

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.031

索磷布韦方案治疗丙型肝炎致肾损伤文献分析

宋兆芮,王相峰,宋燕青,李艳娇

(吉林大学第一医院药学部,吉林 长春 130021)

摘要:目的 为临床安全使用索磷布韦提供参考。方法 检索 PubMed, Ovid, Web of Science, Embase, Springer-link, Wiley Online Library, 以及中国知网、万方数据库、维普数据库关于索磷布韦方案致肾损伤的病例报告类文献,检索时限为各数据库自建库起至2021年5月,提取患者的一般资料及肾损伤相关临床资料进行描述性统计分析。结果 共纳入文献13篇(均发表于2016年1月至2020年7月),涉及丙型肝炎患者17例,分布于多个种族/裔。男9例,女8例;年龄47~78岁,平均60岁;初治11例,经治6例;提及合并症16例,提及联合用药13例;患者服药后出现急性肾损伤8例,肾小球肾炎4例,肾损伤加重3例,肾功能不全1例;肾损伤发生于服药2d至48周;主要临床表现包括乏力、水肿、食欲减退等,实验室检查结果主要包括肌酐、肝酶水平升高及蛋白尿、血尿、白细胞尿等;关联性评价,肾损伤与索磷布韦方案“很可能相关”10例,“可能相关”7例;除已结束疗程的6例患者外均给予停药处理;接受类固醇治疗7例,透析治疗5例,且17例患者中有16例后续未继续使用索磷布韦;治疗后,患者肾功能恢复2例,好转8例,未好转2例,死亡4例,预后不详1例。结论 索磷布韦相关肾损伤的发生有一定特点,停药及治疗后肾功能多可恢复或好转,但也存在致死风险。临床用药中应注意监测患者的肌酐、尿常规等指标水平及其临床表现,一旦发现肾损伤,应及时处理。

关键词:索磷布韦;丙型肝炎;药源性肾损伤;药品不良反应;文献分析

中图分类号:R969.3;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0120-06

Renal Injury Induced by Sofosbuvir - Based Treatment Plans in the Treatment of Hepatitis C: A Literature Analysis

SONG Zhaorui, WANG Xiangfeng, SONG Yanqing, LI Yanjiao

(Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China 130021)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of sofosbuvir (SOF) in the clinic. **Methods** PubMed, Ovid, Web of Science, Embase, Springer-link, Wiley Online Library, CNKI, WanFang and VIP database were searched from the inception of each database to May 31, 2021 to collect the case reports of renal injury induced by SOF-based treatment plans (hereinafter referred to as SOF plans). The patients' general data and clinical data related to renal injury were extracted for descriptive statistical analysis. **Results** Thirteen studies were included (all published from January 2016 to July 2020), involving seventeen patients with hepatitis C, distributed in multiple races/ethnic groups. There were nine males and eight females. The age ranged from 47 to 78 years with an average of 60 years. Eleven cases were initially treated and six cases were re-treated. Sixteen patients mentioned comorbidities and thirteen patients had combined medications. After taking the medicine, eight patients had acute renal injury, four patients had glomerulonephritis, three patients had renal injury and one patient had renal insufficiency. Renal injury occurred within 2 d to 48 weeks of medication. The main clinical manifestations included fatigue, edema, loss of appetite, etc. The laboratory test results mainly included increased creatinine, increased liver enzymes, proteinuria, hematuria, leukocyte urine, etc. The association evaluation showed that the renal injury was more probably related to the SOF plans in ten cases and probably related to the SOF plans in seven cases. Except for six patients who had completed the course of treatment, all the other patients were treated with drug withdrawal. Seven patients received steroid treatment and five patients received dialysis treatment, and sixteen of the seventeen patients did not continue to use SOF. After treatment, the patients' renal function recovered in two cases, improved in eight cases, not improved in two cases, died in four cases, and the prognosis was unknown in one case. **Conclusion** SOF-related renal injury has certain characteristics. The renal function can be recovered or improved after drug withdrawal and treatment, but there is also a risk of death. During the clinical medication, we should pay attention to monitoring the patients' creatinine, urine routine and their clinical manifestations. Once the renal injury is found, it should be treated in time.

