

## · 病例报告 ·

螺内酯治疗甘草酸制剂致假性醛固酮增多症 1 例  
并文献综述李楠<sup>1</sup> 王严茹<sup>1</sup> 李菲<sup>2</sup> 董佳琪<sup>1</sup> 孙航<sup>1</sup> 李鸿<sup>1</sup> 曲伸<sup>1</sup><sup>1</sup>同济大学附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072; <sup>2</sup>上海市普陀区人民医院内分泌科 200060

通信作者: 李鸿, Email: lihong\_endo@tongji.edu.cn

**Spironolactone in the treatment of glycyrrhizic acid preparation-induced pseudoaldosteronism: a case report and literature review**Li Nan<sup>1</sup>, Wang Yanru<sup>1</sup>, Li Fei<sup>2</sup>, Dong Jiaqi<sup>1</sup>, Sun Hang<sup>1</sup>, Li Hong<sup>1</sup>, Qu Shen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Putuo District People's Hospital, Shanghai 200060, China

Corresponding author: Li Hong, Email: lihong\_endo@tongji.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200302-03007

假性醛固酮增多症(pseudoaldosteronism, PHA)是以高血压、低血钾、低肾素血症但无醛固酮增多为特征的疾病,临床表现与原发醛固酮增多症类似,但醛固酮水平正常或降低。先天遗传性因素及后天获得性因素均可致病,其中后天获得性因素主要为使用甘草及甘草酸制剂等所致。近年来,对于甘草酸制剂致 PHA 的研究不断增多。但是,使用螺内酯治疗 PHA 的报道较少。本文现报道 1 例螺内酯治疗甘草酸制剂致 PHA,获得良好疗效。

### 1 病例介绍

患者,女性,68 岁,因“四肢乏力 2 天”于 2019 年 2 月 17 日至医院急诊就诊,无恶心呕吐、腹痛腹泻、头晕头痛、麻木、活动障碍,血压 200/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),血钾 1.8 mmol/L,头颅和颈椎 CT 未见明显异常。急诊予以控制血压、补钾治疗。就诊当日下午复查血钾 3.4 mmol/L,次日收入院。既往史:入院 1 个月前,患者因湿疹持续口服复方甘草酸苷片(美能)50 mg,每日 3 次。否认高血压、糖尿病、心脑血管疾病史,无吸烟、饮酒史,否认家族性遗传病史。体格检查:血压 200/100 mmHg,身高 155 cm,体重 57.2 kg,体重指数 23.8 kg/m<sup>2</sup>,体型中等,无脱水貌,甲状腺未及肿大,双下肢无浮肿,心肺腹查体(-)。实验室检查:血常规、甲状腺功能、肿瘤标志物未见异常,空腹血糖 4.8 mmol/L,

糖化血红蛋白(HbA1c)5.6%,立位血浆肾素浓度 2.62 ng/L、立位血管紧张素 II 浓度 118.9 ng/L、立位醛固酮浓度 135 ng/L,醛固酮/肾素活性比值(ARR)26.8,卧位血浆肾素浓度 1.71 ng/L、血管紧张素 II 浓度 104.94 ng/L、醛固酮 111 ng/L,ARR 33.8。其余结果见表 1~3。影像学检查:肾上腺 CT 示左侧肾上腺饱满,未见明显结节征象。

根据检查结果,该患者诊断为:甘草酸制剂致 PHA。患者入院后停服美能、补钾、盐酸特拉唑嗪片 2 mg 每晚口服控制血压,入院第 6 天复查血钾 3.09 mmol/L,患者血压控制不佳,维持在 150~160/90~100 mmHg,加用螺内酯 20 mg,每日 3 次口服,2 d 后复查血钾 3.40 mmol/L,血压 120/70 mmHg,予出院。螺内酯改为 20 mg,每日 2 次口服 1 周,复查血钾 5.00 mmol/L,停服螺内酯。出院后 4 个月余随访,患者血压 120/70 mmHg,血钾 4.52 mmol/L,立位血浆肾素 10.87 ng/L、血管紧张素 II 132.07 ng/L、醛固酮 243 ng/L,ARR 11.6。

