

# 阿德福韦酯致低磷性骨软化临床诊治应对

张英<sup>1</sup> 李春花<sup>1</sup> 陈岐辉<sup>2\*</sup>

1. 吉林省人民医院内分泌科, 长春 130021
2. 吉林大学第一医院泌尿外科, 长春 130021

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-1023-03

**摘要:** 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是单磷酸腺苷核苷酸类似物,是阿德福韦的前体,具有抗病毒的作用,最早用于艾滋病的治疗。近年发现小剂量阿德福韦酯(10mg/d)可导致肾脏的损害,临床属少见病例,容易误诊,本文通过1例长期口服阿德福韦酯所致低血磷性骨软化诊治分析,以提高临床诊断治疗水平。

**关键词:** 阿德福韦酯;低磷性骨软化;临床诊治

## A case study of Adefovir Dipivoxil induced osteomalacia

ZHANG Ying<sup>1</sup>, LI Chunhua<sup>1</sup>, CHEN Qihui<sup>2\*</sup>

1. The People's Hospital of Jilin province, Changchun 130021
2. The First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: CHEN Qihui, Email: cqh2988@126.com

**Abstract:** Adefovir dipivoxil (ADV) is an oral bioavailable prodrug of adefovir, which is a phosphonate acyclic nucleotide analogue of adenosine monophosphate. It has antiviral effect, and has been used for the treatment of AIDS. ADV at low doses can induce nephrotoxicity. In this article, we presented a case of osteomalacia induced by Adefovir dipivoxil, and reported its diagnosis and treatment, with the aim to improve future diagnosis and treatment of this disease.

**Key words:** Adefovir dipivoxil; Osteomalacia, hypophosphatemia; Clinical diagnosis and treatment

## 1 病历资料

患者,男,50岁,因胸闷、气短1年余,全身及腰部肌肉疼痛不适10个月,加重伴行走困难1周于2014年12月25日入院。周身肌肉呈持续性隐痛,近1周逐渐出现翻身、下蹲困难。既往史:否认高血压、冠心病、糖尿病病史。否认结核等传染病史和接触史,慢性乙型肝炎病史8年,服用阿德福韦酯治疗5年,否认食物及药物过敏史,否认外伤史,否认输血及献血史。查体:一般状态尚可,神清语明,呼吸平稳,口唇无发绀,咽部无充血,双侧扁桃体无肿大,颈静脉无怒张。双侧肋骨压痛,双肺呼吸音清,未闻及明显干、湿罗音,心率76次/分,节律规整,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音及额外心音。腹软、无压痛、反跳痛及肌紧张。双下肢无水肿。辅助检查:心电图:窦性心律-大致正常。外院(吉林大学

第一医院)辅助检查:头部及躯干部PET/CT:右侧上颌窦粘膜囊肿;双肺上叶局限性肺气肿;右肺各叶及左肺下叶少许炎性及炎性索条;双肺下叶钙化灶;双侧胸膜增厚。右侧髋关节区域代谢轻度增高,CT未见骨质破坏,考虑外伤或炎性改变,请结合临床;右侧股骨上段良性高密度结节。前列腺钙化灶;双侧多根肋骨陈旧性骨折,余全身PET/CT显像未见明显异常。(吉林大学第四医院)骨密度:严重骨质疏松。离子钙:2.55 mmol/L,碱性磷酸酶 ALP189U/L,肌酐96 mmol/L。PTH23.10 pg/ml。1,25-二羟基维生素D3 81.50 pg/ml。入院后实验室检查:血常规大致正常。尿常规:糖1+、蛋白2+。二氧化碳结合力20.40 mmol/L、血磷0.64 mmol/L、血钙2.63 mmol/L、血钾3.75 mmol/L、血氯101 mmol/L。球蛋白20.8 g/L、直接胆红素9.58 umol/L、尿酸137.50 umol/L、碱性磷酸酶152.00 U/L。24 h尿钙12.7 mmol/24 h、24 h尿钾29.6 mmol/24 h、24小时尿磷35.9 mmol/24 h、24小时尿蛋白0.90 g/d。尿 $\beta_2$ 微

\*通讯作者: 陈岐辉, Email: cqh2988@126.com

球蛋白 8.5 mg/L、U-IgG 尿免疫球蛋白 G10.2 mg/L、U-MA 尿微量白蛋白 88.8 mg/L。U-a1MG 尿 a1 微球蛋白 94.3 mg/L。腹彩、心彩、颈动脉彩超未见异常。临床诊断为:低血磷性骨软化,阿德福韦酯相关性范可尼综合症。给予停用阿德福韦酯,应用钙尔奇 D(600 mg/d),罗盖全(0.25 ug/d)治疗,3个月随访,患者临床症状明显减轻,疼痛消失,脱拐行走。二氧化碳结合力 24.2 mmol/L、血磷 0.79 mmol/L、血钙 2.39 mmol/L、血钾 3.8 mmol/L、血氯 110 mmol/L。血尿酸 206 umol/l,肌酐 101 mmol/L,尿 PH6.0,24 h 尿钙 13.04 mmol/24 h、24 小时尿磷 10.9 mmol/24h、24 小时尿蛋白 0.312 g/d。