Key words: sofosbuvir; hepatitis C; drug-induced renal injury; adverse drug reactions; literature analysis

丙型肝炎病毒(HCV)的感染具有隐匿性,其可导致肝炎、肝硬化,甚至发展为肝癌。据世界卫生组织统计,全球约有7 100万患者在感染HCV后因不能清除病毒而发生慢性感染^[1]。目前,慢性HCV感染的抗病

毒治疗已进入直接抗病毒(DAA)的泛基因时代。索磷布韦(SOF)是首个NS5B聚合酶抑制剂,2013年获美国食品和药物管理局批准上市,2017年在中国上市。目前SOF已成为临床治疗丙型肝炎各种方案中的主要药物,

第一作者:宋兆芮,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)songzhaorui@jlu.edu.cn。

[△]通信作者:李艳娇,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yanjiao0525@163.com。

且其可不与常规抗丙型肝炎药物干扰素联用,当与其他DAA类药联用时,基于SOF的治疗方案对所有HCV基因型均有效,且在大多数患者中具有很高的持续病毒学应答发生率^[2-3]。由于HCV本身可能导致慢性肾病(CKD),与药物相关的肾毒性也可能伤及肾脏。而SOF主要通过肾脏排泄,肾功能不全患者尤其可能存在药物蓄积风险。为此,本研究中通过检索相关文献回顾性分析了SOF相关肾损伤的临床特点,以期为临床安全合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“Sofosbuvir”“kidney function”“kidney injury”“kidney damage”“renal failure”“renal injury”“nephrotoxicity”等为英文检索词,以“索磷布韦”“索非布韦”“肾损伤”“肾损害”“肾毒性”“肾衰竭”“肾炎”等为中文检索词,检索PubMed, Ovid, Web of Science, Embase, Springer-link, Wiley Online Library, 以及中国知网、万方数据库和维普数据库,检索时限为各数据库自建库起至2021年5月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:临床病例报道;肾损伤诊断明确且被作者判定为与SOF相关;SOF使用情况、肾损伤临床表现、实验室检查和处置转归等临床资料相对完整。

排除标准:无法明确肾损伤与SOF的相关性;综述、论著及含重复发表病例的文献;会议论文、毕业论文等非公开发表的文献;临床资料不完整。

1.3 文献筛选与信息提取

2名研究者独立进行文献初筛,再共同讨论决定最终纳入文献,若出现分歧,则由第3名研究者判断。采用自行设计的数据提取表提取患者的种族、性别、年龄、HCV基因型、既往治疗史、治疗方案、合并症与用药、肾损伤潜伏期、基线肾功能、药品不良反应、临床表现、肌酐(CRE)值、治疗及转归等信息。

1.4 统计学处理

采用描述性统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位变量) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示;计数资料以频数(%)表示。

2 结果

2.1 文献纳入情况

共纳入SOF相关肾损伤病例报道13篇^[4-16],涉及患者17例,文献发表时间为2016年1月至2020年7月。

2.2 患者一般情况

共纳入17例患者,种族以亚裔(6例)为主,其次为非裔(3例);国别以美国(11例)居多、其次为中国(4例);男9例,女8例;47~78岁,除1例患者年龄仅描述为中年外,其余患者平均年龄60岁;均确诊感染HCV, HCV基因型主要为1型(11例)和3型(3例),基因型不详3例;16例提及合并症,超过1例的合并症包括肝硬化12例,高血压11例,肾病10例,糖尿病4例,肝移植、肝细胞癌各2例,详见表1和表2(表1中PEG-IFN为聚乙二醇干扰素, IFN为干扰素, ADV为阿德福韦酯, LDV为雷迪帕韦, RBV为利巴韦林, SMV为西咪匹韦, DCV为达卡他韦; CKD为慢性肾病, AKI为急性肾损伤, AIN为急性间质性肾炎, eGFR为预估肾小球滤过率; - 为未提及, 表3同)。

