

复方甘草酸苷致重度低钾血症 1 例并文献复习

邵家东 孔德琦 连真 曾娟花 杨华

上海中医药大学附属龙华医院, 200032

通信作者: 杨华, Email: jenifer982969@hotmail.com

【摘要】 甘草酸苷是从中草药甘草中提取的一种活性成分,具有抗过敏、抗炎、促进肝细胞再生等作用,长期连续使用可导致低钾血症,甚至横纹肌溶解,临床较少见,容易误诊、漏诊,应引起临床医师足够的重视。现报告 1 例复方甘草酸苷致重度低钾血症患者的救治体会,供大家参考。

【关键词】 复方甘草酸苷; 甘草; 重度低钾血症; 不良反应

基金项目: 上海市科委科技计划项目(12401902103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.027

One case of severe hypokalemia induced by compound glycyrrhizin and literature review Shao Jiadong, Kong Deqi, Lian Zhen, Zeng Juanhua, Yang Hua

Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Yang Hua, Email: jenifer982969@hotmail.com

【Abstract】 Glycyrrhizin is an active ingredient extracted from licorice, which has the functions of anti-inflammation, anti-allergy and promoting liver cell regeneration. Longterm use of glycyrrhizin can lead to hypokalemia, even rhabdomyolysis, but these cases are relatively rare in clinic, easily with missed diagnosis and misdiagnosis, and clinicians should pay more attention to it. One case of severe hypokalemia induced by compound glycyrrhizin is reported in this study for reference.

【Key words】 Compound glycyrrhizin; Licorice; Severe hypokalemia; Adverse drug reaction

Fund program: Science and Technology Program of Shanghai Science and Technology Commission (12401902103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.027

复方甘草酸苷是内科常用于治疗肝功能异常的药物,也是皮肤科治疗皮炎、湿疹、血管炎、斑秃等的处方药,有片剂和注射液两种剂型。近年来复方甘草酸苷主要的不良反应被逐渐报告,包括过敏样症状、假性醛固酮症、低钾血症、横纹肌溶解等。复方甘草酸苷片剂和注射液均可引发不良反应,长期口服复方甘草酸苷的患者存在较大安全隐患,需引起重视。复方甘草酸苷导致的低钾血症可出现乏力、心悸、纳差甚至肌无力等症状。现报告本科收治的 1 例长期反复使用复方甘草酸苷致重度低钾血症患者的救治体会,并结合文献复习以期对复方甘草酸苷的合理使用提供依据。

1 临床资料

1.1 病例简介: 患者女性,58 岁,既往有荨麻疹性血管炎病史 10 余年,反复就诊于本院皮肤科,先后给予盐酸左西替利嗪分散片(诺思达)、盐酸西替利嗪(仙特明)、依巴斯汀、复方甘草酸苷片(帅能)抗过敏,雷公藤多苷、白芍总苷胶囊(帕夫林)、环孢素抑制免疫。本次因荨麻疹性血管炎症状加重于 2019 年 7 月 26 日收入本院皮肤科住院治疗,给予诺思达口服,静脉滴注(静滴)复方甘草酸苷(美能)160 mg、每日 1 次对症治疗。入院 3 d 后患者出现乏力、心悸,伴胃纳稍减,无恶心、呕吐、腹泻。实验室检查显示:血钾 2.5 mmol/L,血常规、肝肾功能、凝血 7 项、心电图正常。给予静脉和口服补钾治疗 2 d 后复查血钾为 3.28 mmol/L,为了明确低钾血症的病因于 2019 年 8 月 1 日转入内分泌科。入院诊断为低钾血症原因待查(原发性醛固酮增多症,肾小管酸中毒),高血压 3 级(极高危),甲状腺腺瘤切除术后,荨麻疹性血管炎。查体:体温 36.7℃,脉搏 76 次/min,呼吸频率 16 次/min,血

压(BP)120/75 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),实验室检查显示:醛固酮 94.10 ng/L,肾素 4.59 ng/L,血清皮质醇 309.12 nmol/L, pH 值 7.460, HCO_3^- 35.6 mmol/L,尿钾 49 mmol/24 h;自身免疫指标:抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、自免肝抗体谱均无异常。给予口服补钾、控制血压、抗过敏等对症治疗。

