性加重至行走困难, 其中1例患者发生牙齿破碎、肋骨骨折。

二、血液生物化学及病理检查

患者血清磷浓度明显下降, 少数伴有血钾、血钙下降及血肌酐与碱性磷酸酶上升。其中第7号病例肾小管功能检查中尿糖、氨基酸、蛋白阳性, NAG阳性, 肾病理提示以肾小管间质病变为主, 肾小管萎缩, 小管上皮细胞水肿、脱落, 小管基底膜增厚、裸露, 间质有少量以单核为主的淋巴细胞浸润, 小动脉、肾小球及系膜基质无异常。肾小管轻度损害, 无明显肾小球损害。第4号患者心电图检查提示神经源性损害(轴索损害为主, 感觉、运动纤维均受累)。

三、骨密度检查

所有患者超声骨密度检查均提示骨密度下降、骨质疏松(表2), 其中3例患者进一步行骨核素扫描提示骨吸收全身性、广泛性增加, 尤其眼窝周围表现更为显著, 符合代谢性骨病表现。1例患者肋骨核素扫描提示关节周围对称且均匀性骨吸收增加, 诊断为骨质疏松、肋骨骨折, 见图1。

四、转归

除第4号患者因拉米夫定(LAM)耐药, 加用拉米夫定联合治疗外, 所有患者均换用恩替卡韦治疗并对症补磷, 静脉滴注5 mg/kg, 2~6 h, 1周后改为口服果糖二磷酸钠口服液, 每次1~2 g, 3次/d, 嘱摄入富含磷食物: 瘦肉、鱼、虾、蛋、动物肝脏、牛奶、乳酪和坚果等。同时予以碳酸钙D₃片及富含磷的多维元素片(善存)口服。经补充磷及钙剂治疗, 平均2个月后疼痛缓解, 恢复行走, 后复查血清磷逐渐上升、骨密度改善, 但未达正常, 血肌酐及碱性磷酸酶恢复正常。半年后随诊, 血清磷恢复仍正常, 超声骨密度检查仅轻度下降, 均无明显骨质疏松。其中较重的第7号患者, 1个月后疼痛缓解, 行走功能恢复, 肾功能及血磷恢复正常, 近期随访上述指标及骨密度仍正常。

讨 论

自2010年至2012年于本院就诊的服用ADV治疗慢性乙型肝炎患者中, 共观察到8例发生低磷性骨软化症, 平均服药时间为51个月, 以乏力、多发骨痛起病, 随服药时间延长, 疼痛进行性加重



注：颈椎、右侧第5、6前肋、第7、8、9肋，左侧第6、7前肋、第7、9后肋可见异常放射性增高区。考虑为骨折

图1 某例患者肋骨骨核素扫描结果

至出现行走困难，实验室检查血磷明显降低，骨密度检查提示骨质疏松。停用ADV，改用恩替卡韦治疗后血磷很快恢复，随之下肢疼痛好转，行走功能逐渐恢复，这表明患者的骨质疏松与ADV相关性低磷血症、骨软化症有关。其中1例患者的血生化检查及肾组织活检结果符合Fanconi诊断，另外1例同时合并肌炎。

阿德福韦酯多用于慢性乙型肝炎的长期治疗，其很少经肝脏代谢，主要以原型从尿中排出，部分自肾小管分泌，主要作用于近曲小管。近曲小管细胞基底外侧膜上的人肾脏阴离子转运蛋白（human renal organic anion transporter, HOAT）可以主动摄取血液中的阿德福韦酯^[8]，将其转至肾小管细胞内^[9-10]；再由多药抗性蛋白（multidrug resistance proteins, MRP）将进入细胞内的阿德福韦酯从近曲小管细胞的顶侧面（刷状缘）主动分泌到近曲小管的尿液中并排出体内^[9-11]。当ADV剂量过大，或者药物转运蛋白功能异常时^[12]，即可导致近曲小管细胞内的药物浓度升高，造成细胞内线粒体损害，肾小管功能障碍^[13-14]。肾近曲小管功能障碍时，对磷的重吸收减少，可导致低磷血症。

近期田敬华等^[15]入组了应用ADV治疗的243例

慢性乙型肝炎患者，检测到低血磷的患者共49例，其中男性46例（93.9%），占慢性乙型肝炎核苷类似物治疗男性患者的26.0%；女性3例（6.1%），占慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物治疗女性患者的4.5%。在性别、年龄、诊断（肝硬化或非肝硬化）、联合治疗或单药治疗、服药时间多变量分析中，性别和年龄是对于低磷血症有统计学意义的危险因素。男性患者发生低磷血症的风险是女性的6.348倍。整体低磷血症发生率为20.2%，明显高于文献报道的1.1%~0.5%^[16-17]，与日本一项ADV + LAM联合治疗研究中低磷血症的发生率（16%）相近。此外，年龄为低磷血症发生的危险因素这一结论与抗HIV治疗中低血磷的研究结果一致。而肝硬化、联合治疗及服药时间并非低磷血症的危险因素。Kim等^[18]对肾功能损害相关危险因素的多变量分析中，年龄是唯一有统计学意义的危险因素，而与性别无相关性。本文报道的8例患者中有7例为男性，服药疗程为16~96个月，平均年龄49岁。由于ADV所致低磷骨软化症发病率低，未引起临床医生足够重视，对该病的筛查、监测较少，因此目前尚无大样本研究。本研究中病例数仅8例，尚不足以得出年龄、性别、服药时间与低磷骨软化症发病相关性的结论，有待更大样本量的前瞻性研究加以证实。

