

核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎患者肾脏安全性研究进展

杨燕卿, 储君 综述 林世德 审校

遵义医科大学附属医院感染科, 贵州 遵义 563000

【摘要】 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染在全球分布,持续HBV复制是导致肝硬化失代偿、肝衰竭及肝癌等终末期肝病发生和发展的主要原因。核苷(酸)类似物[nucleoside (acid) analogues, NAs]具有快速抑制HBV复制的强效作用,作为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的主要药物在全球内应用。随着NAs使用的时间延长,国内外关于NAs所致的肾毒性、横纹肌溶解综合征、乳酸酸中毒等不良反应的报道逐渐增多。本文就NAs对CHB患者肾脏安全性进行综述,以期更好地指导抗病毒治疗。

【关键词】 核苷(酸)类似物;慢性乙型肝炎;抗病毒治疗;肾脏安全性;研究进展

【中图分类号】 R512.6² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)12-1587-05

Advances in research on renal toxicity of nucleoside (acid) analogues in the treatment of people with chronic hepatitis B.

B. YANG Yan-qing, CHU Jun, LIN Shi-de. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Hepatitis B virus (HBV) infection is distributed globally, and sustained HBV replication is the main cause of end-stage liver disease such as decompensated liver cirrhosis, liver failure and liver cancer. Nucleoside (acid) analogues (NAs) have a potent inhibitory effect on HBV replication and are used globally as the main drugs for antiviral therapy for patients with chronic hepatitis B. With the prolonged use of NAs, reports of adverse reactions such as renal toxicity, rhabdomyolysis syndrome, and lactic acidosis caused by NAs have been increasing at home and abroad. Therefore, this article reviews renal toxicity of NAs in patients with chronic hepatitis B in order to better guide antiviral therapy.

【Key words】 Nucleoside (acid) analogues; Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Renal toxicity; Research advances

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性的公共卫生难题,持续的HBV复制是导致肝硬化失代偿、肝衰竭及肝癌等终末期肝病发生和发展的主要原因。据现有数据推算,我国约有8 600万慢性HBV感染者,其中2 800万是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者^[1]。目前抗病毒药物无法清除共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA),因此抗病毒治疗的目标是最大限度地长期抑制HBV复制,延缓和减少肝硬化失代偿、肝衰竭及肝癌及其他并发症的发生。核苷(酸)类似物[nucleoside (acid) analogues, NAs]具有强效抑制HBV复制的作用在临床中得到广泛应用,但目前其停药标准尚未统一,且停药容易导致肝炎复发,大部分患者需长期服药,有些甚至需终身服药,故在NAs的使用过程中部分患者可出现肾毒性、横纹肌溶解综合征、乳酸酸中毒等不良反应,给临床医师提出了新难题。评价NAs的安全性不仅可以减少不良反应发生,还能改善患者生活质量,具有积极的临床意义。因此,本文就NAs对CHB患者的肾脏安全性进行综述,以期更好地指导抗病毒治疗。

1 核苷(酸)类似物分类

核苷(酸)类似物包含两大类,即核苷类似物和核

苷酸类似物,前者包括拉米夫定(lamivudine, LAM)、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替比夫定(telbivudine, LdT),后者包括阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)和替诺福韦酯(tenofovир disoproxil fumarate, TDF),共5种^[2]。

2 核苷(酸)类似物相关肾损伤的机制

NAs的相对分子质量和结构有所不同,故肾脏对其清除率也有所不同,肾损伤更易发生于接受核苷酸类似物治疗的患者中。目前NAs相关肾损伤的机制尚未完全明确。研究发现ADV引起肾损伤的主要部位在近端肾小管,可能与肾小管药物转运蛋白异常、线粒体毒性、肾小管上皮损伤等因素有关。研究显示,介导ADV进入肾小管上皮细胞积聚的主要有机阴离子转运蛋白1 (organic anion transporter-1, OAT1)和转运蛋白3 (organic anion transporter-3, OAT3),其中OAT1起主要作用,而介导ADV转运至肾小管管腔蓄积的主要是多药耐受相关蛋白2 (multidrug resistant protein-2, MRP2)、相关蛋白4 (multidrug resistant protein-4, MRP4)、相关蛋白5 (multidrug resistant protein-5, MRP5)和相关蛋白8 (multidrug resistant protein-8, MRP8),其中MRP2起主要作用。ADV本身可损伤线粒体,当有机阴离子转运蛋白过表达或者多药

