

阿德福韦酯致范可尼综合征 1 例及 41 例不良反应报道汇总分析

邹羽真, 胡扬*, 张波

(中国医学科学院 北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

【摘要】目的: 探讨阿德福韦酯致范可尼综合征的临床特征、机制以及分布特点。**方法:** 对 1 例应用阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎后发生低血磷性骨软化症的病例进行分析, 并在全球范围内就其发生情况进行文献复习。**结果:** 1 例患者的临床症状出现时间是连续服用阿德福韦酯 10 mg *qd* 5 年之后, 在停用阿德福韦酯 24 d 后, 临床症状减轻, 血磷恢复正常 (症状较重时 $0.53 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 停用阿德福韦酯 24 d 时升至 $0.81 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 诊断为阿德福韦酯相关范可尼综合征、低血磷性骨软化症。复习文献发现阿德福韦酯导致的范可尼综合征均有血磷下降, 尿酸水平下降, 碱性磷酸酶上升, 伴或不伴血钙下降及肌酐清除率下降。**结论:** 服用阿德福韦酯治疗乙型肝炎的患者建议定期监测血磷、肌酐水平, 如果出现低血磷提示发生肾小管损害, 考虑更换抗病毒药物; 长期服用阿德福韦酯的患者出现骨痛症状, 考虑发生低血磷性骨软化症的可能性。

【关键词】 阿德福韦酯; 低血磷性骨软化症; 范可尼综合征

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)02-0068-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.017

Fanconi's Syndrome induced by adefovir: A case report and pooled analysis of 41 cases

ZOU Yu-zhen, HU Yang*, ZHANG Bo

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Science, Beijing 100730, China.)

【Abstract】 Objective: To investigate the features of the hypophosphataemic osteomalacia related to adefovir dipivoxil. **Methods:** Analysis was upon a case of hypophosphataemic osteomalacia developed after administration of adefovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B. **Results:** The clinical symptoms started after the patient had been taking adefovir dipivoxil (10 mg *qd*) for 5 years, and alleviated after the patient withdrawn adefovir dipivoxil for 24 days. Also, serum inorganic phosphorus recovered to normal ($0.81 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), which lowest level was $0.53 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Systematic review of the literature showed that decrease in phosphate, glomerular filtration rate and uric acid levels and increase in alkaline phosphatase were noted in Fanconi's syndrome induced by adefovir dipivoxil, with or without reduction in blood calcium and serum creatinine clearance. **Conclusion:** Those patients with chronic hepatitis B who take adefovir dipivoxil are suggested taking periodical examinations including blood phosphate and serum creatinine. It indicates renal tubular injury when hypophosphatemia happens, please use other antivirals instead. If patients with long-term adefovir dipivoxil therapy have a pain in bone, take the possibility of hypophosphatemic osteomalacia into consideration.

【Keywords】 adefovir dipivoxil; hypophosphatemic osteomalacia; fanconi's syndrome

阿德福韦是单磷酸腺苷核苷酸类似物, 通过抑制病毒 DNA 的合成发挥抗病毒作用^[1]。阿德福韦酯是

阿德福韦的前体, 2002 年 9 月经 FDA 批准用于治疗乙型肝炎病毒感染, 2005 年 4 月在中国上市。临床应用发现, 阿德福韦酯最主要的药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 是肾小管损伤, 低血磷性骨软化症罕见。近年来, 低剂量阿德福韦酯不

良反应的报道增加。笔者报告 1 例低剂量阿德福韦酯致低血磷性骨软化症, 并就已知在全球范围内发生的 41 例不良反应报道进行文献复习, 以提高医护人员以及药师在临床治疗过程中对于阿德福韦酯致该不良反应的临床表现、治疗及预后的认识。

[收稿日期] 2014-12-23

[作者简介] 邹羽真, 女, 药师, 研究方向: 抗感染临床药学, Tel: (010)69159114, E-mail: zyz0650@163.com

[通讯作者] * 胡扬, 女, 主管药师, 研究方向: 医院药学, Tel: (010)69156537, E-mail: elieenhuyang@163.com

