

广东省药学会文件

粤药会〔2015〕19号

关于印发《慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物长期抗病毒治疗的安全性》的通知

各医疗单位：

核苷（酸）类药物是慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的主要选择，具有疗效强、总体安全性和耐受性良好、服用方便等优势。但大多数接受核苷（酸）类药物治疗的慢性乙型肝炎患者需要长期治疗，部分患者甚至需要终身治疗。由于患者个体差异，可能存在不同的合并症或联合用药等情况，因此在临床应用过程中需要密切监测核苷（酸）类药物长期治疗的安全性。

为进一步优化和规范核苷（酸）类药物在不同人群中的使用，根据患者的病理生理情况调整给药方案，促进核苷（酸）类药物科学、合理、规范使用。本会组织专家编写了《慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物长期抗病毒治疗的安全性》，现予以印发，供各医疗单位参考。

各单位在执行过程中遇到与本共识相关的任何问题，请及时向本会反映。

联系地址：广州市东风东路 753-2 号 广东省药学会 510080

联系电话：（020）37886326，37886321

传 真：37886330

电子邮箱：gdsyxh45@126.com

网 址: <http://www.sinopharmacy.com.cn>

附件:

1. 《慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物长期抗病毒治疗的安全性》
起草专家组

2. 慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物长期抗病毒治疗的安全性



附件 1:

《慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物 长期抗病毒治疗的安全性》起草专家组

执笔专家（按姓氏拼音排序）:

陈小苹	广东省人民医院 主任医师
彭 劼	南方医科大学南方医院 教授
谢奇峰	中山大学附属第三医院 教授
许 敏	广州市第八人民医院 主任医师
叶晓光	广州医科大学附属第二医院 主任医师

专家组成员（按姓氏拼音排序）:

白红莲	佛山市第一人民医院 主任医师
陈小苹	广东省人民医院 主任医师
陈永鹏	南方医科大学南方医院 副教授
成彩联	中山大学附属第三医院 副教授
黄明寿	广州市番禺中心医院 主任医师
刘惠媛	广州市第八人民医院 副主任医师
刘志华	南方医科大学南方医院 副教授
刘树人	解放军第四五八医院 主任医师
李剑萍	广州市第八人民医院 副主任医师
彭 劼	南方医科大学南方医院 教授
舒 欣	中山大学附属第三医院 副教授
苏 红	中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师
王小岩	广州军区广州总医院 主任医师
谢奇峰	中山大学附属第三医院 教授
许 敏	广州市第八人民医院 主任医师
徐沛演	花都区人民医院 主任医师
叶晓光	广州医科大学附属第二医院 主任医师
叶一农	佛山市第一人民医院 主治医师
郑志华	广东省药学会 主任药师

附件 2:

慢性乙型肝炎患者核苷（酸）类药物长期抗病毒治疗的安全性

（广东省药学会 2015 年 4 月 16 日印发）

摘要：大多数接受核苷（酸）（nucleos(t)ide analogues, NAs）类药物治疗的慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者需要长期治疗，部分患者甚至需要终身治疗，而且患者个体间通常存在明显的差异，因此在临床应用过程中需要密切监测 NAs 类药物长期治疗的安全性。本文旨在对 NAs 类药物长期抗病毒治疗的安全性数据进行回顾总结，加强广大临床医师对相关安全性问题的认识，并为临床实践提供指导。

关键词：慢性乙型肝炎；核苷（酸）类药物；安全性

Safety of Long-Term Anti-Viral Treatment with Nucleos(t)ide Analogues for Patients with Chronic Hepatitis B

Abstract: Most chronic hepatitis B (CHB) patients need long-term treatment with nucleos(t)ide analogues (NAs), whereas part of them even need life-long treatment. However, due to heterogeneity of human beings, it is great important to monitor the long-term safety of NAs in the management of patients with chronic hepatitis B in clinical practice. This article aimed to review the safety data of long-term anti-viral treatment with NAs with the expectation to enhance the awareness of clinicians to these issues and support clinical practice.

Key words: chronic hepatitis B; nucleos(t)ide analogues; safety

目前，核苷（酸）类药物（nucleos(t)ide analogues, NAs）是慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者抗病毒治疗的主要选择，具有疗效强、总体安全性和耐受性良好、服用方便等优势^[1]。然而，大多数接受 NAs 类药物治疗的 CHB 患者需要长期治疗，部分患者甚至需要终身治疗，而且患者个体间通常存在明显的差异，可能存在不同的合并症或联合用药等情况，因此在临床应用过程中需要密切监测 NAs 类药物长期治疗的安全性。但现有关于 NAs 类药物安全性方面的数据大多来自临床注册试验，其纳入的患者通常都有严格的入组标准，且随访时间通常较短。另外在我国，由于经济条件限制及患者依从性不良等诸多影响因素，《2010 中国慢性乙型肝炎防治指南》推荐的治疗及监测原则难以被普遍地严格执行，从而给 CHB 患者长期治疗的安全性带来隐患。基于此，广东省部分肝病专家和其他相关内科临床专家一起，对现有的 NAs 类药物长期抗病毒治疗