阿德福韦酯(ADV)是近几年批准的核苷酸类抗乙型肝炎病毒的药物,是通过抑制乙肝病毒 DNA 的复制发挥作用,此药主要分布在肝脏和肾脏,并通过肾小球滤过及肾小管分泌以原型形式经肾脏排泄。近年发现小剂量 ADV(10 mg/d)对肾脏有损害作用,因此广泛引起临床医师的重视<sup>[1-2]</sup>。

## 2 发病机制

ADV 引起肾损害的机制目前还不清楚,考虑可能的机制与近曲小管基底膜侧有机阴离子转运体 1(hOAT-1)主动摄取及管腔膜侧多药耐药相关蛋白 2(MRP2)介导的限速分泌有关,引起 ADV 在近曲小管上皮细胞内蓄积,抑制线粒体 DNA(mtDNA)聚合酶,使线粒体耗竭,阻断上皮细胞的氧化呼吸,最终导致近曲小管上皮细胞功能障碍及凋亡,表现为近曲小管功能障碍<sup>[3-4]</sup>。我国章振林等发现:人阴离子转运蛋白 1(hOAT1/SLC22A6)与近端肾小管基底膜侧细胞膜表达有关,并介导药物进入肾小管上皮细胞。多药耐药蛋白 2(MRP2/ABCC2)与近端小管细胞膜的管腔膜侧表达有关,将肾小管细胞中的药物排至邻近腔隙。认为 rs3740070(ABCC2)可能与 ADV 肾脏毒性相关;P416H(SLC22A6)、S789f(abcc2)、H1414Y(ABCC2)可能为致病性突变。<sup>[5]</sup>

## 3 临床表现

本病起病比较隐匿,进展缓慢,容易被忽视及误诊,但结果却很严重。骨痛是 ADV 所致骨软化最主要和最普遍的表现,其次是关节痛与行走困难,严重可有行走障碍、起蹲困难、身高缩减、体重减轻、骨折、肌肉萎缩等。

## 4 辅助检查

存在肾功能及电解质异常指标,表现为低血磷、

低尿酸、低血钾、高尿磷、高尿钾、肾性糖尿、蛋白尿、代谢性酸中毒,肝功能正常,碱性磷酸酶升高,血钙正常,血 25-羟维生素 D3 水平降低;骨密度减低,表现为骨质疏松,可出现假骨折线;骨显像可见全身多处热吸收点,全身多发骨代谢活跃灶,全身多处摄取增加。

## 5 治疗及预后

无需补磷,停用 ADV 后血磷多可自行恢复。一般改用恩替卡韦 0.5 mg/d,给予维生素 D(骨化三醇或阿法骨化醇,0.5 ~ 1.0 μg)和钙盐(600 ~ 1 200 mg 元素钙)的补充。纠正代谢性酸中毒,补钾等治疗措施。

一般血磷在 3 个月左右恢复正常,疼痛明显减轻,活动功能逐渐改善。

## 6 回到卷首病例

患者因乙型肝炎服用阿德福韦酯(10 mg/d)5年,逐渐出现骨痛,行走困难。实验室检查:低血磷,高尿磷,血钙和 PTH 正常,存在临床蛋白尿,糖尿,影像学提示骨质疏松。曾在外院诊断为:严重骨质疏松,可疑骨肿瘤。并给予抗骨质疏松治疗,效果不明显。存在代谢性酸中毒,尿 PH 呈碱性,考虑患者存在肾小管酸中毒,范可尼综合症,低血磷性骨软化。进一步检查除外其他原因,如肾小管酸中毒、抗维生素 D 佝偻病、干燥综合症、重金属中毒、肿瘤及浆细胞病等。结合病史、体征及辅助检查临床诊断为低血磷性骨软化,阿德福韦酯相关性范可尼综合症。给予停用阿德福韦酯,改为恩替卡韦(0.5 mg/d),应用钙尔奇 D(600 mg/d),罗盖全(0.5 μg/d)治疗,3个月随访,患者临床症状明显减轻,疼痛消失,脱拐行走。生化指标逐渐恢复正常。

