

阿德福韦酯致低磷骨软化症 1 例的诊疗体会

武汉市黄陂区人民医院 秦黄旋 刘益勇¹ 曾之恒² 王新卫 袁刚^{2*}, 邵诗颖^{2*}, 武汉 430300

关键词 阿德福韦酯; Fanconi 综合征; 低磷骨软化症

中图分类号 R591.5; R595.3

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180128

低磷骨软化症是由于低磷血症造成的骨基质不能正常矿化的代谢性骨病,临床上较少见。病因主要分为遗传性、肿瘤性、肾性及药源性。早期诊断不易,极易误诊。本文结合 1 例长期服用阿德福韦酯引起低磷骨软化症患者病历资料,讨论其临床表现、诊断、治疗方案及预后,为广大医生正确认识该病提供一定的帮助。

病例介绍

患者男,51岁,因“腰腿疼痛1年,加重2月”于2016年12月19日入院,患者1年前无明显诱因出现腰腿痛,伴活动受限,以左侧为甚,逐渐累积双髋部、腰背部、双侧季肋部、双膝关节。疼痛性质以隐痛为主,呈持续性,活动时疼痛明显,平卧休息可减轻。不伴发热、关节红肿及晨僵。曾于当地医院多次就诊,诊断为“骨质疏松症,腰椎间盘突出症”。予以补钙、止痛及中药调理,疼痛无明显好转。近2个月来疼痛加重,影响行走,不能负重,夜间翻身困难,需口服止痛药入睡。既往:7年前诊断为“慢性乙型病毒性肝炎,肝硬化”,予以口服阿德福韦酯10 mg,1次/d治疗。否认高血压、糖尿病病史,无食物、药物过敏史,无家族遗传史。体格检查:T 36.5℃,R 20次/min,P 80次/min,BP 123/79 mmHg,神志清楚,扶入病房,皮肤巩膜无黄染,全身浅表淋巴结未扪及肿大,心肺听诊无异常,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,胸骨压痛(+),双侧肋骨多根压痛(+),双髋部无肿胀,左髋部压痛(+),左膝关节压痛(+),双下肢远端血运、感觉正常。入院查:血常规:WBC $6.15 \times 10^9/L$,RBC $4.71 \times 10^{12}/L$,PLT $134 \times 10^9/L$,Hb 147g/L;肝功能:碱性磷酸酶 230 (40 ~ 129 U/L);肾功能:肌酐 136 (59 ~ 104 $\mu\text{mol/L}$),尿酸 157 (202.3 ~ 416.5 $\mu\text{mol/L}$),碳

酸氢根 19.0 (22 ~ 29 mmol/L),eGFR (基于 CKD-EPI 方程) 51.5 [$> 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$];电解质: K^+ 3.97 (3.5 ~ 5.10 mmol/L), Na^+ 138.5 (136 ~ 145 mmol/L), Cl^- 108.4 (98 ~ 110 mmol/L), Ca^{2+} 2.18 (2.15 ~ 2.55 mmol/L), P^+ 0.51 (0.81 ~ 1.45 mmol/L);OGTT:空腹血糖 4.56 (4.11 ~ 5.89 mmol/L),餐后 2 h 血糖 7.45 (4.11 ~ 7.8 mmol/L);血气分析:pH 值 7.36 (7.35 ~ 7.45),实际碳酸氢根 19.7 (21.4 ~ 27.3 mmol/L),标准碳酸氢根 20.7 (21.3 ~ 24.8 mmol/L),全血剩余碱 -4.50 (-3 ~ 3 mmol/L),细胞外液剩余碱 -4.80 (-3 ~ 3 mmol/L);骨质疏松全套:骨钙素 27.9 (6.0 ~ 24.66 ng/mL),总 I 型前胶原氨基端肽 89.68 (9.06 ~ 76.24 ng/mL),I 型胶原交联羧基端肽 2.03 (0.043 ~ 0.783 ng/mL),25 羟维生素 D (含 D_2 和 D_3) 23.3 ($\leq 20 \text{ ng/mL}$ 维生素 D 缺乏; $20 \sim 30 \text{ ng/mL}$ 维生素 D 不足; ≥ 30 理想水平);骨髓瘤全套:血中无 M 蛋白,尿中无 M 蛋白;乙肝 DNA: $6.44 \times 10^2 \text{ IU/mL}$ ($< 1 \times 10^2 \text{ IU/mL}$ 表示此样本病毒核酸浓度降低,需动态观察);甲状旁腺素:18.62 (15.0 ~ 65.0 pg/mL);尿常规:pH 值 6.0 (4.5 ~ 8.0),尿蛋白 ++ (-),比重 1.027 (1.010 ~ 1.025),尿葡萄糖 + (-);24 h 尿蛋白:24 h 尿微量总蛋白 824.4 mg/24 h ($< 140 \text{ mg}/24 \text{ h}$);24 h 尿电解质:24 h 尿磷 20.20 (12.9 ~ 42.0 mmol/24 h);24 h 尿氨基酸:尿液中氨基酸浓度异常增高,苏氨酸、丝氨酸、丙氨酸、瓜氨酸、缬氨酸、胱氨酸、异亮氨酸、3-甲基组氨酸、1-甲基组氨酸浓度高于正常。其他氨基酸浓度在正常范围内。凝血功能、甲状腺功能全套、降钙素原、血沉、结核感染 T 细胞检测 (T-SPOT)、男性肿瘤全套均未见明显异常。

