文章编号:1000-5404(2010)22-2413-04

论著

# 阿德福韦联合恩替卡韦治疗多药物作用后慢性乙型肝炎的早期疗效评估及其影响因素分析

张长江,熊瑜琳,谭朝霞,周 霞,朱 研,李权润,王小红 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所)

**【摘要】 目的** 观察阿德福韦(adefovir, ADV)联合恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗多种核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs)序贯治疗失败的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的早期疗效,分析影响早期疗效的风险因素。**方法** 收集51例经过多NAs治疗失败,最后接受ADV+ETV联合治疗的CHB患者,分析临床一般特征,对其肝脏生化学指标、免疫学指标及病毒学指标进行检测;对潜在影响联合治疗早期疗效的11个变量进行单因素分析,继之进行非条件Logistic回归分析。**结果** 51例患者半年内HBV DNA下降≥$1\times10^3$拷贝/ml或达到不可测水平的有39例,早期应答率达76.5%;非条件Logistic回归分析显示影响联合治疗的因素有:基线丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平($P=0.028$, $OR=1.021$, 95% $CI$:1.002~1.039)和联合治疗前接受NAs治疗的时间($P=0.029$, $OR=0.945$, 95% $CI$:0.898~0.994)。**结论** ADV+ETV是多种NAs序贯治疗失败CHB患者的有效补救治疗措施;基线ALT水平水平越高、联合治疗前NAs治疗时间越短的CHB患者联合治疗应答率越高。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;核苷类似物;联合疗法;早期疗效
**【中图法分类号】** R453;R512.62;R978.7 **【文献标志码】** A

# Early response to adefovir and entecavir combination in chronic hepatitis B patients after multi-antivirus drugs sequential therapy and influencing factors

Zhang Changjiang, Xiong Yulin, Tan Zhaoxia, Zhou Xia, Zhu Yan, Li Quanrun, Wang Xiaohong (Institute of Infectious Disease, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the early response to adefovir dipivoxil (ADV) and entecavir (ETV) combination therapy in patients with chronic hepatitis B (CHB), who have underwent multi-nucleoside/nucleotide analogues (NAs), and to analyze the risk factors influencing the therapeutic effects. **Methods** There were 51 patients who experienced failure of multi-NAs sequential treatment and finally received ADV (10 mg, oral taking, once per day) + ETV (0.5 mg, oral taking, once per day) combination therapy. Clinical features were collected. Alanine aminotransferase (ALT) level, HBeAg status, hepatitis B virus (HBV) DNA level, HBV genotype and NAs-resistant mutation were detected. Eleven potential risk factors for the early response to ADV + ETV treatment were analyzed by Binary logistic regression. **Results** Thirty-nine of the 51 patients receiving ADV + ETV therapy obtained the early response (with their HBV DNA level was decreased to $1\times10^3$ copies/ml or undetectable after 6 months' treatment). The early response rate was 76.5%. The logistic regression showed that there were 2 factors, baseline ALT level ($P=0.028$, $OR=1.021$, 95% $CI$: 1.002 to 1.039) and duration of undergoing NAs sequential treatment prior to combination therapy ($P=0.029$, $OR=0.945$, 95% $CI$: 0.898 to 0.994) of statistical significance. **Conclusion** ADV + ETV therapy is effective rescue strategy in patients who experienced failure of multi-NAs sequential treatment. Those patients with higher baseline ALT level and shorter duration of undergoing sequential antiviral drugs before combination therapy with ADV + ETV are easier to obtain the early response to successive ADV + ETV.

