



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.018

• 病例报告 •

核苷类药物致继发性 Fanconi 综合征、低磷性骨软化症合并 甲状旁腺激素减少一例

王玉莹 刘翠萍

[关键词] 阿德福韦酯; Fanconi 综合征; 低磷性骨软化症; 低甲状旁腺激素

[中图分类号] R575.1 [文献标识码] B

患者,男,60岁,因“肝硬化16年,左侧肋骨疼痛7年,加重1个月”于2020年7月1日就诊于山东第一医科大学第一附属医院。患者自诉近7年反复出现左侧肋骨疼痛,近1个月疼痛加重,予骨化三醇治疗,但因其依从性较差,仅在肋骨疼痛时服用,疼痛缓解便自行停药。门诊以“肝硬化、肋骨疼痛原因待查”收入我科。既往史:乙肝病史32年、肝硬化16年,9年前开始口服抗病毒药物拉米夫定,8年前加用阿德福韦酯10 mg/d。6年前曾检测甲状旁腺激素(PTH)14.75 pg/ml(15.00~65.00 pg/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同),血钙正常,轻度低磷、低尿酸,继续口服拉米夫定、阿德福韦酯。无异环磷酰胺、氨基糖甙类和雷尼替丁等药物使用史,无糖尿病、高血压及自身免疫

病病史,无重金属镉等接触史,无相关家族病史。体格检查:Bp 116/73 mmHg。胸廓对称,肝病面容,肝掌阳性,胸骨无压痛,左侧第2~4肋骨压痛阳性,胸廓挤压痛阳性。实验室检查:无机磷0.58 mmol/L(0.87~1.45 mmol/L),尿酸113.0 μmol/L(202.3~416.5 μmol/L),碱性磷酸酶157.00 U/L(45.00~125.00 U/L),肌酐113.00 mol/L(59.00~104.00 μmol/L),25羟总维生素D 62.5 nmol/L(<25 nmol/L缺乏,25~75 nmol/L不足,75~250 nmol/L正常,>250 nmol/L毒症),钾、钙、镁、空腹血糖、糖化血红蛋白均在正常范围。收入院后予护肝药、拉米夫定、阿德福韦酯、骨化三醇对症治疗。2020年7月7日实验室检查结果:尿常规:尿糖(+),尿蛋白(-),24 h尿蛋白定量541.50 mg(0~120.00 mg),24 h尿葡萄糖测定55.40 mmol(0~5.00 mmol),24 h尿钠离子定量240.54 mmol(40.00~220.00 mmol),24 h尿钙离子定量18.81 mmol(2.50~7.50 mmol),24 h尿无机磷定量

作者单位:250014 济南,山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院健康管理中心(王玉莹),老年医学科(刘翠萍)
通讯作者:刘翠萍,E-mail:liucui ping0915@126.com

前后免疫球蛋白及 RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 水平比较差异均无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关,枸杞黄颗粒对于免疫功能的影响及机制有待进一步研究。由于本研究患者例数较少,观察时间尚短,且因许多患者未能完成所有相关检查,将来有待在更大样本患者中长期观察枸杞黄颗粒在治疗 UCTD 中的作用。

参 考 文 献

- [1] Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines [J]. RMD Open, 2018, 4(Suppl 1): e000786.
- [2] Dyball S, Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, et al. Predicting progression from undifferentiated connective tissue disease to definite connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(11): 103184.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 混合性结缔组织病诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(1): 42-44.
- [4] 沈友轩, 刘晓华. 白芍总苷对未分化结缔组织病球蛋白血症影响的临床研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(1): 39-41.
- [5] Nakken B, Bodolay E, Szodoray P. Cytokine Milieu in Undifferentiated Connective Tissue Disease: a Comprehensive Review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 49(2): 152-162.
- [6] Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, et al. The role of the T cell in autoimmune inflammation [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(Suppl 2): S4-S14.
- [7] Szodoray P, Nakken B, Barath S, et al. Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease [J]. Int Immunol,