骨密度 (bonemineral density, BMD) 测定 (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA 法):L1 ~ 4 骨密度为 $0.664 \text{ g}/\text{cm}^2$ (T-score, -3.9),Neck、Troch、Wards 骨密度为 $0.498 \text{ g}/\text{cm}^2$ (T-score, -3.5),提示重度骨质疏松。骨盆正位片:骨盆组成骨增生退变;双侧髋髌关节面骨质稍模糊。腰椎 + 骶尾椎磁共振平扫:

¹荆门市掇刀区人民医院

²华中科技大学同济医学院附属同济医院

*通信作者:袁刚, E-mail: yuangang@hotmail.com

邵诗颖, E-mail: shaoshiying@hotmail.com

腰骶椎退行性变;L3/4、L4/5、L5/S1 椎间盘轻度突出;S1 椎体异常信号,应力性骨折可能。左髋关节磁共振平扫:左侧股骨头关节面下、股骨颈及股骨上段多发骨髓水肿,考虑股骨颈隐匿骨折可能,见图1。全身骨显像:双侧肋骨多发点状放射性浓集,脊柱多发条状放射性浓集,双肩、双髋关节、双髌、双膝关节放射性浓集,类似于骨髓未闭合时期的骨代谢征象。符合典型骨软化症表现。诊断考虑骨软化

症可能性大,肿瘤多发骨转移待排,见图2。

诊疗经过 根据患者病史、上述实验室及影像学检查结果,诊断考虑为阿德福韦酯引起的低磷骨软化症,见图3。换用替比夫定继续抗 HBV,镇痛、抗骨质疏松,并口服磷酸盐溶液对症治疗。停用阿德福韦酯后患者血磷逐渐上升,一般情况可,疼痛较入院时明显好转后出院。随访中患者血磷、肌酐及尿蛋白均逐渐恢复,见表1。