1.2 临床诊断: 排除原发性醛固酮增多症、肾小管酸中毒、内分泌疾病等引起的低血钾。患者住院期间及入院前饮食正常,无腹泻、恶心、呕吐,排除丢失过多或摄入过少引起的低血钾。患者有高血压病史 3 年,住院期间血压波动,同时合并低血钾,24 h 尿钾降低提示肾性失钾,但醛固酮、肾素比值正常,皮质醇水平正常,排除肾性失钾如库欣综合征、原发性醛固酮增多症等引起的低血钾。患者有荨麻疹性血管炎病史,结缔组织病可继发荨麻疹型血管炎^[1]、肾小管酸中毒,自身免疫指标无异常,且血气分析提示碱中毒,故排除自身免疫性疾病引起的肾小管酸中毒所致低血钾。追问病史,患者因荨麻疹性血管炎,1 年前开始口服帅能每次 2 片、每日 2 次,并从 2016 年起就诊于本院皮肤科住院治疗,期间静脉注射复方甘草酸苷,未进行血钾监测。2019 年 6 月因头晕、血压控制不佳于本院内科住院治疗,检测血钾低至 3.0 mmol/L。故考虑为复方甘草酸苷所致低血钾,遂停用复方甘草酸苷,并给予口服补钾 5 d 后再次检测血钾为 4.47 mmol/L,患者乏力、心悸症状缓解,准予出院。

2 文献复习

2.1 文献检索: 本研究以“甘草酸苷”、“低血钾”为检索词,检索近 30 年中国知网(CNKI)报告的复方甘草酸苷所致低

钾血症病例 16 例。其中 5 例合并重度低钾血症与横纹肌溶解,使用 Excel 表格建立病例资料数据库,对患者原患疾病、药物剂型和剂量及药物不良反应(ADR)发生时间、不同制剂低钾血症患者中出现横纹肌溶解的情况进行统计分析。

2.2 CNKI 近 30 年收录文献中使用不同制剂复方甘草酸苷发生低钾血症患者原患疾病:16 例患者中原患肝脏疾病 12 例,其中病毒性肝炎 5 例,酒精性肝硬化 1 例,药物性肝损害 3 例,不明原因肝损害 3 例;其次为皮肤病 4 例,其中斑秃、结节性痒疹、湿疹、皮肤紫癜各 1 例。

2.3 CNKI 近 30 年收录文献中使用不同剂型复方甘草酸苷发生低钾血症患者各时间点 ADR 发生率的比较(表 1):16 例患者中,8 例使用复方甘草酸苷注射液,均为说明书推荐常规剂量 80~120 mg/d,ADR 发生时间 3~14 d,平均(5.5±3.7)d;8 例患者使用复方甘草酸苷片,3 例用量为说明书推荐常规剂量 50~75 mg、每日 2 次,5 例用量不详;ADR 发生时间 14 d~3 个月,平均(42.57±28.30)d,1 例资料缺失。

表 1 检索近 30 年中国知网应用复方甘草酸苷片和复方甘草酸苷注射液 16 例患者不同时间点 ADR 发生率比较

剂型	例数 (例)	ADR 发生率 [% (例)]			
		2~7 d	8~14 d	15~30 d	>30 d
复方甘草酸苷片	8	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	71.4 (5)
复方甘草酸苷注射液	8	75.0 (6)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)

注: ADR 为药物不良反应

2.4 检索 CNKI 近 30 年收录文献中使用不同制剂复方甘草酸苷出现低钾患者横纹肌溶解情况(表 2):16 例患者中,8 例使用复方甘草酸苷片,均伴有重度低钾血症,其中 5 例合并横纹肌溶解;8 例使用复方甘草酸苷注射液,4 例伴有轻度低血钾,3 例伴有中度低血钾,1 例伴有重度低血钾,无合并横纹肌溶解病例。

表 2 检索近 30 年中国知网应用复方甘草酸苷片和复方甘草酸苷注射液不同血钾水平患者中出现横纹肌溶解的情况

剂型	例数 (例)	血钾 (mmol/L)	低钾血症 例数(例)	合并横纹肌 溶解(例)
复方甘草酸苷片	8	3.0~3.4	0	0
		2.5~2.9	0	0
		<2.5	8	5
复方甘草酸苷注射液	8	3.0~3.4	4	0
		2.5~2.9	3	0
		<2.5	1	0