**【Key words】** hepatitis B virus; nucleoside/nucleotide analogue; drug therapy; combination; early response

Corresponding author: Wang Xiaohong, Tel: 86-23-68754142, E-mail: wangxhke@yahoo.com

【通信作者】 王小红,电话:(023)68754142,E-mail:wangxhke@yahoo.com

抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)治疗是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)治疗的关键措施。临床证据表明,抗HBV治疗可延缓疾病进展、提高乙肝患者生活质量及延长生存期[1]。目前,抗HBV药物包括核苷(酸)类似物(nucleoside/nu cleotide analogues, NAs)及干扰素两大类药物,然而,这些药物尚不能清除患者肝细胞内共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA),尤其是NAs类药物,故CHB患者需长期抗病毒治疗。然而,随着NAs药物治疗时间的延长,耐药发生率也在增加[2,3]。随着对耐药产生机制的认识,NAs抗HBV治疗经历了单药、单药序贯及序贯联合治疗的过程。在我国,已有大量接受单药、单药序贯及序贯联合治疗的患者,且数量仍会增加。因此,该患者人群最终的治疗转归值得关注。本研究对多种核苷类药物序贯治疗失败的CHB患者接受阿德福韦(adefovir, ADV)+恩替卡韦(entecavir, ETV)联合治疗早期疗效的影响因素进行了回顾性研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

2007年3月至2009年6月在本科接受ADV(10 mg,口服,1次/d)+ETV(0.5 mg,口服,1次/d)联合治疗的CHB患者51例,患者在ADV+ETV联合治疗前已接受拉米夫定、ADV、ETV或替比夫定单药或拉米夫定联合ADV或替比夫定联合ADV治疗,并且均治疗失败(指序贯治疗过程中出现HBV DNA升高或ADV+ETV联合治疗前3~6个月内HBV DNA下降小于10拷贝/ml),剔除并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染,剔除合并自身免疫性肝病、失代偿性肝病以免疫抑制剂治疗的患者。所有入选患者符合2005年12月中华医学会肝病学分会和感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准[4],且依从性好。

51例CHB患者中男性44例,女性7例,年龄(39.0±9.9)岁,病程(12.2±6.5)年,B基因型39例,占76.5%,C基因型12例,占23.5%。基线(患者第1次接受NAs治疗的时间)lg(HBV DNA)为(7.40±0.96)拷贝/ml、中位丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平为185 IU/L,HBeAg阳性36例,占70.6%,HBeAb阳性32例,占62.7%,其中HBeAg和HBeAb同时阳性17例,占33.3%。ADV+ETV联合治疗前接受NAs治疗(45.4±21.6)个月,ADV+ETV治疗前lg(HBV DNA)为(4.93±1.53)拷贝/ml、中位ALT水平为43 IU/L。

应答组:ADV+ETV联合治疗6个月HBV DNA降至不可测水平,或者HBV DNA下降≥$1\times10^3$拷贝/ml;应答不佳组:ADV+ETV联合治疗6个月HBV DNA未降至不可测水平,或者HBV DNA下降<$1\times10^3$拷贝/ml。患者每2~3个月门诊随访HBV DNA定量、肝功、肾功、乙肝病毒5项、血常规等指标。

### 1.2 生化学及免疫学检测

生化学指标采用日立7020全自动生化分析仪检测。血清HBV标志物采用Roche电化学发光法(Roche公司)检测。

### 1.3 血清病毒学指标检测

1.3.1 血清HBV DNA定量检测 血清HBV DNA定量采用LightCycler荧光定量PCR仪和HBV DNA定量试剂盒(上海科华公司)检测,最低检测值为$1\times10^3$拷贝/ml。

1.3.2 HBV逆转录酶(reverse transcriptase,RT)区耐药变异检测 采用标准碱裂解-蛋白酶K消化-酚/氯仿/异戊醇(25:24:1)抽提制备HBV DNA模板[5]。对HBV逆转录酶区396 bp的片段进行PCR扩增,目的片段包含已知的NAs药物相关的主要耐药变异位点。正向引物P1为5′-CY(T/C)TGTATTCCCATCCCATC-3′(nt 597~615),反向引物P2为5′-TGACATACTTTCCAATCAATAGG-3′(nt 970~992)。PCR产物由上海生工测序,测序引物为P1。获得序列采用BioEdit 7.0.5分析耐药变异[6]。