图1 左侧髋关节磁共振

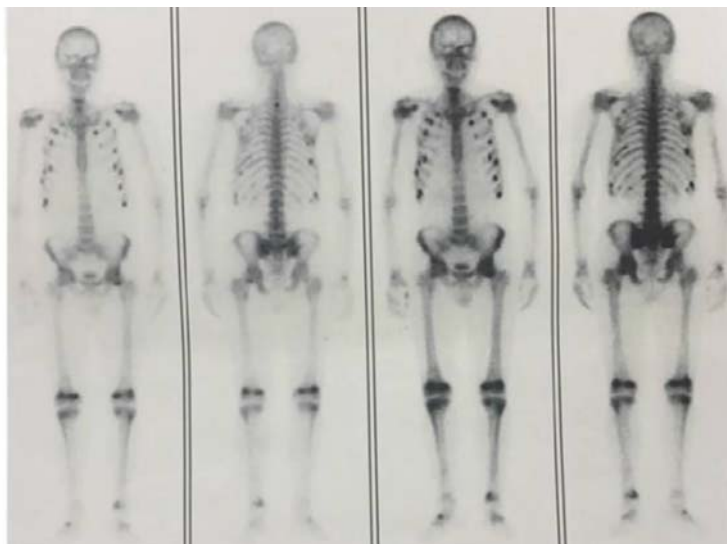
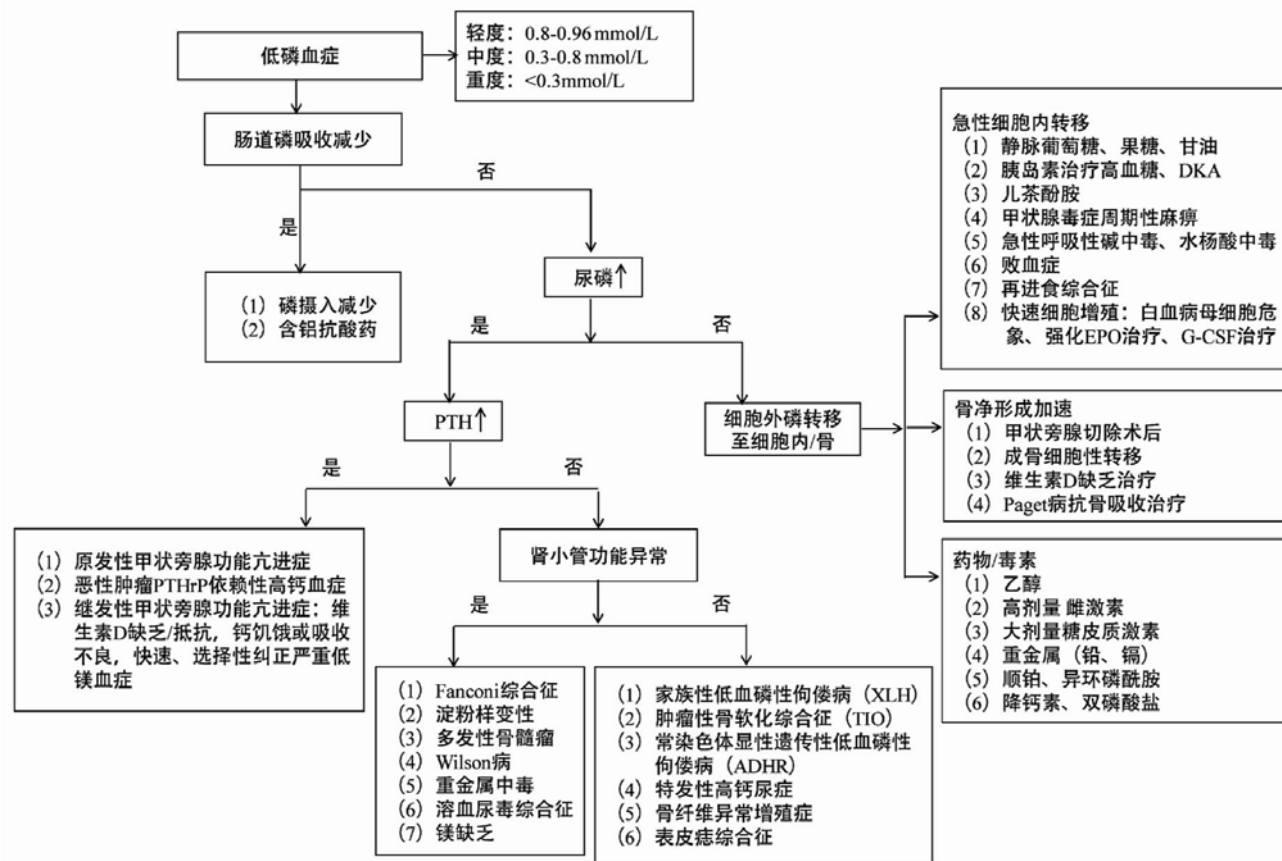


图2 全身骨显像



注:DKA:糖尿病酮症酸中毒;PTH:甲状旁腺激素;EPO:红细胞生长素

图3 低磷血症诊疗流程

表 1 患者血清电解质、肌酐、尿蛋白及碱性磷酸酶的变化

检测时间	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	P ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	AKP (U/L)	Cr (μmol/L)	尿总蛋白 (mg/24 h)
停药前	3.97	138.5	2.18	0.51	108.4	230	138	824.4
停药 1 周	3.85	138.9	2.18	0.4	106.5	228	116	NA
停药 2 周	3.9	138.6	2.19	0.77	106.5	NA	105	NA
停药 3 周	4.5	139.6	2.16	0.71	105.1	NA	NA	566.2