2.3 用药方案及疗程

患者均给予常规剂量的DAA + RBV治疗。初治11例, 经治6例;治疗方案, LDV / SOF 6例, SOF / RBV 4例, SOF / DCV 3例, SOF / SMV 2例, SOF / DCV / RBV 1例, SOF 1例;疗程, 24周5例, 12周2例, 8周1例, 不详9例;联合用药, 13例提及, 联用药物1~12种(中位数为6种);药物类别主要包括降压药(含利尿剂)、降糖药、免疫抑制剂、调脂药、抗痛风药等。详见表1和表2。

2.4 肾损伤发生、处理及转归

服药前后肾功能情况及肾损伤潜伏期:服药前, 肾功能正常7例, 既往存在肾病10例(肾移植2例);9例患

表1 17例基于SOF治疗方案致肾损伤患者的一般情况

Tab. 1 General data of 17 patients with renal injury induced by SOF - based treatment plans

序号	国家	种族/裔	性别/ 年龄(岁)	HCV基 因型	既往治 疗史	治疗方案 (疗程,周)	序号	国家	种族/裔	性别/ 年龄(岁)	HCV基 因型	既往治 疗史	治疗方案 (疗程,周)
1 ^[4]	美国	非裔	女/64	-	初治	LDV / SOF	10 ^[11]	美国	西班牙裔	男/60	-	初治	LDV / SOF
2 ^[5]	美国	-	男/中年	1a	初治	SOF / RBV	11 ^[12]	中国	亚裔	女/62	1b	初治	SOF / DCV
3 ^[6]	美国	亚裔	女/51	3a	PEG-IFN / RBV	SOF / RBV(24)	12 ^[13]	中国	亚裔	男/47	1b	初治	SOF
4 ^[6]	美国	白人	女/56	1b	PEG-IFN / RBV	SOF / RBV(24)	13 ^[13]	中国	亚裔	男/59	1b	PEG-IFN / RBV	SOF / DCV / RBV
5 ^[6]	美国	西班牙裔	女/48	1	IFN α	SOF / SMV(12)	14 ^[13]	中国	亚裔	女/78	-	IFN / RBV / ADV	SOF / DCV(12)
6 ^[7]	美国	非裔	男/62	1b	初治	SOF / SMV	15 ^[14]	美国	高加索人	男/67	1a	初治	LDV / SOF(24)
7 ^[8]	美国	亚裔	女/54	1	初治	LDV / SOF	16 ^[15]	巴基斯坦		男/58	3a	PEG-IFN / RBV	SOF / RBV(24)
8 ^[9]	澳大利亚	白人	男/66	3	初治	SOF / DCV(24)	17 ^[16]	美国		女/58	1a	初治	LDV / SOF(8)
9 ^[10]	美国	非裔	男/65	1b	初治	LDV / SOF							

表2 17例基于SOF治疗方案致肾损伤患者的合并症及合并用药

Tab. 2 Complications and combined medication of 17 patients with renal injury induced by SOF - based treatment plans

序号	合并症	合并用药
1 ^[4]	高血压、糖尿病	胍屈嗪、胰岛素、呋塞米、赖诺普利、辛伐他汀、硫酸亚铁、骨化三醇
2 ^[5]	高血压	环孢素、霉酚酸酯
3 ^[6]	肝硬化代偿期	呋塞米、螺内酯
4 ^[6]	肝移植后肝硬化代偿期、肝细胞癌	别嘌醇、甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑、布美他尼、秋水仙碱、环孢素、促红细胞生成素、拉贝洛尔、氧化镁、美托拉宗、奥美拉唑、氯化钾、利福昔明
5 ^[6]	肝硬化代偿期、特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮	阿司匹林、可乐定、叶酸、呋塞米、羟氯喹、螺内酯、缬沙坦
6 ^[7]	肝硬化代偿期、肝细胞癌、高血压、前列腺增生、抑郁、银屑病	别嘌醇、安非他酮、地尔硫革、吗啡、番泻苷、特拉唑嗪
7 ^[8]	肝硬化、血小板减少症	-
8 ^[9]	肝硬化代偿期、房颤、高血压、痛风	别嘌醇、培哚普利、阿替洛尔
9 ^[10]	肝硬化代偿期、高血压、心肌病、充血性心力衰竭、肺动脉高压	呋塞米、螺内酯、阿司匹林、卡维地洛、赖诺普利、维生素D ₃ 、复合维生素、曲安奈德乳膏
10 ^[11]	肝移植后肝硬化、2型糖尿病、高血压	阿司匹林、阿托伐他汀、甘精胰岛素、氯沙坦、赖诺普利、奥昔布宁、普萘洛尔、文拉法辛、坦索罗辛、他克莫司
11 ^[12]	肝硬化失代偿期、高血压	硝苯地平
12 ^[13]	肝硬化失代偿期、高血压	-
13 ^[13]	肝硬化失代偿期、高血压	-
14 ^[13]	肝硬化失代偿期、高血压、糖尿病、乙肝	ADV
15 ^[14]	椎体压缩性骨折、皮肤鳞状细胞癌	环孢素
16 ^[15]	-	-
17 ^[16]	高血压、糖尿病、胃旁路手术	阿司匹林、可乐定、氯氯地平、胰岛素、单硝酸异山梨酯、美沙酮、普瑞巴林