1.3.3 HBV基因分型 对已行测序检测的患者采用ClustalX 1.8.3进行序列比对,NimbleTree进行系谱分析基因型测定[6]。部分患者行引物特异性PCR扩增方法进行基因分型[7]。

### 1.4 Logistic回归分析的应变量和自变量设定

应变量$y$是接受ADV+ETV治疗6个月是否应答(1=应答,2=应答不佳)。初步认为影响ADV+ETV治疗疗效的因素(自变量)可能有年龄($x1$:男=1,女=2)、性别($x2$)、病程($x3$)、HBeAg状态($x4$:阴性=1,阳性=2)、HBV基因型($x5$:B型=1,C型=2)、基线HBV DNA水平($x6$)、基线ALT水平($x7$)、ADV+ETV开始治疗时HBV DNA水平($x8$)、ADV+ETV开始治疗时ALT水平($x9$)、ADV+ETV联合治疗前是否发现ADV/ETV耐药变异($x10$:发现=1,不发现=0)、ADV+ETV治疗前接受NAs治疗的月数($x11$)。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 11.5统计软件进行数据分析,HBV DNA定量在进行统计分析前取对数值(低于检测值时取3.0)。对各计数资料以频数和百分比表示,进行$\chi^2$检验或Fisher精确概率法检验;对近似正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,进行独立样本$t$检验;对偏态分布的计量资料以中位数表示,进行Mann-whitney $U$检验。为不遗漏一些可能有意义的因素,确定选入或剔除的检验水准为$\alpha=0.10$,然后进行多因素非条件Logistic回归分析,检验水准$\alpha=0.05$,自变量筛选采用最大似然估计向后逐步删除法(Backward:LR)。

## 2 结果

### 2.1 ADV+ETV联合治疗的早期疗效

51例患者接受ADV+ETV联合治疗时间(10.9±7.5)个月,最长约40个月,获得早期应答患者39例,应答不佳患者12例,早期应答率约76.5%,ADV+ETV联合治疗过程中无明显不良事件发生。

### 2.2 ADV+ETV联合治疗前耐药变异

44例患者进行了HBV-RT区测序(有7例未行测序),30例检测到1个以上耐药变异(少数患者可检测到3个以上耐药变异),14例未检测到耐药变异,变异检出率为68.2%。具体耐药变异分布见表1。

**表 1 ADV + ETV 联合治疗前耐药变异分布（例）**

| 组别 | *n* | rt181 | rt236 | rt181 + rt236 | rt180 + rt204 | rt204 | rt215 | rt194 | rt250 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 应答组 | 20 | 3 | 2 | 1 | 9 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 应答不佳组 | 10 | 0 | 1 | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 总计 | | 3 | 3 | 2 | 14 | 3 | 2 | 1 | 2 |

rt：HBV 逆转录酶；rt 后数字代表 HBV RT 蛋白发生氨基酸置换的位置

**表 2 单因素分析法分析多种 NAs 作用后影响 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的因素**

| 组别 | *n* | 性别[例(%)] | | 基因型[例(%)] | | 耐药变异[a][例(%)] | | | 基线水平 | | ADV + ETV 联合治疗时 | | 年龄（岁） | 病程（年） | HBeAg 阳性[例(%)] | 治疗时间[b]（月） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 男性 | 女性 | B 型 | C 型 | 发现 | 未发现 | 未检测 | lg(HBV DNA)（拷贝/ml） | ALT（IU/L） | lg(HBV DNA)（拷贝/ml） | ALT（IU/L） | | | | |
| 应答组 | 39 | 33(85) | 6(15) | 20(51) | 19(49) | 20(51) | 13(33) | 6(15) | 7.34 ± 1.02 | 192 | 4.81 ± 1.45 | 40 | 39.1 ± 10.2 | 12.2 ± 5.1 | 28(72) | 39.5 ± 20.2 |
| 应答不佳组 | 12 | 11(92) | 1(8) | 3(25) | 9(75) | 10(83) | 1(8) | 1(8) | 7.58 ± 0.73 | 158 | 5.35 ± 1.79 | 51 | 37.6 ± 9.9 | 12.3 ± 10.1 | 8(67) | 58.6 ± 18.0 |
| 统计值 | | | | $\chi^2$ = 1.609 | | | | | *t* = 0.729 | *Z* = −2.722 | *t* = 1.079 | *Z* = −1.066 | *t* = 0.461 | *t* = 0.027 | | *t* = 2.923 |
| *P* 值 | | 1.000 | | 0.205 | | 0.076 | | | 0.469 | 0.006 | 0.286 | 0.286 | 0.647 | 0.979 | 0.730 | 0.005 |