的安全性数据进行回顾总结, 几经讨论和修改形成此文, 旨在加强广大临床医师对 NAs 类药物长期治疗 CHB 安全性方面的认识, 并为临床实践提供参考。

1 核苷(酸)类药物的安全性机制概述

已在我国上市的治疗 CHB 的核苷(酸)类药物包括拉米夫定(lamivudine, LAM)、替比夫定(telbivudine, LdT)、恩替卡韦(entecavir, ETV)、阿德福韦酯(adefovir, ADV)和替诺福韦酯(tenofovir, TDF), 其中 LAM、LdT 和 ETV 属于核苷类药物, 而 ADV 和 TDF 则属于核苷酸类药物。

NAs 类药物的药理作用均为通过竞争性抑制脱氧核糖核酸(nuclear deoxyribonucleic acid, DNA)聚合酶, 阻止 HBV DNA 的复制。NAs 类药物在抑制乙肝病毒 DNA 聚合酶的同时, 也可能对人体的 DNA 复制产生影响。真核细胞包含多种 DNA 聚合酶: 有 5 种独特的聚合酶, 彼此不相关联, 但在所有真核细胞中普遍存在。DNA 聚合酶 α , δ 和 ϵ 与功能的复制和修复有关; DNA 聚合酶 β 与修复有关, 而 DNA 聚合酶 γ 的作用是参与线粒体 DNA 复制, NAs 对人类 DNA 聚合酶 γ 有低水平抑制作用, 但一般不会影响人类细胞 DNA 的复制和修复。由于 CHB 治疗的长期性, 当细胞内的 NAs 类药物浓度超过标准阈值时, 人类 DNA 聚合酶 γ 活性可能被抑制, 从而造成细胞线粒体损伤^[2]。除了线粒体毒性外, NAs 类药物引起的不良反应还可能还存在其他潜在机制, 因此, 有待进一步的研究证实。

2 核苷(酸)类药物的常见安全性问题

NAs 类药物常见不良反应包括肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高与肌病、肾损伤、周围神经病变(peripheral neuropathy, PN)及乳酸酸中毒等。由于 CHB 患者存在年龄、性别、种族、家族史、生活方式及合并症等方面的个体差异, 同时 NAs 类药物之间也存在一定的差异, 因此, CHB 患者出现的不良反应也存在一定的差异。

2.1 CK 升高与肌病

CK 主要存在于骨骼肌、心肌, 其次存在于脑、平滑肌等细胞的胞质和线粒体中。正常情况下, 细胞外液的 CK 浓度仅是细胞内液的 1/1000 ~ 1/10000。因此, 血清中 CK 升高

一般提示含有 CK 的组织细胞通透性增强或组织细胞破坏^[3]。

NAs 也可导致 CK 升高, 其中以 LdT 引起的最为常见, 可表现为无症状的 CK 升高, 或出现肌痛、肌炎和肌无力等症状。LdT 的 GLOBE III 期临床试验显示, 与 LAM 治疗患者相比, LdT 治疗患者出现 3/4 级 CK 升高的比例较高^[4] (12.9% vs 4.1%, $P < 0.001$), 其中 2 例出现肌病。另一项研究纳入 655 例使用 LdT 的 CHB 患者随访 4 年, 结果发现: 71% 的患者出现 1/2 ($1 \sim 7 \times \text{ULN}$) 级 CK 升高, 而 16% 的患者出现 3/4 级 ($> 7 \times \text{ULN}$) CK 升高。此外, 6.1% 的患者出现肌肉不良事件, 其中 4 例患者出现肌病^[5-7]。临床实践中,

CK 升高更常见, 42%~77%的患者存在 CK 水平升高, 其中一半的患者伴有症状^[8]。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMEA) 公布的安全性数据显示: 2008-03-01 ~ 2008-08-31 期间, 共发生 6 例横纹肌溶解病例, 其中 3 例疑似与 LdT 治疗相关^[9]。2010 年国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 发布的第 30 期《药品不良反应信息通报》也提醒临床医师警惕 LdT 和 LAM 在治疗 CHB 过程中的横纹肌溶解症^[10]。

