

阿德福韦酯致 Fanconi 综合征 6 例并文献复习

阮琳^a, 王亚芳^a, 于岩岩^b, 崔一民^c, 杨莉^{a*}

(北京大学第一医院 a. 肾内科, 北京大学肾脏疾病研究所, 卫生部肾脏疾病重点实验室, 慢性肾脏病纺织教育部重点实验室 b. 感染疾病科, c. 药剂科, 北京 100034)

【摘要】目的: 了解阿德福韦酯导致肾脏损伤的临床特点和预后。**方法:** 报告 6 例小剂量阿德福韦酯导致 Fanconi 综合征的患者临床起病和肾损害特点、诊断以及预后。结合文献讨论长期应用阿德福韦酯时肾损害的合理监测和早期诊断。**结果:** 长期小剂量服用阿德福韦酯可以导致 Fanconi 综合征, 临床表现隐袭, 容易延误诊断。如果及时停药, 肾小管功能可以恢复。**结论:** 应提高对于阿德福韦酯肾脏损害的认识, 在患者服药过程中应加强随访, 一旦发现肾脏受损应尽早干预。

【关键词】 阿德福韦酯; Fanconi 综合征; 低磷血症

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0029-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.007

Adefovir induced Fanconi syndrome: case report

RUAN Lin¹, WANG Ya-fang¹, YU Yan-yan², CUI Yi-min³, YANG Li^{1*}

(a. Renal Division, Department of Medicine, Institute of Nephrology, Peking University; Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China; Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention and Treatment, Ministry of Education, b. Infectious Disease Division, c. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the features of adefovir induced renal injury. **Methods:** We reported 6 cases of adefovir induced Fanconi syndrome. The onset of disease, the clinical characteristics and renal outcome were described. We further discussed the proper surveillance and early diagnosis of adefovir related renal injury. **Results:** Long-term use of adefovir at low dose can cause Fanconi syndrome. The onset of renal injury is usually insidious and tends to be delayed diagnosed. The tubular function can recover if adefovir is stopped timely. **Conclusion:** More attention should be paid to adefovir induced kidney injury.

【Keywords】 adefovir; fanconi syndrome; hypophosphataemia

Fanconi 综合征指近端肾小管重吸收葡萄糖、氨基酸、磷酸盐、尿酸等功能广泛异常, 加之 1,25(OH)₂VitD₃ 缺乏导致骨矿化不良, 表现为乏力、骨痛、低磷血症、低钾血症、肾性糖尿、肾性氨基酸尿等。现报道 6 例 Fanconi 综合征病例, 均因长期服用小剂量阿德福韦酯导致。

1 一般临床资料及起病特点

6 例病人中女性 4 例、男性 2 例, 年龄 50~64 岁 (中位年龄 62 岁)。慢性乙肝病史 10~28 年。阿德福韦酯服用剂量均为 10mg·d⁻¹, 服用时间 2~6 年。其中有 3 例患者同时合用拉米夫定 0.1g·d⁻¹ 或

恩替卡韦 0.5 mg·d⁻¹ (表 1)。从表 1 看出 6 例患者开始服药后均常规检测肝肾功能, 4 例患者每 3~6 月检测血磷水平, 然而无 1 例患者监测肾小管功能变化。在 4 例定期检测血磷水平的患者中, 仅 1 例在发现血磷下降后就诊肾科, 及时进行肾损害的评估, 另外 3 例患者并未关注低磷血症的发生, 延误诊断时间为 0.5~1 年。病例 1 与病例 6 两位患者, 均在发生严重骨痛、影响日常生活后辗转就诊骨科、内分泌科、中医科, 发现严重低磷血症、重度骨质疏松、低血钾和代谢性酸中毒, 仅给予对症支持治疗, 病情持续加重, 历经 2~3 年方确定药物肾脏损伤的诊断。

【基金项目】北京大学“985 工程”三期资助项目 (Bmu 20100030)

【收稿日期】2014-11-20

【作者简介】阮琳, 女, 主治医师, 高级访问学者, 研究方向: 消化内科

【通讯作者】* 杨莉, 女, 主任医师, 研究方向: 急性肾损伤、药物性肾损害, Tel: (010) 83575806, E-mail: li.yang@bjmu.edu.cn

