肝癌合并HBV感染患者使用富马酸替诺福韦二吡呋酯致肾损伤1例并文献分析Δ

曹　磊[1,2*],汪　丰[1,2],刘继勇[1,2],常莹莹[1,2#](1.复旦大学附属肿瘤医院药剂科,上海　200032;2.复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海　200032)

中图分类号　R969.3;R978.7　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)07-0866-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.17

摘　要　富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)是慢性乙型肝炎的一线治疗用药,随着该药在全球范围内使用的增加,其所致肾损伤的不良事件也引起了业界重视。本文报道了1例61岁既往合并乙型肝炎病毒(HBV)感染的肝癌患者,于2022年3月中旬开始使用TDF,用药2个月后出现肾损伤,其间进行了2个疗程的多纳非尼联合信迪利单抗化疗,同时不规律服用双氯芬酸缓解疼痛。本文使用Naranjo's评估量表评估出与肾损伤可能相关的药物有TDF和信迪利单抗,可疑相关的药物为多纳非尼和双氯芬酸;结合患者的病情变化、药物致肾损伤的发生率、临床表现、发生时间、发生机制、合并用药及高危因素,最终判断为TDF导致的肾损伤。临床应动态监测肝癌合并HBV感染患者使用TDF后的血肌酐变化情况,必要时可调整抗病毒药物的剂量和选择其他对肾功能影响较小的抗病毒药物,以期为肿瘤患者提供个体化用药建议,降低TDF相关肾损伤发生率。

关键词　富马酸替诺福韦二吡呋酯;乙型肝炎病毒;肝癌;肾损伤;药物不良反应;文献分析

Renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate in a patient with liver cancer complicated with HBV infection: a case report and literature analysis

CAO Lei[1,2], WANG Feng[1,2], LIU Jiyong[1,2], CHANG Yingying[1,2] (1. Dept. of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 2. Dept. of Clinical Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT　Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a first-line treatment for chronic hepatitis B. With increasing use worldwide, the adverse events of renal injury caused by this drug have also attracted industry attention. This article reports a 61-year-old patient with liver cancer complicated with hepatitis B virus (HBV) infection. The patient started using TDF in mid-March 2022 and developed kidney injury after 2 months of treatment, during which he received 2 courses of donafenib combined with sintilimab chemotherapy and irregular administration of diclofenac for pain relief. In this paper, Naranjo's assessment scale was used to evaluate the drugs that may be associated with renal injury, including TDF and sintilimab, and the drugs that are suspected to be associated with renal injury are donafenib and diclofenac. The renal injury caused by TDF can be judged according to the changes in the patient's condition, the incidence of drug-induced renal injury, clinical manifestations, occurrence time, occurrence mechanism, drug combination, and high-risk factors. The changes of serum creatinine in patients with liver cancer complicated with HBV infection after TDF should be dynamically monitored in the clinic, and the dose of antiviral drugs should be adjusted if necessary and other antiviral drugs with less impact on renal function can be selected, to provide individualized medication recommendations for tumor patients, reduce the incidence of TDF-related renal injury.

KEYWORDS　tenofovir disoproxil fumarate; hepatitis B virus; liver cancer; renal injury; adverse drug reaction; literature analysis

富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate,TDF)属于核苷酸类抗病毒药物,通过抑制人免疫缺陷病毒1(human immunodeficiency virus-1,HIV-1)、HIV-2的反转录酶及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)聚合酶,阻止病毒的复制[1]。目前,该药被亚太肝病协会、美国肝病协会推荐为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)的一线治疗用药[2]。TDF因具有迅速抑制HBV复制、口服依从性好、耐药率低和安全性高等

Δ**基金项目**　吴阶平医学基金会课题(No.320.6750.2023-10-6)

***第一作者**　药师。研究方向:临床药学。E-mail:649195815@qq.com

\# **通信作者**　主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:yychang_cindy@163.com