其他 NAs 类药物均有 CK 升高的报告。LAM、ADV 及 ETV 治疗 48 周的 CK 升高发生率与对照组 (未接受逆转录病毒治疗, 但接受中药治疗的 CHB 患者) 相当 (9.6%、14.9%、9.1% *vs* 10.1%), 均低于 LdT (30.2%, $P=0.000$)^[11]。另外一种未在中国上市的 NAs 类药物克拉夫定 (Clevudine) 可导致患者出现肌病, 主要表现为数月内出现缓慢进展性近端肌力减弱, 肌肉活检显示重度肌坏死^[12-13]。

2.2 肾损伤

CHB 患者肾损伤的比例较高, 合并蛋白尿、血尿、尿糖及非感染性白细胞尿的 CHB 患者比例可分别高达 38.1%、20.6%、3.9%和 9.0%, 其中 64.6%的患者伴有肾病^[14]。此外, 如患者合并存在其他潜在的肾毒性风险因素, 包括老年、动脉粥样硬化、失代偿性肝硬化、高血压、糖尿病、活动性肾小球肾炎、肾毒性药物治疗、实体器官移植等^[1], 则属于肾损害的高危人群。

核苷类似物由戊糖和碱基构成, 而核苷酸类似物由戊糖、碱基和磷酸构成, 故这两类药物的分子结构及分子量之间存在一定的差异。随着药物分子量的增大, 其在肾脏的滤过速度下降。因此, 不同药物的肾脏清除率之间存在差异, 其肾毒性发生率也存在一定的差异^[15-16] (见表 1)。

表 1 核苷 (酸) 类药物的肾脏排泄机制与肾毒性发生率

	LAM	ADV	ETV	LdT	TDF
肾小球滤过: 主动分泌 (有机 肾排泄机制 阳离子转运系统)		肾小球滤过: 肾小管主动分泌	肾小球滤过: 肾小管分泌	肾小管滤过: 有可能通过被动扩散	肾小球滤过: 肾小管主动分泌
代偿性肝病患者的 肾毒性发生率, %					
治疗 1 年	NA	<1	NA	NA	0
长期治疗 (随访年数)	0.5 (3)	3~9.2 (5)	1.6 (2)	NA	1 (5)
失代偿性肝硬化患 者的肾毒性发生 率, % (随访年数)	NA	6 (1)~24 (2)	4.5 (1)~17 (2)	NA	8.9 (1)

ADV 10 mg 治疗 5 年后, 3%的患者肌酐水平与治疗前相比上升 ≥ 0.5 mg/dL^[17]。对

145例CHB患者采用10 mg/d的ADV治疗的研究显示,ADV是发生显著肾功能受损 [(eGFR) ≤ 50 mL/min]的独立预测因子^[18]。此外,还有研究提示ADV联合LAM治疗可对LAM耐药患者的肾功能造成不良影响,其中基线肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) 50~89 mL/min患者的肾功能受损5年累计发生率高达45%,显著高于基线CrCl >89 mL/min的患者(17%)^[19]。

ADV造成肾损伤的部位位于近端小管,可能对肾小管上皮细胞具有直接的毒性作用。研究表明ADV肾毒性具有剂量依赖性:ADV 30 mg、60 mg和120 mg治疗48周时的肾毒性发生率分别为13%、27%和50%^[20]。

TDF同样可导致肾损伤,尽管一项纳入3个全球随机对照研究的汇总分析提示TDF不会显著改变肾功能^[21]。但在一项纳入61例CHB患者的研究中,39%的患者在TDF平均治疗29个月后出现潜在的肾小管受损迹象,其中肾小管磷重吸收率(tubular resorption of phosphate rate, TRP) $<82\%$ 的患者比例为9.8%,而经GFR校正后肾小管最大磷酸盐重吸收率(tubular maximum phosphate reabsorption rate, TmPO₄/GFR)下降的患者比例为29.5%^[22]。一项在美国糖尿病与消化肾病研究所肝病科进行的长期研究共纳入51例接受ADV或TDF治疗的CHB患者,研究结果显示:ADV或TDF治疗2~9年的肾小管功能障碍累计发生率高达15%^[23]。

有研究提示LdT可能具有改善eGFR的作用^[24-26],但其机制不明。Anna S. Lok等认为:LdT可能具有肾功能保护作用,但不确定这一保护性作用是LdT独有的,而且这一潜在获益并未超过其高耐药发生率和神经肌肉方面的不良反应^[15]。2014年发表的一项来自台湾的配对对照研究显示:ETV 0.5 mg和LdT 600 mg治疗均可改善CHB肾功能,特别是对于轻度肾功能不全的患者^[27]。