- 2008, 20(8): 971-979.
- [8] 莫颖倩, 严青, 叶霜, 等. 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1119-1127.
- [9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [11] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276.
- [12] 李微娜, 王晓雪, 郝恒瑞. 枸杞黄颗粒联合 GINA 阶梯方案治疗儿童支气管哮喘对细胞、体液免疫及炎症因子的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(7): 1760-1764.
- [13] 唐学兵, 赵波, 黄高贵, 等. 枸杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 29.
- [14] 周杜鹏, 吴小川, 王复娟, 等. 枸杞黄对紫癜性肾炎患儿 Th17/Treg 细胞免疫失衡的调节作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(5): 352-356.
- [15] 杨永昌, 刘蕾, 赵成广, 等. 枸杞黄颗粒辅助治疗儿童系统性红斑狼疮对血清 BAFF 和 IL-10 及免疫功能的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(2): 152-156.
- [16] 杨玉瑶, 韩娟, 林鸣, 等. 枸杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(3): 122-126.
- [17] 杨莉丽, 李吉磊, 王盼盼, 等. 枸杞黄联合氯雷他定对变应性鼻炎患儿细胞免疫功能影响 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(10): 1978-1982.

(收稿日期: 2022-11-15)

(本文编辑: 周三凤)

及 24 h 尿酸均正常,估算的肾小球滤过率 $67.54 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ [$90 \sim 120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]。骨代谢标志物检查结果: β -胶原降解产物 1.560 ng/ml ($0 \sim 0.704 \text{ ng/ml}$),骨钙素 N 端中分子片段及总 I 型胶原氨基端延长肽均正常。PTH 8.84 pg/ml ,甲状腺功能、风湿免疫指标、甲状旁腺超声检查结果均未见明显异常。骨密度检查结果:T 值:L1: -4.3 ,L2: -4.7 ,L3: -3.6 ,L4: -3.8 ;左股骨颈: -2.3 ,右股骨颈: -1.7 ,左前臂桡骨 33% : -3.7 。肋骨、胸椎、腰椎 X 线检查结果示左侧第 2 肋骨局部骨质欠规整,胸 11 椎体压缩改变。根据以上结果,提示为肾性糖尿。初步诊断为 Fanconi 综合征和低磷性骨软化症。停用阿德福韦酯和拉米夫定,口服恩替卡韦 1 mg/d ,骨化三醇 $0.25 \text{ } \mu\text{g/d}$,碳酸钙 D_3 片 600 mg/d ,调整药物后患者出院。经治疗 4 个月后,患者门诊就诊,血磷、PTH 恢复到正常水平,肋骨疼痛较前缓解。

讨 论

本例患者长期服用阿德福韦酯 10 mg/d ,左侧第 2~4 肋骨肋骨疼痛 7 年,加重 1 个月,实验室检查示低血磷、低尿酸、高碱性磷酸酶、高肌酐、尿蛋白及尿糖阳性,骨密度、X 线检查符合 Fanconi 综合征和低磷性骨软化症。通过在万方、知网、PubMed 的全面搜索,阿德福韦酯可导致低磷性骨软化症和 Fanconi 综合征,但均未见合并甲状旁腺激素减少的病例。

阿德福韦酯通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的方式以原型从尿液中排出^[1],其通过人有机阴离子转运体-1(hOAT1,近端小管的基底外侧膜蛋白)从血液摄取到近端小管细胞,且由位于近端小管细胞顶端侧的多药耐受相关蛋白(MRPs)2、4 和 5 分泌到尿液中,因此,hOAT1 的过表达或 MRPs 的失表达可导致阿德福韦酯在肾小管中积累并引起肾小管毒性^[2]。肾小管转运蛋白发生异常可导致阿德福韦酯在肾小管上皮细胞内蓄积而损伤肾小管^[3],从而减少对氨基酸、葡萄糖、尿酸、碳酸氢盐和磷酸盐等溶质的再吸收,引起 Fanconi 综合征^[4]。该病患者近端小管对磷的重吸收发生障碍,磷酸盐大量排出,发生低磷血症,同时伴有肾小管酸中毒,引起骨软化症^[3]。诊断近端肾小管功能障碍(PRTD)的定义是至少存在以下表现中的两种:(1)低磷血症:血磷 $< 0.7 \text{ mmol/L}$;(2)低尿酸血症:女性血清尿酸 $< 150 \text{ } \mu\text{mol/L}$,男性 $< 210 \text{ } \mu\text{mol/L}$;(3)蛋白尿:尿蛋白排泄 $> 0.4 \text{ g/24 h}$ 或尿蛋白 $++$;(4)非糖尿病性糖尿:尿蛋白 $++$ 。