表 1 6 例 Fanconi 综合征患者的一般临床资料及肾损害起病特点

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
性别	女	男	男	女	女	女
年龄 / 岁	55	64	50	62	63	62
乙肝病史 / 年	28	30	20	12	10	15
阿德福韦酯剂量 / $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	10	10	10	10	10	10
阿德福韦酯服药时间 / 年	6	2	2	3	2	5
联合抗乙肝药物	—	恩替卡韦	—	拉米夫定	拉米夫定	—
是否定期监测血磷	否	是	是	是	是	否
是否定期监测血肌酐	是	是	是	是	是	是
是否监测肾小管功能	否	否	否	否	否	否
首发症状 / 化验异常	骨痛	低血磷	低血磷	低血磷	低血磷	骨痛
开始服药 - 首发异常 / 年	3	1	2	1.5	1.5	3
首发异常 - 确诊时间 / 年	3	1	0	1.5	0.5	2
是否影响日常生活	是	是	否	否	否	是

2 肾损害特点

6 例患者虽然血肌酐水平均在正常范围内 ($101 \sim 107.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但是估算肾小球滤过率 (eGFR) 均低于正常水平, 其中有 4 例患者为慢性肾脏病 3 期 (表 2)。从表 2 看出 6 例患者均呈现近端肾小管重吸收功能障碍 (Fanconi 综合征), 表现为不同程度的肾性失磷 (尿磷酸盐排泄增加同时具有低磷血症)、肾性糖尿和低分子蛋白尿 (尿 α_1 -微球蛋白水平升高)。3 例患者 (病例 1, 2, 6) 肾小管功能损害严重, 除严重低磷血症外, 还出现肾性失钾、近端肾小管酸中毒, 以及重度骨质疏松。此外, 尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 水平增高提示这些患者近端肾小管发生了结构损伤乃至细胞坏死。6 例患者远端肾小管浓缩功能以及酸化功能均未出现异常, 表明阿德福韦酯对于肾脏的损伤主要定位于近端肾小管。

3 治疗和随访

经过治疗与随访, 除病例 2 外, 其余 5 例患者明确诊断后均停用阿德福韦酯, 并以恩替卡韦抗乙肝病毒治疗。同时进行饮食指导, 建议富磷富钾饮食, 并且根据检验结果给予枸橼酸钾、门冬氨酸钾镁、果酸二磷酸钠、碳酸钙、骨化三醇胶丸 (罗盖全)、鲑鱼降钙素注射液 (密盖息) 等替代补充治疗, 见表 3。

表 2 6 例 Fanconi 综合征患者实验室检查

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
血肌酐 / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	107.1	103	104	102.3	101	106
eGFR / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	50.4	65.8	71.8	50.7	51.2	48.6
血生化:						
磷 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.37	0.50	0.74	0.76	0.72	0.68
钾 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	3.12	3.2	3.7	3.8	3.68	3.47
氯 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	119.8	113	101	102.1	101.6	105
碳酸氢根 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	18.2	19.2	22	22.5	23.1	21.2
尿检查:						
尿 pH	7.0	7.0	7.0	6.8	6.8	7.0
尿糖	+++	++	+	+	+	++
尿 NAG 酶	27	35	9	11	22	28
尿 α_1 -微球蛋白 / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	79.6	68	21	18	23	45
近端肾小管尿酸化功能	—	—	正常	正常	正常	—
尿磷酸盐排泄增加	+	+	+	+	+	+
骨质疏松	重度	重度	中度	中度	重度	重度
外周神经病变	是	是	否	否	否	是
肌力减退	是	是	否	否	否	是

表 3 6 例服用阿德福韦酯致 Fanconi 综合征的治疗与预后

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
是否停用阿德福韦酯	停	未停	停	停	停	停
替代抗乙肝药物	恩替卡韦	—	恩替卡韦	恩替卡韦	恩替卡韦	恩替卡韦
补钾、补磷替代治疗	是	是	是	是	是	是
随访时间 / 月	19	—	2	13	12	3
停药阿德福韦酯后						
血尿酸正常时间 / 月	2	—	3	2	3	3
尿 NAG 正常时间 / 月	3	—	1	1	1	1
尿糖阴性时间 / 月	6	—	1	1	1	1
尿 a1-MG 正常时间 / 月	10	—	—	6	3	/
随访 12 月时						
血肌酐 / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	97	—	—	98.2	89	/
eGFR / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	56.4	—	—	52.9	59.2	/

