

显嗜酸性粒细胞增高,但均提示低球蛋白血症,与文献报道 DIHS 患者早期存在以 B 细胞及免疫球蛋白明显减少为特征的免疫抑制一致,提示低球蛋白血症可作为本病的早期诊断参考^[2,8]。DIHS 的早期诊断是治疗成功的关键,抗结核治疗几周内出现发热、皮疹患者应高度怀疑 DIHS,确诊后立即停用致敏药物,采取对症、抗过敏治疗及保护受损脏器功能综合治疗均治愈。糖皮质激素治疗 DIHS 存在争议,本文 1 例系统应用糖皮质激素疗效显著。虽然激素治疗能减轻症状,保护脏器功能,但停药过程中易出现病情反复;另一方面糖皮质激素有使病毒再激活增强引起病毒感染扩散以及结核病恶化的可能。所以合理慎用糖皮质激素也是治疗的重点,应根据患者基础疾病、免疫功能状况、DIHS 病情综合评估风险及预后做出选择。此外,对此类患者应尽可能明确致敏药物以保证抗结核治疗方案的实施。

参考文献

- [1] Mansur AT, Pekcan Yasxar S, Gktay F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(11): 1184-1189.
- [2] Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, et al. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions [J]. *Clin Exp*

Dermatol, 2010, 35(8): 863-868.

- [3] Ivan G, Maira T, Guglielmo B. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10(1): 49.
- [4] Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011, 77(1): 7-15.
- [5] 王琼, 冯义国, 许美凤, 等. 药物超敏反应综合征 23 例临床分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(5): 475-477.
- [6] 姚唯一, 潘倩, 张安平. 药物超敏反应综合征的研究进展 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(8): 843-845.
- [7] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2007, 33(1/2): 124-133.
- [8] 耿孙梅, 王俊民, 曾维惠, 等. 药物超敏反应综合征并发巨细胞病毒感染 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2010, 39(4): 231-233.

(收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-06)

• 短篇及病例报道 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.054

复方甘草酸二铵胶囊致重症低钾血症及横纹肌溶解 1 例及文献复习

李丹丹, 刘 扬, 庞妮燕[△]

(河南大学淮河医院内分泌科, 河南开封 475002)

[中图分类号] R685.5

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1870-02

甘草酸二铵是中药甘草有效成分的第 3 代提取物, 具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用, 被广泛应用于临床。本文报道 1 例由于服用复方甘草酸二铵胶囊引起的重度低钾血症和横纹肌溶解, 并对相关文献进行复习。

1 临床资料

患者女, 66 岁, 农民, 平素体健。体检发现空腹血糖 7.8 mmol/L, 并有肝功能轻度异常, 给予口服“二甲双胍片 0.25 mg, 每天 3 次”治疗半月, 复查肝功能显示丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 82 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 76 U/L, 遂停用二甲双胍, 行饮食控制, 口服“复方甘草酸二铵胶囊 0.15 mg, 每日 3 次”治疗, 1 周后逐渐出现双下肢无力、行走困难、嗜睡, 急诊入院, 查血钾 1.2 mmol/L, 以“低钾血症”收住本科, 入院查体: 体温 36.5℃, 呼吸每分钟 20 次, 心率每分钟 85 次, 血压 130/75 mm Hg, 身高 152 cm, 体质量 39 kg, 体质量指数 16.88 kg/m², 一般情况较差, 两肺呼吸音粗, 心脏听诊无异常。双上肢肌力 4 级, 下肢肌力 3 级, 伴触痛, Trousseau 征和 Chvostek 征阳性。四肢肌张力减退, 腱反射减弱, 病理征阴性。入院后急查血常规: 白细胞 11.84 × 10⁹/L, 中性细胞 82.24%;