### 2 讨论

本病例为老年女性患者,以四肢乏力、高血压、低血钾入院,入院后 3 次查肾素、血管紧张素 II、醛固酮,结果均提示血浆肾素浓度降低,但醛固酮为正常水平低值(表 2)。根据病史,患者因湿疹口服美能 1 个月,因此考虑低钾血症为甘草酸制剂致 PHA。

表 1 患者血清生化指标检测结果

时间	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	P (mmol/L)	Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	尿钾
急诊第 1 天 上午	1.80	142	92	2.17	1.01	0.83	—
下午	3.40	143	101	—	—	—	—
病房第 1 天	2.12	149	98	2.17	1.06	0.82	42.3 mmol/L 随机尿
第 2 天 上午	2.78	150	102	—	—	—	—
第 2 天 下午	3.11	148	105	—	—	—	—
第 4 天	2.92	149	103	—	—	—	120 mmol/24 h
第 6 天	3.09	149	104	—	—	—	124 mmol/24 h
第 8 天	3.40	147	105	2.26	1.05	0.89	—
出院后第 3 天	4.00	134	—	—	—	—	—
第 7 天	5.00	142	—	—	—	—	—
第 25 天	4.80	136	—	—	—	—	—
第 40 天	4.50	137	—	—	—	—	—
4 个月余	4.52	139	97	2.35	1.38	0.93	—

注:K<sup>+</sup>:参考范围:3.50~5.30 mmol/L;Na<sup>+</sup>:参考范围:137~147 mmol/L;Cl<sup>-</sup>:参考范围:99~110 mmol/L;Ca<sup>2+</sup>:参考范围:2.15~2.55 mmol/L;P:参考范围:0.87~1.45 mmol/L;Mg<sup>2+</sup>:参考范围:0.8~1.2 mmol/L;当血钾<3.50 mmol/L、尿钾>25.00 mmol/24 h 或当血钾<3.00 mmol/L、尿钾>20.00 mmol/24 h 时,诊断为肾性失钾;“—”表示无数据

表 2 患者立、卧位血浆肾素-血管紧张素 II-醛固酮检测结果

时间	立位肾素 (ng/L)	卧位肾素 (ng/L)	立位血管紧张素 II (ng/L)	卧位血管紧张素 II (ng/L)	立位醛固酮 (ng/L)	卧位醛固酮 (ng/L)
病房第 1 天	2.62	1.71	118.90	104.94	135	111
第 4 天	—	2.14	—	126.78	—	105
第 8 天	—	2.73	—	132.90	—	153
出院后第 3 天	6.43	—	153.14	—	144.13	—
第 25 天	16.39	—	172.44	—	273	—
第 40 天	10.87	—	132.07	—	243	—

注:血浆肾素浓度参考范围:立位 4~38 ng/L,卧位 4~24 ng/L;血管紧张素 II 参考范围:立位 49~252 ng/L,卧位 25~129 ng/L;醛固酮参考范围:立位 98~275 ng/L,卧位 45~175 ng/L;“—”表示无数据

表 3 患者皮质醇与促肾上腺皮质激素 (ACTH) 节律检测结果

时间	皮质醇 (μg/dl)			ACTH (ng/L)		
	08:00	16:00	24:00	08:00	16:00	24:00
病房第 1 天	30.8	16.8	8.9	15.62	4.14	3.10

注:皮质醇参考范围:5~25 μg/dl (8 AM), 3~13 μg/dl (4 PM), 1 μg/dl = 27.6 nmol/L;ACTH 参考范围:7~64 ng/L (8 AM)

患者停药服能,对症治疗效果不佳,使用螺内酯治疗后,患者血钾、血压快速恢复到正常值范围,复查肾素、血管紧张素、醛固酮水平恢复正常,且停药后无复发。

PHA 分为遗传性和获得性两类,遗传性 PHA 称 Liddle 综合征,是常染色体显性遗传病。获得性 PHA 常因长期食用甘草、西柚汁或服用甘珀酸所致<sup>[1]</sup>。高血压、低血钾、代谢性碱中毒、血浆肾素和醛固酮减少或正常、尿醛固酮排泄减少,是 PHA 的主要特征,严重者出现心律失常、呼吸困难。如患者年龄小,存在家族史,临床诊断应考虑 Liddle 综合征,并行基因检测以确诊;如患者非年轻人且无家族史,应询问是否长期食用甘草等<sup>[2]</sup>。