1 临床资料

1.1 病例基本信息

患者男, 68 岁, 因胸部骨痛 2 年于 2014 年 7 月 5 日入院。患者 2 年前无明显诱因出现胸痛, 以两侧季肋区为著, 剧烈活动或胸部受压时加剧, 安静时无痛感。X 线片提示“2 ~ 3 处肋骨骨折”, 骨密度提示“骨质疏松”, 予补钙治疗后无好转。2013 年 8 月自觉加重, 胸部骨痛频繁发作, 咳嗽时即感疼痛, 血常规提示“轻度贫血”。2014 年 5 月变换体位可感疼痛, 外院查血常规 WBC $2.3 \times 10^9/L$, HGB $86 g \cdot L^{-1}$, PLT $70 \times 10^9/L$, 尿蛋白 (+), Alb $32.9 g \cdot L^{-1}$, Ca $1.98 mmol \cdot L^{-1}$, 尿素及肌酐水平轻度上升 (Urea $5.4 mmol \cdot L^{-1}$, Cr $85 mmol \cdot L^{-1}$)。血清学肿瘤标记物无明显异常, 尿本周氏蛋白 (+), LDH $258 U \cdot L^{-1}$, 尿轻链及血轻链升高, 血清蛋白电泳大致正常, 未见 M 蛋白。发病以来, 饮食正常, 身高下降约 6 cm, 近 1 年体重下降 $> 10 kg$ 。既往史: 7 年前查体发现“乙肝肝硬化伴腹水”, 2009 年起经口服阿德福韦酯 $10 mg qd$ + 恩替卡韦 $0.5 mg qd$, 定期复查超声偶见少量腹水。7 年前胃镜发现“胃底中重度静脉曲张”, 行 2 次硬化剂治疗, 否认易患“感冒发烧”。家族史无特殊。

1.2 入院检查

患者营养差, 消瘦, 自主体位, 平车入室, 胸廓呈“鸡胸”, 胸骨无压痛, 双侧肋骨压痛阳性, 双肺呼吸活动度受限, 双肩部、髋部压痛阳性。双肺呼吸音清, 叩诊配合度欠佳, 脊柱四肢无畸形。断层骨扫描提示: 全身骨密度减低, 双肩关节、双髋白及股骨颈, 双髋髌关节呈局部对称性骨代谢增高, 双肋骨、胸骨、T5-11 椎体、左耻骨多发局部骨代谢增高。腹部超声回报: 肝硬化, 胆囊壁毛糙可见“双边征”, 腹腔积液最深 8.1 cm。超声心动: EF 63%, 主动脉伴钙化, 二尖瓣钙化并关闭不全。

实验室指标: 血常规: WBC $2.75 \times 10^9/L$, HGB $112 g \cdot L^{-1}$, PLT $117 \times 10^9/L$ 。尿常规: 尿比重 1.014, pH 6.0, 尿蛋白 TRACE, 尿白细胞 (-), 24 h 尿钙 $3.34 mmol$, 24 h 尿磷 $23.40 mmol$, 24 h 尿钾 $71.4 mmol$, 24 h 尿蛋白 1.77 g; 尿氨基酸 (+), 尿葡萄糖 $28 mmol \cdot L^{-1}$; LDH $227 U \cdot L^{-1}$, ALP $331 \sim 362 U \cdot L^{-1}$, 肝酶及肌酐正常; 凝血指标正常; 电解质: K $3.1 \sim 4.1 mmol \cdot L^{-1}$ (正常值 3.5

$\sim 5.5 mmol \cdot L^{-1}$), Ca $2.17 \sim 2.25 mmol \cdot L^{-1}$ (正常值 $2.13 \sim 2.70 mmol \cdot L^{-1}$), P $0.53 \sim 0.62 mmol \cdot L^{-1}$ (正常值 $0.81 \sim 1.45 mmol \cdot L^{-1}$), 血氨 $76.2 \mu mol \cdot L^{-1}$ (正常值 $11.0 \sim 32.0 \mu mol \cdot L^{-1}$), 尿酸 $85 \sim 94 \mu mol \cdot L^{-1}$ (正常值 $210 \sim 416 \mu mol \cdot L^{-1}$); 尿免疫固定电泳 (-), 复查血清免疫固定电泳 (-), 血清蛋白电泳未见 M 蛋白, β -微球蛋白 $3.500 mg \cdot L^{-1}$ (正常值 $0.7 \sim 1.8 mg \cdot L^{-1}$), 血气分析提示代谢性酸中毒: pH 7.404, PO_2 31.5 mmHg, PO_2 105 mmHg, SpO_2 98%, 剩余碱 $-4.1 mmol \cdot L^{-1}$; PTH $31.7 pg \cdot mL^{-1}$, 正常; β -CTX $1.2 ng \cdot L^{-1}$ (正常值 $0.26 \sim 0.512 ng \cdot L^{-1}$)。骨髓涂片未见异常形态细胞, 除外多发性骨髓瘤, 考虑阿德福韦酯相关低血磷性骨软化症可能性大。

