

## 阿德福韦酯相关肾损害患者换用恩替卡韦的临床疗效研究\*

李欣,周晓芳,冯雪,黄英,刘毅,石小枫<sup>△</sup>  
(重庆医科大学附属第二医院感染内科 400010)

**[摘要]** **目的** 观察使用阿德福韦酯(ADV)后出现肾损害患者换用恩替卡韦(ETV)后的肾功能改善情况。**方法** 回顾性分析接受 ADV 治疗慢性乙型肝炎出现肾损害的患者 20 例,分别于换用 ETV 后 0、4、12、24 周,监测肾小球滤过率(GFR)、内生肌酐清除率(Ccr)、血胱抑素 C(Cys C)、血  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、血视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 N 乙酰葡萄糖苷酶(NAG)、尿  $\alpha_1$  微球蛋白( $\alpha_1$ -MG)、HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、甲胎蛋白(AFP)、血磷的变化。**结果** 换药前早期肾损害指标血 Cys C 为(1.23±0.26)mg/L、血  $\beta_2$ -MG 为(3.40±0.69)mg/L 及进展阶段肾损害指标 GFR 为(61.93±16.23)mL/min、Ccr 为(61.30±15.67)mL/min;换用 ETV 24 周后,Cys C(1.13±0.22)mg/L、血  $\beta_2$ -MG(2.77±0.69)mg/L 及 GFR(77.12±18.66)mL/min、Ccr(76.01±18.27)mL/min,均较换药前改善(均  $P<0.05$ ),其中血 Cys C、血  $\beta_2$ -MG 分别在换药 4、12 周开始改善,24 周仍然持续改善;血 RBP、尿 NAG 及  $\alpha_1$ -MG 则无明显改善。GFR 较换药前上升 24.53%,其中 18 例患者较换药前改善,2 例患者 GFR 则下降 1.00% 和 10.46%。Ccr 上升 24.00%,其中有 8 例患者恢复至正常水平,10 例患者较换药前改善,2 例患者则下降 2.13% 和 10.02%。换药 24 周后血磷无明显变化。20 例换用 ETV 继续抗病毒治疗者,24 周仍维持病毒学及生化学应答。**结论** 慢性乙型肝炎服用 ADV 出现肾功能损害患者,换用 ETV 抗病毒治疗,其早期和进展期肾损害指标可获得明显改善。

**[关键词]** 肝炎,乙型,慢性;肾功能;阿德福韦酯;恩替卡韦

**[中图分类号]** R512.6+2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)19-2542-03

**Study on clinical efficacy of switching to entecavir substitution in patients with adefovir dipivoxil related kidney injury\***

LI Xin, ZHOU Xiaofang, FENG Xue, HUANG Ying, LIU Yi, SHI Xiaofeng<sup>△</sup>  
(Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the improvement situation of renal function after switching to use entecavir(ETV) in the patients with renal injury appeared after adefovir dipivoxil (ADV) use. **Methods** Twenty cases of chronic hepatitis B appearing renal injury after receiving ADV therapy were retrospectively analyzed. At 0, 4, 12, 24 weeks after switching to use ETV, the changes of glomerular filtration rate (GFR), endogenous creatinine clearance rate(Ccr), cystatin C(Cys C), blood  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2$ -MG), blood retinol binding protein (RBP), urine N acetyl glucosidase (NAG), urine  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -MG), hepatitis B virus (HBV-DNA), alanine aminotransferase (ALT), alphafetoprotein (AFP) and blood phosphorus were monitored. **Results** Before the drugs switching, the early kidney injury indicator blood Cys C and  $\beta_2$ -MG were (1.23±0.26) mg/L and (3.40±0.69) mg/L respectively, GFR and Ccr as the indicators of advanced stage kidney injury were (61.93±16.23)mL/min and (61.30±15.67) mL/min respectively; at 24 h after ETV switching, Cys C, blood  $\beta_2$ -MG, GFR and Ccr were improved compared with those before drug switching, which were (1.13±0.22)mg/L, (2.77±0.69) mg/L and (77.12±18.66) mL/min and (76.01±18.27) mL/min respectively ( $P<0.05$ ), in which blood Cys C and  $\beta_2$ -MG started to be improved at 4, 12 weeks of drug switching, and continued to be improved at 24 weeks; however, blood RBP, urine NAG and  $\alpha_1$ -MG had no significant improvement. GFR was increased by 24.53% compared with before drug switching, among them 18 cases were improved compared with before drug switching, while GFR in 2 cases were decreased by 1% and 10.46% respectively. Ccr was increased by 24%, in which 8 cases recovered to normal level, 10 cases were improved compared with before drug switching and 2 cases were decreased by 2.13% and 10.02% respectively. There was no significant change of blood phosphorus at 24 weeks after drug switching. In 20 cases of switching to use ETV for continuous