者提及基线 eGFR, 均在 90 mL / (min · 1. 73 m²) 以下, 其中 4 例 eGFR ≤ 45 mL / (min · 1. 73 m²), 更有 1 例 eGFR < 30 mL / (min · 1. 73 m²)。服药后, 患者均出现肾损伤, 其中以 AKI (8 例, 4 例经肾活检证实)、肾小球肾炎 (4 例, 均经肾活检证实) 为主。肾损伤发生于服药后 2 d 至 48 周, 中位时间为 84 (28, 154) d。详见表 3。

症状体征及实验室检查结果: 16 份病历报告描述了患者的临床症状及体征, 包括水肿 5 例, 乏力、食欲减退各 4 例; 实验室检查结果, 肌酐水平升高 16 例 (平均增幅 3. 62 mg / dL, 最大增幅 10. 06 mg / dL), 蛋白尿 8 例, 血尿、肝酶水平升高各 3 例, 白细胞尿 1 例等。详见表 3 和表 4。

关联性: 依照《药品不良反应报告和监测工作手册》^[17] 对纳入分析病例进行肾损伤与 SOF 方案的关联性评价, 结果“很可能相关”10 例, “可能相关”7 例。

临床处理及转归: 发生肾损伤时, 6 例疗程已结束, 其余患者中立即停药 7 例, 几周后停药 4 例; 给予类固醇治疗 7 例, 透析治疗 5 例; 治疗后肾功能恢复 2 例, 好转 8 例, 未好转, 依赖透析治疗 2 例, 死亡 4 例, 预后不详 1 例。1 例 (序号 4) 患者接受类固醇及霉酚酸酯治疗后肾功能好转, 后因 HCV 复发, 使用 LDV / SOF / RBV 复治, 8 周后因关节痛复发而再次停药, 使用类固醇和霉酚酸酯后肾功能好转; 其余患者未再使用含 SOF 的治疗方

案。详见表 5。

3 讨论

用药是常见的肾损伤原因, 也是 CKD 急性加重的常见诱因, 且在老年患者及联合应用肾毒性药物时更常见^[18]。研究表明, 不同性别、年龄、种族 / 裔人群均对 HCV 易感^[19]。本研究中纳入患者的性别、种族无明显差异, 平均年龄 60 岁。16 例患者提及多种合并症。BLATT 等^[20] 的研究表明, 患有糖尿病、慢性肾病、心脏或肝功能衰竭及发生非肾脏实体器官移植等后易发生药源性肾损伤, 且多为 AKI。因此, 对于存在上述高危因素的患者, 在使用 SOF 为基础的 DAAs 治疗 HCV 感染时, 应密切关注其肾功能变化。

78% 的 SOF 非活性代谢物 GS - 331007 经肾脏排出, CKD 患者存在排泄障碍, 导致 GS - 331007 的暴露时间延长, 同时可能延迟了肾功能的恢复, 从而导致肾损伤。因此多数指南不推荐基于 SOF 的治疗方案用于严重肾功能不全 [eGFR < 30 mL / (min · 1. 73 m²)] 患者。SAXENA 等^[21] 的研究也指出, 在多变量回归分析中, 基线 eGFR ≤ 45 mL / (min · 1. 73 m²) 是 SOF 致患者肾功能恶化的重要独立预测因素。本研究中, eGFR ≤ 45 mL / (min · 1. 73 m²) 患者治疗后 3 例肾功能好转 (1 例预后不详)。故对于基线 eGFR 较低的患者, 应尽量选择不含 SOF 的治疗方案, 若无其他可选方案, 应对含 SOF 的治疗方案可能造成的肾损伤进行密切监测和防治, 同时需根据肌酐清