1.3 诊断与治疗

患者乙肝后肝硬化病史 7 年, 服用阿德福韦酯 ($10 mg \cdot d^{-1}$) 治疗乙肝 5 年, 先后出现多部位骨痛、多部位骨折、进行性活动障碍; 辅助检查提示低血磷、高尿磷、ALP 升高, 轻度代谢性酸中毒, 血钙及 PTH 正常, 25-羟维生素 D_3 $13.5 ng \cdot mL^{-1}$, 25-羟维生素 D_2 $2.7 ng \cdot mL^{-1}$, 1, 25 双羟维生素 D_3 $20.02 ng \cdot mL^{-1}$, 均在正常范围。另外还存在氨基酸尿, 糖尿 (血糖正常), 高 β -微球蛋白, 高血氨, 提示近端肾小管联合功能缺陷。影像学提示骨软化、骨质疏松。HBV DNA 定量检测回报未见拷贝。7 月 8 日停用阿德福韦酯, 以恩替卡韦单药控制乙肝, 复查血磷 7 月 24 日 $0.64 mmol \cdot L^{-1}$, 7 月 28 日 $0.69 mmol \cdot L^{-1}$, 8 月 1 日 $0.81 mmol \cdot L^{-1}$; 复查尿磷 7 月 25 日 $19.50 mmol/24 h$, 7 月 28 日 $15.08 mmol/24 h$, 8 月 1 日 $24.96 mmol/24 h$, 骨痛较前缓解, 诊断阿德福韦酯相关范可尼综合征、低血磷性骨软化症明确。由于住院期间中性磷缺货, 予以补充维生素 D、钙剂治疗 1 个月, 患者仍主诉骨痛, 翻身可感疼痛, 活动受限, 血磷达到正常范围低限。

2 文献汇总与分析

以阿德福韦酯、低磷软骨症或低血磷性骨软化症、范可尼综合征为关键词, 检索中国生物医学检索数据库 (SINOMED)、万方全文数据库; 以 adefovir, fanconi's syndrome, hypophosphataemic osteomalacia 为关键词, 检索 PubMed 数据库, 收集在 2002 年 1 月 1 日—2014 年 7 月 31 日阿德福

韦酯导致范可尼综合征的文献报道,排除日语、韩语、西班牙语报道的病例各1例,并排除给药剂量不是 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的文献报道,纳入中国大陆地区病例报道22例,国际病例报道18例,加上笔者报道的1例,共计41例。其中,国内文献报道15篇(23例患者基本情况见表1),国外文献报道16篇(18例患者基本情况见表2)。

2.1 国内报道

国内正式刊物报道阿德福韦酯导致范可尼综合征22例,加上本例的报道共23例。患病年龄22~68岁,男女比例18:5,不良反应发生在服用阿德福韦酯8~94个月,起病表现为进行性骨痛、多发性骨折,运动能力减退,3例并发肌力减退或周围神经

病。本病以膝、髌、肋部骨痛为首发症状为多,易波及腰骶、脚踝、脊柱、肘部及肩部等,发病后可有身高、体重下降。实验室检验值主要表现为血磷减低(1例未知,22例血磷范围 $0.29 \sim 0.78 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常范围 $0.81 \sim 1.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、骨密度减低。除此以外,指标特点有尿酸水平减低(1例正常,12例未知,10例尿酸范围 $68.8 \sim 149 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常范围 $210 \sim 416 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、ALP水平升高(1例正常,1例未知,21例ALP范围 $145 \sim 842 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常范围 $45 \sim 125 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)、肌酐水平正常或略高($53 \sim 122 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、血钙水平正常或略低(2例略低,5例未知,16例正常,正常范围 $2.17 \sim 2.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、PTH水平正常(除6例未知外均正常,