基金项目:国家自然科学基金(编号:81460124, 81860114)

通讯作者:林世德,主任医师,教授, E-mail: linshide6@hotmail.com

耐受相关蛋白低表达时会促进 ADV 在肾小管上皮细胞内聚集,进而导致细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, COX)缺乏、线粒体 DNA 合成减少甚至耗竭,影响氧化磷酸化过程,造成细胞氧化功能受损,严重时出现肾小管上皮细胞凋亡。肾损伤病理特点主要表现为肾小管上皮细胞刷状缘脱落,少数可出现胞质脱落,线粒体可出现大小、形态及结构异常,是电镜下最突出的表现^[3-5]。临床研究及动物实验均证实 TDF 引起的肾损伤与线粒体毒性相关^[6],还与药物动力学作用相关。TDF 可在吸收过程转化为替诺福韦(tenofovir, TFV),当 TFV 人体血药浓度>160 ng/mL 易引起肾损伤,而血药浓度与给药剂量、分布容积及肾脏排泄功能等密切相关,故上述因素均可造成肾脏损伤。TDF 相关肾损伤的病理特点与 ADV 类似^[7]。但也有少数学者,如 ABRAHAM 等^[8]提出不同的观点,认为 TDF 诱发的肾损伤与肾血管内皮氮氧化合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性减退导致一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度下降,血管处于持续收缩状态有关。

3 核苷(酸)类似物对肾脏的安全性

3.1 核苷酸类似物

3.1.1 ADV 相关肾损伤 法国一项纵向临床研究显示,ADV 平均治疗 2.4 年,患者肾小球率过滤估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)较基线时降低,而接受其他 NAs 治疗的患者 eGFR 水平保持稳定^[9]。另外,一项前瞻性队列研究发现,有 68.5% eGFR 下降>20%的患者出现在 ADV 组,且 ADV 组中 eGFR 下降>20%的 CHB 患者达 23%,明显高于其他 NAs 治疗组及对照组^[10]。HA 等^[11]的队列研究显示,暴露组(即 ADV 组)的年肾损伤发生率明显高于非暴露组(5/100 vs 1.36/100),暴露组停药的比例亦高于非暴露组(6.9% vs 0),ADV 是肾损伤的重要预测因子,风险比为 3.94。既往一项双盲随机安慰剂对照研究显示 ADV 肾损伤呈剂量依赖性,当 ADV 治疗剂量为 30 mg/d、60 mg/d、120 mg/d 时,48 周的肾损伤发生率分别为 13%、27%、50%,说明 ADV 的肾损伤具有剂量依赖性,当使用剂量为 10 mg/d 时相对安全^[12]。GARA 等^[13]报道用 ADV 10 mg/d 治疗 2~9 年,在平均治疗 49 个月时,有 15% 的患者发生肾损伤,主要表现为持续性的低磷血症、低尿酸血症和轻度蛋白尿。KIM 等^[14]对 687 例患者研究发现,在平均治疗 27 个月时,有 10.5%(72/687)的患者发生肾损伤,其中,77.8%为轻度损伤,20.8%为中度损伤,而重度损伤的患者仅 1 例;1、2、3、4、5 年的肾损伤累积发生率分别为 2.6%、7.9%、14.8%、22.9% 和 34.7%,说明 ADV 肾损伤具有时间依赖性。LUO 等^[15]报道的 ADV 相关肾损伤发生率为 12%。在上述研究中,患者肾损伤的表现总体较轻。SHIMIZU 等^[16]发