表3 17例基于SOF治疗方案致肾损伤患者的药品不良反应关联性及相关临床表现

Tab. 3 Relevance and related clinical manifestations of ADRs of 17 patients with renal injury induced by SOF – based treatment plans				
序号	潜伏期	使用前肾功能	药品不良反应(肾活检)	相关临床表现及检查
1 ^[4]	8周	CKD	AKI(AIN、慢性糖尿病肾病)	下肢水肿
2 ^[5]	12周	肾移植	抗中性粒细胞胞浆抗体新月体同种异体肾小球肾炎(新月体肾小球肾炎)	贫血、蛋白尿
3 ^[6]	36周	正常	狼疮样免疫复合物介导的肾小球肾炎(急性免疫复合物肾小球肾炎伴狼疮样免疫复合物沉积)	皮疹、肝酶升高、蛋白尿、血尿
4 ^[6]	26周	CKD 3期	狼疮样免疫复合物介导的肾小球肾炎(活动性免疫复合物肾小球肾炎伴狼疮样免疫复合物沉积、中度肾小球和肾小管间质瘢痕形成)	关节痛、血尿、白细胞尿
5 ^[6]	4周	正常	狼疮样免疫复合物介导的肾小球肾炎(严重的活动性和慢性免疫复合物介导的肾小球肾炎、类似于弥漫性增生性狼疮肾炎)	皮疹、背痛、疲劳、蛋白尿、血尿
6 ^[7]	2 d	CKD	药物性肝炎, AKI	呃逆、恶心、呕吐、腹痛、肝酶升高
7 ^[8]	5周	正常	AKI	–
8 ^[9]	22周	正常	AKI(AIN)	全身关节疼痛、厌食、疲劳、面部出现弥漫性黄斑丘疹
9 ^[10]	4周	CKD	AKI、肝损伤	乏力、疲倦、肝酶升高
10 ^[11]	16周	CKD 3b期	AKI(晚期糖尿病肾病和间质纤维化伴肾小管萎缩)	蛋白尿
11 ^[12]	18周	正常	AKI 3期	双下肢及颜面部水肿、蛋白尿
12 ^[13]	10 d	肾衰竭失代偿期	肾损伤加重	神志不清、呼之不应、蛋白尿
13 ^[13]	2周	肾衰竭失代偿期	肾损伤加重	腹胀、乏力、纳差、食量减少、蛋白尿
14 ^[13]	12周	肾衰竭失代偿期	肾损伤加重	乏力、食欲不振
15 ^[14]	28周	肾移植	复发性膜性肾病和急性细胞排斥(复发性膜性肾病)	脚踝水肿、肾移植后新发蛋白尿
16 ^[15]	48周	正常	肝细胞癌、肾功能不全	恶心、呕吐、水肿、上腹痛、昏睡、肝酶升高
17 ^[16]	7周	正常	重度AKI(轻度慢性糖尿病肾病合并轻度间质性肾炎伴急性肾小管损伤)	进食减少、乏力、双下肢水肿、蛋白尿

表4 17例基于SOF治疗方案致肾损伤患者的实验室检查结果

Tab.4 Laboratory test results of 17 patients with renal injury induced by SOF – based treatment plans					
序号	CRE基线值(mg/dL) / eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	CRE最高值 (mg/dL)	序号	CRE基线值(mg/dL) / eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	CRE最高值 (mg/dL)
1 ^[4]	1.5	2.24	10 ^[11]	1.89/38	3.02
2 ^[5]	1.6	6.4	11 ^[12]	0.73~0.93/83~86	2.26
3 ^[6]	0.72/ >60	1.65	12 ^[13]	1.7/53.4	4.52
4 ^[6]	1.4~1.7/31~38	2.6	13 ^[13]	1.68	3.78
5 ^[6]	0.95/67	2.3	14 ^[13]	3.3/12.7	11.82
6 ^[7]	1.4~1.8/67	10.85	15 ^[14]	1.2	1.1
7 ^[8]	1.1	1.7	16 ^[15]	1.1	6.6
8 ^[9]	0.56~0.71	5.55	17 ^[16]	0.95~1.0	11.06
9 ^[10]	1.79/45	5.1			