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270503)。 作者简介:李欣(1990—),在读硕士,主要从事病毒性肝炎、肝硬化方面的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: sx17776@163.com。

antiviral therapy, virological and biochemical responses were maintained in 24 weeks. **Conclusion** The patients with chronic hepatitis B appearing renal injury after taking ADV switch to use ETV for antiviral therapy, the renal injury indicators of early stage and advanced stage can obtain obvious improvement.

**[Key words]** hepatitis B, chronic; kidney injury; adefovir dipivoxil; entecavir

我国慢性乙型肝炎患者约 2 000 多万, 每年死于乙型肝炎病毒感染相关疾病约 50 余万人<sup>[1-2]</sup>。乙型肝炎病毒得不到有效控制, 进展为肝硬化、肝癌时, 生存率明显降低, 因此应积极治疗慢性乙型肝炎以延缓病情进展。核苷(酸)类似物在临床上应用广泛, 是因为其具有使用方便、病毒抑制作用快等优点<sup>[3]</sup>。目前, 用于临床的核苷(酸)类似物有: 拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)、替比夫定(telbivudine, LdT)、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替诺福韦(tenofovir, TDF)。ADV 虽不作为一线用药, 但鉴于我国国情, 在基层尤其是针对低病毒载量或 LAM 等耐药患者仍有一定的应用, ADV 主要通过肾脏代谢<sup>[4]</sup>, 其相关肾损害越来越受到关注。研究发现, 通过监测尿  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)、视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)等早期肾损害指标, 对早期肾损害患者换用 ETV 继续治疗, 肾功能可得到改善<sup>[5]</sup>。但因患者依从性等问题, 仍有较多患者未能及时检测这些早期指标, 肾功能损害已处于进展阶段。

本文监测长期服用 ADV, 出现早期及进展期肾功能损害指标异常的 20 例患者, 换用 ETV 后, 动态观察 0、4、12、24 周肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr)、胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、 $\beta_2$ -MG、RBP、尿  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖苷酶(N-acetyl glucosaminidase, NAG)、尿  $\alpha_1$  微球蛋白( $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -MG)、血磷、甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)的改善情况, 同时观察病毒学、生化学应答变化。另外, TDF 与 ADV 同样都是通过肾脏代谢, 均可出现部分患者的肾功能损害, 因此通过 ADV 的研究, 对 TDF 也有一定的启示作用。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 就诊于重庆医科大学附属第二医院感染科门诊, 长期使用 ADV 单药抗病毒治疗的慢性乙型肝炎或代偿期肝硬化, 本次检查出现肾功能损害患者均签署知情同意书。排除标准: (1) 合并其他肝炎病毒(如 HAV、HCV、HEV)感染者; (2) 有自身免

疫性肝炎、高血压、糖尿病等疾病者; (3) 服用有潜在肾脏损害药物者; (4) 合并肾脏疾病、风湿免疫性疾病等; (5) 酗酒、药隐者。

**1.2 实验室检查**

**1.2.1 观察方法** 服用 ADV 抗病毒病程中出现肾损害的 20 例患者, 知情同意后换用 ETV 继续抗病毒治疗, 分别于 0、4、12、24 周检测相关指标。

**1.2.2 观察指标** 包括 GFR、Ccr、血 Cys C、血  $\beta_2$ -MG、血 RBP、尿 NAG、尿  $\alpha_1$ -MG、血磷、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、HBV DNA、AFP。以上指标检测均由重庆医科大学附属第二医院中心实验室完成。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组数据均服从正态分析, 用配对样本 *t* 检验比较前后数据, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 患者的基线特征** 20 例患者平均年龄为(56.10±9.86)岁, 男: 女为 17: 3, ADV 平均治疗时间为(67.40±29.73)个月。16 例患者的 HBV DNA 低于检测线以下, 4 例患者 HBV DNA 高于检测线之上( $\geq 200$  U/mL), 阳性率 20%; 4 例为肝硬化代偿期, 基线 NAG(48.64±24.47) U/L,  $\alpha_1$ -MG(70.17±44.44) mg/L,  $\beta_2$ -MG(3.40±0.69) mg/L, Ccr(61.30±15.67) mL/min, GFR(61.93±16.23) mL/min, Cys C(1.23±0.26) mg/L, RBP(37.72±13.22) mg/L, 磷(0.86±0.22) mmol/L, ALT(34.45±20.88) U/L, AFP(3.30±1.30)  $\mu$ g/L。