现,治疗第 96 个月时,患者近端肾小管功能障碍(proximal renal tubular dysfunction, PRTD)发生率显著增加,磷酸盐糖尿病、肾性低尿酸血症、 β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2 -MG)、非糖尿病性糖尿和代谢性酸中毒的发生率分别为 11.4%、12.7%、22.8%、6.3% 和 2.5%。而 JIA 等^[17]研究接受 ADV 治疗 5 年的患者发现,患者的血肌酐(serum creatine, SCr)从第 2 年开始增加,有 1.8% (3/165) 的患者出现肾损伤,比上述研究的发生率低,考虑是由于研究对象排除了合并高血压、糖尿病及肝硬化基础的患者所致。

3.1.2 TDF 相关肾损伤 TDF 在临床中推荐的使用剂量是 300 mg,尽管剂量大于 ADV,但肾损伤发生率较低,安全性较高。接受 TDF 单药治疗 3 年,患者 SCr 基本保持稳定,仅有 2 例(<1%)患者 SCr 水平较基线升高 0.5 mg/dL,4 例(<1%)患者血磷<2 mg/dL,为 TDF 单药长期安全治疗提供了依据^[18]。在此基础上,585 例 CHB 患者参与 TDF 单药治疗 7 年,最终有 3.6% (21/585) 的患者发生了 25 起不良事件,1.7% (10/585) 的患者 SCr 较基线升高 0.5 mg/dL,1.5% (9/585) 患者血磷<2 mg/dL,1% (6/585) 的患者肌酐清除率(Creatinine clearance, CrCl)<50 mL/min,但从第 4 年开始监测骨密度发现相关指标无明显变化,说明 TDF 对 CHB 患者存在肾损伤,对骨骼影响较小^[19]。最新的一项国外研究随访 426 例患者 3 年发现,TDF 所致的肾损伤在初治患者和复治患者中没有显著区别^[20],第 1、2、3 年的总发生率分别为 2.9% (12/411)、1.8% (6/342) 及 1.7% (4/229),治疗过程中有 3 例患者出现了肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,经过调整 TDF 剂量后 GFR 均恢复到正常范围,说明 TDF 的肾损伤是可逆的,通过调整剂量可以纠正。

3.2 核苷类似物 研究显示,LdT 在基线 eGFR 轻度下降[60~90 mL/(min·1.73 m²)]的患者中有显著改善肾功能的作用,有 70%~80% 的患者 eGFR 可转为>90 mL/(min·1.73 m²)^[21-22]。一项韩国队列研究显示 NAs 治疗 18 个月时,基线 eGFR<90 mL/(min·1.73 m²) 时,LdT 组 eGFR 较基线水平增加了 13.4%,而 ETV 组则降低了 0.6%;当基线 eGFR>90 mL/(min·1.73 m²) 时,LdT 组 eGFR 较基线水平增加了 1.3%,而 ETV 组则降低了 8%^[23]。因此,LdT 对肾功能的改善作用与 eGFR 基线水平有关,在 eGFR 轻度下降的患者中效果更好。并且,用 LdT 治疗合并有糖尿病、高血压或肝硬化基础及低 eGFR 基线水平的肾损伤高危患者,在前 6 个月改善最为明显,而往后 1 年中则趋于稳定;但 ETV 无论 eGFR 基线水平如何,均导致 eGFR 水平降低,在 eGFR 基线正常的患者中更为明显。但有一项纵向研究显示,对肾损伤[eGFR 30~90 mL/(min·1.73 m²)]患者随访 2 年,发现 ETV 可引起 eGFR 显著增加($P=0.012$),

这是第一项表明ETV对肾功能不全且无糖尿病和高血压病史的CHB患者具有肾保护作用的研究^[24]。CONTI等^[25]的报道亦表明ETV对TDF所致的肾损害有改善作用。各研究中ETV对肾功能的影响作用有所不同,可能与各研究纳入的研究对象及研究标准不同有一定关系,具体潜在机制有待进一步研究。此外,临床研究发现,LAM在长期使用过程中对肾功能无明显影响,该观点在霍娜等^[26]的研究中得到了证实。