2.3 骨骼病变

在CHB, NAs类药物对骨骼的作用仍未能获得充分证明。可能的机制是由于NAs类药物对肾小管的损害引起低磷血症,骨质矿化不足进而发展成为软骨病^[8]。

NAs类药物引起的骨骼病变可出现生化指标、影像学及病理学的改变。起初患者可表现为血磷降低、肌酐升高、碱性磷酸酶升高及尿磷升高。随着服药时间的延长,影像学检查可出现弥漫性骨代谢异常,脊椎、髌部骨质疏松及多发性骨折等。肾活检可显示肾小管弥漫性颗粒变伴多灶性萎缩等^[28]。

2010年Hepatology上发表的一项研究共纳入319例经NAs类药物治疗的CHB患者,平均年龄63岁,其中男性患者比例为76%,57%为肝硬化患者,该研究结果显示:19%的患者出现骨质疏松症,49%的患者出现骨量丢失,68%的患者骨密度(BMD)出现降低。年龄、性别和核苷酸类药物(ADV/TDF)治疗与BMD的降低独立相关^[29]。其可能机制为:核苷酸类药物治疗导致肾小管受损,之后继发的低磷血症可使骨基质矿化不足。即使低剂量的核苷酸类药物(如ADV)治疗,仍可导致显著的低磷血症,造成骨软化^[8]。

临床上有报道使用 ADV 或 TDF 治疗 CHB 患者可能导致出现范可尼综合征 (Fanconi's Syndrome)^[30-31], 2014 年《新英格兰医学杂志》上报告了 1 例 TDF 相关的范可尼综合征^[31]。范可尼综合征是肾近曲小管功能异常的一组征候群。该综合征患者的肾近曲小管对磷酸盐、镁、钾、钠、葡萄糖、氨基酸、尿酸和碳酸氢盐的重吸收障碍, 导致这些物质经尿排出, 其临床表现包括高磷酸盐尿、微量蛋白尿、糖尿、氨基酸尿、骨病变、低钾血症和酸中毒等。虽然范可尼综合征很罕见, 但一前瞻性研究的结果显示约 20% 接受 TDF 治疗的患者出现了肾小管功能异常^[31]。该杂志同年发表的另一项对美国黑人遗传性范可尼综合征的研究提示其潜在机制可能与过氧化物酶 EHHADH 靶向障碍引起的线粒体代谢紊乱有关^[32]。大多数 TDF 引起的范可尼综合征患者停药后其近端小管功能可恢复正常^[33]。

2.4 周围神经病变

NAs 类药物对神经系统的影响不常见。一项对比 LdT 单药与 LdT 联合 PEG-IFN 治疗 CHB 的回顾性分析研究结果显示: LdT 单药治疗组患者的 PN 发生率为 4% (2/53), 而 LdT 联合 PEG-IFN alfa-2a 治疗组患者的这一发生率为 19% (9/48)^[34]。LdT/PEG-IFN 联合治疗导致的 PN 更为严重, 症状发作距离起始治疗的时间可能更短 (中位时间 4.5 个月)^[35]。2008 年 EMEA 要求 LdT 的说明书中加入新的警告, 警示 CHB 患者使用 LdT 存在 PN 风险。目前 LdT 与干扰素 (interferon, IFN) 联合已成 CHB 治疗的禁忌证。其他 NAs 类药物的 PN 病例报告罕见, 有 3 例肝硬化患者 (其中 2 例为失代偿期, 1 例为代偿期) 经 ETV 分别治疗 7 个月、4 个月及 27 个月 after 出现 PN, 在停用 ETV, 改用其他 NAs 并对症处理后, 患者症状完全消失^[36]。

2.5 乳酸酸中毒

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 要求所有的 NAs 类药物都以黑框警告的形式, 告知因具有线粒体毒性可能导致乳酸酸中毒的潜在风险^[8]。NAs 类药物引起的乳酸酸中毒通常与脂肪变性、线粒体形态功能异常、胰腺炎、神经病变及肌病有关。乳酸酸中毒可突然发作, 或呈隐匿性发作, 起始时通常伴有恶心、呕吐和腹痛。之后可进展为呼吸急促、气短和缺氧^[37]。多数 LAM 和 TDF 的乳酸酸中毒报告都是人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 治疗中与其他药物联合应用时发生的^[38]。2009 年, Lange 等德国学者回顾性观察到 16 例 CHB 肝硬化患者中 5 例患者在接受 ETV 治疗后 4~240 d 出现乳酸酸中毒, 报告同时指出这些出现乳酸酸中毒的患者均存在严重的肝损伤 (MELD ≥ 20), 其余 11 例 MELD 评分低于 18 的患者未出现血清乳酸水平增加, 分析发现 MELD 评分与患者乳酸酸中毒的发生显著相关^[39]。为阐明 NAs 药物与乳酸酸中毒的关系, 这些德国学者后续进行了前瞻性观察, 同样在失代偿期患者中对比 ETV、TDF、LAM 与 ADV 的疗效与安全性, 发现乳酸性酸中毒风险多见于肝肾功能损伤和终末期肝病患者, 其发生可能与疾病本身状态的关联性更大, 而与药物本身