a：ADV + ETV 治疗前是否发现耐药变异（其中有 7 例未行 HBV-RT 区测序分析）；b：ADV + ETV 联合治疗前接受 NAs 治疗的月数

### 2.3 单因素分析法分析多种 NAs 作用后影响 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的因素

多种 NAs 作用后，影响 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的单因素分析显示：年龄、性别、基因型、病程、HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平、开始接受 ADV + ETV 联合治疗时的 HBV DNA 水平以及 ALT 水平对 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的影响差异无统计学意义（$P > 0.10$），而基线 ALT 水平、联合治疗前是否发现 ADV 或 ETV 的常见耐药位点和联合治疗前接受 NAs 治疗的时间因素与 ADV + ETV 联合治疗的早期疗效有关（$P < 0.05$，表 2）。

### 2.4 多因素非条件 Logistic 回归法分析多种 NAs 作用后影响 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的因素

在单因素分析的基础上，对基线 ALT 水平、ADV + ETV 联合治疗前是否发现 ADV/ETV 耐药变异及 ADV + ETV 联合治疗前的 NAs 治疗时间，进行多因素非条件 Logistic 回归分析。如表 3 所示，多因素非条件 Logistic 分析最终结果显示基线 ALT 水平和 ADV + ETV 联合治疗前接受 NAs 治疗的时间对 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的影响有关（$P < 0.05$）。

**表 3 多因素 Logistic 回归法分析多种 NAs 作用后影响 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的因素**

| 影响因素 | $\beta$ | $S_b$ | Wald $\chi^2$ | *P* 值 | *OR* 值(95% *CI*) |
|---|---|---|---|---|---|
| 基线 ALT 水平 | 0.020 | 0.009 | 4.816 | 0.028 | 1.021(1.002 ~ 1.039) |
| 治疗时间[a] | −0.057 | 0.026 | 4.742 | 0.029 | 0.945(0.898 ~ 0.994) |
| 常数项 | −0.039 | 1.906 | 0.000 | 0.983 | 0.961 |

a：ADV + ETV 联合治疗前经 NAs 治疗时间

### 2.5 模型拟合显著性检验

采用 Backward：LR，得模型显著性检验，$\chi^2 = 21.141$，$P = 0.000$，说明本例可以用 Logistic 模型拟合。逐步回归后模型预测准确率为 90.9%，比回归前的 88.6% 和模型中未引入任何自变量的 75.0% 分别高 2.3% 和 15.9%。

## 3 讨论

临床实践中，ADV + ETV 联合治疗被用于多种 NAs 序贯治疗失败患者的补救治疗措施之一，但目前仍没有可靠的循证医学证据支持[8,9]，仅有个案报道[10]。本研究对 51 例经多种 NAs 序贯治疗失败，最后接受 ADV + ETV 联合治疗的患者进行回顾性研究，评估了 ADV + ETV 联合治疗的早期疗效，分析了影响早期疗效的因素。

本研究结果显示，在 ADV + ETV 联合治疗（10.9 ± 7.5）个月期间，ADV + ETV 联合治疗多种 NAs 序贯治疗失败的 CHB 早期应答率为 76.5%，且无明显不良事件发生，提示 ADV + ETV 是多种 NAs 序贯治疗失败 CHB 患者的有效补救治疗措施。