血生化: K⁺ 1.20 mmol/L, Na⁺ 141.00 mmol/L, Cl⁻ 85.00 mmol/L, Cr 38.0 μmol/L, BUN 5.19 mmol/L, HCO₃⁻ 40.00 mmol/L, AST 494 U/L, 肌酸激酶 (CK) 16 730 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 1 210 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 2 030 U/L, α-羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 518 U/L, 肌钙蛋白 I (cT-NI) 0.24 ng/mL (参考值 0.00~0.04), 尿常规示潜血 +++, 蛋白 ++, pH 7.0, 未见红细胞; 血 pH 7.589, PCO₂ 48 mm Hg, BE 23.10 mmol/L; 其他检查结果: 血钙 1.88 mmol/L, PTH 190.5 pg/mL (参考值 12.00~88.00), 甲状腺功能、皮质醇节律及 24 h 尿皮质醇、立卧位肾素-血管紧张素-醛固酮水平均正常。凝血常规、免疫 8 项、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白正常。因检验条件限制, 未进行尿肌红蛋白检测。心电图示: QT 延长, ST 段下降, T 波低平, 并出现 U 波。肾上腺 CT 未见异常。诊断: 低钾血症 (极重度)、低钙血症、横纹肌溶解症、代谢性碱中毒。患者因经济原因在血钾正常, 一般情况好转后出院, 出院后应用胰岛素控制血糖。1 个月后复查血钾 3.6 mmol/L, 尿常规正常。

2 讨论

2.1 病例分析 患者为老年女性, 无高血压史, 检测血中皮质

醇水平正常,肾素-血管紧张素 II-醛固酮水平正常,甲状腺功能正常,不存在皮质醇增多症、原发性醛固酮增多症、Bartter 综合征、甲状腺功能亢进症等常见内分泌疾病所致的低钾血症。有明确的二甲双胍和复方甘草酸二铵的药物使用史,二甲双胍常见不良反应为恶心、呕吐等消化道症状及乳酸酸中毒,该患者并未出现可影响进食的消化道症状,血气分析提示为代谢性碱中毒状态,不考虑二甲双胍所致低钾血症。该患者在服用甘草酸二铵胶囊后 1 周出现肢体无力症状,甘草酸二铵的化学结构与醛固酮的类固醇环相似,可发挥类固醇样作用,长期应用可引起低钾血症,严重低钾血症可致肌无力,甚至出现横纹肌溶解^[1]。该患者服用复方甘草酸二铵后出现极重度的低钾血症,并有肌无力、肌痛、CK 明显升高超过正常 10 倍以上,停药并给予补钾等治疗后肌酸激酶逐渐下降,症状消失。考虑服用复方甘草酸二铵导致的低钾血症和横纹肌溶解。严重低钾血症使 H^+ 由细胞外向细胞内转移,肾远端小管 K^+-Na^+ 交换减少而 H^+-Na^+ 交换增多,并且肾脏 NH_3 产生增加,排酸增加, HCO_3^- 重吸收增加,从而导致代谢性碱中毒。碱中毒后蛋白结合钙增加、游离钙减少,引起低钙血症,负反馈引起 PTH 水平升高。该患者经补液、补钾、纠正碱中毒后复查血钾正常,CK 明显降低,并未出现肾功能损害等严重并发症,可能是由于该患者血、尿始终呈碱性,肌红蛋白不易在肾小管腔内凝聚,故未导致肾小管堵塞,此外患者经大量补液治疗,未发生低血容量及休克引起的肾小管损伤。

2.2 低钾性肌病的临床表现 K^+ 的主要生理作用是维持细胞的正常代谢与酸碱平衡、细胞膜的应激性和心肌的正常功能。血清 K^+ 浓度低于 3.5 mmol/L 称为低钾血症,可出现一系列的临床症状和体征。消化系统可出现恶心、呕吐、腹胀、便秘、肠蠕动减弱或消失、肠麻痹等;一般血清钾小于 3.0 mmol/L 时,可出现疲乏、软弱、乏力; <2.5 mmol/L 时,全身性肌无力,肢体软瘫,腱反射减弱或消失,甚至膈肌、呼吸肌麻痹,呼吸困难、吞咽困难,严重者可窒息^[1-2];并可出现横纹肌溶解,患者可出现乏力、肌肉疼痛、痉挛、水肿、酱油色尿,甚至急性肾衰竭(发生率约为 15%~40%)^[3]。

2.3 低钾性肌病发生的可能机制 (1)反复的肌肉收缩使细胞内 K^+ 外移,而细胞外液的 K^+ 浓度升高可促进局部血管扩张,增加血流量,缺 K^+ 时运动所诱发的舒血管反应丧失而造成肌肉缺血、坏死^[4];(2)缺 K^+ 时肌肉的糖原合成减少,能量储备不足;(3)缺 K^+ 时 Na^+-K^+ 泵活性降低,骨骼肌细胞代谢障碍,大量自由脂肪酸在肌细胞内堆积,导致膜动作电位阈值改变,细胞膜通透性增强,使细胞内 CK 直接释放入血,从而导致血清 CK 升高^[4-5];(4) Na^+-K^+ 泵功能障碍使细胞外钙进入细胞内,细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高, Ca^{2+} 超载对肌动蛋白和肌球蛋白产生病理性影响,并激活细胞内的蛋白酶,引起肌肉破坏和肌纤维坏死,导致肌细胞内的物质进入细胞外液和血液循环^[6-7]。