**2.2 GFR 和 Ccr 的变化** 动态观察换药 4、12、24 周 GFR 及 Ccr 的变化情况, GFR 较基线分别上升 12.76%、17.25%、24.53%, 其中 18 例患者改善, 2 例患者出现下降, 幅度为 1.00%、10.46%。Ccr 较基线分别上升 17.98%、18.14%、24.00%, 其中有 8 例患者恢复至正常水平, 10 例患者改善, 2 例患者下降, 幅度分别为 2.13%、10.02%。GFR 和 Ccr 分别在换药 12、24 周和 4、12、24 周与基线比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 各时间段换用 ETV 后的肾功能改善情况( $\bar{x} \pm s$ )

时间	NAG (U/L)	$\alpha_1$ -MG (mg/L)	$\beta_2$ -MG (mg/L)	Ccr (mL/min)	GFR (mL/min)	Cys C (mg/L)	RBP (mg/L)	磷 (mmol/L)
0 周	48.64±24.47	70.17±44.44	3.40±0.69	61.30±15.67	61.93±16.23	1.23±0.26	37.72±13.22	0.86±0.22
4 周	38.78±17.57	39.61±27.02	3.90±2.96	72.32±21.56 <sup>a</sup>	69.83±18.36 <sup>b</sup>	1.05±0.29 <sup>a</sup>	38.39±10.30	0.95±0.10
12 周	34.01±16.67	28.87±18.84 <sup>b</sup>	3.07±0.68 <sup>a</sup>	72.42±16.49 <sup>a</sup>	72.61±16.43 <sup>a</sup>	1.12±0.28 <sup>b</sup>	62.35±121.86	0.92±0.14
24 周	30.68±20.46	32.52±25.38 <sup>a</sup>	2.77±0.69 <sup>a</sup>	76.01±18.27 <sup>a</sup>	77.12±18.66 <sup>a</sup>	1.13±0.22 <sup>a</sup>	31.38±8.08	0.95±0.17

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 0 周相比

**2.3 血 Cys C、血  $\beta$ 2-MG、血 RBP、血磷、尿 NAG、尿  $\alpha$ 1-MG 的变化** 血 Cys C 在换药 4 周开始改善,24 周持续改善,与基线比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血  $\beta$ 2-MG 于换药 12 周开始改善,24 周持续改善,与基线比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。换药后 4、12、24 周,血 RBP、血磷、尿 NAG、尿  $\alpha$ 1-MG 与基线比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.4 HBV DNA、ALT 和 AFP** 换药后患者仍然保持良好的病毒学应答。ALT 在换药换药后 4、12、24 周分别为(29.70  $\pm$  13.13)、(101.2  $\pm$  313.05)、(31.85  $\pm$  16.23)U/L,AFP 为(3.14  $\pm$  1.48)、(3.88  $\pm$  3.33)、(3.70  $\pm$  2.34) $\mu$ g/L,与基线比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

口服核苷(酸)类似物是治疗慢性乙型肝炎的主要方法,目前 ADV 仍广泛用于临床,因此其导致的肾功能损害需引起重视。ADV 导致肾损害的机制可能为 ADV 与肾小管阴离子转运蛋白-1 结合后对肾小管线粒体造成损害<sup>[6]</sup>,进而影响肾脏功能<sup>[7]</sup>,且首先累及肾小管重吸收功能。