表1 中国大陆地区阿德福韦酯致范可尼综合征的报道

No.	时间 /年	年龄 /岁	性别	服药至发现低 血磷时间/月	血磷 $/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血钙 $/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血 ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	尿酸 $/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血肌酐 $/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	PTH $/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	骨密度腰 椎T值	尿糖	尿蛋白	停药至血磷 恢复时间	停药至骨 痛缓解	备注
1	2014 (本例)	68	男	60	0.53	2.21	362	85	85	31.7	UKN	+	+	24 d	随访中	体型消瘦
2	2013 ^[2]	47	男	48	0.46	正常	567	107	87	正常	-2.6	UKN	+	1月	1年	肌力正常
3	2013 ^[2]	49	男	75	0.78	正常	215	122	92	正常	-4.2	+	+	UKN	UKN	
4	2013 ^[3]	50	男	94	0.58	2.2	180	137	106	正常	UKN	UKN	-	4周	8周	
5	2013 ^[3]	68	女	44	0.63	2.2	299	149	68	正常	UKN	UKN	+	16周	20周	
6	2013 ^[3]	56	男	8	0.3	2.22	183	86	53	正常	UKN	UKN	+	11周	13周	
7	2013 ^[3]	38	男	66	0.58	2.45	69	410	89	正常	UKN	UKN	-	8周	10周	
8	2013 ^[4]	39	男	40	0.37	2.28	146	68.8	94.6	UKN	UKN	UKN	UKN	UKN	2月	
9	2013 ^[4]	56	男	34	0.55	2.34	145	UKN	95	30.1	-3.9	UKN	UKN	UKN	1月,3~4月 骨痛消失	
10	2013 ^[5]	59	男	48	0.4	正常	258	UKN	正常	正常	UKN	+	+	UKN	UKN	
11	2013 ^[6]	62	女	36	0.68	2.28	247.7	UKN	98.3	38.08	UKN	-	+	45 d	45周	
12	2013 ^[6]	64	男	36	0.49	2.21	235.6	UKN	122	29.11	UKN	+	+	40 d	3月	
13	2013 ^[6]	58	男	84	0.42	2.25	185.1	UKN	91.7	47.96	UKN	-	+	2月	2月	
14	2013 ^[7]	58	男	48	0.71	UKN	153	UKN	正常	UKN	UKN	-	-	未停药	未停药	周围神经病
15	2013 ^[7]	55	女	60	0.6	UKN	264	124	正常	正常	UKN	-	-	未停药	未停药	肌力下降
16	2012 ^[8]	48	男	68	0.46	2.26	213	143	103	21.48	UKN	UKN	+	2月	2月	
17	2012 ^[8]	47	男	60	0.59	UKN	340	UKN	120	UKN	UKN	UKN	+	UKN	UKN	
18	2011 ^[9]	48	男	37	0.77	2.21	195	144	118	25.92	-1.27	+	+	8 d	8周	BMI 24.7 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
19	2011 ^[10]	55	女	42	0.29	1.96	249	UKN	正常	正常	-5.2	+	+	16周	UKN	
20	2011 ^[11]	46	女	13	UKN	UKN	842	UKN	UKN	UKN	UKN	+	+	UKN	15 d	
21	2011 ^[12]	22	男	48	0.37	2.14	492	UKN	正常	50.87	UKN	+	+	UKN	UKN	进行性肌无 力; 体型消瘦
22	2010 ^[13]	48	男	60	0.46	2.22	179	UKN	107	UKN	UKN	+	+	3月	6月	
23	2010 ^[14]	35	男	17	减低	UKN	UKN	UKN	升高	UKN	UKN	UKN	UKN	2月	2月	