2.4 甘草酸类药物引起低钾血症的可能机制 低钾血症的病因为:(1) K^+ 摄入不足;(2) K^+ 丢失过多;(3)细胞外 K^+ 转移至细胞内。而引起重度低钾血症的最常见原因为经肾脏失 K^+ 过多。从肾小球滤过的 K^+ 在近端肾小管、髓袢等部位几乎被 100% 重吸收,尿中的 K^+ 主要由远端肾小管,尤其是集合管排

泄产生。盐皮质激素(醛固酮)能促进集合管管腔膜上的 K^+ 通道的合成及开放、增加 Na^+-K^+-ATP 酶的活性,因此对 K^+ 的排泄起着至关重要的作用。复方甘草酸二铵中的活性成分之一甘草次酸的分子结构与醛固酮类似,可模拟醛固酮发挥肾上腺盐皮质激素样作用。另外甘草次酸能通过竞争性抑制醛固酮在肝脏内的代谢和抑制其代谢过程中的多种酶,如 5β -还原酶、 11β -羟类固醇脱氢酶(11β -HSD)等,以竞争抑制方式或在转录水平抑制酶的活性,因而消除了 11β -HSD 抑制糖皮质激素结合盐皮质激素受体的作用,故有致醛固酮效应增大的作用,从而增强其“保钠排钾”的作用,促进集合管排泄 K^+ ^[8]。

2.5 低钾性肌病的防治 低钾血症是肌溶解的诱发因素。因此,要充分认识可致急性 K^+ 丢失的药物如两性霉素 B、强利尿剂、轻泻剂类及甘草酸类药物等^[9]。在服用上述药物过程中需密切关注病情变化,特别是老年患者。使用过程中定期监测血 K^+ 浓度,一旦患者出现乏力、肌肉疼痛、痉挛、水肿、甚至酱油色尿时应高度怀疑横纹肌溶解症,并作必要的检查,以便早发现、早停药和早治疗,避免发生急性肾衰竭。如病情较轻,及时停药后可很快恢复正常,不必做特殊处理。对病情较重者,除及时停药外,往往需静脉补 K^+ ,同时纠正伴随的酸碱平衡失调、电解质紊乱等。在静脉补 K^+ 过程中,需密切监测心电图和血清 K^+ ,因肌溶解后,大量的 K^+ 从细胞内向细胞外转移,引起血 K^+ 升高,如补钾不当,监测不及时,可产生致命性的高钾血症。同时需注意有无合并碱中毒或低镁、低钙血症,纠正碱中毒及补充钙镁后低钾血症可迅速纠正。

参考文献

- [1] 金朝,蒲传强.非创伤性横纹肌溶解症的病因及发病机制[J].国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(2):180-183.
- [2] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:820-827.
- [3] 王汉清,路建饶,易扬,等.低钾血症致横纹肌溶解合并急性肾衰竭 1 例[J].中国血液净化,2011,10(10):580.
- [4] Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of literature[J]. J Med,2009,9(67):272-284.
- [5] 涂秋云,资晓宏,李小波.低血钾型周期性麻痹的肌酶学变化及诊断意义[J].中国危重病急救医学,2004,16(1):54-55.
- [6] Mangone M, Spagnolo A, Capurso G, et al. Rhabdomyolysis due to severe hypokaliemia in a Oroh'n's disease patient after budesonide treatment[J]. Dig Live Dis,2007,39(8):776-779.
- [7] 蔡美莲.低血钾危象致横纹肌溶解综合征 1 例[J].临床合理用药,2012,5(4A):144-145.
- [8] 高楠,刘露.复方甘草酸苷片致严重低钾血症 1 例[J].河北医药,2013,35(3):480.
- [9] 吴晓燕,谈丽娜,杨静,等.药源性低钾血症及临床处理[J].中国现代药物应用,2009,3(17):194-196.