已有研究报道,血 Cys C、 $\beta$ 2-MG、RBP 及尿 NAG 酶、 $\alpha$ 1-MG 可作为早期肾损害的敏感指标<sup>[8-11]</sup>。Cys C 是小分子半胱氨酸蛋白酶,只能通过肾脏清除,且清除过程中不受机体状态影响,可以用来表示肾脏滤过功能,成为判断肾功能损害程度的敏感指标<sup>[12-13]</sup>。当肾脏功能受损时不能通过肾脏滤过,血液中 Cys C 浓度升高。 $\beta$ 2-MG、RBP 均为可通过肾小球滤过的低分子量蛋白,肾小球滤过功能障碍时,两者均在血液中滞留。NAG 是一种溶酶体酶,主要存在于肾小管上皮,当 ADV 等药物聚集于肾小管上皮,对肾小管细胞造成破坏,导致 NAG 酶大量释放入尿液中。 $\alpha$ 1-MG 是一种可经过肾小球滤过的小分子量糖蛋白,其绝大多数被肾小管重吸收,长期使用 ADV 造成肾小管损伤时, $\alpha$ 1-MG 尿中排出量也随之增加。

本研究除了观察血 Cys C、 $\beta$ 2-MG、RBP 及尿 NAG、 $\alpha$ 1-MG 等早期肾损害指标外,还进一步检测了 GFR、Ccr 等进展阶段肾功能损害指标。结果显示,20 例使用 ADV 出现肾功能损害的患者换用 ETV 继续抗病毒治疗 24 周,早期肾损害指标 Cys C、 $\beta$ 2-MG 分别在换药后 4、12 周开始改善,24 周持续改善;而血 RBP 及尿 NAG、 $\alpha$ 1-MG 较换药前无明显改善,与已有的报道有一定的差异<sup>[5]</sup>。这可能与随访时间较短、病例数量过少有关。GFR 较基线分别上升 12.76%、17.25%、24.53%,其中 18 例患者改善,2 例患者出现下降,Ccr 较基线分别上升 17.98%、18.14%、24.00%,其中有 8 例患者恢复至正常水平,10 例患者改善,2 例患者下降。

本研究为回顾性分析,存在样本量少、观察时间短,如延长观察时间,肾功能可能得到进一步改善。肾脏功能受年龄、糖尿病、高血压等基础疾病的影响,

并且医患双方认知程度存在差异,加之依从性、费用等因素,本文分析的 20 例患者在服用 ADV 前,未进行肾脏功能及相关疾病的检查,因此不排除相关因素对肾脏功能的影响。但本文所观察的患者在换用 ETV 继续抗病毒治疗后 24 周,肾功能得到一定程度改善,提示这些病例的肾功能损害可能与 ADV 相关。

本研究结果提示,在 ADV 抗病毒治疗过程中,应随访血 RBP、Cys C、 $\beta$ 2-MG 及尿  $\beta$ 2-MG、NAG、 $\alpha$ 1-MG 等早期肾功能损伤指标,以防止肾功能进一步恶化。对于 GFR、Ccr 等进展阶段肾损害指标出现异常时,换用 ETV 继续抗病毒治疗肾功能仍可得到改善,并且换药后对病毒学应答无影响。TDF 因为抗病毒作用强、耐药率低,已被推荐为抗乙型肝炎病毒的一线药物<sup>[14]</sup>,而其与 ADV 均由肾脏代谢<sup>[15]</sup>,两者对肾脏损害的机制有相似性。本研究结果对于在 TDF 应用中出现的肾脏损害的处理有一定的参考价值。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华肝病杂志,2015,23(12):888-905.
- [2] HUANG Z B,ZHAO S S,HUANG Y, et al. Comparison of the efficacy of Lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Ther,2013,35(12):1997-2006.
- [3] 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.
- [4] LAW S T,LI K K,HO Y Y. Nephrotoxicity,including acquired Fanconi's syndrome,caused by adefovir dipivoxil-is there a safe dose? [J]. J Clin Pharm Ther,2012,37(2):128-131.
- [5] JIA H Y,DING F,CHEN J Y, et al. Early kidney injury during long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol,2015,21(12):3657-3662.
- [6] HO E S,LIN D C,MENDEL D B, et al. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1 [J]. J Am Soc Nephrol,2000,11(3):383-393.
- [7] 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.
- [8] 茅肖娜,高国生,沈洁琼,等.尿蛋白和尿酶联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2017,27(18):2636-2638.
- [9] CHEN H,LI H. Clinical implication of cystatin C and  $\beta$ 2-microglobulin in early detection of diabetic nephropathy [J]. Clin Lab,2017,63(2):241-247.
- [10] 刘诗静,翟勇平,于亚平,等.低分子尿蛋白在评估多发性骨髓瘤早期肾损害中的作用[J].中国实验血液学杂志,2013,21(2):410-414.