本研究对 ADV + ETV 联合治疗早期疗效的 11 个潜在影响因素进行单因素分析，结果显示患者的基线 ALT 水平、联合治疗前接受 NAs 治疗的时间及联合治疗前是否检测到 ADV/ETV 的常见耐药变异与联合治疗早期疗效有关（*P* 值分别为 0.006、0.005 和 0.076），而年龄、性别、基因型、病程、基线 HBV DNA 水平、开始接受 ADV + ETV 联合治疗时的 HBV DNA 水平以及 ALT 水平对 ADV + ETV 联合治疗的早期疗效影响无关（$P > 0.10$）。进一步多因素非条件 Logistic 回归分析后显示基线 ALT 水平（$P = 0.028$，$OR = 1.021$，95% *CI*：1.002 ~ 1.039）和 ADV + ETV 联合治疗前 NAs 治疗时间（$P = 0.029$，$OR = 0.945$，95% *CI*：0.898 ~ 0.994）对 ADV + ETV 联合治疗接受过多种 NAs 序贯治疗失败 CHB 患者的早期疗效影响具有统计学意义。上述研究结果提示，基线 ALT 水平是决定患者是否开始接受 NAs 治疗的重要因素，它不但影响开始抗病毒治疗的疗效，而且影响着后续 ADV + ETV 联合抗病毒治疗的转归，而联合治疗前 ALT 水平对 ADV + ETV 联合治疗的早期疗效无统计学意义，支持目前的观点即耐药发生后，临床工作中更换抗病毒药物不应以是否出现 ALT 升高为依据[11]。对于曾经接受多种 NAs 治疗失败的 CHB 患者，ADV + ETV 联合治疗前接受的多种 NAs 序贯治疗时间越长，此联合治疗的早期疗效越差，考虑与应答不佳者多位点耐药联合变异的发生率高有关，与新近的研究结果一致[12]，提示 NAs 治疗失败后尽早采用 ADV + ETV 联合治疗方案。值得注意的是，与初始 NAs 治疗的疗效影响因

素分析不同，联合治疗前是否发现耐药变异和 HBV DNA 水平对 ADV + ETV 联合治疗的早期疗效无统计学意义，考虑可能与病例数有限、未对耐药变异进行分级等有关。由于 ADV + ETV 联合治疗是最近推荐的联合治疗方案，加之费用昂贵，故本研究收集的病例数和随访时间有限。将来有必要进一步扩大病例数，将联合治疗前的耐药变异、基线 ALT 水平等因素进行详细分级分析；另一方面，继续对患者进行随访，研究其远期疗效及其影响因素。

总之，ADV + ETV 联合治疗多种 NAs 序对贯治疗失败的 CHB 患者安全有效。进行抗病毒治疗前，基线 ALT 水平是决定是否开始抗病毒治疗关键因素。NAs 治疗过程中，如出现 NAs 耐药，应尽早采用联合治疗。

## 参考文献：


[1] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(2): 507 - 539.

[2] Lok A S, Zoulim F, Locarnini S, *et al*. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management[J]. Hepatology, 2007, 46(1): 254 - 265.

[3] Ghany M, Liang T J. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2007, 132(4): 1574 - 1585.

[4] 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[J]. 中华内科杂志，2006，45(2)：162 - 170.

[5] Gunther S, Li B C, Miska S, *et al*. A novel method for efficient amplification of whole hepatitis B virus genomes permits rapid functional analysis and reveals deletion mutants in immunosuppressed patients [J]. J Virol, 1995, 69(9): 5437 - 5444.

[6] Wang X H, Netski D M, Astemborski J, *et al*. Progression of fibrosis during chronic hepatitis C is associated with rapid virus evolution[J]. J Virol, 2007, 81(12): 6513 - 6522.

[7] 谭文婷，邓国宏，王宇明，等. 重庆地区乙肝病毒基因型分布及其临床意义[J]. 第三军医大学学报，2008，30(24)：2321 - 2323.

[8] 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验与临床感染病杂志：电子版，2010，4(1)：82 - 91.

[9] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50(2): 227 - 242.

[10] Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, *et al*. Two types of drug-resistant hepatitis B viral strains emerging alternately and their susceptibility to combination therapy with entecavir and adefovir[J]. Antivir Ther, 2009, 14(6): 873 - 877.