无关^[40]。

3 核苷（酸）类药物临床安全性的监测与管理

由于不同 NAs 类药物在 CHB 长期治疗过程中可能存在各种安全性问题，因此治疗前必须首先与患者进行充分沟通，告知治疗过程中可能出现的不良反应，同时在临床应用过程中对其安全性进行密切的监测和管理。

3.1 常见不良反应的监测与管理

3.1.1 肌酸激酶升高与肌病的监测与管理

在临床应用 NAs 过程中，需要对 CK 定期监测，尤其是使用 LdT 治疗的患者。

一旦发现 CK 升高，临床医师需要进行鉴别诊断，是否与 NAs 相关。正常情况下，剧烈运动或者长时间运动后 CK 可升高，男性更为常见。如果出现其他原因无法解释的，与 CK 升高相关的持续性肌肉疼痛和（或）肌无力，可判断为与 NAs 相关的肌病。

1/2 级 CK 升高如无症状无需特别处理，3/4 级 CK 升高者需要加强监测和随访。所有 NAs 类药物（特别是 LdT 与 LAM）治疗患者均应监测骨骼肌症状。LdT 治疗前需检测血清肌酐和 CK 水平，治疗期间每 3 个月或 6 个月检测 1 次^[41]。

肌病定义为持续的原因未明的肌肉疼痛和/或肌无力伴随 CK 值升高，任何持续弥漫的肌肉疼痛、触痛或者肌无力的患者均应考虑发生了肌病。

一旦怀疑肌病，应暂停 NAs 治疗，并进一步检测肌红蛋白、肌电图，甚至肌活检。如 CHB 病情未能控制，则需换用另外一种 NAs。

由于一些药物（如他汀类）会导致 CK 升高和肌病^[42]，因此 CHB 伴高血脂的患者在同时使用他汀类药物治疗时，更需密切监测 CK 升高和肌病。

目前 NAs 药物导致的肌炎难以预测或预防，亦无有效地对症性治疗药物。一旦出现，建议减少活动，注意休息。一项小规模的回溯性研究提示，适当补充维生素 D 可维持 NAs 类药物治疗患者的正常肌肉功能，但其潜在机制有待进一步的研究证实^[43]。

3.1.2 肾损伤的监测与管理

目前已上市的 NAs 类药物多数以药物原型通过肾脏清除，因此，用药时需根据患者的肾功能受损程度进行剂量调整。所有接受 NAs 类药物治疗的患者，均应在治疗前检查血清肌酐水平和肌酐清除率估计值，肌酐清除率 < 50 mL/min 的 NAs 类药物治疗患者推荐适当调整剂量（见表 2）^[44-48]。

按照肾小管损伤的生化学标志物出现时间大致可分为早期和晚期标记物。早期标记物包括：高磷酸盐尿、葡萄糖尿、氨基酸尿、尿中微量白蛋白（MALB）、转铁蛋白（TF）、 β 2-微球蛋白（ β 2-MG）和 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶（NAG）及一些其他新指标（如 TmPO4/GFR）。晚期标记物包括：GFR 降低、蛋白尿、低磷酸血症、骨质疏松等骨疾病等。由于肾小管损害有一定的潜在性，不易被临床医生所观察，或者发现时，往往已处于肾

小管损害晚期，因此临床上对肾小管损伤的诊断更需要关注早期标记物。当出现 2 个或以上早期标记物时，排除了其他影响因素后可确诊为肾小管损伤^[33, 49-50]。

对于无肾功能恶化和肾脏低风险的患者，其肾功能监测的频率可为治疗第 1 年每 1 个月监测 1 次，此后每 3 个月监测 1 次。如肌酐清除率 < 60 mL/min 或血清磷酸盐水平 < 2 mg/dL，则应更加密切监测^[1]，并在整个用药监测过程中，注意警惕范可尼综合征的发生。对于存在肾脏高危风险的 CHB 患者，首先对肾毒性风险因素进行积极的干预和处理，如优化控制高血压和糖尿病等合并症^[1, 51-52]，并应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。目前 LAM/LdT/ETV 尚无常规肾功能监测要求。如抗病毒治疗期间出现肾功能恶化，且诊断为与抗病毒治疗相关，则需要改变治疗策略或进一步调整剂量，必要时请专科会诊。

表 2 肾功能不全慢性乙型肝炎患者的核苷（酸）类药物用药推荐^[44-48]