本研究有 1 株皮疽诺卡菌,仅对利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑和阿米卡星敏感,这种诺卡菌被认为具有高致病性<sup>[15]</sup>和高度耐药性<sup>[16]</sup>,虽然比例不大,但是及时的鉴别诊断和正确的治疗方案是治愈的关键。

综上所述,北京大学第一医院分离的诺卡菌以盖尔森基兴诺卡菌和脓肿诺卡菌为主,肺部感染是主要感染方式,其次是皮肤软组织感染。最敏感的药物为复方磺胺甲噁唑、阿米卡星和利奈唑胺。这些特性基本和文献<sup>[1]</sup>报道内容相符。诺卡菌感染随着免疫抑制状态和高龄患者的增多有上升的趋势,需要医务工作者提高对这种病症的诊断鉴别能力。

## 参考文献

- [1] BROWN-ELLIOTT B, BROWN J M, CONVILLE P S, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(2): 259-282.
- [2] RAFIEI N, PERI A M, RIGHI E, et al. Central nervous system nocardiosis in Queensland: A report of 20 cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(46): e5255.
- [3] SAUBOLLE M A, SUSSLAND D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(10): 4497-4501.
- [4] CARRASCO G, VALDEZATE S, GARRIDO N, et al. Identification, typing, and phylogenetic relationships of the main clinical nocardia species in Spain according to their *gyrB* and *rpoB* genes[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11): 3602-3608.
- [5] LARRUSKAIN J, IDIGORAS P, MARIMÓN JM, et al. Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2995-2998.
- [6] WEI M, WANG P, QU J, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of clinical *Nocardia* species in a tertiary hospital in China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11(11): 183-187.

- [7] WAUTERS G, AVESANI V, CHARLIER J, et al. Distribution of nocardia species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(6): 2624-2628.
- [8] TAKIGUCHI Y, ISHIZAKI S, KOBAYASHI T, et al. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 30 cases[J]. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1485-1490.
- [9] SHARIFF M, GUNASEKARAN J. Pulmonary nocardiosis: review of cases and an update[J]. *Can Respir J*, 2016: 7494202.
- [10] ZHU N, ZHU Y, WANG Y I, et al. Pulmonary and cutaneous infection caused by *Nocardia farcinica* in a patient with nephrotic syndrome: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(24): e7211.
- [11] RAHDAR H A, AZADI D, SHOJAEI H, et al. Molecular analysis and species diversity of *Nocardia* in the hospital environment in a developing country, a potential health hazard[J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(3): 334-341.
- [12] YASSIN A F, RAINEY F A, MENDROCK U, et al. *Nocardia abscessus* sp. nov.[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2000, 50(Pt 4): 1487-1493.
- [13] YILDIZ O, DOGANAY M. Actinomycoses and nocardia pulmonary infections[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(3): 228-234.
- [14] MARTÍNEZ R, REYES S, MENÉNDEZ R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2008, 14(3): 219-227.
- [15] TORRES O H, DOMINGO P, PERICAS R, et al. Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(3): 205-212.
- [16] KUMAR V A, AUGUSTINE D, PANIKAR D, et al. *Nocardia farcinica* brain abscess: epidemiology, pathophysiology, and literature review[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014, 15(5): 640-646.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-12-11)

(上接第 2544 页)

- [11] 刘晓峰,熊鹰,徐莹. 尿视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白、尿 NAG 酶联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(10): 1474-1475.
- [12] KOKSAL A R, ALKIM H, BOGA S, et al. Value of Cystatin C-Based e-GFR Measurements to Predict Long-Term Tenofovir Nephrotoxicity in Patients With Hepatitis B[J/OL]. (2016-10-04)[2018-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Value+of+Cystatin+C-Based+e-GFR+Measurements+to+Predict+Long-Term+Tenofovir+Nephrotoxicity+in+Patients+With+Hepatitis+B>.

- [13] ZEBA S, RITU K, ANUPAMA K, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin c as early markers of diabetic nephropathy[J]. *Ann Afr Med*, 2017, 16(3): 101-106.
- [14] Tacke F, Kroy D C. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(18): 334.
- [15] Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update[J]. *AIDS Res Treat*, 2011: 354908.

(收稿日期:2017-11-18 修回日期:2018-02-21)