表 2 国外关于阿德福韦酯致范可尼综合征的报道

No.	时间 / 年	国籍	年龄 / 岁	性别	服药至发现低 血磷时间 / 月	血磷 /mmol·L ⁻¹	血钙 /mmol·L ⁻¹	血 ALP /IU·L ⁻¹	尿酸 /μmol·L ⁻¹	血肌酐 /mmol·L ⁻¹	PTH ng·L ⁻¹	骨密度腰 椎 T-score	尿糖	尿蛋白	停药至骨痛 缓解的时间	备注
1	2014 ^[15]	西班牙	81	男	48	0.39	UKN	386	90	99.9	正常	UKN	+	+		单肾状态
2	2014 ^[16]	日本	58	男	96	1.39	2.41	921	UKN	93.7	26	UKN	+	+		BMI 21.4 (kg·m ⁻²)
3	2014 ^[17]	日本	64	男	96	0.45	2.2	1 314	UKN	114	59	UKN	+	+	6 月	
4	2014 ^[18]	韩国	43	男	60	0.51	2.425	1 218	UKN	115	42.95	UKN	+	+		
5	2014 ^[18]	韩国	42	男	84	0.52	2.4	702	UKN	141.4	21.1	-2.1	+	+		
6	2013 ^[19]	韩国	62	男	48	0.71	2.1	UKN	UKN	131.7	28.2	-1.9	+	+	3 月	
7	2013 ^[19]	韩国	54	男	41	0.36	2.3	UKN	UKN	99	17.4	-2.2	-	-		
8	2012 ^[20]	日本	62	男	60	0.65	UKN	1594	UKN	61.9	19	UKN	UKN	+		
9	2011 ^[21]	华裔 柬埔寨人	53	女	64	0.49	1.94	升高	UKN	86.5	58.1	-3.8	+	+		
10	2011 ^[22]	意大利	68	男	38	0.72	1.18	443	130.9	132.6	20	-4.8	-	-		肌力下降, BMI 23.4 (kg·m ⁻²) 肾移植 术后
11	2010 ^[23]	法国	58	男	8	0.3	UKN	UKN	UKN	164.4	UKN	UKN	+	+		
12	2010 ^[24]	韩国	47	男	32	0.42	2.13	321	UKN	119.3	20	UKN	+	+	16 d	
13	2010 ^[25]	日本	57	女	9	0.83	UKN	800	UKN	77.8	UKN	UKN	+	+		
14	2010 ^[26]	柬埔寨裔 中国人	40	男	29	0.64	2.2	271	UKN	60.1mL /min ⁻¹	39	-3.5	+	+	15 周	
15	2010 ^[27]	韩国	66	男	48	0.48	2.28	157	UKN	UKN	24.2	UKN	-	-		
16	2010 ^[28]	日本	48	男	20	0.45	2	3 410	102	97.2	85	UKN	+	+		肝移植术 后, ADV 血药浓度 38 ng·mL ⁻¹
17	2009 ^[29]	中国香港	74	女	48	0.49	2.29	698	UKN	80	30	UKN	+	+		肌无力
18	2008 ^[30]	韩国	42	男	18	0.39	2.95	1 722	UKN	UKN	3.7	-2.8	+	-		

正常范围 12.0 ~ 65.0 pg·mL⁻¹)。需要注意的是,尿蛋白、尿氨基酸及尿糖水平可能呈现阴性,不排除与单次检测有关。

血磷在停药之后 24 d ~ 16 周,平均 2 个月左右可恢复至正常范围,骨痛、活动受限症状则需要较长时间逐渐缓解,而 ALP 恢复正常需要更长时间。

2.2 国外报道

国外文献中,共报道阿德福韦酯致范可尼综合征 18 例。起病亦表现为进行性骨痛、多发性骨折,患病年龄 40 ~ 81 岁,男女比例 5 : 1,不良反应发生在服用阿德福韦酯 8 ~ 96 个月,其中 2 例并发肌力减退。值得注意的是,在国外的病例报道中,15 例为亚裔人群,3 例为非亚裔人群。阿德福韦酯导致范可尼综合征一度被认为只在亚裔人群中发

病,并考虑不排除与亚裔肾小管上皮细胞膜阴离子转运蛋白 -1 (HOAT-1) 基因多态性、乙肝发生率较高及体重较轻有关。文献回顾发现这 3 例非亚裔患者年龄较高,分别为 58, 68, 81 岁,其中 1 例为单肾状态、1 例为肾移植术后,提示该病发病率与基础肾病相关。

实验室检验值分析结果与国内病例基本一致,患病病例血磷水平减低(1 例正常,17 例血磷范围 0.3 ~ 0.83 mmol·L⁻¹);肌酐水平正常或略高(61.9 ~ 164.4 mmol·L⁻¹);骨密度减低;ALP 水平升高(3 例未知,15 例均高于正常范围 157 ~ 3 410 U·L⁻¹);血钙水平正常或略低(5 例略低,4 例未知,9 例正常);PTH 水平出现了 1 例升高(85 pg·mL⁻¹),1 例减低(3.7 pg·mL⁻¹),2 例未知,其他 14 例均正常;13 例

尿蛋白和尿糖均呈现阳性, 3例尿蛋白和尿糖均呈现阴性, 另外2例各有一项阳性。

结合国内的病例报道, 从已知信息中分析, 患病人群均体重正常或偏轻, 体型中等或消瘦, 患病人群中男性显著多于女性, 不除外与乙肝发病率的差异和服药比例的差异有关。