除率调整药物剂量或给药间隔。

药物诱导的肾损伤可影响肾血管、肾小球、肾小管和肾间质^[22]。DASHTI – KHAVIDAKI^[23]等的研究显示,接受含抗HCV方案索非布韦治疗时,有1%~15%的患者会发生AKI。DAAs抗HCV疗程则多为8~24周。本研究结果显示,肾损伤虽多发生于服药12周内,但也有部分发生于疗程结束后,提示不仅应对服药早期的患者

加强肾功能监测,也应关注疗程结束后的随访患者是否存在慢性肾损伤。同时,使用含SOF的治疗方案时应注意监测患者的血肌酐及尿常规,尤其当患者出现乏力、水肿及食欲减退等症状时,应及时进行肾功能检查,必要时可进行肾活检,以便尽早发现肾损伤。

肾毒性药物刺激机体形成的免疫复合物常在肾小球内皮细胞聚集,造成肾脏免疫性损害。免疫介导的肾小球肾炎也可能代表一种免疫重建综合征,而慢性HCV对宿主IFN具有抑制作用,由此推测,在原本易患病的患者中去除病毒抗原,可能会引起对内源性IFN作用的敏感性,并导致机体产生自身免疫^[24–25]。由于药物间相互作用相对少见,以SOF为基础的方案被推荐可与硫唑嘌呤、环孢霉素、他克莫司等常用免疫抑制剂联用,但无法完全排除其降低免疫抑制剂水平的可能性。因此,对于肝移植或肾移植患者,抗HCV治疗期间或之后需监测免疫抑制剂的血药浓度,必要时调整免疫抑制剂剂量。

药物性肾损伤的主要治疗方法是停用可疑药物,若肾功能仍未改善,可考虑类固醇治疗^[26]。免疫相关的肾病可给予类固醇治疗或联合免疫抑制剂。药物诱导

表 5 17 例基于 SOF 治疗方案致肾损伤患者的治疗及转归
Tab. 5 Treatment and outcome of 17 patients with renal injury induced by SOF - based treatment plans

序号	治疗	转归
1 ^[4]	8 周停药, 给予类固醇	肾功能恢复正常
2 ^[5]	12 周停药(同时停用环孢素), 给予类固醇	肾功能未好转, 依赖透析
3 ^[6]	疗程已结束, 给予类固醇	肾功能改善, 死于败血症、真菌性肺炎和脓胸
4 ^[6]	疗程已结束, 给予类固醇及霉酚酸酯, 肾功能好转, 后 HCV 复发使用 LDV / SOF / RBV 复治, 8 周关节痛复发, 再次停药并给予类固醇及霉酚酸酯	肾功能好转
5 ^[6]	9 周停药, 给予类固醇	肾功能改善, 死于菌血症、细菌性肺炎
6 ^[7]	2 d 停药(同时停用别嘌醇、安非他酮、赖诺普利、吗啡), 透析治疗 3 d	肾功能好转
7 ^[8]	11 周停药	肾功能好转
8 ^[9]	疗程已结束(停用别嘌醇、培哚普利), 给予类固醇, 短期加用呋塞米	肾功能好转
9 ^[10]	4 周停药, 血液透析	肾功能好转
10 ^[11]	16 周停药	预后不详
11 ^[12]	18 周停药, 给予特利加压素	肾功能恢复正常
12 ^[13]	2 个月余停药	肾功能好转
13 ^[13]	5 个月余停药	肾功能恶化, 死亡
14 ^[13]	疗程已结束, 血液透析	肾功能恶化, 依赖透析
15 ^[14]	疗程已结束, 给予类固醇及利妥昔单抗, 环孢素加量	肾功能好转
16 ^[15]	疗程已结束, 给予索拉非尼及血液透析	肾功能未好转, 死亡
17 ^[16]	7 周停药, 间歇性血液透析	肾功能好转

