

## · 病例报告 ·

## 甘草和氢氯噻嗪合用后出现低钾血症 1 例

张晓娜 贾红蔚 王坤玲 刘铭 何庆

天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052

通信作者:何庆, Email: hech69@163.com

**A case report of hypokalemia caused by liquorice in combination with hydrochlorothiazide** Zhang

Xiaona, Jia Hongwei, Wang Kunling, Liu Ming, He Qing. Department of Endocrinology and Metabolism,

Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201102-11004

甘草制剂导致的获得性表现盐皮质激素过多综合征(apparent mineralocorticoid excess, AME)表现为低钾血症伴高血压,其机制主要与甘草酸酐抑制 $11\beta$ 羟类固醇脱氢酶2( $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2,  $11\beta$ HSD2)有关。这种疾病相对少见,本文报道1例由复方甘草片引起的获得性 AME,患者在应用氢氯噻嗪后血钾明显下降,出现横纹肌溶解。希望本文可以帮助临床医师认识这种疾病,警惕两种药物联合应用后导致严重不良反应的可能性。

## 1 病例介绍

患者,男性,60岁,因“四肢无力3d”于2020年9月16日入院,伴有恶心、双下肢肌肉酸疼,无头痛、意识障碍,无腹痛、腹泻,无呕吐,无胸闷憋气,无心悸,无尿色加深,于外院行头颅CT检查,未见确切异常。生化检查:血钾 $1.8\text{ mmol/L}$ ,血糖 $6.22\text{ mmol/L}$ ,谷草转氨酶 $66\text{ U/L}$ ,肌酸激酶 $1417\text{ U/L}$ ,肌酸激酶同工酶 $37\text{ U/L}$ ,高敏肌钙蛋白T: $26.44\text{ pg/ml}$ ,红细胞 $3.75 \times 10^{12}/\text{L}$ ,血红蛋白 $111\text{ g/L}$ ,予以生理盐水+10% KCl  $1.5\text{ g}$ 静脉输液治疗,症状略有好转;以低钾血症、横纹肌溶解收入院。既往史:哮喘病史20余年,双侧股骨头坏死15年,高血压病史10余年,近1个月口服左旋氨氯地平 $5\text{ mg}$ 每日1次、厄贝沙坦氢氯噻嗪 $150/12.5\text{ mg}$ 每日1次,血压控制在 $140 \sim 150/90 \sim 100\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ )。无家族性低钾血症病史。入院查体及检查:血压 $154/102\text{ mmHg}$ ,神志清醒,贫

血面容,心、肺、腹部体检未见明显异常。双上肢、双下肢肌力IV级,腱反射减弱,病理反射阴性。心电图示心率 $61\text{次/min}$ ,T波低平,可见U波。急查血钾 $2.1\text{ mmol/L}$ ,钠 $142\text{ mmol/L}$ ,二氧化碳结合力 $37\text{ mmol/L}$ ,肌酸激酶 $2370\text{ U/L}$ ,肌酸激酶同工酶 $69\text{ U/L}$ ,肌酐 $57\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