PTH 的分泌主要受细胞外钙、磷、骨化三醇及成纤维细胞生长因子 23(FGF23)调节。甲状旁腺的钙敏感受体感受血钙浓度的变化,调节 PTH 的释放,血钙水平与 PTH 呈负相关,当血钙浓度有微小变化时,可迅速引起 PTH 的分泌^[5],但本例患者多次检查血钙均正常。高磷血症可促进 PTH 分泌和甲状旁腺细胞增殖,此外,高磷血症可下调钙敏感受体,导致钙-PTH 曲线右移^[6]。Takeda 等^[7]发现高磷饮食者血 PTH 水平升高,钙与磷同时摄入不会使 PTH 水平因高磷摄入而增加。该患者为低磷,不会刺激 PTH 分泌,低磷是否会抑制 PTH 分泌,其机制仍需进一步研究。

杨晓艳等^[8]观察阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者,发现所有低磷血症者 FGF23 水平均升高,且血磷越低,FGF23 水平

越高;还有部分患者血磷正常,而 FGF23 偏高。FGF23 由骨细胞和成骨细胞分泌,在远曲小管中作用于其受体复合物 Klotho-FGFR1c(成纤维细胞生长因子受体 1c 剪接形式),抑制近曲小管中磷的重吸收^[9]。FGF23 升高可减少近曲小管上皮细胞钠磷协同转运蛋白 Na/Pi II a 或 II c 的表达,促进尿磷排泄;此外,过高的 FGF23 可抑制近曲小管上皮细胞 $1-\alpha$ 羟化酶活性,减少 $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ 的合成,同时促进 $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ 降解为维生素 D_3-23 羧酸,进而减少肠壁对磷的吸收。导致 FGF23 过度表达的原因尚不明确,需要在基因水平上进一步研究^[8]。Klotho-FGFR1c 也在甲状旁腺表达,FGF23 通过激活 MAPK 通路作用于甲状旁腺受体复合物,降低甲状旁腺激素的基因表达和分泌^[9]。本例患者服用阿德福韦酯前,血钙和血磷均正常,可排除原发性甲状旁腺功能减退症;本次入院测得血镁、血钙、甲状旁腺功能、甲状腺及甲状旁腺超声均正常,因此考虑 FGF23 为作用于甲状旁腺,减少甲状旁腺激素分泌。遗憾的是因条件限制,未对患者行 FGF23 检测。实际上,PTH、骨化三醇和 FGF23 均参与维持钙磷稳态,而这两个稳态系统之间存在广泛的相互作用。

因此,长期应用阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎病毒可导致低磷血症,且引起低磷性骨软化症和 Fanconi 综合征,本例患者甲状旁腺激素水平减少的原因不能排除与 FGF23 的过度表达及肾脏近曲小管损伤有关。本病例为诊断继发性低磷性骨软化症、Fanconi 综合征合并甲状旁腺激素减少的原因提供方向,但仍需进一步的研究证实。

参 考 文 献

- [1] Lv Y, Li X, Liang S, et al. The clinical and pathological features of adefovir dipivoxil-related renal impairment [J]. Clin Nephrol, 2019, 91 (3): 180-186.
- [2] 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.
- [3] 章振林,魏哲.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] Park S, Kim WI, Cho DH, et al. Adefovir-induced Fanconi syndrome associated with osteomalacia [J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 24 (3): 339-344.
- [5] 丁霏,罗薇,郭英,等.慢性肾脏病初诊患者甲状旁腺激素水平影响因素分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22 (11): 1942-1945.
- [6] Moe SM, Drüeke TB. Management of secondary hyperparathyroidism; the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product [J]. Am J Nephrol, 2003, 23 (6): 369-379.
- [7] Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, et al. Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health [J]. Adv Nutr, 2014, 5 (1): 92-97.
- [8] 杨晓艳,孙长宇,袁翔,等.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致低磷血症的临床分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (12): 2047-2050.
- [9] Hardcastle MR, Dittmer KE. Fibroblast Growth Factor 23: A New Dimension to Diseases of Calcium-Phosphorus Metabolism [J]. Vet Pathol, 2015, 52 (5): 770-784.

(收稿时间:2020-11-18)

(本文编辑:高婷)