

索拉非尼与阿德福韦酯合用致低磷血症 1 例

张美玲^{1,2} (1.浙江省立同德医院药学部, 杭州 310012; 2.浙江大学公共卫生学院, 杭州 310058)

中图分类号: R994.11 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)03-0373-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.028

1 病例介绍

患者, 男性, 64 岁, 2013 年 6 月在地方医院体检发现肝脏占位, 经浙江省立同德医院 CT 诊断为肝脏巨大占位, 原发性肝癌伴肝内转移、门脉癌栓形成, 无手术指征, 于 2013 年 8 月开始予索拉非尼靶向治疗(开始为每天 2 次, 每次 0.4 g, 后因出现手足综合症, 遂减量为早 0.4 g, 晚 0.2 g)。既往有乙型肝炎病史近 30 年, 予恩替卡韦(0.5 g, qd)抗病毒治疗; 否认高血压、心脏病、糖尿病等重大内科病史, 否认药物及食物过敏史, 否认抽烟喝酒史。2014 年 11 月 30 日因反复乏力、伴咳嗽少痰入住肿瘤病房。实验室检查: 乙肝 DNA 荧光 PCR 定量 3.37×10^4 , 谷草转氨酶 $212 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 谷丙转氨酶 $161 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 $329 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $26.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $12.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 磷 $0.83 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总钙 $2.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 镁 $0.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

经感染科会诊, 2014 年 12 月 17 日开始在原先单一恩替卡韦抗乙肝病毒的基础上加用阿德福韦酯(10 mg , qd), 用药期间, 每月定期监测生化指标, 结果见图 1~2 和表 1, 2014 年 12 月 9 日、12 月 17 日以及 2015 年 3 月 11 日、4 月 15 日、5 月 27 日的乙肝 DNA 荧光 PCR 定量结果分别为 2.51×10^4 , 3.37×10^4 , 1.35×10^4 , $<10^3$, $<10^3$ 。2015 年 2 月 27 日患者主诉腰部不适, 偶有疼痛, 后渐至不能翻身, 腰椎 MR 示, 腰 1 椎体压缩性骨折。

表 1 患者生化指标

Tab. 1 Biochemical index of patient

日期	甲胎蛋白 AFP ($0 \sim 13.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	癌胚抗原 ($0 \sim 5.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	糖类抗原 125 ($0 \sim 35.0 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)
2014-06-24	6.73	5.07	284.90
2014-12-17	9.18	4.19	483.70
2015-02-27	16.97	3.82	300.30
2015-05-27	30.29	8.70	298.40
2015-06-29	37.76	8.77	306.50

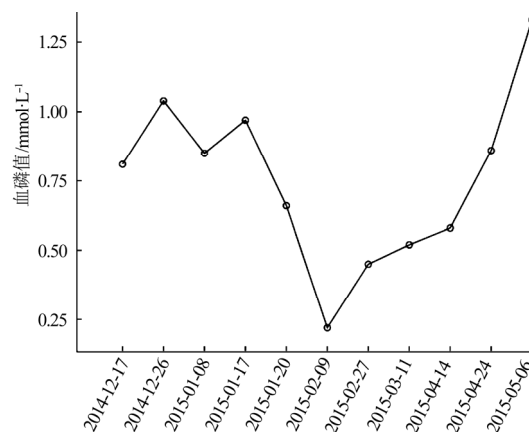


图 1 患者血磷值检测结果(参考范围 $0.83 \sim 1.48 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Fig. 1 The result of patient's phosphorus value(Reference range: $0.83 \sim 1.48 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

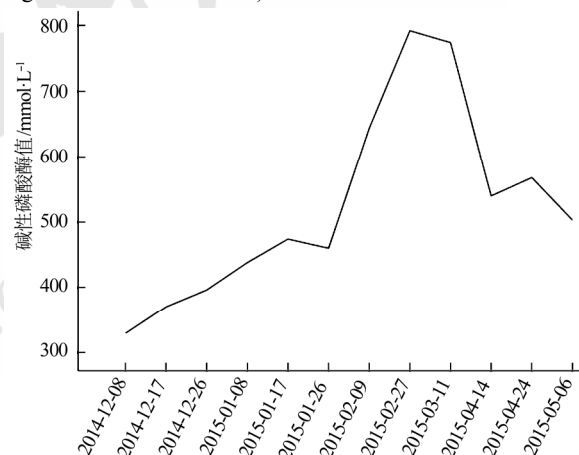


图 2 患者碱性磷酸酶值检测结果(参考范围 $45 \sim 125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Fig. 2 The result of patient's alkaline phosphatase value (Reference range: $45 \sim 125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