特点而被临床广泛使用[3]，被我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》推荐为主要的抗病毒药物之一[4]。虽然TDF在临床使用中具备诸多优点，但由于CHB的病程较长，患者需要长期甚至终身服药，且TDF主要通过肾小球滤过及肾小管分泌进行清除，随着用药时间的延长和用药人群的增多，许多患者在服用TDF后会出现血肌酐升高、肾小球滤过率下降，以及近端小管坏死、急性肾损伤、范科尼综合征等肾损伤[5]。

肿瘤专科医院的临床医生关注较多的是化疗药物导致的肾损伤，而对抗病毒药物相关肾毒性认识尚浅。本研究通过分析临床药师参与的1例肝癌合并HBV感染患者使用TDF治疗后出现肾损伤的病例，探讨TDF致肾损伤的机制、高危因素、合并用药影响及后续CHB治疗方案，以期为肿瘤患者提供个体化抗HBV治疗建议，降低抗HBV治疗相关肾损伤的发生率，保障患者安全用药。

1 病例资料

患者男，61岁，于2023年2月出现食欲下降，3月初出现上腹部疼痛，随后于当地医院查B超发现肝脏占位。患者于3月18日收入安徽医科大学第一附属医院，查上腹部核磁共振提示肝癌，肝门部、腹膜后肿大淋巴结，肝硬化，腹水，遂行多纳非尼联合信迪利单抗治疗1个疗程，具体药物剂量不详。治疗后患者上腹部疼痛明显缓解，为求进一步治疗来我院就诊并于4月3日至4月11日在我院行肝脏病灶及转移淋巴结放疗，肿瘤吸收剂量为32 Gy/8f。4月10日、5月5日患者继续行多纳非尼联合信迪利单抗治疗2个疗程，治疗过程顺利。5月26日患者为行第3个疗程治疗被收治入院，入院后完善各项检查。其生化指标提示血肌酐明显升高，达801 μmol/L，故暂停靶向、免疫等抗肿瘤治疗，并被予以激素、还原型谷胱甘肽等药物以缓解肾损伤。患者于5月27日复查生化指标，血肌酐为908 μmol/L，二氧化碳总量（total CO_2，TCO_2）为16 mmol/L，因急性肾损伤合并代谢性酸中毒于5月29日转入重症医学病房（intensive care unit，ICU）。

患者自发病以来一般状况可，食纳睡眠可，大小便正常，近期体重下降了10 kg。患者既往有高血压病史，长期服用氨氯地平片，血压控制良好；另有乙型肝炎病史20余年，自述患病期间口服中药治疗，2023年3月入院后规律服用TDF治疗乙型肝炎至今。患者体格检查结果为：体温36.8 ℃，心率80次/min，呼吸20次/min，血压108/78 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），身高174 cm，体重65 kg；其余检查无异常。其入院诊断为：肾功能不全、肝癌伴肝门腹膜后淋巴结转移、高血压、乙型肝炎。

2 治疗过程

5月26日，入院第1天，患者一般情况可，血常规指标示：血红蛋白85 g/L，提示存在Ⅱ度贫血，其余指标未见异常。患者生化指标示：丙氨酸转氨酶21.3 U/L，天冬氨酸转氨酶35.4 U/L，谷氨酰转肽酶138 U/L，白蛋白36.1 g/L，尿素31.42 mmol/L，血肌酐801 μmol/L，肌酐清除率9.71 mL/（min·1.73 m^2），尿酸694 μmol/L，总胆红素36.9 μmol/L，直接胆红素29.9 μmol/L。这提示患者存在肾功能不全，故暂停抗肿瘤治疗，行保肾等对症处理，同时密切监测肾功能。临床医生考虑患者为免疫检查点抑制剂相关肾损伤，故予以甲泼尼龙琥珀酸钠70 mg对症处理。

5月29日，入院第4天，患者体温36.5 ℃，生化指标示：血肌酐1 088 μmol/L，肌酐清除率6.99 mL/（min·1.73 m^2），尿酸816 μmol/L，尿素38.47 mmol/L，白蛋白37.4 g/L，TCO_2 13.9 mmol/L。患者经保肾对症处理后血肌酐仍持续升高，且存在酸中毒，故转入ICU，进一步予碳酸氢钠注射液12.5 g以纠正酸中毒，同时继续给予甲泼尼龙琥珀酸钠70 mg对症处理。

