

· 病例报告 ·

安胃疡胶囊致高血压合并低钾血症 1 例

王陈芳^{1,2} 李 红¹ 孙水雅¹ 朱伟芬¹

高血压合并低钾血症涉及病因众多复杂,诊断较困难,临床上除了考虑原发性醛固酮增多症、库欣综合征、肾上腺疾病或肾小管疾病等之外,某些药物也可能导致高血压合并低钾血症,但容易被临床医师忽视。笔者现报道安胃疡胶囊导致高血压合并低钾血症 1 例,并进行相关文献复习,旨在使临床医师重视药物引起的高血压合并低钾血症,以免误诊。本病例报告已告知患者并征得同意。

病例简介 患者,女性,55 岁,退休,因“头晕乏力 4 个月,双下肢发酸 2 个月”于 2018 年 1 月 31 日入住浙江大学医学院附属邵逸夫医院。患者半年前因反复胃部不适、反酸而服用“安胃疡胶囊 2 粒,每日 3 次”治疗,无明显纳食减少,无腹痛腹泻等症状。安胃疡治疗 2 个月后(入院前 4 个月),患者无明显诱因出现头晕、乏力,测血压 152/98 mmHg,于当地市医院就诊,给予甲钴胺片[0.5 mg/片,卫材(中国)药业有限公司]1 片,每日 3 次;甲磺酸倍他司汀片[6 mg/片,卫材(中国)药业有限公司]2 片,每日 3 次;灯盏生脉胶囊(0.18 g/粒,云南生物谷药业股份有限公司)2 粒,每日 3 次。对症治疗 1 周,头晕稍有好转,期间监测血压为 140~150/90~100 mmHg。因血压增高未能控制,于当地社区医院就诊,予缬沙坦氨氯地平片(每片含缬沙坦 80 mg,氨氯地平 5 mg,瑞士诺华制药有限公司)1 片,每日 1 次,降压治疗,服药后血压监测仍在 140~150/90~100 mmHg,头晕乏力症状较前好转。2 个月前患者自觉双下肢发酸,查血钾 3.13 mmol/L,血钠 146.9 mmol/L,血氯 103.8 mmol/L,予氯化钾缓释片(0.5 g/片,深圳市中联制药有限公司)0.5 g,每日 3 次,治疗 3 日,后逐渐减量,用药 6 日。复查血钾 2.85 mmol/L,血钠 146.3 mmol/L,血氯 101.1 mmol/L,于浙江大学医学院附属邵逸夫医院门诊就诊,停用缬沙坦氨氯地平片,改予特拉唑嗪片

(2 mg/片,上海雅培制药有限公司)2 mg,每日 1 次降压。预约 1 个月后住院检查以明确高血压合并低钾原因,期间未予补钾治疗,未监测血钾。1 个月后按约入院,询问病史时发现患者长期服用“安胃疡”(已有半年余),查阅药物说明书发现其主要成分为甘草黄酮类化合物,嘱停用“安胃疡”,暂缓住院,并改维拉帕米缓释片 120 mg,每日 1 次,降压治疗。停“安胃疡”约 1 周后,血压监测在 120~130/80~90 mmHg,半月后复查血钾 4.12 mmol/L,血钠 141 mmol/L,血氯 101.4 mmol/L,患者仍自觉双下肢发酸,为进一步明确诊断,于停用“安胃疡”1 个月后收住浙江大学医学院附属邵逸夫医院。

既往史及家族史:10 余年前行幽门梗阻术,当时有输血史;镜下血尿病史 5 年余;家族中一位哥哥有高血压。

入院查体:体温(口):36.4℃,呼吸:18 次/min,脉搏 78 次/min,血压 108/73 mmHg,BMI 21.5 kg/m²,神志清,精神可,无库欣体貌,浅表淋巴结未触及肿大,甲状腺未触及肿大,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心律齐,各瓣膜区未闻及明显杂音,上腹部沿腹部正中线可见长约 10 cm 陈旧性手术疤痕,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾未触及,肠鸣音正常,四肢肌力 V 级,肌张力正常,双下肢无浮肿,双足背动脉搏动正常,双侧病理征阴性。入院诊断:高血压 低钾血症原因待查,原发性醛固酮增多症?。

诊疗经过 患者入院后给予钠钾平衡饮食,维拉帕米缓释片(120 mg/片,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:H10920017)120 mg,每日 1 次降压,每日 2 次监测血压,血压监测 108~116/72~76 mmHg,入院第 2 日停用降压药物,停药后血压监测 90~110/60~80 mmHg,血糖监测正常,血钾多次复查在 3.93~3.96 之间;心电图:窦性心动过缓(59 次/min);肾上腺 CT 增强提示左肾上腺内侧枝增粗。可的松(8:00AM~4:00PM~0:00AM)15.43~9.09~5.09 μg/dL(化学发光法,Beckman Coulter,inc,正常参考范围:8:00AM 6.7~22.6 μg/dL;4:00PM 0~10 μg/dL;0:00AM 0~5 μg/dL);促肾上腺皮质激素(ACTH,8:00AM~4:00PM)32~18 ng/L(化学发光法,Roche