治疗经过:患者重度低钾血症,入院后停用厄贝沙坦氢氯噻嗪,保留对血钾影响小的左旋氨氯地平 $5\text{ mg}$ 每日1次;予以静脉补液,预防肌红蛋白堵塞肾小管引起急性肾损伤,予以静脉及口服补钾。每天复查血钾: $2.1\text{ mmol/L}$ (入院第1天) $\rightarrow 2.9\text{ mmol/L}$ (入院第2天) $\rightarrow 3.2\text{ mmol/L}$ (入院第3天) $\rightarrow 3.6\text{ mmol/L}$ (入院第4天)。入院第2天气血分析示pH $7.521$ ,碱剩余(BE) $10.19\text{ mmol/L}$ 。24h尿钾不适当增多( $27.82\text{ mmol/24 h}$ ,血钾 $2.9\text{ mmol/L}$ )。血浆醛固酮被抑制(卧位 $2.1\text{ ng/dl}$ ,参考范围 $3.0 \sim 23.6\text{ ng/dl}$ ;立位 $1.0\text{ ng/dl}$ ,参考范围 $3.0 \sim 35.3\text{ ng/dl}$ ),血浆肾素浓度降低(卧位 $<0.5\text{ }\mu\text{U/ml}$ ,参考范围 $2.8 \sim 29.9\text{ }\mu\text{U/ml}$ ;立位 $<0.5\text{ }\mu\text{U/ml}$ ,参考范围 $4.4 \sim 46.1\text{ }\mu\text{U/ml}$ )。血皮质醇轻度升高( $28.40\text{ }\mu\text{g/dl}$ ,参考范围 $5.00 \sim 25.00\text{ }\mu\text{g/dl}$ ),尿皮质醇正常高值( $90.82\text{ }\mu\text{g/24 h}$ ,参考范围 $30.00 \sim 110.00\text{ }\mu\text{g/24 h}$ )。虽然氢氯噻嗪可导致低钾血症,但如此小量的氢氯噻嗪( $12.5\text{ mg qd}$ )临床上不至于导致如此严重的低钾血症,且患者醛固酮和肾素均明显被抑制,而氨氯地平、厄贝沙坦和氢氯噻嗪均可升高血浆肾素浓度。

追问病史,患者近 5 年口服复方甘草片治疗哮喘,剂量由 3 片每日 3 次,逐渐自行加量至 10 片每日 3 次,故考虑为甘草酸导致的获得性 AME 伴横纹肌溶解,嘱患者停用复方甘草片,适当增加饮水量,入院第 7 天复查血钾为 4.6 mmol/L,氯化钾减至每天 3 g,患者肌无力、肌肉酸痛明显好转,复查:肌酸激酶 1 124 U/L,肌酸激酶同工酶 53 U/L。换用缬沙坦氢氯地平降压,嘱患者出院后定期随访。出院 2 周门诊随访血钾正常,血压 140/90 mmHg。

## 2 讨论

低钾血症的病因诊断可首先根据尿钾水平判断失钾部位,血钾低于 3.5 mmol/L 时尿钾高于 25 mmol/24 h 或血钾低于 3.0 mmol/L 时尿钾高于 20 mmol/24 h 时考虑为肾性失钾。本例患者血钾 2.9 mmol/L 时,尿钾 27.82 mmol/24 h,符合肾性失钾。肾性失钾又根据血压高低分为两大类:低钾血症伴正常或偏低血压,例如肾小管酸中毒、使用利尿剂、镁缺乏、Bartter 综合征、Gitelman 综合征等;低钾血症伴高血压,例如原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、肾素瘤、恶性高血压、库欣综合征、AME、Liddle 综合征、先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal cortical hyperplasia) 等。本例患者为低钾血症伴有高血压,需进一步检查肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system) 来鉴别病因。其中原发性醛固酮增多症表现为低肾素高醛固酮,而肾动脉狭窄、肾素瘤、恶性高血压则表现为高肾素、高醛固酮,库欣综合征、AME、Liddle 综合征、先天性肾上腺皮质增生症表现为低肾素、低醛固酮。本例患者表现为低肾素低醛固酮,皮质醇水平无明显升高,无合并性发育异常等表现,有使用大量甘草制剂的病史,停用复方甘草片后,血钾短期即恢复正常,结合发病年龄,可排除库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生症、Liddle 综合征等,考虑为复方甘草片所致的获得性 AME。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统是陆生动物在膳食钠稀缺的环境中逐渐进化形成的调节循环血容量、电解质平衡的重要系统<sup>[1]</sup>。血容量下降激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,醛固酮激活远端肾单位主细胞的盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR),增加管腔上皮钠通道 (epithelial sodium

channels, ENaC) 对  $\text{Na}^+$  的重吸收<sup>[2]</sup>。 $\text{Na}^+$  重吸收引起的管腔内负电位通过肾髓质外钾通道 (renal outer medullary potassium channels, ROMKs) 排出  $\text{K}^+$  或  $\alpha$ -闰细胞排出  $\text{H}^+$  中和。而血管紧张素 II 的生理作用是促进近曲小管、髓袢和远曲小管中  $\text{Na}^+$  重吸收,使大部分过滤后的  $\text{Na}^+$  (和水) 在远端肾单位之前被重新吸收,减少输送到主细胞的  $\text{Na}^+$  量、减少 ROMK 介导的钾分泌,以及在  $\alpha$ -闰细胞中对 MR 去磷酸化,以促进氢而不是钾的分泌来减少钾的排泄<sup>[2,4]</sup>。因此,血容量下降导致的生理性肾素依赖性醛固酮增多症可最大限度地增加钠重吸收和血容量,同时最大限度地减少尿钾排泄,避免低钾血症。