2 治疗

综合分析该患者的临床症状和实验室检查结果, 结合文献报道, 根据药品不良反应的关联性评价判断为索拉非尼合用阿德福韦酯导致的低血磷性骨软化症, 考虑到患者 AFP 和乙肝病毒 DNA 荧光 PCR 定量较高, 未做停药处理; 予以复合磷酸氢钾注射液($2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$)改善低磷状态和塞来昔布胶囊($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)消炎镇痛, 同时予以唑来膦酸注

作者简介: 张美玲, 女, 副主任药师

Tel: (0571)89972236

E-mail: zml9998@sina.com

射液(4 mg)抑制骨吸收,减缓骨的丢失,患者 2015 年 3 月开始血磷值缓慢回升,4 月 24 日以来每月 1 次的电解质、肝肾功能检查均显示血磷值 $>0.83\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,处于正常范围内。

3 讨论

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂可以抑制血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体、血小板源性生长因子受体等发挥抗肿瘤血管生成的作用;同时,还可以通过抑制 RAS 信号通路等途径发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。研究显示这种 VEGF 靶向治疗在对肿瘤细胞发挥作用的同时,也会对正常组织器官上表达的 VEGF 受体等发挥作用,从而促发了下游信号通路的一系列变化,导致不良反应的发生,如高血压、手足综合症、胃肠道反应等,其中低磷酸盐血症发生率高达 45%。

阿德福韦酯为单磷酸腺苷无环核苷类似物,经细胞激酶磷酸化形成具有抗病毒活性的阿德福韦二磷酸盐,与三磷酸脱氧腺苷竞争,终止病毒 DNA 链延长;阿德福韦酯对近端肾小管有直接的不良反应,严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡,使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加,导致低磷血症。磷对骨代谢有影响,磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常,从而导致骨质软化症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子,碳酸盐丧失,引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化,亦可导致骨质软化症的发生。根据国家药品不良反应监测中心报道阿德福韦酯引起的骨软化多在用药 3 年后发生,用药 3~7 年期间发生的病例数占 80.95%,仅有 1 例发生在用药 2 年半后,也有患者在用药 9 年后发生。

本例患者慢性乙肝病史长达 30 多年,一直服

用恩替卡韦抗乙肝病毒治疗,由于原发性肝癌伴肝内转移、门脉癌栓形成,于 2013 年 8 月开始予索拉非尼靶向治疗,期间血磷值正常,2014 年 12 月 17 日开始在原先单一恩替卡韦抗乙肝病毒的基础上加用阿德福韦酯(10 mg, qd)联合用药,在合用阿德福韦酯 1 个月后(即 2015 年 1 月 20 日)血磷值降至 $0.66\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,其后降至 $0.22\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,并出现腰部疼痛,后渐至不能翻身,腰 1 椎体压缩性骨折,肌无力较突出,活动明显受限等低磷血症相关的临床症状。根据患者发病年龄,HLA-B27(-),骶髂关节 CT 未见异常,不支持新发强直性脊柱炎的诊断;实验室检查:心肌酶谱(-)、抗 Jo-1 抗体(-),PTH(-),浅表淋巴结未触及肿大,排除多发性肌炎、甲状腺、甲状旁腺疾病及副肿瘤综合征等呈现低血磷值的疾病;患者生活条件可,营养均衡,无进食障碍,不嗜酒,无日光照射不足,故可排除饮食因素、酒精性骨质疏松及维生素 D 缺乏导致的骨质疏松。结合患者病情、用药情况及相关文献报道,该患者血磷及血碱性磷酸酶的变化有明显的规律性,无氨基酸尿、肾性糖尿、磷酸盐尿及肾功能损害,排除是疾病本身导致的低磷血症,考虑是药物产生的不良反应,据文献及国家药品不良反应监测中心报道阿德福韦酯导致低磷血症多在持续用药 3 年后发生,所以基本排除是单纯性阿德福韦酯导致的低磷血症,由于该患者联用低磷酸盐血症发生率较高的索拉非尼,按照国际上药物相互作用可能性量表的 10 条评分规则进行评分,结果为 6 分,得出本病例的低磷血症可能是索拉非尼与阿德福韦酯联合应用导致的。这个病例提示索拉非尼与阿德福韦酯合并使用时需密切监测患者电解质。

收稿日期: 2015-07-24

敬告本刊作者:不要在校对时随意更改作者

文章作者的署名是一件十分严肃的事情,它是文责自负和拥有著作权的重要标志。但是,本刊编辑部发现,有个别作者在寄回校样上随意更改作者。《中国现代应用药理学》郑重声明,本刊不赞成这种现象,为杜绝文章随意署名的不正之风,本刊敬告广大作者:如果执意在文稿校样上更改作者,本刊不予承认。