4 核苷(酸)类似物相关肾损伤的临床表现

小剂量ADV可以引起严重的肾损伤,应引起重视。范可尼综合征(fanconi syndrome, FS)是ADV最严重的肾损伤表现,它是近端肾小管重吸收功能障碍的一组症候群,临床上可表现为氨基酸尿、糖尿、蛋白尿及磷酸盐尿等,常伴有低血磷、低血钙、低尿酸及酸中毒,进而可出现低血磷性骨软化症、骨质疏松^[27]。王晓今等^[28]报道了15例FS,发现患者症状出现时间约为平均服药3.22年,所有患者均出现低磷血症,80%(12/15)出现低尿酸血症及GFR下降,60%(6/15)血清碱性磷酸酶增高,在停用ADV后改用ETV 0.5 mg/d治疗后2~12个月内血磷恢复正常,其余异常指标相继恢复,总体预后良好。邹羽真等^[27]总结了41例ADV相关性FS患者特点发现,该病以男性多见,男女比例约为3~5:1,发病率与基础肾病相关,实验室检查结果与王晓今等^[28]报道类似。TDF引起的肾损伤表现总体类似于ADV,可表现为FS、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、尿崩症及肾结石、间质性肾炎等,但发生率低于ADV^[29-30]。回顾性研究显示,接受TDF和ETV治疗的335例患者中有9例发生AKI,前者所致的AKI 3年累积发生率高于后者(4.9% vs 1.3%, $P=0.062$),TDF和糖尿病是患者治疗过程中发生AKI的独立危险因素。在TDF组中,eGFR在6个月内显著下降,在6个月后趋于稳定,与WU等^[31]的研究类似;法国一项前瞻性研究显示,TDF治疗36个月期间有7例受试者发生了肾功能障碍(3例肾衰竭,2例肾损伤,2例肾小管功能障碍)^[32]。

5 核苷(酸)类似物相关肾损伤的危险因素

关于核苷酸类似物相关肾损伤的危险因素尚未明确,NAs剂量、年龄及eGFR基线水平、肾功能基础等因素与NAs相关肾损伤有关。

5.1 剂量 ADV最初用于治疗HIV患者,但在治疗过程中发现ADV具有明显肾毒性,所以被禁用于HIV患者的治疗。后续发现ADV在小剂量可以抑制HBV-DNA多聚酶,且肾毒性明显减小,故被用于HBV患者的治疗。IZZEDINE等^[12]的研究显示当ADV治疗剂量为30 mg/d、60 mg/d、120 mg/d时,48周的肾损伤发生率分别为13%、27%、50%,而10 mg/d时无明显肾损伤表现,说明ADV肾损伤呈剂量依赖性,临床中推

荐ADV治疗剂量为10 mg是相对安全的。

5.2 年龄 JUNG等^[33]对肾功能正常的初治患者随访发现年龄 ≥ 60 岁与肾功能不全的风险独立相关。KIM等^[14]发现年龄 ≥ 50 岁的患者肾损伤累积发生率明显高于年龄 < 50 岁的患者。SHIMIZU等^[16]发现患者开始接受ADV治疗时的年龄与PRTD的发展独立相关。李红艺等^[34]研究发现,老年组(≥ 65 岁)eGFR较成年组(< 65 岁)低,考虑是年龄的增长导致了肾功能逐渐退化、肾血流减少,而肾间质纤维化及肾小动脉硬化又更加重了肾功能的恶化。因此,应更加关注老年患者的肾功能指标,及时进行药物的调整。

5.3 eGFR基线水平或肾病基础 LEE等^[23]的研究显示,当基线eGFR分别为 < 90 mL/(min \cdot 1.73 m²)以及 > 90 mL/(min \cdot 1.73 m²)时,LdT组eGFR较基线水平分别增加了13.4%和1.3%,而ETV组分别下降了0.6%和8%。因此,LdT在eGFR轻度异常的患者中改善作用更明显,而ETV在eGFR正常的患者中损伤作用更严重。eGFR基线在60~89 mL/(min \cdot 1.73 m²)被视为TDF相关肾损伤的重要独立预测因子^[20],故TDF适用于eGFR轻度异常的患者。一项回顾性队列研究显示,eGFR基线中度肾损伤患者较无肾功能不全的患者发生eGFR下降 $> 25\%$ 以上的可能性增加3倍($HR=3.19, P=0.005$),eGFR基线重度肾损伤患者较无肾功能不全的患者发生eGFR下降 $> 25\%$ 以上的可能性则增加了14倍($HR=14.2, P=0.036$)^[35]。