注:NA 为未查

讨论

磷是人体内不可缺少的重要元素,与钙构成骨骼的重要物质并多以磷酸根的形式参与机体的重要代谢过程。血清磷降低常见的原因有:①摄入不足或肠道丢失过多;②原发性/继发性甲状旁腺功能亢进症、恶性肿瘤 PTHrP 依赖性高钙血症;③由肾小管功能异常引起的,如 Fanconi 综合征、淀粉样变形、多发性骨髓瘤、Wilson 病等;④与基因肿瘤相关的,如家族性低磷血症佝偻病、肿瘤性骨软化综合征^[1]及常染色体显性遗传性低血磷性佝偻病及特发性高钙血症等;⑤血磷由细胞外转移到细胞内,如静脉输注葡萄糖、果糖、甘油,胰岛素治疗高血糖、DKA,急性酸碱平衡失调等;⑥骨净形成加速,如:甲状旁腺切除术后、成骨细胞性转移、维生素 D 缺乏症及 Paget 病抗骨吸收症等;⑦某些药物的影响:如乙醇、高剂量雌激素、大剂量糖皮质激素、顺铂等。

低血磷性骨软化症是一组以低血磷、高尿磷、低 25(OH) D、骨骼矿化障碍为特点的代谢性骨病,其临床表现为逐渐加重的骨痛、肌肉无力、行走困难甚至骨折等。Fanconi 综合征是近端肾小管复合性功能缺陷疾病,成人多为后天获得性,主要表现为肾近曲小管重吸收功能障碍,使氨基酸、葡萄糖、尿酸盐、碳酸氢盐及磷酸盐从尿液中大量排出,导致低磷血症而引发骨软化症^[2]。

该患者以全身多处骨痛就诊,根据患者年龄、临床表现及骨扫描结果,易误诊为肿瘤骨转移、多发性骨髓瘤、老年性骨质疏松或骨关节病。本例入院检查结果未发现明显肿瘤征象。患者呈重度骨质疏松表现,伴有严重低磷血症,同时尿检示蛋白尿、氨基酸尿及肾性糖尿。结合病史及用药史,考虑为阿德福韦酯引起的继发性肾小管功能损害,给予停药、抗骨质疏松及口服磷酸盐治疗后,患者血磷上升,骨痛症状好转,最终诊断为阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV)引起的低磷骨软化症、获得性 Fanconi 综合征。

阿德福韦酯(ADV)是治疗慢性乙型肝炎患者

的常用药物。Lee 等^[3]2008 年报道 ADV 10 mg/d 引起肾损害,国内韩伟等^[4]2005 年即有报道。Mateo 等^[5]回顾性分析了 53 例应用替诺福韦酯后导致近端肾小管损害和骨软化症的患者,发现 26 例出现了单独的肾小管损害,2 例出现了单独的骨软化,25 例肾小管损害和骨软化症。其具体机制尚不清楚,但相关研究显示可能与肾小管上皮细胞膜上的阴离子转运蛋白-1(HOAT-1,由 SLC22A6 基因编码)和多药耐药蛋白-2(MRP-2,由 ABCC2 基因编码)相关。HOAT-1 介导近端肾小管从血液中主动吸收 ADV,而多药耐药蛋白 MRP-2 介导近端肾小管将 ADV 排泄至尿液中。HOAT-1 的过表达和/或 MRP-2 的低表达均可造成 ADV 在近端肾小管上皮细胞中的积聚,而高浓度的 ADV 通过抑制线粒体 DNA 聚合酶,导致肾小管上皮细胞线粒体肿大、变形,阻断上皮细胞的氧化呼吸,引起肾小管上皮细胞功能障碍,使其重吸收功能下降,尿磷排泄增加,严重时可导致肾小管细胞凋亡^[6~9]。从而出现磷重吸收障碍,排出增加导致长期慢性低磷状态,进而引起骨骼矿化障碍,电解质紊乱及骨软化。临床表现为肌无力、易疲劳、骨痛及骨折。但 SLC22A6 与 ABCC2 基因单核苷酸多态性与 ADV 所致肾损害间的关系尚待进一步证实。据报道,长期小剂量 ADV 潜在的肾毒性呈剂量依赖性和时间依赖性^[10]。但 ADV 肾损害大多数是可逆的。予以停用 ADV 或改为其他抗 HBV 药物,和/或补充磷酸盐 1.5 g/d,绝大多数患者在 2~5 个月血 P⁺、血肌酐恢复正常,尿糖及尿蛋白缓解,骨痛症状消失,预后良好^[11]。临床上若考虑为 ADV 引起的低磷骨软化症,可以换用恩替卡韦、替比夫定或拉米夫定。