2.5 结果:使用复方甘草酸苷发生低钾血症患者原患疾病以肝脏疾病为主,其次为皮肤病,符合复方甘草酸苷说明书的适应症;复方甘草酸苷注射液 ADR 发生时间较片剂短,推测与住院期间严密监测血钾水平有关;复方甘草酸苷片发生重度低钾血症及合并横纹肌溶解的报告明显高于注射液,推测与片剂使用时间长,血钾欠监测有关。

3 讨论

本例患者 2 次住院期间及住院前饮食正常,无腹泻、恶心、呕吐,排除内分泌科常见疾病和利尿剂等其他药物

引起的重度低钾血症,结合患者既往有荨麻疹性血管炎和高血压病史 3 年,1 年前开始遵医嘱口服复方甘草酸苷(50 mg、每日 2 次),10 个月前出现血压波动伴低血钾于本院心内科住院治疗,排除原发性醛固酮增多症,但患者仍继续服用复方甘草酸苷片,此次于皮肤科住院期间联合使用复方甘草酸苷注射液(160 mg、每日 1 次)出现重度低血钾伴乏力、心悸,考虑为药物性低钾血症(文献研究结果显示复方甘草酸苷静滴出现低钾血症的常规剂量为 80~120 mg),遂停用复方甘草酸苷片并对症治疗症状好转。

复方甘草酸苷的主要成分为甘草酸苷、甘氨酸、蛋氨酸,具有抗过敏、抗炎、促进肝细胞修复及再生、抑制肝细胞损伤和病毒增殖等作用^[2];主要不良反应包括休克、过敏样症状、假性醛固酮症^[3]。其中假性醛固酮症表现为在增大药量及长期连续使用中,可能导致轻至重度低钾血症,使血压升高、水钠潴留、水肿、体质量增加等不良反应,可继发横纹肌溶解。临床上已有使用复方甘草酸苷致低钾血症或横纹肌溶解的报道。甘草酸苷是从中草药甘草中提取的一种活性成分,服用甘草是否会导致低钾血症?有文献报告 2 例患者因慢性肝炎服用含有甘草的小柴胡汤(每剂甘草用量约为 9 g)26~60 d 出现轻度低钾(血钾 3.1~3.2 mmol/L)^[4]。1 例支气管扩张咳嗽、咯痰患者长期口服复方甘草片(4~6 片、每日 2 次,疗程 2 个月)出现重度低血钾(血钾 2.4 mmol/L)^[5]。

综上所述,临床医师在使用复方甘草酸苷时应掌握用药指征,严格规范用法、用量及疗程,切不可大剂量、长时间使用,使用时应及时监测血钾水平,尤其是长疗程口服的患者,用药前应详细询问病史,谨防合并用药导致低血钾。皮肤病门诊患者常使用复方甘草酸苷口服制剂,应定期监测血钾、肾功能等,确保用药安全。鲜见有研究报告使用中草药甘草亦可导致低钾血症,中草药甘草出现低钾血症可能与长期大量使用有关,应引起临床中医医师的重视,确保用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Aydoğan K, Karadogan SK, Adim SB, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus [J]. Int J Dermatol, 2006, 45 (9): 1057-1061. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02847.x.
- [2] 程祝海,丁森林,陈涛.复方甘草酸苷的药理及临床应用进展[J].中国现代应用药学,2005,22(z3):830-832. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7693.2005.z3.007.
- [3] 高元贵,陈丽华,张芳,等.复方甘草酸苷致不良反应文献分析[J].中国药房,2016,27(14):1932-1935. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.18.
- [4] Gao GY, Chen LH, Zhang F, et al. Literature analysis of compound glycyrrhizin-induced adr based on case reports [J]. China Pharm, 2016, 27 (14): 1932-1935. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.18.
- [5] 李翠兰,白春峰,王者令.甘草引起的低钾血症[J].中医杂志,1996,(9):570. DOI: 10.13288/j.11-2166.1996.09.041.
- [6] Li CL, Bai CF, Wang ZL. Hypokalemia induced by licorice [J]. J Tradit Chin Med, 1996, (9): 570. DOI: 10.13288/j.11-2166.1996.09.041.
- [7] 张路,吴庆军,茅江峰.复方甘草片致低钾血症[J].药物不良反应杂志,2013,15(3):174-175. DOI: 10.3706/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.020.
- [8] Zhang L, Wu QJ, Mao JF, et al. Compound licorice tablets-induced hypokalemia [J]. Adverse Drug Reactions J, 2013, 14 (3): 174-175. DOI: 10.3706/cma.j.issn.1008-5734.2013.03.020.

(收稿日期:2019-10-14)