3 讨论

范可尼综合征是近端肾小管复合性功能缺陷, 由于多种物质重吸收功能障碍, 临床表现为氨基酸尿、糖尿、磷酸盐尿、碳酸盐尿及尿酸盐尿等, 并常伴有低血磷、低血钙、低尿酸及酸中毒, 进而导致低血磷性骨软化症、骨质疏松。本例血钙在正常范围低限, 其余均符合, 支持范可尼综合征的诊断。

低剂量 ($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 阿德福韦酯引起的低血磷性骨软化症在临床用药过程中比较罕见, 随着该药的广泛应用和对该不良反应的认识增强, 确诊病例增加, 近年来病例报道增多, 属于已知不良反应。本例患者服用阿德福韦酯约3年时出现骨痛症状, 5年余发现低磷血症, 停药24 d后骨痛症状有所改善, 血磷升高至正常, 尿磷较前减低, 临床症状出现时间与服药时间平行, 停药后即有好转。范可尼综合征包括遗传性和获得性因素, 本例发病年龄大, 排除遗传性, 获得性因素包括干燥综合征、多发性骨髓瘤、药物等^[9]。根据患者入院后血清、尿固定电泳阴性, 抗核抗体阴性, 不支持干燥综合征和多发性骨髓瘤, 无原发病因素, 考虑药物性因素, 合并用药恩替卡韦无相关不良反应的证据。阿德福韦酯与低血磷性骨软化症以及范可尼综合征的关联性为很可能。

阿德福韦酯相关范可尼综合征的发病机制尚未完全明确, 目前研究认为, 阿德福韦酯主要经近端肾小管排泄, HOAT-1对其有很高的亲和力。若大剂量或长时间应用阿德福韦酯, 在HOAT-1过表达的细胞内该药浓度升高, 则肾小管上皮细胞内阿德福韦酯浓度明显升高, 高浓度阿德福韦酯可使细胞色素氧化酶(COX)缺乏、抑制线粒体DNA合成, 导致线粒体功能明显降低, 细胞氧化功能受损, 严重时可能导致肾小管上皮细胞凋亡^[31]。

阿德福韦酯引起的低血磷性骨软化症有浓度依赖性(剂量 $> 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时增多^[32])、时间依赖性和可逆性。综合本文中汇总的41例病例, 分析发现, 发病时间在连续服药8个月以上, 多数病例在

3~6年后(25/41)。从目前的病例报道中已知信息判断, 体重较轻、年龄40岁以上(37/41)、亚裔人群(38/41)和有基础肾病的患者属于易发人群; 发病率或存在性别差异, 41例中仅8例为女性患者。典型的实验室指标特征是血磷下降、尿酸下降、ALP升高, 肌酐水平轻度升高, 血钙正常或轻度减低, PTH水平正常; 本病可并发肌力减退或周围神经病变(5/41), 其中1例重者诊断重症肌无力。血气分析可呈现代谢性酸中毒。易误诊骨质疏松、强制性脊柱炎、多发性骨髓瘤等疾病。

治疗首先停用阿德福韦酯, 改为其他抗病毒药物, 给予中性磷制剂, 血磷低于 $0.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 应静脉补磷^[7], 并补充钙剂和维生素D制剂, 根据病例特点给予补钾、保肝等支持治疗。Delaney 和 Borroto-Esoda^[33]认为应用阿德福韦酯血清肌酐较基线水平升高 $\geq 44.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)血磷下降至 $\leq 0.65 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 是诊断该药肾损害的敏感指标, 可协助发现低血磷性骨软化症的药物性因素, 及早干预。除了笔者报道的阿德福韦酯外, 马兜铃酸和四环素类药物也可能引起类似的肾损害。

服用阿德福韦酯治疗乙型肝炎的患者建议定期监测血磷、肌酐水平, 如果出现低血磷提示发生肾小管损害, 考虑更换抗病毒药物。长期服用阿德福韦酯的患者出现骨痛症状, 考虑发生低血磷性骨软化症的可能性。