参考文献

- 1 易维,刘建,夏秦,等.肿瘤性骨软化症 1 例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2014,20(1):39-41.
- 2 刘晓丹,李湘,于萌,等.阿德福韦酯致低血磷性骨软化症 2 例分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(3):342-345.
- 3 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[J]. Korean J Hepatol,2008,14(3):381-386.
- 4 韩伟,刘宇琼,孙雷.阿德福韦酯引起肾功能损害一例[J]. Chin Hepatol,2005,10(4):290-290.
- 5 Mateo Lourdes, Holgado Susana, Mari oso Maria Luisa, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients[J]. Clin Rheumatol,2016,35(5):1271-1279.
- 6 Viganò Mauro, Massironi Sara, Lampertico Pietro, et al. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B. Eur [J]. Gastroenterol Hepatol,2010,22(2):180-184.
- 7 Bleasby Kelly, Hall Laura A, Perry Jennifer L, et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6) [J]. Pharmacol Exp Ther,2005,314(2):923-931.
- 8 张楠,黄爱,汪丽娟,等.阿德福韦酯肾病误诊为原发性骨质疏松症 1 例[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):316-319.
- 9 樊伟,丁峰.阿德福韦酯治疗导致 Fanconi 综合征 1 例及文献复习[J]. 上海医药,2013,34(1):15-17.
- 10 Wu C,Zhang H,Qian Y,et al. Hypophosphatemic osteomalacia and renal fanconi syndrome induced by low-dose adefovir dipivoxil:a case report and literature review suggesting ethnic predisposition [J]. J Clin Pharm Ther,2013,38(4):321-326.
- 11 Hiroyuki Eguchi, Munehisa Tsuruta, Junichi Tani, et al, Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced fanconi syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B [J]. Intern Med,2014,53(3):233-237.
- (2017-06-03 收稿 2017-09-25 修回)

(上接第 84 页)

- 13 Youn JI, Gabrilovich DI. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity[J]. Eur J Immunol,2010,40(11):2969-2975.
- 14 Thiant S,Moutuou MM,Laflamme P,et al. Imatinib mesylate inhibits STAT5 phosphorylation in response to IL-7 and promotes T cell lymphopenia in chronic myelogenous leukemia patients[J]. Blood Cancer J,2017,7(4):e551.
- 15 Legros L,Ebran N,Stebe E,et al. Imatinib sensitizes T-cell lymphocytes from chronic myeloid leukemia patients to fasl-induced cell death: a brief communication[J]. J Immunother,2012,35(2):154-158.
- 16 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(第三版)[J]. 中华传染病杂志,2015,33(10):577-593.
- 17 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志,2012,33(8):693-696.
- 18 Vaughan JL,Wiggill TM,Alli N,et al. The prevalence of HIV seropositivity and associated cytopenias in full blood counts processed at an academic laboratory in soweto, south africa [J]. S Afr Med J,2017,107(3):264-269.
- 19 Schlager R,Fisher JG,Flamm MJ,et al. Chronic myeloid leukemia and HIV-infection[J]. Leuk Lymphoma,2009,49(6):1155-1160.
- 20 刘强. 无创呼吸机辅助呼吸在重症肺炎致呼吸衰竭抢救中的应用[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(03):240-241.
- (2017-07-18 收稿 2017-10-20 修回)

通 知

尊敬的作者和读者:

本刊从 2018 年 1 月 1 日起,所有稿件,收到审稿费后才视为投稿成功。审稿费未交的稿件均视为投稿未完成,不能进行送审。请大家投稿后尽快邮寄审稿费,以免耽误送审时间。

非常感谢您对本编辑部的支持!

汇款地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮 编:430030

本刊编辑部