5.4 合并其他疾病 BUTI等^[19]的研究中发现,接受TDF治疗7年后发生肾功能不全的21例患者有7例是高血压患者,2例为糖尿病患者。潜在的糖尿病被视为TDF相关肾损伤的重要独立预测因子^[20]。国外指南指出肾损伤难以控制的因素包括GFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)、失代偿期肝硬化、高危高血压、蛋白尿、糖尿病^[36]。

5.5 合并其他药物的使用 在服用TDF的同时服用如丙磺舒、阿昔洛韦、利托那韦、去羟肌苷等可致TDF血药浓度增加的药物,会增加肾损伤的发生,可能与合用此类药物影响TFV的排泄有关^[30]。此外,有报道指出,有3例患者在TDF联用非甾体抗炎药抗逆转录病毒治疗时发生了不可逆肾损害^[37],故指南推荐eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)或出现尿蛋白的HIV感染者应避免使用TDF及其他可引起肾损伤的药物(如非甾体类抗炎药)^[38]。

5.6 遗传因素 WEI等^[39]对服用ADV 3~5年后出现肾损伤的58例患者进行了转运蛋白编码基因外显子编码区测序,发现患者中携带ABCC2基因rs3740070位点G/A基因型百分比显著高于健康人群,为可能的风险基因型,但目前关于这方面的研究在国内外极少,仍需进一步在大样本病例-对照研究中证实。

5.7 其他因素 有文献报道基线胆红素水平与发生肾功能不全的风险独立相关^[33]。SHIMIZU 等^[16]发现患者开始接受 ADV 治疗的持续时间与 PRTD 的发展独立相关。国内外学者还发现性别、HBsAg 阳性、低体重、使用利尿剂等为 NAs 相关肾损伤的危险因素。

6 核苷(酸)类似物相关肾损伤的治疗与评估

尽管核苷(酸)类似物引起肾损伤的发生率低,多为可逆性,但有时会引起较严重的后果,因此需引起临床医师的重视。目前主要的治疗措施是停用、减量或更换导致肾损伤的核苷(酸)类似物及补磷等对症处理。当 CHB 患者 CrCl<50 mL/min 时需要相应调整剂量。发生肾衰竭的患者可行透析治疗以清除血药浓度。由于 ADV 所致低磷血症是近曲肾小管受损导致的磷重吸收减少、排出过多,并非摄入不足,故 KIM 等^[40]认为在予以更换抗病毒药物比补磷更重要,该观点在较多研究中均得到了证实。

研究显示 ADV 造成的肾损伤可以同时累积肾小管及肾小球,并且存在管-球平衡机制^[28,41]。故全面反映核苷(酸)类似物相关肾损伤的公式及指标应该涉及肾小球滤过和近端肾小管功能两方面。肾小球滤过功能用 GFR 表示,临床上通过比较肾病流行病学协作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)肌酐公式(即 CKD-EPI 公式)、Cockcroft Gault (CG)公式和美国肾脏病膳食改良研究(modification of diet in renal disease, MDRD)工作组提出的公式(即 MDRD 公式)发现,这些基于肌酐的 GFR 估算公式均容易高估 GFR^[42]。国内学者认为 Cys-C 能够较好地反映肾小球滤过情况,是反映早期肾损伤的理想指标^[28]。此外,国外学者通过发现并验证基于 Cys-C 的 GFR 估算公式 CKD-EPI creatinine-cystatin C 公式发现其能够更准确地评估患者是否可诊断为 CKD^[43]。NAs 相关肾损伤的受累部位主要是近端肾小管,目前临床上主要通过血磷监测近端肾小管功能。早期研究发现血磷降低早于 SCr 升高,且前者发生率高于后者发生率,提示监测血磷能更早发现 ADV 肾损伤^[12]。除了血清磷以外,其他反映近端肾小管损伤的生物标志物还包括低分子量蛋白和 N-乙酰-B-D 氨基葡萄糖。近期国内研究发现, PRTD 的患者中尿 β_2 -MG 升高的比例显著高于无 PRTD 患者,显示尿 β_2 -MG 对 CHB 患者 TDF 相关早期近端肾小管损伤具有较高的诊断价值^[44]。何佳等^[45]的研究证实,血清 β_2 -MG、视黄醇结合蛋白和 Cys-C 可于肌酐和 eGFR 异常前出现变化,故监测上述指标有利于及早发现肾损伤,以便及时调整用药。