皮质醇也是一种盐皮质激素,它与 MR 的结合力与醛固酮相近,而且人体循环中的皮质醇浓度是醛固酮的 1 000 ~ 2 000 倍。正常情况下,组织中的 11 $\beta$ HSD2 可以快速灭活皮质醇转变为皮质素,以确保醛固酮选择性激活 MR<sup>[5]</sup>。当 11 $\beta$ HSD2 活性严重缺陷时,皮质醇不能被灭活,因此,高浓度的皮质醇可以结合 MR,诱导醛固酮样效应,引起高血压、低血钾、代谢性碱中毒,同时肾素-血管紧张素-醛固酮系统被抑制,醛固酮和肾素水平下降。经典的 AME 综合征是由于 *HSD11B2* 基因突变引起的,除了外显子错义突变、内含子点突变、微卫星区域多态性、表观遗传学修饰都可能影响 11 $\beta$ HSD2 表达<sup>[5]</sup>。这些患者表现为低出生体重、严重的高血压、肾脏钙盐沉积、低钾血症、肾素和醛固酮受抑制。获得性 AME 最常见于摄入大量甘草类药物的患者,甘草的活性成分甘草酸和甘草次酸可明显抑制 11 $\beta$ HSD2。另外有报道,伊曲康唑<sup>[6]</sup>、泊沙康唑<sup>[7]</sup> 也可抑制 11 $\beta$ HSD2 引起获得性 AME。生化方面,AME 患者尿液皮质醇/皮质素比值升高,尿四氢皮质醇 + 别四氢皮质醇/四氢可的松比值增高,具有诊断价值。

本例患者服用大量复方甘草片有数年之久,为何此次突发如此严重的低钾血症? 临床上应用甘草类药物的病人很多,但出现低钾血症的患者并不是特别常见。笔者对此产生了疑问。患者 1 个月前开始服用厄贝沙坦氢氯噻嗪 162.5 mg/d (含厄贝沙坦 150 mg、氢氯噻嗪 12.5 mg) 降压,推测患者本次发作可能与加用此药物有关。有研究报道,10 位健康受试者连续 2 周每天摄入 32 g 甘草,监测血钾没有

变化;当甘草与25 mg氢氯噻嗪合用2周,血钾平均下降0.32 mmol/L,20%的受试者发生了低钾血症<sup>[8]</sup>。其机制可能是甘草抑制了集合管主细胞的11 $\beta$ HSD2,未被灭活的皮质醇激活MR,诱导ENaC上调,集合管主细胞重吸收Na<sup>+</sup>能力明显增加;而噻嗪类利尿剂抑制远端小管Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共转运体(Na-Cl cotransporter),抑制NaCl的重吸收,使到达集合管的Na<sup>+</sup>增加,通过主细胞ENaC重吸收的Na<sup>+</sup>明显增加,管腔内负电位增加,需要通过ROMK排泄大量K<sup>+</sup>中和,从而诱发了严重的低钾血症(图1)。厄贝沙坦阻断醛固酮的合成可能增加血钾,但在AME时,大量未灭活的皮质醇激活MR,而且厄贝沙坦可拮抗血管紧张素II促进近端小管Na<sup>+</sup>重吸收的作用,进一步增加了Na<sup>+</sup>向远端肾单位的输送,笔者推测这可能也在一定程度上加重了低钾血症。甘草广泛应用于止咳药物、保肝药物、中药制剂中,而噻嗪类利尿剂应用也很广泛。本病例提示当两类药物合用时可能会导致严重的低钾血症。此外,甘草还广泛添加于糖果产品、茶、口香糖和酒精性饮品中,曾有服用含甘草的茶制品、糖果的患者同时服用氢氯噻嗪而诱发严重的低钾血症的病例报道<sup>[9-10]</sup>。在临床工作中,除了用药史,还应该注意详细询问病人有无摄入特殊的食物。