5月30日，入院第5天，患者生化指标示：血肌酐1 106 μmol/L，肌酐清除率6.41 mL/（min·1.73 m^2），尿酸755 μmol/L，尿素39.82 mmol/L，TCO_2 16.2 mmol/L，24 h尿量1 030 mL，白蛋白29.7 g/L。B超提示患者存在腹水可能，遂补充人血白蛋白（10 g，bid），继续水化利尿。临床药师与临床医生整理医嘱，发现患者于2023年3月开始服用TDF（300 mg，qd）进行抗病毒治疗，而该药主要经肾脏排泄，患者的肌酐清除率降低后需调整剂量，但患者以原剂量服用至今。临床药师根据患者血肌酐值计算得内生肌酐清除率仅为5.77 mL/min，故建议临床医生停用TDF。同时，临床药师询问患者有无其他伴随用药，患者诉2022年自觉左腿膝盖疼痛，开始不间断服用双氯芬酸，每周服用3 d，每天服用75 mg。因双氯芬酸主要经肾脏排泄，对肾功能有影响，故临床药师建议停用双氯芬酸。

6月2日，入院第8天，患者生化指标示：血肌酐1 252 μmol/L，肌酐清除率5.83 mL/（min·1.73 m^2），尿酸833 μmol/L，白蛋白36.4 g/L，TCO_2 18.7 mmol/L，血钠135 mmol/L，24 h尿量2 020 mL。临床医生考虑患者既往有肝硬化病史，血检提示患者醛固酮水平增高且存在低钠血症，故考虑其存在肝肾综合征，使用特利加压素使其尿量维持在100～200 mL/h，并继续对症处理；因患者血肌酐持续升高，故行连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）。

6月7日，入院第13天，经6月2日、6月4日及6月6日行3次CRRT后，患者血肌酐呈进行性下降趋势，维持在618 μmol/L，肌酐清除率12.76 mL/(min·1.73 m^2)，当前一般情况可，被予以出院。临床医生建议患者定期复查肝肾功能、电解质指标，避免使用肾毒性药物，同时赴肾内科进一步就诊，并定期进行血液透析。患者入院治疗期间血肌酐及肾小球滤过率的变化趋势见图1。

3 患者发生肾损伤的药物因果关系分析

Naranjo's评估量表可以用来评估可疑药物和疾病之间的因果关系[6]。临床药师使用Naranjo's评估量表分别对本案例患者使用过的4种药物进行评分，其中TDF计4分，信迪利单抗计3分，两药均有可能导致肾损伤；多纳非尼计−1分，双氯芬酸计−2分，两药与肾损伤为可疑关系(表1)。临床药师通过查阅文献和说明书发现多纳非尼无肾损伤的报道或记载，故可以认为该药与肾损伤无关。患者自2022年开始不规律服用双氯芬酸，每次服用剂量均未超过标准推荐剂量，同时2022年至2023年3月血肌酐未见明显升高，故可排除双氯芬酸与肾损伤的关系。

4 讨论

4.1 PD-1抑制剂致免疫相关性肾损伤

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor，ICI)联合小分子酪氨酸激酶抑制剂是目前治疗肝癌的一种新策略[7]。随着ICI在肝癌治疗中的广泛应用，ICI激活免疫所带来的毒副作用已成为临床实践中的一项重大挑战[8]。程序性死亡受体1(programmed death 1，PD-1)抑制剂为最常见的ICI之一，而信迪利单抗属于PD-1抑制剂，针对淋巴瘤、肺癌、肝癌、食管癌及胃癌均取得了显著的疗效。本案例患者使用信迪利单抗联合多纳非尼治疗肝癌3个疗程后出现肾损伤，临床医生怀疑是信迪利单抗导致的免疫相关性肾炎，遂给予甲泼尼龙琥珀酸钠对症处理。患者转入ICU后，临床药师使用Naranjo's评估量表计算出信迪利单抗可能会导致肾损伤。但是，根据Ⅱ期和Ⅲ期接受ICI治疗的临床试验结果，3 695名患者中3～4级肾毒性的发生率仅为0.6%[9−10]，表明该药引发严重肾损伤的概率较低。值得注意的是，40%～87%使用ICI治疗导致急性肾损伤的患者均伴随肾外免疫相关不良反应，如皮疹、甲状腺炎、结肠炎等[11]。PD-1抑制剂相关肾损伤最常见的病理类型为急性间质性肾炎，患者可能会出现皮疹、发热、微量