NAs 类药 物	肾功能不全程度		
	肌酐清除率 < 50 mL/min	肌酐清除率 < 30 mL/min	肌酐清除率 < 10 mL/min 或血液透析
LAM	100 mg 片剂禁用	100 mg 片剂禁用	100 mg 片剂禁用
LdT	每 48 h 1 次， 每次 600 mg	每 72 h 1 次， 每次 600 mg	每 96 h 1 次， 每次 600 mg (ESRD)
ETV	每 48 h 1 次， 每次 0.5 mg	每 72 h 1 次， 每次 0.5 mg	每 5~7 d 1 次， 透析后，每次 0.5 mg
ADV	每 48 h 1 次， 每次 10 mg (肌酐清除率 30~49 mL/min)	每 72 h 1 次， 每次 10 mg (肌酐清除率 10~29 mL/min)	每 7 d 1 次， 透析后，每次 10 mg (ESRD)
TDF	每 48 h 1 次， 每次 300 mg (肌酐清除率 30~49 mL/min)	每 72~96 h 1 次， 每次 300 mg (肌酐清除率 10~29 mL/min)	每 7 d 1 次或共透析约 12 h 后， 每次 300 mg

ESRD: 接受血液透析治疗的终末期肾病

3.1.3 骨骼病变的监测与管理

在临床应用 NAs 的过程中，需要观察患者的骨骼病变，尤其是使用 ADV/TDF 治疗的患者^[53]。

如患者随访过程中诉有弥漫性骨痛和关节痛等症状，可通过检测血磷、血钙、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP/AKP)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 和骨密度 (bone mineral density, BMD) 等进行确诊。

治疗上，可通过补充磷酸盐、或换用其他抗病毒药物进行控制^[8]。大多数患者换用其他药物的同时补充磷制剂后，骨痛等症状与血清生化指标能够缓解或恢复^[28]。

3.1.4 周围神经病变的监测与管理

PN 的诊断依赖于临床症状与体征、肌电图检查和神经传导速度检测。当 NAs 类药物治疗患者出现感觉改变、疼痛、肌肉无力或萎缩伴或不伴自主神经症状时，可怀疑为 PN，通过电生理检查可进一步证实。

PN 也可表现为手部或足部麻木、疼痛和刺痛。注意询问患者有无感觉异常等症状, 加强监测, 警惕 PN 的发生。

2012 APASL 指南明确提出在临床上禁止 LdT 与 IFN 联合使用^[53]。除此之外, 也应注意尽量避免 NA 与其他具有神经损害的药物(如异烟肼、去羟肌苷、呋喃唑酮、阿糖胞苷等)联合应用。一旦确诊为 PN, 若症状严重, 可酌情考虑调整治疗方案。LdT 治疗期间, 对于疑似 PN 的 CHB 患者, 补充卡尼丁可能有助于避免 NAs 类药物对神经系统的不良反应, 但其作用需要进一步的研究证实^[8]。可应用促神经再生的药物治疗 PN, 如维生素 B12、维生素 B1、辅酶 Q10、左旋肉碱或神经生长因子等。对感觉异常、水肿、挛缩等症状, 可以通过热敷等方法来改善局部血液循环, 促进神经功能的恢复; 也可通过针灸治疗刺激增强肌力, 促进运动功能的恢复^[54]。

3.1.5 乳酸酸中毒的监测与管理

对于重度失代偿期肝硬化患者时(MELD 评分 ≥ 20)肝功能受损、或多脏器衰竭的 CHB 患者, 一旦 NAs 类药物治疗期间出现恶心、呕吐、腹痛等症状, 临床医师需要警惕乳酸酸中毒的可能, 需要密切监测临床指标和实验室指标^[1], 然后通过检测血液乳酸水平及 PH 值进行确诊。

如明确乳酸酸中毒与药物有关, 停药或改用其他药物, 并给予积极的相应治疗干预, 大多数患者可快速恢复^[37]。严重患者可考虑行血液净化治疗。

3.2 特殊人群的监测与管理

3.2.1 妊娠

根据美国 FDA 对妊娠期的用药的分级, LAM、ADV 和 ETV 被 FDA 列为妊娠 C 类用药, 而 LdT 和 TDF 为 B 类用药^[55]。治疗前应加强与患者之间的沟通, 告知妊娠期用药的安全性, 以权衡母体和胎儿的风险和获益^[1, 8]。对于育龄期患者, 开始抗病毒治疗前必须讨论孕期可能存在的问题。而对于孕期 CHB 感染患者, 抗病毒治疗前必须考虑母体的肝病分级、治疗的潜在获益及其对胎儿带来的风险。由于 IFN 类药物存在抗增殖作用而被禁用, 而 NAs 类药物对胎儿造成的风险小, 因此 NAs 类药物是孕期的唯一选择^[53]。