作者单位:1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科(杭州 310016);2. 浙江中医药大学附属第三医院内分泌风湿肾内科(杭州 310005)

通讯作者:李 红, Tel: 0571-86002124, E-mail: srrshnfm@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20200331.224

Diagnostics GmbH, 正常参考范围: 8:00AM 10~80 ng/L; 4:00PM 5~40 ng/L)。立位血浆醛固酮、肾素水平及其比值见表 1。

标准小剂量地塞米松抑制试验(0.5 mg, 每 6 h 1 次, 共 2 日), 服药前可的松基础值(8:00AM): 15.43 μ g/dL, 24 h 尿可的松 89.1 μ g/24 h, 服药第 2 日 24 h 尿可的松 19.8 μ g/24 h, 可的松(8:00AM): 0.52 μ g/dL (<1.8 μ g/dL^[4-7], 被抑制)。患者住院期间血压、血钾正常, 未予降压及补钾治疗, 出院后随访监测血压和血钾均在正常范围。

表 1 立位血浆醛固酮、肾素水平及其比值

立位初筛	醛固酮 (ng/dL)	肾素 (μ U/mL)	比值 (ARR)
第 1 次	7.99	19.26	0.41
第 2 次	10.60	20.77	0.51

注: 肾素、醛固酮检测采用化学发光法(意大利 Liaison-XL 全自动化学发光分析仪), 肾素参考范围: 立位 4.4~46.1 μ U/mL, 醛固酮参考范围: 立位 3~35.5 ng/dL, ARR 比值 3.7~4.3 作为切点^[1-3]

讨论 根据本患者临床表现及辅助检查, 患者病史 4 个月余, 有头晕乏力, 血压升高在 140~150/90~100 mmHg, 多次调整降压药物后效果不佳; 入院前 2 个月因双下肢发酸, 检查发现低钾血症(2.8~3.13 mmol/L), 补钾效果不佳, 入院诊断: 高血压合并低钾血症原因待查, 原发性醛固酮增多症? 追问病史, 患者服用“安胃疡”已有半年余。“安胃疡”主要成分为甘草黄酮类化合物, 临床上高血压合并低钾血症患者进行原发性醛固酮增多症筛查前需停用对 ARR 影响较大的药物至少 4 周(包括醛固酮拮抗剂、保钾利尿剂、排钾利尿剂及甘草提炼物等)。所以该患者停用“安胃疡”1 个月后入院检查以明确高血压合并低血钾原因。入院后测血压、血钾正常, 且停用降压药后血压仍维持在正常低限水平, 因此首先考虑“安胃疡”引起的高血压合并低血钾可能大, 但需进一步排除原发性醛固酮增多症和库欣综合征等。结合患者立位筛查, ARR<切点, 除外原发性醛固酮增多症; 入院后查可的松、促肾上腺皮质激素节律基本正常, 但午夜可的松水平略高, 进一步行标准小剂量地塞米松抑制试验被抑制, 排除库欣综合征。

安胃疡胶囊具有补中益气、解毒生肌的功效, 主要用于胃及十二指肠球部溃疡的治疗。查阅其药物说明书, 其标明的主要成分含糊, 且药物不良反应尚不明确, 查阅相关文献其主要成分为甘草黄酮类化合物, 其中有 9 种黄酮成分和 1 种三萜成分。成分分析表明, 该药物中并不含甘草苷, 而是以甘草查耳酮甲、甘草黄酮 B、甘草查耳酮 C、 α 、2',4,4'-四羟基查耳酮醇、光

甘草酮等为主, 同时甘草酸铵的响应很低, 但含有另一种抗炎、抗溃疡的三萜类成分——甘草次酸^[8]。甘草次酸化学结构与皮质酮相似, 具有去氧皮质酮样作用; 甘草次酸与盐皮质激素受体结合可形成醛固酮作用, 影响水、电解质代谢, 促进水钠潴留, 排钾增多, 从而引起血钾降低, 血压升高及水肿等诸多症状。

另外研究报道, 食用甘草酸、生胃酮、棉酚、柚子汁、襻利尿剂、甾体类、三萜品醇化合物等物质可导致羟基类固醇脱氢酶活性抑制, 发挥类盐皮质激素作用, 并通过负反馈调节抑制血肾素和醛固酮水平, 从而导致高血压合并低钾血症^[9]。