7 结语

国内外各研究对核苷(酸)类似物所致的肾损伤的

定义及标准、纳入的人群及实验室指标不同,故肾损伤发生率也存在较大差异,但总体发生率低,且损伤多可逆。可是有时也会引起较严重的后果,因此需引起临床医师的重视。除 LdT 外,其余核苷(酸)类似物对肾脏均有一定程度的损伤作用。肾损伤患者在选择核苷(酸)类似物时需充分考虑包括患者年龄、eGFR 基线水平、肾功能基础等因素,避免肾损伤的药物,并注意监测肾功能、尿常规及尿 β_2 -MG、血清 β_2 -MG、视黄醇结合蛋白和 Cys-C 等指标,以便早期发现肾损伤。目前治疗措施以停用、减量或更换导致肾损伤的核苷(酸)类似物及补磷等对症处理为主。随着进一步研究,核苷(酸)类似物所致的肾损伤机制会得到更深入的阐述,有助于笔者更全面地了解药物的安全性,为临床合理用药提供指导。

参考文献

- [1] 崔富强, 庄辉. 中国乙型肝炎的流行及控制进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(4): 257-264.
- [2] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 19(5): 1-18.
- [3] 胡朝晖, 章振林, 章振林, 等. 阿德福韦酯引起肾小管损害和骨软化临床研究进展[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 935-937.
- [4] 关米洁, 胡豪飞, 何永成. 阿德福韦酯与肾损伤[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(6): 956-959.
- [5] FUNG J, SETO WK, LAI CL, et al. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 428-434.
- [6] RAMAMOORTHY H, ABRAHAM P, ISAAC B. Mitochondrial dysfunction and electron transport chain complex defect in a rat model of tenofovir disoproxil fumarate nephrotoxicity [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2014, 28(6): 246-255.
- [7] RODRÍGUEZ-NÓVOA S, LABARGA P, D'AVOLIO A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations [J]. AIDS, 2010, 24(7): 1064-1066.
- [8] ABRAHAM P, RAMAMOORTHY H, ISAAC B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproxil fumarate-induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney [J]. J Biomed Sci, 2013, 20: 61.
- [9] MALLETT V, SCHWARZINGER M, PICHARD AV, et al. Effect of nucleoside and nucleotide analogues on renal function in patients with chronic hepatitis B virus Monoinfection [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1181-1188.
- [10] QI X, WANG JY, MAO RC, et al. Impact of nucleos(t)ide analogues on the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B: a prospective cohort study in China [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(1): 46-54.
- [11] HA NB, HA NB, GARCIA RT, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 727-734.
- [12] IZZEDINE H, HULOT JS, 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.