3.2.2 儿童

对于 CHB 患儿, 在开始治疗前应儿童及其父母或监护人讨论治疗可能存在的药物不良反应^[56]。由于大多数儿童处于免疫耐受期, 因此应仔细评估其治疗适应证^[57]。对于 2 岁以上的 NA 初治和 LAM 经治 CHB 患儿(体质量至少 10 kg), 可采用 ETV 治疗, 需根据体质量调整剂量^[48], 目前此适应证已获美国 FDA 的批准, 但尚未加入中国说明书中。TDF 可用于 12 岁及 12 岁以上儿童患者(35 kg 或以上), 其治疗 CHB 的剂量为每次 300 mg, 每天 1 次^[46]。LAM 在中国尚无儿童使用数据^[44]。ADV 不宜用于儿童和 18 岁以下的青少年^[47]。LdT 目前不推荐在 16 岁以下儿童中使用^[45]。

3.2.3 老年人

我国现有约 9 300 万慢性 HBV 感染者，其中 CHB 患者约 2 000 万例^[58]。随着我国人口老龄化进程的加快，老年 CHB 患者（>65 岁）不断增加。由于老年 CHB 患者常伴有肾功能减退，因此对于这类患者长期治疗过程中需要更加密切监测药物的安全性问题，并根据老年患者的肾功能情况调整 NAs 类药物的使用剂量（见表 2）。

4 尚待解决的问题

4.1 目前全球范围内感染 HBV 并且需要接受 NAs 类药物治疗的人数大，分布广。各种 NAs 在临床上应用的时间不一，其安全性方面尚未得到充分认识。条件允许时应建立完善的随访体系和药物安全性监测网，以便及时发现问题，安全用药。

4.2 抗病毒联合治疗 CHB 患者的长期安全性，包括 NAs 类药物之间的联合以及 NAs 类药物与 IFN 之间的联合，均需要进一步研究及评价。

4.3 在有合并疾病情况下，NAs 类药物与其他药物（如他汀类药物）之间的相互作用及安全性也有待于进一步研究。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1):167-185.
- [2] Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity [J]. Clin Ther, 2000, 22(6):685-708.
- [3] 汪翼. 肌酸激酶升高的临床意义与特发性高肌酸激酶血症 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 6: 494-496.
- [4] Liaw YF, Gane E, Leung N, *et al.* 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2009, 136:486-495.
- [5] Jung M, Uddin A, Dong Y, *et al.* Creatine kinase elevations during 4 years telbivudine anti-hepatitis B virus (HBV) treatment are not predictive of muscle events [J]. Hepatol Int, 2011, 5:117.
- [6] 金清龙, 王中峰, 闫红青, 等. 替比夫定和拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对肌酸激酶的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27 (02): 143-145.
- [7] 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):e37-46.
- [8] 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.
- [9] 欧洲药品管理局网站: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR

__Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000372/W
C500054476.pdf.

[10] 国家食品药品监督管理局. 警惕治疗乙型肝炎的核苷类抗病毒药替比夫定和拉米夫定的横纹肌溶解症 [EB/OL]. 药品不良反应信息通报, 2010-07-22[2015-01-30]. http://www.cdr.gov.cn/xxtb_255/ypblfyxxtb/201007/t20100722_2839.html.

[11] Lin GL, Wu YK, Li XY, *et al*. The effect on creatine phosphokinase of the patients with chronic hepatitis B were treated with telbivudine, entecavir, adefovir dipivoxil and lamivudine [J]. *Hepatology*, 2011, 54:1044A.

[12] Kim BK, Oh J, Kwon SY, *et al*. Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of hepatology*, 2009, 51:829-834.

[13] Seok JI, Lee DK, Lee CH, *et al*. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA [J]. *Hepatology*, 2009, 49:2080-2086.

[14] Amet S, Bronowicki JP, Thabut D, *et al*. Prevalence of renal abnormalities in chronic HBV infection: The HARPE study [J]. *Liver Int*, 2015, 35(1):148-55.

[15] Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):15-19.

[16] Qi XP, Xiong S, Yang H, *et al*. *In vitro* susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents [J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(3):355-362.

[17] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, *et al*. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6):1743-1751.

[18] Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, *et al*. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3):727-734.

[19] Vigano M, Lampertico P, Iavarone M, *et al*. High risk of renal impairment during long-term adefovir and lamivudine combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B [J]. *Journal of hepatology*, 2009, 50:S338-S339.

[20] 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.

[21] Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T, *et al*. Effects of tenofovir disoproxil fumarate on renal function in chronic HBV patients in three global randomized studies [J]. *Journal of hepatology*, 2011, 54:S296-S297.