临床上高血压合并低钾血症并不少见, 其病因涉及原发性高血压患者使用促使尿排钾药物而致低钾血症, 临床上常常会关注排钾性的利尿剂(呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺等)以及北京降压 0 号、珍菊降压片、复方降压片、复方罗布麻片等含有利尿剂成分的中药复方制剂^[10], 忽视中药和中成药中可能引起低钾的药物。本报告的患者在门诊就诊时也仅仅关注了上述的药物, 未进一步询问患者服用的所有药物。

回顾本例患者, 入院后肾上腺 CT 增强提示左肾上腺内侧枝增粗, 需进一步排查原发性醛固酮增多症和库欣综合征, 根据入院后 ARR 筛查及标准小剂量地塞米松抑制试验结果, 排除原发性醛固酮增多症和库欣综合征。患者有明确的“安胃疡”药物服用史, 停用“安胃疡”后血压维持在正常低限水平(亦停用降压药物)、血钾恢复正常, 支持“安胃疡”引起的高血压合并低钾血症。该患者若能在停用“安胃疡”之前测定肾素和醛固酮, 应该表现为肾素和醛固酮都降低, 能更支持“安胃疡”引起的高血压合并低钾血症。

因此, 对高血压合并低血钾患者要仔细询问病史, 尤其用药史, 除了关注利尿剂外, 还包括中药、中成药, 尤需关注含有甘草酸及甘草次酸^[11-13]、三萜成分的药物。对于临床使用上述药物的患者, 用药期间应注意监测血钾、血压水平, 及时完善相关检查, 及早诊断, 合理治疗, 以免延误病情。

参 考 文 献

- [1] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5): 1889-1916.
- [3] 宋颖, 何文雯, 杨淑敏. 化学发光法测定血浆醛固酮浓度/肾素浓度比值筛查原发性醛固酮增多症的价值[J].

- 中华内科杂志, 2016, 55(1): 6-10.
- [3] 钱婧雨, 刘向祎. 醛固酮检测方法及其临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(12): 1072-1077.
- [4] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2008, 93(5): 1526-1540.
- [5] 王宁, 郑冬梅. 库欣综合征筛查中不同剂量过夜地塞米松抑制试验诊断价值的比较[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2018, 4(2): 41-47.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [7] 卢琳, 陈佳慧, 朱惠娟, 等. 地塞米松抑制试验中血、尿皮质醇对库欣综合征的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(27): 2150-2154.
- [8] 王文亭, 卿德刚, 倪慧, 等. 安胃疡胶囊化学成分鉴定及 3 种成分测定[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2176-2179.
- [9] 丁霞, 何青. 高血压合并低钾血症疾病的病因综述[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(1): 70-73.
- [10] 常桂娟, 洪静, 李南方. 低钾血症和高血压的关系[J]. 现代诊断与治疗, 2004, 15(6): 382-384.
- [11] 赵玉杰, 宋燕青, 张杰, 等. 复方甘草酸苷静滴致严重低钾血症 1 例[J]. 药物与临床研究, 2014, 22(2): 186.
- [12] 李立文, 张嘉丽, 董杨, 等. 甘草酸、甘草次酸假性醛固酮作用和药物相互作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(10): 216-220.
- [13] 许静, 陈杰, 罗子玲. 复方甘草酸苷致假性醛固酮症并发心肌损伤的药学监护[J]. 医药导报, 2019, 38(4): 513-517.
- (收稿: 2018-05-05 在线: 2020-11-27)
责任编辑: 白霞

第三十次全国中西医结合肝病学术会议 (2021) 征文通知

中国中西医结合学会肝病专业委员会 2021 年学术年会——“第 30 次全国中西医结合肝病学术会议”暨“第 21 次浙江省中西医结合肝病学术会议”拟于 2021 年 8 月下旬在杭州市举行。会议将以常见慢性肝病中西医结合防治研究进展和临床经验总结为重点展开交流与讨论, 并将邀请国内知名专家做特邀报告。征文通知如下。

征文内容: 常见慢性肝病 (慢性病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病) 中西医结合防治研究进展或临床经验总结。已在学术刊物公开发表过的论文, 不再受理。

征文格式: 中文标题黑体、小四号字, 作者姓名及单位楷体小五号字, 正文宋体五号字, 1.5 倍行距, 英文及数字 Times New Roman 字体。

提交 500~1000 字中英文摘要。摘要须按照“目的、方法、结果、结论”格式撰写, 用于会刊印刷 (注意结果中提供重要的数据资料)。

如需参加大会优秀论文评选 (用于大会口头和壁报交流) 还须提交中文论文全文。

论文中写明作者姓名, 单位名称、电子邮箱、地址及邮编、联系电话。

截稿时间: 2021 年 7 月 15 日。

投稿方式: 电子邮件发送至 zgzyjyhgxbx@126.com。本次征文不接受纸质文稿。