## 7 讨论

低血磷性骨软化是由于低磷血症和活性维生素 D 生成不足造成的以骨矿化不良、骨软化或佝偻病为主要特征的一组代谢性骨病<sup>[6-7]</sup>。常误诊为骨质疏松症,骨质疏松症的病理学特点是单位体积内的骨量降低,而矿物质与骨基质的比例仍正常或基本正常。骨软化与骨质疏松都存在骨量减少,骨折风险增加和骨微结构破坏,不同的是前者伴矿物质与骨基质比例的下降,后者无明显的骨矿物质与骨基质比例的改变,二者临床易误诊。文献报道阿德福韦酯所致肾小管损害,进一步导致肾小管酸中毒,进

而引起骨病(骨软化、骨质疏松、骨痛等)<sup>[8]</sup>。一般男性多于女性,常发生于慢性乙型肝炎病史6~10年的患者,小剂量的ADV即可致病,停药后可自行恢复<sup>[9]</sup>。临床表现为腰背部、髋部、下肢疼痛伴肌无力,负重后疼痛加重,渐行性行走困难,甚至发生骨骼畸形、骨折。常误诊为严重的骨质疏松症、强直性脊柱炎、腰间盘突出症、无菌性股骨头坏死、肿瘤骨转移。该患者曾诊断为严重骨质疏松症并可疑骨肿瘤。因此,询问病史最重要,是否重金属接触史,既往病史及用药史,查体及实验室检查。目前抗病毒治疗对于慢性乙型肝炎行之有效,应用广泛,服药期间注意复查血钙磷。阿德福韦酯引起的肾毒性具有剂量依赖性、时间依赖性、可逆性,停药后可完全恢复,因此早发现早治疗是根本。

### 【参 考 文 献】

- [1] 赵攀,赵沐缙,吴永杰.恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙肝所致不良反应情况的比较.中国药物应用与监测,2010,7(5):261-262.  
Zhao P, Zhao MJ, Wu YJ. Comparison of adverse reactions between entecavir and adefovir dipivoxil treatment Chronic hepatitis B. Chinese Journal of drug application and monitoring, 2010,7(5):261-262. (in Chinese)
- [2] 李云静.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效及安全性评价.实用药物与临床,2012,15(12):822-824.  
Li YJ. Adefovir and lamivudine in treatment of hepatitis B cirrhosis decompensation efficacy and safety evaluation. Practical pharmacy and clinical,2012,15(12):822-824. (in Chinese)
- [3] Ho E, Lin DD, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and didanosine is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. J Am Soc Nephrol,2000,11(11):383-393.
- [4] Nozomu, Kurenai, Neeraja Kambham, et al. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. Human Pathology,2001,32(7):734-740.
- [5] 魏哲,章振林.阿德福韦酯致低血磷性骨软化症76例临床分析及SLC22A6和ABCC2风险基因型的监测.中华医学会第八次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议,2015:71.  
Wei Z, Zhang ZL. Adefovir dipivoxil caused by low blood phosphorus osteomalacia 76 cases clinical analysis and slc22a6 and ABCC2 risk genotypes of monitoring. Chinese Medical Association will be the Eighth Conference of National Osteoporosis and bone mineral disease, 2015:71. (in Chinese)
- [6] 金世鑫,高慧,沈志卫,等.成人骨软化症56例病因分析.中国骨质疏松杂志,1995,1(1):52-54.  
Jin SX, Gao H, Shen ZW, et al. Analysis of the etiology of 56 cases of adult bone softening disease. Chinese Journal of Osteoporosis,1995,1(1):52-54. (in Chinese)
- [7] 伍汉文.佝偻病与骨软化症.医学临床研究,2002,19(9):263-267.  
Wu HW. Rickets and osteomalacia. Medical clinical research, 2002,19(9):263-267. (in Chinese)
- [8] Bichet DG. Inherited Disorders of the Renal/Brenner BM. Brenner & rector's the kidney. 8<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: Saunders, 2008:1390-1393.
- [9] 翟淑越,谢彦军,王冰洁,等.71例阿德福韦酯致低血磷性骨软化症的文献分析.中国药物警戒,2015,12(5):290-295.  
Zhai SY, Xie YJ, Wang BJ, et al. Seventy-one cases of adefovir dipivoxil causing hypophosphatemia osteomalacia disease literature analysis. Chinese pharmacovigilance,2015,12(5):290-295. (in Chinese)

(收稿日期:2016-01-12)

## 更正声明

本刊《中国骨质疏松杂志》2016年7月第22卷第7期923页至928页所刊登的作者为司誉豪、郭杨、马勇的论文-《骨质疏松症靶向治疗的研究进展》(论文编号为1006-7108(2016)07-0923-06)受到如下基金项目的资助:国家自然科学基金资助项目(81473692);江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20151007);江苏省高校优势学科建设工程资助项目;南京中医药大学校级重点实验室专项基金资助项目。特此声明。