甘草类药物引起的获得性AME的治疗主要是停止摄入甘草类药物,同时给予补钾,必要时可给予MR阻滞剂,如螺内酯、依普利酮或ENaC阻滞剂,如阿米洛利、氨苯蝶啶。甘草次酸半衰期长,体液分布广,且存在肠肝循环,低钾血症可能需要1~2周才能缓解,而肾素-醛固酮轴和血压恢复正常可能需要

数月<sup>[11]</sup>。本例患者经过补钾治疗,血钾4 d恢复正常,且出院2周随访血钾正常,血压仍偏高。

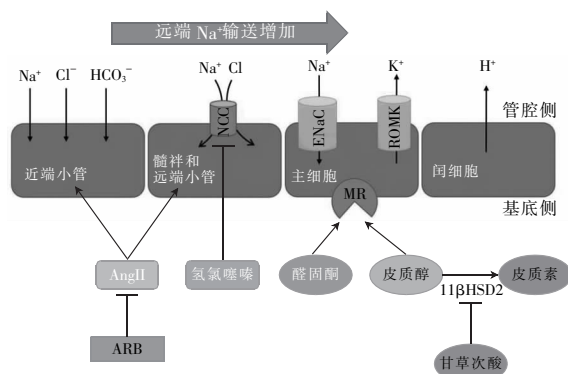
临床工作中,对于低钾血症的患者需要警惕甘草类制剂引起的AME,尽量避免甘草类制剂与噻嗪类利尿剂合用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1):49-75. DOI: 10.1124/pr.115.011106.
- [2] Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(6):1050-1060. DOI: 10.2215/CJN.08580813.
- [3] Shibata S, Rinehart J, Zhang J, et al. Mineralocorticoid receptor phosphorylation regulates ligand binding and renal response to volume depletion and hyperkalemia[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5):660-671. DOI:10.1016/j.cmet.2013.10.005.
- [4] Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM. Collecting duct intercalated cell function and regulation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(2):305-324. DOI:10.2215/CJN.08880914.
- [5] Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, et al. Classic and nonclassic apparent mineralocorticoid excess syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4):dgz315. DOI: 10.1210/clinem/dgz315.
- [6] Hoffmann WJ, McHardy I, Thompson GR 3rd. Itraconazole induced hypertension and hypokalemia: mechanistic evaluation[J]. *Mycoses*, 2018, 61(5):337-339. DOI:10.1111/myc.12749.
- [7] Wassermann T, Reimer EK, McKinnon M, et al. Refractory hfrom syndrome of apparent mineralocorticoid excess on low-dose posaconazole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(7):e02605-2617. DOI:10.1128/AAC.02605-17.
- [8] Hukkanen J, Ukkola O, Savolainen MJ. Effects of low-dose liquorice alone or in combination with hydrochlorothiazide on the plasma potassium in healthy volunteers[J]. *Blood Pressure*, 2009, 18(4):192-195. DOI:10.1080/08037050903072515.
- [9] Brouwers AJ, van der Meulen J. [‘Licorice hypertension’ also caused by licorice tea][J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, 145(15):744-747.
- [10] Shah M, Williams C, Aggarwal A, et al. Licorice-related rhabdomyolysis: a big price for a sweet tooth[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(6):491-495. DOI:10.5414/cn107011.
- [11] Edelman ER, Butala NM, Avery LL, et al. Case 30-2020: a 54-year-old man with sudden cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13):1263-1275. DOI:10.1056/NEJMcpc2002420.

(收稿日期:2020-11-02)



注:Ang II:血管紧张素II;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;ENaC:上皮钠通道;ROMK:肾髓质外钾通道;MR:盐皮质激素受体;11 $\beta$ HSD2:11 $\beta$ 羟化类固醇脱氢酶2

图1 本例患者低钾机制推测