图1 患者入院治疗期间血肌酐及肾小球滤过率的变化趋势

表1 Naranjo's评分标准及4种治疗药物的Naranjo's评分比较(分)

指标	Naranjo's评分标准			TDF	信迪利单抗	多纳非尼	双氯芬酸
	是	否	不知				
以前是否有关于此种不良反应确定的研究报告?	+1	0	0	+1	+1	0	+1
此种不良反应是否发生于服药之后?	+2	−1	0	+2	+2	0	−1
当停药或服用拮抗剂后，不良反应是否减轻?	+1	0	0	0	0	0	0
停药一段时间再重新服用此药，同样的不良反应是否再发生?	+2	−1	0	0	0	0	−1
有无其他原因(此药物以外)可以引起同样的不良反应?	−1	+2	0	−1	−1	−1	−1
当给予安慰剂时，此项不良反应是否会再度发生?	−1	+1	0	0	0	0	0
此药物的血药浓度是否达到中毒剂量?	+1	0	0	0	0	0	0
对此患者而言，药物剂量与不良反应的程度是否成正向关系?	+1	0	0	+1	0	0	0
患者过去对同样或类似药物是否也产生同样的不良反应?	+1	0	0	0	0	0	0
此项不良反应是否有客观的证据证明是药物所引起?	+1	0	0	+1	+1	0	0
总分				+4	+3	−1	−2

血尿、蛋白尿、无菌脓尿和罕见的嗜酸性粒细胞增多等临床症状[12]。针对本案例患者，第一，该患者在第1个疗程后血肌酐已经升高，与报道的PD-1抑制剂致肾毒性发生的中位时间（3～12个月）[13]不相符。第二，该患者全程无发热、血尿、蛋白尿及嗜酸性粒细胞增多等症状，与上述PD-1抑制剂相关肾损伤的临床表现不符。第三，该患者未合并与ICI治疗相关的肾外免疫相关不良反应（如皮疹、结肠炎等）。第四，该患者经甲泼尼龙琥珀酸钠处理后肾功能并未呈现好转趋势。结合以上四点，临床药师认为该患者的肾损伤与信迪利单抗相关性不大。

4.2 TDF与肾损伤的相关性

4.2.1 TDF致肾损伤的机制

TDF导致肾损伤有3种不同的机制：近端小管功能障碍、线粒体DNA耗竭、编码药物转运蛋白的基因多态性[14]，其中TDF治疗CHB导致的近端小管损伤占17%～22%[15]。TDF与基底外侧表面的人有机阴离子转运蛋白（human organic anion transporter，hOAT）结合后被转运至近端小管上皮细胞中，通过顶膜上的多药耐药相关蛋白2（multidrug resistance proteins-2，MRP-2）和MRP-4流出到肾小管腔中并进一步随尿液排出[16]。若肾小管上皮细胞中的hOAT及MRP发生突变，或患者使用hOAT诱导剂和MRP-2/MRP-4抑制剂，则可能会导致TDF在肾小管上皮细胞中积聚，造成线粒体的结构损伤和功能损害，进一步减少细胞内腺苷三磷酸的产生，使细胞发生凋亡，最终导致近端小管功能障碍，但一般仅有约1%的患者会发生肾损伤[17]。