除病例 2 失访外, 其余 5 例患者停药阿德福韦酯后, 肾小管功能均逐渐恢复。病例 1、4、5, 3 名患者规律随访达 1 年, 其肾小管功能基本恢复正常。

常,肾小球滤过功能亦有部分恢复。

4 讨论

阿德福韦酯有较好的抗 HIV 及 HBV 作用,但在治疗 HIV 的临床研究^[1]中已证实大剂量阿德福韦酯(120 mg qd)应用,可导致不同程度的肾功能损害;随后大量实验表明阿德福韦酯的肾毒性是剂量依赖性的,小剂量(10 mg qd)对拉米夫定耐药的 HBV 感染有效,且安全性较好^[2-3],在 125 人服用阿德福韦酯(10 mg qd)5 年的随访中,只有 3 人(4%)出现轻至中度肾功能损害^[4],随访 30 个月,肾损害发生率仅 5%^[5]。

阿德福韦酯导致的肾毒性主要是损伤肾脏近曲肾小管。近端肾小管上皮细胞的膜阴离子转运蛋白 1(hOAT-1)可以主动摄取阿德福韦酯,使其细胞内的浓度增加,损伤细胞线粒体,进而导致近曲肾小管功能障碍,临床表现为不同程度的 Fanconi 综合征。有研究^[6]表明近曲肾小管对阿德福韦酯毒性的敏感性与 hOAT-1 的活性和密度有关,而非甾体类消炎药可减少 hOAT-1 的表达,可能对抑制阿德福韦酯肾毒性有效,但缺乏临床随机对照研究加以证实。

近年来,长期应用小剂量阿德福韦酯导致的 Fanconi 综合征亦见报道^[7-8]。在 6 例患者中,服用小剂量阿德福韦酯 1 年后即可出现肾小管功能损害,表现为低磷血症。然而,临床医生并未予以关注,没有及时诊断,其中 3 例患者肾小管的功能损伤持续进展,出现严重电解质及酸碱平衡紊乱,以及骨骼和肌肉神经代谢异常,影响生活质量。由于阿德福韦酯引起的近曲肾小管功能障碍起病隐袭,普通尿检以及血肌酐和尿素氮水平往往没有明显异常,因此临床非常容易延误诊断。结合文献报告的病例来看,低磷血症最为常见并且是早期出现的异常表现,因此应该在服用阿德福韦酯的患者常规关注并且监测血磷水平。近端肾小管的功能检查,包括对尿中的糖、氨基酸、低分子蛋白、尿酸、重碳酸盐以及离子(钾、磷、钙等)的重吸收功能,有助于评估阿德福韦酯导致近端肾小管损伤的程度和范围,指导临床治疗方案的调整。此外,尿中近端肾小管结构蛋白(例如 NAG 酶等)的水平增高,提示肾小管出现结构损伤,

应该尽早停用阿德福韦酯。目前普遍认为阿德福韦酯不引起肾小球滤过功能的减退,然而笔者报道的 6 例患者中有 4 例(66.7%)肾功能处于慢性肾脏病 3 期(eGFR 48.6~51.2 mL·min⁻¹·1.73m⁻²),在停用阿德福韦酯 1 年后,肾功能均有部分恢复。由于文献中对于肾功能的评估均采用血肌酐,已知其并非评估肾功能的理想指标,因此,我们认为目前对于阿德福韦酯对肾功能的影响存在低估的现象。

阿德福韦酯导致的肾小管功能障碍,停药后临床呈可逆性。肾小管功能检查相关指标约在半年到 1 年内恢复正常。替代治疗可以显著改善临床症状和骨骼与肌肉的代谢。因此,应该进一步提高对于阿德福韦酯肾脏损害的认识,在患者服药过程中应加强随访,监测血磷水平和肾小管功能,一旦发现肾脏受损应尽早干预。

【参考文献】

- [1] Fisher E J, Chaloner K, Cohn D L, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. AIDS, 2001, 15(13): 1695-1700.
- [2] Izzedine H, Hulot J S, Lannay, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies[J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 1153-1158.
- [3] Marcellin P, Chang T T, Lim S G, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 750-758.
- [4] Hadziyannis S J, Tassopoulos N C, Heathcote E J, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. Gastroenterology, 2006, 131(6): 1743-1751.
- [5] Ha N B, Garcia R T, Trinh H N, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 727-734.
- [6] Mulato A, Ho E S, Cihlar T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs efficiently reduce the transport and cytotoxicity of adefovir mediated by the human renal organic anion transporter 1 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 295(1): 10-15.
- [7] Young K J, Jong E Y, Jong H C, 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.
- [8] Girgis, Christian M, Tang W, et al. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil[J]. Clin Gastroenterol, 2011, 45(5): 468-473.