磷为人体重要的微量元素，为骨骼和牙齿的主要成分，参与细胞内DNA、RNA以及许多辅酶的构成，并在碳水化合物代谢和能量代谢过程中发挥了重要作用。慢性低血磷患者最常见的临床表现为骨质疏松，临床上被称为“低磷性骨软化症”或“低磷性骨质疏松症”。主要表现为肌无力、骨痛、骨密度降低、碱性磷酸酶升高，严重者可导致多发性骨折^[2, 17-18]。严重的低磷血症还可导致横纹肌溶解、溶血、白细胞和血小板功能障碍、心脏衰竭和神经功能障碍等^[19-20]。上述报道的病例中均有乏力、骨痛表现，其中1例患者合并周围神经损害，另1例小管功能检查异常，结合肾脏病理结果，符合Fanconi综合征诊断标准。在8例患者中，6例同时有血肌酐上升，仅7号患者完善了小管功能及肾脏病理检查，明确了Fanconi综合征诊断，其余患者因检测条件所限未行上述检测，但不排除合并Fanconi综合征可能。治疗方面，上述患者中除1例因存在LAM耐药而继续应用ADV联合恩替卡韦治疗，其他均更换为恩替卡韦长期治疗方案。经补充磷、碳酸钙D₃治疗2个月后患者的症状改善，血磷逐渐上升，肾小管功能明显改善。对症治疗6个月

后所有异常指标均恢复正常,骨密度明显改善。因此,ADV治疗CHB患者应监测血磷和肾功能相关指标,甚至应警惕Fanconi综合征的发生。

ADV可致低磷性骨软化症,停药及对症补充维生素D₃、钙、磷治疗即可恢复。ADV治疗过程中应注意血清磷监测以防肾损害、低磷性骨软化症的发生。

参考文献

- World Health Organization. Hepatitis B. 2011-4-12. http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/.
- Wong T, Girgis CM, Ngu MC, et al. Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. *J Clin Endocrinol Metab*,2010,95(2):479-480.
- 王桂爽,蔡皓东.阿德福韦酯和替诺福韦相关性肾小管病. *药物不良反应杂志*,2010,12(1):31-36
- Lee HJ, Choi JW, Kim TN, et al. A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus. *Korean J Hepatol*,2008,14(3):381-386.
- Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Housset P, et al. Adefovir dipivoxil-induced acute tubular necrosis and Fanconi syndrome in a renal transplant patient. *AIDS*,2009,23(4):544-545.
- Jung YK, Yeon JE, Choi JH, et al. Fanconi's Syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a hepatitis B virus patient. *Gut Liver*,2010,4(3):389-393.
- Iguchi Y, Mori K, Koike H, et al. Hypophosphatemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2007,78(10):1159-1160
- 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. *Mol Pharmacol*,1999,56(3):570-580.
- Cihlar T, Ho ES, Lin DC, et al. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*,2001,20(4-7):641-648.
- Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, et al. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res*,2007,24(4):811-815.
- Miller DS. Nucleoside phosphonate interactions with multiple organic anion transporters in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther*,2001,299(2):567-574.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*,2005,45(5):804-817.
- Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med*,1999,5(9):1048-1051.
- Wijnholds J, Mol CA, van DL, et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97(13):7476-7481.
- 田敬华,蔡皓东.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. *中华肝脏病杂志*,2013,2(2):115-116.
- Delaney WE 4th. Progress in the treatment of chronic hepatitis B: long-term experience with adefovir dipivoxil. *J Antimicrob Chemother*,2007,59(5):827-832.
- Viganò M, Lampertico P, Colombo M. Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection. *Expert Opin Drug Saf*,2011,10(5):809-818.
- Tanaka M, Setoguchi T, Ishidou Y, et al. Pathological femoral fractures due to osteomalacia associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B: a case report. *Diagn Pathol*,2012,20(7):108-111.
- 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 Gastroenterol Hepatol*,2012,27(2):306-312.
- Knochel JP. Hypophosphatemia. *West J Med*,1981,134(1):15-26.

(收稿日期: 2013-02-12)

(本文编辑: 温少芳)

张婷,王艳斌,王京京,等.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致低磷性骨软化症8例[J/CD].中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (4): 519. 522.