4.2.2 TDF致肾损伤的高危因素

多项研究显示，被HBV感染的患者使用TDF治疗后导致肾损伤可能的高危因素主要包括年龄（≥60岁）、合并高血压、合并糖尿病、低肾小球滤过率、低体重指数（＜18.5 kg/m^2）、用药时长超过36个月及疾病进展为肝硬化失代偿期等[1,14,17—18]。对于存在高危因素的CHB患者，需尽可能避免使用TDF抗病毒治疗。因本案例患者年龄61岁，且合并高血压，存在上文提到的TDF致肾损伤的2种高危因素，因此，对于该患者不建议使用TDF抗病毒治疗。

4.2.3 合并用药可增加TDF相关肾损伤风险

临床药师通过查阅文献发现，双氯芬酸能够抑制MRP-4的药物转运，当与TDF同时使用时会产生相互作用，增加TDF致肾损伤的风险[19—20]。Bickel等[21]对89例使用双氯芬酸同时合并使用TDF或其他抗病毒药物治疗的患者进行回顾性分析，发现急性肾损伤仅发生在合并使用TDF的患者中。本案例患者长期不间断使用双氯芬酸，同时合并使用TDF，两药联合使用时产生的相互作用是该患者发生肾损伤的重要原因。此外，除了双氯芬酸，目前文献报道常见的能抑制MRP-4转运的药物还有布洛芬、萘普生、吲哚美辛及双嘧达莫等[17,22]，合并HBV感染的肿瘤患者在使用TDF抗病毒治疗时需谨慎合用上述药物。

综上，本案例患者使用TDF抗病毒治疗后1个月监测到血肌酐轻度升高，其间未及时调整药物剂量，患者同时合并高血压及高龄2种TDF致肾损伤的高危因素，且双氯芬酸与TDF合并使用会增加肾损伤风险，故临床药师判断该患者发生肾损伤与TDF有关。

4.3 TDF致肾损伤后肿瘤患者的抗病毒药物选择

本案例患者为肝癌合并HBV感染，根据国内指南/共识，TDF、恩替卡韦（entecavir，ETV）、富马酸丙酚替诺福韦（tenofovir alafenamide，TAF）及艾米替诺福韦均为肝癌合并HBV感染的I_{A}级推荐[23—24]。亚太肝病协会、美国肝病协会则推荐TDF、ETV和TAF作为治疗CHB的一线抗病毒药物[25—26]。据研究报道，长期应用TDF治疗CHB在降低肝细胞癌风险方面优于ETV[27]。与接受ETV治疗的患者相比，接受TDF抗病毒治疗的肝癌患者术后肿瘤的复发率更低，且总生存率更高[28]。但针对慢性肾脏病、慢性肾功能不全或接受CRRT的患者，《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》推荐ETV或TAF作为一线抗HBV的治疗药物[4]。一项回顾性研究报道指出，当CHB患者的估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）≤60 mL/（min·1.73 m^2）时，TAF可以作为CHB的一线治疗药物；而对于经TDF治疗后出现肾损伤的患者，抗病毒治疗药物可以改为TAF以达到保护肾功能的目的[29]。对于eGFR＞60 mL/（min·1.73 m^2）的患者，使用TAF治疗CHB并不会加重其肾损伤，且该药对基础肾功能差的患者还具有保护作用，可以挽救TDF对肾脏的损害[29]。目前大多数患者因高龄状态、骨及肾脏不良反应，将抗病毒治疗药物从TDF转换为更加安全的TAF。一项针对HBV感染的肿瘤化疗患者的临床研究比较了TDF、ETV及TAF抗病毒治疗的疗效和安全性，发现TAF的抗病毒疗效与TDF及ETV相当，但ETV组患者eGFR＜50 mL/（min·1.73 m^2）的患者数量明显多于TAF组；同时，该研究指出，在患者肾功能波动的情况下不需要调整TAF剂量，且在化疗期间由TDF切换为TAF是安全的，不会影响抗病毒的治疗效果[30]。经TAF治疗的患者肾脏安全性相对较高，对于肌酐清除率≥15 mL/min的患者或正在接受血液透析且肌酐清除率＜15 mL/min的患者均无须调整药物剂量，而ETV和TDF在患者肌酐清除率＜50 mL/min时均需减量使用；

