

## · 病例报道 ·

## 阿德福韦酯致绝经后女性反复骨痛 1 例报道

潘宏华 边平达

阿德福韦酯在体内水解成阿德福韦后发挥抗病毒作用,适用于治疗有乙型肝炎活动复制证据,且伴有血清氨基酸转移酶持续升高的成年慢性乙型肝炎患者,尤其适用于需要长期用药或已发生拉米夫定耐药的患者<sup>[1,2]</sup>。本文报道 1 例绝经后女性因为长期使用阿德福韦酯而出现反复骨痛的患者,曾出现误诊,旨在为促进临床医师和患者认识该病,及早预防,现报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,65岁,因“慢性乙型肝炎9年,反复骨痛6年”来门诊就诊。9年前患者因乏力去当地医院就诊,查肝功能明显增高(其中谷丙氨酸转移酶1600 IU/L)、乙肝病毒DNA阳性,诊断为慢性乙型肝炎,开始服用阿德福韦酯片(10 mg,每日1次)。6年半前患者开始出现全身骨痛,并逐渐加重,曾多次到医院就诊,未明确病因。6年前患者因复查肝功能正常而自行停药,在停药后3个月上述疼痛自然消失。5年前,患者复查乙肝病毒DNA阳性,故再次服用阿德福韦酯片(10 mg,每日1次)。2年半前出现全身骨骼疼痛,并逐渐加重,伴体重下降、行走困难,曾在外院接受双能X线骨密度检查示骨质疏松,诊断为绝经后骨质疏松,连续2次静脉滴注唑来膦酸注射液(5 mg),但患者疼痛缓解不明显。患者否认既往有肾病和手术史。门诊体格检查:体型消瘦(体重指数13.88 kg/m<sup>2</sup>),全身骨骼压痛;辅助检查:双能X线吸收法骨密度检查示骨质疏松(其中股骨

颈、全髌和腰椎骨密度T值分别为-3.7、-3.5和-3.6);甲状旁腺ECT检查未见明显异常;血生化示血磷0.44 mmol/L、血钙2.07 mmol/L、碱性磷酸酶106 U/L、尿酸138 μmol/L、肌酐205 μmol/L[肌酐清除率为26.92 mL/min(MDRD-China)];骨代谢标志物示I型胶原羧基端肽β特殊序列125 pg/mL、甲状旁腺素147.1 pg/mL、25-羟基维生素D 18.26 ng/mL。临床诊断为低磷骨软化,故予停用阿德福韦酯,改服恩替卡韦片(0.5 mg)抗病毒治疗,并服用骨化三醇胶丸和钙尔奇D<sub>3</sub>片。随访3个月时,患者疼痛有所缓解,复查血磷为0.73 mmol/L。随访12个月时,患者疼痛消失,血磷为0.84 mmol/L。体重增加4 kg。

## 2 讨论

该患者有慢性乙型肝炎病史多年,9年前因为服用阿德福韦酯而出现全身骨痛,停药后疼痛自然缓解。5年前再次服用阿德福韦酯后又出现全身疼痛,在换药后疼痛缓解,因此认为患者全身疼痛与服用阿德福韦酯存在时间上的相关性。采用诺氏评估表<sup>[3,4]</sup>对该药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)进行评价,其总分为10分(见表1),该患者反复骨痛证实与服用阿德福韦酯有关。

长期服用阿德福韦酯之所以会导致低磷骨软化,这主要是因为阿德福韦酯会损害患者的近端肾小管功能,从而影响磷的吸收,导致低磷血症。阿德福韦酯所致低磷骨软化,进展缓慢,以骨痛为主要表现,严重者可出现行走障碍、肌肉萎缩,甚至发生骨折。实验室检查可见血磷明显降低,可伴有血碱性磷酸酶增高、尿酸下降等。相关资料表明,阿德福韦酯所致低磷骨软化好发于40~60岁的中年人,起病缓慢(平均53.2个月),可能与基因突变有关<sup>[5]</sup>。

阿德福韦酯所致的全身骨痛主要应与绝经后

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.024

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2016ZDA002, 2023KY458)

作者单位:310012 浙江杭州,浙江省立同德医院药学部(潘宏华);浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院老年医学中心(边平达)

通讯作者:边平达, Email:bianpingda@hotmail.com

表1 阿德福韦酯致老年女性反复骨痛的诺氏评估结果

相关问题	得分情况			评分说明
	是/分	否/分	未知/分	
1 该 ADR 先前是否有结论性报告?	1			说明书或文献研究已提及类似 ADR
2 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	2			该反应是在口服阿德福韦酯后发生的
3 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1			该反应在停药后缓解
4 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2			再次口服阿德福韦酯后,又出现该反应
5 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?		2		未存在其他原因能单独引起该 ADR
6 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?			0	该患者未应用任何安慰剂
7 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?			0	未测定阿德福韦酯是否达到毒性浓度
8 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?			0	未知
9 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	1		0	该患者先前有暴露于同类药物史
10 是否存在任何客观证据证实该反应?	1	0		存在客观证据证实该 ADR
总分		10		

骨质疏松症和原发性甲状旁腺功能亢进症相鉴别。绝经后骨质疏松症也会出现腰背疼痛和血碱性磷酸酶升高,但不会出现低磷血症,且在抗骨质疏松治疗后疼痛缓解<sup>[6]</sup>;而原发性甲状旁腺功能亢进症也可出现全身骨痛和低磷血症,但是血钙和甲状旁腺激素明显升高,甲状旁腺 ECT 检查可以确诊<sup>[6]</sup>。

综上所述,慢性乙型肝炎患者服用阿德福韦酯时,应注意定期复查血磷,并注意有无骨痛等症状。如出现血磷明显下降,且伴全身骨痛时,应警惕低磷骨软化,需及时停药,并补充维生素 D 和磷酸盐。

#### 参考文献

- 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家共识:2016年更新[J].中国肝胆病杂志,2016,8(3):15-19.
- Makita T, Kanzaki H, Onishi H, et al. Adefovir dipivoxil-

induced Fanconi's syndrome and osteomalacia following multiple bone fractures in a patient with chronic hepatitis B[J]. Yakugaku Zasshi, 2019, 139(4):641-645.

- 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8):650-652.
- 潘宏华, 边平达, 邵玉红. 唑来膦酸相关性急性葡萄膜炎 2 例报道[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(10):949-950.
- Zhao J, Feng WG, Wei Z, et al. Follow-up of adefovir dipivoxil induced osteomalacia: Clinical characteristics and genetic predictors[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:636352.
- 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022年)[S]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(6):573-600.

(收稿日期 2023-12-08)

(本文编辑 葛芳君)