的 AIN 是一种迟发性 T 细胞介导的超敏反应, 回顾性研究和队列研究表明, 与延迟治疗的 AIN 患者相比, 早期应用皮质类固醇治疗可产生更好的肾脏预后^[27]。结合本研究中发现的肾损伤患者的治疗及预后结果分析可知, 发生肾损伤时, 应及时停药并对症治疗, 免疫相关肾病可短期使用激素或免疫抑制剂, 严重的肾衰竭则应尽早行肾脏替代治疗。对于使用类固醇的患者, 需注意其可能会产生诱发或加重感染的药品不良反应, 应注意对其药品不良反应的观察和防治, 及时调整类固醇用量。

本研究尚存在不足: 患者多合并其他疾病(包括慢性肾病), 且用药复杂, 尚缺乏确凿的证据证明 SOF 方案为患者肾损伤的直接诱因, 仅能通过药品不良反应关联性评价对其进行判定; 研究方法科学性较低, 有部分指标依赖于患者主诉或医师主观意识进行判断, 且由于病例数少而难以进行科学的统计学分析。有待后续研究改进。

综上所述, 基于 SOF 的 HCV 治疗方案引起的肾损

伤呈以下特点: 可发生在用药 2 d 至 48 周(以 12 周内居多); 既往存在慢性肾病或其他多种慢性病史及接受过器官移植的患者更易发生; 临床多表现为肌酐水平升高、蛋白尿、血尿、水肿、乏力及食欲减退; 停药及治疗后肾功能多可恢复或好转, 但也存在致死风险。建议临床定期监测接受含 SOF 方案治疗的 HCV 感染患者, 若出现血清肌酐水平进行性升高或蛋白尿、血尿等, 可建议患者进行肾脏活检, 及早明确肾损伤程度, 以便及时采取适当治疗方案。

参考文献

[1] World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet [EB / OL]. (2017 - 07 - 03) [2021 - 09 - 10]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.

[2] SULKOWSKIS M, GARDINER DF, RODRIGUEZ - TORRES M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(3): 211 - 221.

[3] KOWDLEY KV, GORDON SC, REDDY KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(20): 1879 - 1888.

[4] WANCHOO R, THAKKAR J, SCHWARTZ D, et al. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir) - Induced Renal Injury[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(1): 148 - 149.

[5] GADDE S, LEE B, KIDD L, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies crescentic allograft glomerulonephritis after sofosbuvir therapy[J]. World J Nephrol, 2016, 5(6): 547 - 550.

[6] SISE ME, WISOCKY J, ROSALES IA, et al. Lupus - Like Immune Complex - Mediated Glomerulonephritis in Patients with Hepatitis C Virus Infection Treated with Oral, Interferon - Free, Direct - Acting Antiviral Therapy[J]. Kidney International Reports, 2016, 1(3): 135 - 143.

[7] NWACHUKWU J, JOHNSON R, MILLS - ROBERTSON K. Possible Simeprevir / Sofosbuvir - Induced Hepatic Decompensation with Acute Kidney Failure[J]. Fed Pract, 2016, 33(4): 46 - 48.

[8] UPPAL N, LEE TP, HITESH H. Harvoni - Associated Acute Kidney Injury[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(5): A110.

[9] ASHRAF T, MAJONI W. Acute Interstitial Nephritis Associated with Sofosbuvir and Daclatasvir[J]. ACG Case Rep J, 2017, 4:e84.

[10] AHMED M. Harvoni - Induced Deterioration of Renal and Liver Function[J]. Adv Res Gastroentero Hepatol, 2017, 2(3): 60 - 61.

[11] BROWN PR, SADIQ O, UMANATH K, et al. Ledipasvir / Sofosbuvir - induced Acute Renal Failure: 2332[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2017, 112: S1273.

[12] 王文娟, 郑俊福, 丁惠国. 索非布韦与达卡他韦联用致失代偿期丙型肝炎肝硬化患者急性肾损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 228 - 230.

[13] 潘 闻, 王冬梅, 马列清. 丙肝肝硬化合并肾衰竭患者应