对于肿瘤化疗患者而言，TAF相对于ETV和TDF的另一优势在于不需要根据肌酐清除率频繁调整给药剂量[30]。针对本案例患者，临床药师认为使用TDF治疗时应定期监测肾功能指标，发现血肌酐轻度上升时即可换用TAF，以降低发生肾损伤的风险。目前该患者在定期透析，根据TAF说明书及上述文献报道，该患者可在透析后给予25 mg TAF以抗HBV。

5 结语

对于肿瘤合并HBV感染的患者，若出现肾损伤，应及时识别及停用导致肾损伤的药物。对于肿瘤专科临床医生，除了考虑化疗药物导致的肾损伤，还需关注抗病毒药物的不良反应。若肿瘤合并HBV感染患者同时合并高血压、糖尿病、高龄状态、肝硬化及基础肾功能不全等某一高危因素时会增加TDF致肾损伤的风险，此时应尽可能避免使用TDF抗病毒治疗，且在治疗期间定期监测肾功能。对于使用非甾体抗炎药如双氯芬酸、布洛芬等治疗疼痛的肿瘤患者，不建议同时使用TDF抗病毒治疗。此外，TAF和ETV均被推荐用于慢性肾功能不全患者的抗病毒治疗，尽管TAF的抗病毒治疗效果与ETV及TDF相当，但因其具有较好的肾脏安全性及在肾功能波动的情况下不需要剂量调整等诸多优点，故对于肿瘤合并HBV感染且同时接受化疗的患者，更推荐选用TAF进行抗病毒治疗。

参考文献

[1] 王亚亚，丁丽，史国琴，等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯致肾损伤的主动监测与危险因素分析[J]. 中国药房，2022，33(22)：2770-2774.
WANG Y Y，DING L，SHI G Q，et al. Active monitoring and risk factor analysis of tenofovir disoproxil fumarate-induced kidney injury[J]. China Pharm，2022，33(22)：2770-2774.

[2] SARIN S K，KUMAR M，LAU G K，et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B：a 2015 update[J]. Hepatol Int，2016，10(1)：1-98.

[3] ZELEKE E D，ASSEFA D G，JOSEPH M，et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus：a systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. Rev Med Virol，2021，31(5)：1-16.

[4] 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会，尤红，等. 慢性乙型肝炎防治指南：2022年版[J]. 实用肝脏病杂志，2023，9(3)：I0001-I0022.
Chinese Society of Hepatology，Chinese Medical Association，Chinese Society of Infectious Diseases，Chinese Medical Association，YOU H，et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B：version 2022 [J]. J Pract Hepatol，2023，9(3)：I0001-I0022.

[5] NISHIJIMA T，GATANAGA H，OKA S. Tenofovir nephrotoxicity among Asians living with HIV：a review of the literature[J]. Glob Health Med，2019，1(2)：88-94.

[6] NARANJO C A，BUSTO U，SELLERS E M，et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther，1981，30(2)：239-245.

[7] 谢炎，黄亚北，蒋文涛. 免疫检查点抑制剂在肝癌中的应用现状及进展[J/OL]. 肝癌电子杂志，2022，9(1)：65-70(2022-04-24)[2023-03-28]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/gadzzz202201009. DOI：10.3969/j.issn.2095-7815.2022.01.009.
XIE Y，HUANG Y B，JIANG W T. Application status and progress of immune checkpoint inhibitors in liver cancer[J/OL]. Electron J Liver Tumor，2022，9(1)：65-70(2022-04-24)[2023-03-28]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/gadzzz202201009. DOI：10.3969/j.issn.2095-7815.2022.01.009.

[8] POSTOW M A，SIDLOW R，HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med，2018，378(2)：158-168.

[9] SZNOL M，FERRUCCI P F，HOGG D，et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma[J]. J Clin Oncol，2017，35(34)：3815-3822.

[10] THOMPSON J A，SCHNEIDER B J，BRAHMER J，et al. Management of immunotherapy-related toxicities，version 1.2022，NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw，2022，20(4)：387-405.