[11] Choe W H, Hong S P, Kim B K, *et al*. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir[J]. Antivir Ther, 2009, 14(7): 985 - 993.

[12] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues[J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 1593 - 1608, e1 - e2.


（收稿：2010-07-08 修回：2010-08-08）

（编辑　王小寒）

（上接2412页）

不适。住院13 d后出院。出院后继续抗甲状腺治疗。出院1个月后复查 $FT_3$、$FT_4$、血钙、磷均在正常范围。将甲巯咪唑片改为10 mg口服2次/d。以后每个月监测甲状腺功能，根据甲状腺功能调整用药，多次复查血钙、磷均在正常范围。

## 2 讨论

引起高钙血症的原因较多，总体可分为 PTH 依赖性和非 PTH 依赖性[2]。常见原因为甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤。甲亢亦可致血钙升高。已证实人成骨细胞、破骨细胞上均有 $T_3$ 受体的存在[3]。$T_3$ 通过与成骨细胞的 $T_3$ 核受体结合，使骨形成增加，同时还可增加破骨细胞前体的形成和分化，或使未成熟破骨细胞恢复到有活性的吸收形式，从而增加破骨细胞的活性[4]。故甲亢患者骨形成、骨吸收均增加，但骨吸收大于骨形成，最后的净效应是骨吸收增加[5]563。甲亢患者血钙升高是过量甲状腺激素促进骨吸收，骨钙动员释放入血的结果。

本例患者因纳差、阵发性上腹痛、乏力、消瘦1个月余入院。PTH 水平低，不支持 PTH 依赖性的高钙血症，且甲状旁腺核素扫描进未见明显异常，排除原发性及三发性甲旁亢引起的高钙血症，考虑 PTH 水平低为血钙水平显著升高负反馈抑制 PTH 所致；而非 PTH 依赖性高钙血症最常见的为恶性肿瘤，发生率仅次于甲旁亢，骨转移瘤约占70%，血液系统占20%[5]1855。其他原因有：多发性骨髓瘤，维生素 A、D 中毒，糖皮质激素，肾脏疾病，限制活动，甲亢等。该患者全身骨扫描结果及多肿瘤标志物结果不支持骨转移瘤。患者无淋巴结肿大，血常规及多肿瘤标志物结果不支持白血病、淋巴瘤等血液病。尿本周蛋白及免疫球蛋白结果无异常，不支持多发性骨髓瘤；患者无维生素 A、D 及糖皮质激素服用史，排除药物性因素；肾功能正常不支持继发性甲旁亢，未限制活动，则排除上述原因导致高钙。患者47岁，绝经不到1年出现骨质疏松，不支持绝经后骨质疏松。患者无甲旁亢、血液系统疾病、肾病、糖尿病等其他继发性骨质疏松病因。考虑甲亢所致骨质疏松，骨钙被动员入血，血钙增高。我院给予抗甲状腺的同时给予降血钙治疗，症状迅速缓解，患者血钙降至正常，出院后继续抗甲状腺治疗，复查甲状腺激素水平正常，多次复查血钙、磷正常，进一步支持甲亢导致该患者血钙显著升高。

## 参考文献：


[1] 缪婕，王曙，刘长江，等. 以高钙血症为首发症状的 Graves 甲亢一例[J]. 中华内分泌代谢杂志，2006，22(3)：300 - 301.

[2] Silverberg S J, Bilezikian J P. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006, 2(9): 494 - 503.

[3] Allain T J, Yen P M, Flanagan A M, *et al*. The isoform-specific expression of the tri-iodothyronine receptor in osteoblasts and osteoclasts [J]. Eur J Clin Invest, 1996, 26(5): 418 - 425.

[4] 李红，高妍. 骨细胞上甲状腺激素受体研究的一些进展[J]. 国外医学：内分泌学分册，2000，20(1)：23 - 26.

[5] 廖二元，莫朝晖. 内分泌学[M]. 第2版. 人民卫生出版社，2007.


（收稿：2010-09-14 修回：2010-10-08）

（编辑　王小寒）