【参考文献】

- [1] 田月洁, 王金英, 谢彦军, 等. 阿德福韦酯治疗乙肝致低血磷性骨软化症的现状分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5): 294-298.
- [2] 王霞, 郑慧, 章振林. 阿德福韦酯致低血磷性骨软化症二例诊治分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(15): 1755-1757.
- [3] 颜淑敏, 张娟, 李宏超, 等. 低剂量阿德福韦酯致低血磷性骨软化症的临床特点及分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(20): 2350-2353.
- [4] 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.
- [5] 袁乐媛, 王柏芳, 王炳元, 等. 阿德福韦酯诱发范可尼综合征和骨软化症病例报告和误诊分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(2): 113-118.
- [6] 吴丹, 巴建明, 谷伟军, 等. 阿德福韦酯致肾小管酸中毒并低磷骨软化症3例临床分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(11): 1058-1061.
- [7] 吴晓莉, 高乐红, 宋海庆, 等. 阿德福韦酯相关低血磷性骨病2例[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(1): 46-47.
- [8] 武剑, 郭雨凡, 王鸣军, 等. 阿德福韦酯致低血磷性骨软化症二例报告并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(12): 87-88.
- [9] 孙晓方, 张化冰, 李新萍, 等. 阿德福韦酯导致低血磷性骨软化

- 症一例并文献复习 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(9): 754-757.
- [10] 王莉, 慕宏杰, 秦富波, 等. 慢性乙型肝炎患者长期应用阿德福韦酯引起范可尼综合征一例 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(14): 4150-4152.
- [11] 白浩. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致范可尼综合征 1 例 [J]. 肝脏, 2011, 16(5): 437.
- [12] 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 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(11): 1956-1957.
- [13] 王东, 任安, 叶山东. 阿德福韦酯致 Fanconi 综合征 1 例 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(11): 971-972.
- [14] 颜学兵, 徐娟, 周培培, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎后多处骨痛、骨密度降低伴血清肌酐升高和血磷降低 1 例 [J]. 中华肝病杂志, 2011, 19(5): 383-384.
- [15] Nathali R Z, Guayambuco R S, Calabozo R M, et al. Osteomalacia induced by adefovir in patient with hepatitis B[J]. Reumatol Clin, 2014, 10(2): 120-121.
- [16] 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.
- [17] Terasaka T, Ueta E, Ebara H, et al. Long-term observation of osteomalacia caused by adefovir-induced Fanconi's syndrome[J]. Acta Med Okayama, 2014, 68(1): 53-56.
- [18] Jeong H J, Lee J M, Lee T H, et al. Two cases of hypophosphatemic osteomalacia after long-term low dose adefovir therapy in chronic hepatitis B and literature review[J]. J Bone Metab, 2014, 21(1): 76-83.
- [19] Kim du H, Sung D H, Min Y K. 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.
- [20] 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[J]. Diagn Pathol, 2012, 7(20): 108.
- [21] Girgis C M, Wong T, Ngu M C, et al. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(5): 468-473.
- [22] Fabbriani G, De Socio G V, Massarotti M, et al. Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia[J]. Scand J Infect Dis, 2011, 43(11/12): 990-992.
- [23] Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Housset P, et al. adefovir dipivoxil-induced acute tubular necrosis and Fanconi syndrome in a renal transplant patient[J]. AIDS, 2009, 23(4): 544-545.
- [24] Jung Y K, Yeon J E, Choi J H, 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.
- [25] Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus[J]. J Viral Hepat, 2010, 17(2): 123-129.
- [26] Wong T, Girgis C M, Ngu M C, et al. Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 479-480.
- [27] Kwon S Y, Ahn S Y, Ko S Y, 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.
- [28] Minemura M, Tokimitsu Y, Tajiri K, et al. Development of osteomalacia in a post-liver transplant patient receiving adefovir dipivoxil[J]. World J Hepatol, 2010, 27(12): 442-446.
- [29] Law S T, Li K K, Ho Y Y. Acquired fanconi syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a chronic hepatitis B patient[J]. Am J, 2013, 20(6): 713-716.
- [30] Lee H J, Choi J W, Kim T N, et al. A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus[J]. Korean J Hepatol. 2008, 14(3): 381-386.
- [31] 张楠, 邵明玮, 黄爱, 等. 阿德福韦酯致低磷性骨软化症 6 例分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(5): 414-416.
- [32] Izzedine H, Hulot J S, Launay-Vacher V, 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.
- [33] Delaney W E, Borroto-Esoda K. Therapy of chronic hepatitis B: trends and developments[J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8 (5): 532-540.