[11] CORTAZAR F B，KIBBELAAR Z A，GLEZERMAN I G，et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI：a multicenter study[J]. J Am Soc Nephrol，2020，31(2)：435-446.

[12] SHIRALI A C，PERAZELLA M A，GETTINGER S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients[J]. Am J Kidney Dis，2016，68(2)：287-291.

[13] JHAVERI K D，WANCHOO R，SAKHIYA V，et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies：a narrative review[J]. Kidney Int Rep，2017，2(1)：108-123.

[14] KWIATKOWSKA E，DOMAŃSKI L，DZIEDZIEJKO V，et al. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage[J]. Int J Mol Sci，2021，22(11)：6109.

[15] MORALES-ALVAREZ M C. Nephrotoxicity of antimicro-

bials and antibiotics[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2020,27(1):31-37.

[16] PERAZELLA M A. Tenofovir-induced kidney disease:an acquired renal tubular mitochondriopathy[J]. Kidney Int,2010,78(11):1060-1063.

[17] FERNANDEZ-FERNANDEZ B, MONTOYA-FERRER A, SANZ A B, et al. Tenofovir nephrotoxicity:2011 update[J]. AIDS Res Treat,2011,2011:354908.

[18] 李英,陈秋婷,周燕妮,等.替诺福韦导致肾损伤高危因素的分析[J].海军军医大学学报,2022,43(10):1201-1205.
LI Y, CHEN Q T, ZHOU Y N, et al. High-risk factors of renal injury induced by tenofovir[J]. Acad J Nav Med Univ,2022,43(10):1201-1205.

[19] DUIM A R, ROKX C, VAN GORP E C, et al. Proximal tubular dysfunction in an HIV-1 patient with coadministered tenofovir disoproxil-fumarate and ibuprofen[J]. AIDS,2015,29(6):746-748.

[20] BPHARM S M, TALBOT A, TROTTIER B. Acute renal failure in four HIV-infected patients:potential association with tenofovir and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,2008,19(1):75-76.

[21] BICKEL M, KHAYKIN P, STEPHAN C, et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration[J]. HIV Med,2013,14(10):633-638.

[22] EL-SHEIKH A A, VAN DEN HEUVEL J J, KOENDERINK J B, et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport[J]. J Pharmacol Exp Ther,2007,320(1):229-235.

[23] 中国临床肿瘤协会指南工作委员会.原发性肝癌诊疗指南:2022年版[M].北京:人民卫生出版社,2022:113-117.
Guidelines Working Committee of the Chinese Clinical Oncology Association. Diagnosis and treatment guidelines for primary liver cancer:2022 edition[M]. Beijing:People's Health Publishing House,2022:113-117.

[24] 黄罡,谢青,贺佳,等.乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识:2023年版[J].肝脏,2023,28(1):1-10.
HUANG G, XIE Q, HE J, et al. China expert consensus on antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma:2023 edition[J]. Chin Hepatol,2023,28(1):1-10.

[25] HU P, REN H. Interpretations of EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. Chin J Hepatol,2017,25(6):415-418.

[26] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B:AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology,2018,67(4):1560-1599.

[27] YIP T C F, WONG V W S, CHAN H L Y, et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China[J]. Gastroenterology,2020,158(1):215-225.e6.

[28] CHOI J, JO C, LIM Y S. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Hepatology, 2021, 73(2):661-673.

[29] LIANG L Y, YIP T C, LAI J C, et al. Tenofovir alafenamide is associated with improved alanine aminotransferase and renal safety compared to tenofovir disoproxil fumarate[J]. J Med Virol,2022,94(9):4440-4448.

[30] LEE I C, LAN K H, SU C W, et al. Efficacy and renal safety of prophylactic tenofovir alafenamide for HBV-infected cancer patients undergoing chemotherapy[J]. Int J Mol Sci,2022,23(19):11335.

(收稿日期:2023-08-15 修回日期:2024-03-17)
(编辑:胡晓霖)