- [22] Brodzinski A, Fueleop B, Schlosser B, *et al.* Prevalence of renal alterations indicative for proximal tubular damage (PTD) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection during long-term treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) [J]. *Hepatology*, 2010, 52:515A-516A.
- [23] 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.
- [24] Chan HL, Chen YC, Gane EJ, *et al.* Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(10):732-743.
- [25] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, *et al.* Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):138-146.
- [26] Lee M, Oh S, Lee HJ, *et al.* Telbivudine protects renal function in patients with chronic hepatitis B infection in conjunction with adefovir-based combination therapy [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12):873-881.
- [27] Tsai MC, Chen CH, Hung CH, *et al.* A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match-control study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(2):O90-O100.
- [28] 田月洁, 王金英, 谢彦军, 等. 阿德福韦酯治疗乙肝致低血磷性骨软化症的现状分析[J]. *中国药物警戒*, 2013,10(5):294-298.
- [29] Vigano M, Lampertico P, Eller-Vainicher C, *et al.* High prevalence of reduced bone mineral density in patients with chronic hepatitis B under nucleos(t)ides analogues treatment [J]. *Hepatology*, 2010, 52:526A.
- [30] Wong T, Girgis CM, Ngu MC, *et al.* Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B [J]. *J Clin Endo Metabol*, 2010, 95:479-480.
- [31] Hamnvik OP, Becker CB, Levy BD, *et al.* Clinical problem-solving. Wasting away [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(10):959-966.
- [32] Klotwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, *et al.* Mistargeting of peroxisomal EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome [J]. *N Engl J Med* 2014, 370(2), 129-138.
- [33] Woodward CL, Hall AM, Williams IG, *et al.* Tenofovir-associated renal and bone toxicity [J]. *HIV Med* 2009, 10:482-487.
- [34] Goncalves J, Laeufle R, Avila C. Increased risk with combination of telbivudine and pegylated-interferon alfa-2a in study CLDT600A2406, compared to uncommon rate with

telbivudine monotherapy from the Novartis global database [J]. Journal of hepatology, 2009, 50:S329-S330.

[35] Marcellin P, Avila C, Wurstorn K, *et al.* Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PegIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B - very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN) [J]. Journal of hepatology, 2010, 52:S6-S7.

[36] Zhang XH, Wu YK, Cao H, *et al.* Clinical characterization of peripheral neuropathy associated with entecavir in patients with HBV-induced cirrhosis [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2012, 20(9), 707-708.

[37] Jin JL, Hu P, Lu JH, *et al.* Lactic acidosis during telbivudine treatment for HBV: A case report and literature review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19:5575-5580.

[38] Cohen SM, Levy RM, Jovanovich JF, *et al.* Fatal lactic acidosis associated with the use of combination oral medications to treat reactivation of hepatitis B [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43:1008-1010.

[39] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function [J]. Hepatology, 2009, 50:2001-2006.

[40] Lange CM, Sprinzl K, Vermehren J, *et al.* Prospective observation of lactate values during treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues in patients with decompensated liver disease [C]. 116th Congress of the German Society of Internal Medicine; 2010 Apr 9-14; Wiesbaden.

[41] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B [J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl):S185-S195.

[42] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH, *et al.* Statin-associated myopathy [J]. JAMA, 2003, 289(13):1681-1690.

[43] Assy N, Djibre A, Tzucker M, *et al.* Vitamin D supplement prevents myalgia and elevation of CPK in chronic hepatitis B patients treated with telbivudine [J]. J Hepatol, 2011, 54:S283.

[44] 拉米夫定片说明书(贺普丁®), 2012年7月23日.

[45] 替比夫定片说明书(素比伏®), 2013年4月15日.

[46] 富马酸替诺福韦二吡呋酯片说明书(韦瑞德®), 2013年10月9日.

[47] 阿德福韦酯片说明书(贺维力®), 2009年7月17日.

[48] 恩替卡韦片说明书(博路定®), 2013年9月7日.

[49] Lin J, Denker BM. Azotemia and urinary abnormalities. Harrison's Principles of Internal Medicine [M], 18th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2011.

- [50] Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, *et al.* Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir [J]. AIDS, 2009, 23(6):689-696.
- [51] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, *et al.* Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2008, 48(3):750-758.
- [52] Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice [J]. J Viral Hepat, 2012, 19(6):377-386.
- [53] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. Hepatol Int, 2012, 6:531-561.
- [54] 蔡皓东. 替比夫定与干扰素联用引起的周围神经病的临床特点及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(5): 346-350.
- [55] Anonymous. FDA pregnancy class definitions.<http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_c-ategory/>; 2010 [accessed 08.10].
- [56] Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. June 2013. NICE clinical guideline 165. guidance.nice.org.uk/cg165.
- [57] Jonas MM, Block JM, Haber BA, *et al.* Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options [J]. Hepatology, 2010, 52:2192-2205.
- [58] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(1): 1-13.