- [13] GARA N, ZHAO X, COLLINS MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(11): 1317-1325.
- [14] KIM YJ, CHO HC, SINNET DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2): 306-312.
- [15] LUO Q, DENG Y, CHENG F, et al. Relationship between nephrotoxicity and long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(50): e5578.
- [16] SHIMIZU M, FURUSYO N, IKEZAKI H, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction induced by adefovir treatment for chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(7): 2116-2123.
- [17] JIA HY, DING F, CHEN JY, et al. Early kidney injury during long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3657-3662.
- [18] HEATHCOTE EJ, MARCELLIN P, BUTI M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 132-143.
- [19] BUTI M, TSAI N, PETERSEN J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1457-1464.
- [20] MIN IS, LEE CH, SHIN IS, et al. Treatment outcome and renal safety of 3-year tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with preserved glomerular filtration rate [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(1): 93-103.
- [21] 徐勇, 冯继红. 核苷和核苷酸类药物对慢性乙型肝炎患者肾小球滤过率和血肌酐水平的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(2): 279-283.
- [22] WANG Y, THONGSAWAT S, GANE EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e37-e46.
- [23] LEE S, PARK JY, SONG K, et al. Comparison of the effects of telbivudine and entecavir treatment on estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(6): 776-783.
- [24] TSAI MC, CHEN CH, TSENG PL, et al. Does nucleos(t)ide analogues treatment affect renal function in chronic hepatitis B patients who have already decreased eGFR? a longitudinal study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149761.
- [25] CONTI F, VITALE G, CURSARO C, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection [J]. *Annals of Hepatology*, 2016, 15(2): 273-276.
- [26] 霍娜, 陆海英, 王贵强, 等. 长期应用核苷(酸)类药物对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(9): 1029-1034.
- [27] 邹羽真, 胡扬, 张波. 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[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(2): 68-73.
- [28] 王晓今, 傅青春, 臧祖胜, 等. 表现为范可尼综合征的阿德福韦酯相关慢性肾脏病15例分析[J]. *肝脏*, 2014, 19(7): 475-478.
- [29] 薛晓拉, 陈媛媛, 王延涛, 等. 替诺福韦酯相关肾毒性研究进展[J]. *当代医学*, 2017, 23(13): 179-182.
- [30] 卢美玲, 杨晴. 替诺福韦酯肾损害的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(16): 32-35.
- [31] WU IT, HU TH, HUNG CH, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viremia: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(7): 464-469.
- [32] MARCELLIN P, ZOULIM F, HÉZODE C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10): 3072-3083.
- [33] JUNG WJ, JANG JY, PARK WY, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B [J]. *Medicine*, 2018, 97(7): e9756.
- [34] 李红艺, 朱倩钰, 任江波, 等. 长期应用替诺福韦酯治疗对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 268(12): 29-32.
- [35] KOH HM, SURESH K. Tenofovir-induced nephrotoxicity: A retrospective cohort study [J]. *Med J Malaysia*, 2016, 71(6): 308-312.
- [36] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2017, 67(2): 370-398.
- [37] 顾欣. 替诺福韦与非甾体抗炎药联用可能引起急性肾功能衰竭[J]. *中国处方药*, 2006, 16(5): 69.
- [38] 李航, 张福杰, 卢洪洲, 等. HIV感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识[J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(6): 110-113.
- [39] WEI Z, HE JW, FU WZ, et al. Osteomalacia induced by long-term low-dose adefovir dipivoxil: Clinical characteristics and genetic predictors [J]. *Bone*, 2016, 93: 97-103.
- [40] KIM DU H, SUNG DH, MIN YK. 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.
- [41] 曲云东, 叶茜, 王磊, 等. 39例阿德福韦酯相关肾性低磷血症及骨软化症临床分析和初步转归[J]. *中华传染病杂志*, 2015, 33(11): 678-681.
- [42] 李华珊, 马红. 肾功能损伤标志物及其在核苷(酸)类似物治疗中肾功能监测的应用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(3): 234-236.
- [43] DE SV, HADJAISSA A, DOLOMANOVA O, et al. Creatinine-versus cystatin C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1522-1531.
- [44] 任娜, 张婷, 程澄, 等. 尿 β_2 -微球蛋白作为替诺福韦酯致慢性乙型肝炎患者近端肾小管功能损伤早期预测指标的临床价值[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(2): 17-23.
- [45] 何佳, 李威, 李宽, 等. 血清中 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白、胱抑素C在替诺福韦或恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎早期肾功能变化中的意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(9): 643-646.

(收稿日期:2019-04-23)