本例患者因湿疹口服复方甘草酸苷片即美能致

PHA。美能属于甘草酸类药物,主要活性成分为甘草次酸(GA)。GA 与醛固酮分子结构类似,可作为激动剂直接与盐皮质激素受体(MR)结合,其亲和力比醛固酮低约 5 000 倍<sup>[3]</sup>,尽管亲和力较低,当长期大量服用甘草,GA 仍可直接作用 MR<sup>[4]</sup>,在体内模拟醛固酮发挥盐皮质激素样作用。另一方面,GA 可以阻断 11β-羟类固醇脱氢酶 II 型<sup>[5]</sup>,抑制皮质醇转化,使皮质醇堆积,大量的皮质醇结合 MR,引起水钠潴留、低血钾、高血压,同时抑制肾素活性。本病例患者皮质醇水平较高(表 3),可能由于 GA 抑制 11β-羟类固醇脱氢酶 II 型导致体内皮质醇水平升高所致。甘草酸制剂引起 PHA 存在个体差异,年龄、性别、高血压史、消化道转运和水解 GA 的能力等都会影响发病<sup>[3]</sup>。GA 入血液后,经肝脏中的葡

葡萄糖醛转移酶代谢为 3-单葡萄糖醛基甘草皂苷酸(3MGA)。部分人群可能存在 3MGA 代谢缺陷<sup>[6]</sup>,导致 3MGA 排泄障碍,使血液中 3MGA 堆积。3MGA 对 11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 II 型的抑制作用较 GA 强,更易诱发 PHA<sup>[7]</sup>。在应用甘草酸制剂时,应定期测定电解质和血压。当出现不良反应时,目前的治疗方案主要是立即停药,适当补钾,部分患者即可恢复;也有报道称甘草致 PHA 可持续较长时间<sup>[8]</sup>。

当前,已有大量研究发现螺内酯治疗原发性醛固酮增多症疗效确切,可以快速有效缓解症状,控制血压,但用于治疗 PHA 的研究较少<sup>[9]</sup>。螺内酯是 20 世纪 50 年代发展起来的一种具有孕酮分子结构的抗盐皮质激素。作为非选择性醛固酮受体拮抗剂,螺内酯化学结构与醛固酮相近,可以与 MR 结合,阻碍醛固酮和 MR 生成复合物,从而抑制醛固酮促进 K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> 交换的作用,使 Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 排出增多, K<sup>+</sup> 被保留,在肾脏远端小管起到保钾利尿作用<sup>[10]</sup>。有研究显示,在人单核白细胞中,GA 的盐皮质激素效应可以通过螺内酯衍生物来逆转<sup>[4]</sup>。使用螺内酯治疗获得性 PHA 获得良好疗效已有文献报道<sup>[11]</sup>,但对 Liddle 综合征无效<sup>[12]</sup>。本例患者停用美能后 6 d 血钾水平未恢复,且血压控制不佳,使用螺内酯治疗后,患者血钾、血压快速恢复正常值范围,获得良好疗效。长期应用螺内酯可出现男性乳腺发育、阳痿,女性月经不调等不良反应,限制了螺内酯的使用。本病例短期使用螺内酯治疗 PHA,未出现不良反应,且疗效良好,考虑为螺内酯竞争 GA 结合 MR,起到拮抗作用。

随着甘草及甘草酸制剂的广泛应用,由甘草酸制剂导致的 PHA 逐渐增多,目前尚未统一治疗方法,使用螺内酯从拮抗甘草次酸作用的角度治疗本例患者,获得良好效果,值得进一步研究并应用于临床。

**利益冲突** 所有作者均声明没有利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Takahashi K, Yoshino T, Maki Y, et al. Identification of glycyrrhizin metabolites in humans and of a potential biomarker of licorice-induced pseudoaldosteronism: a multi-centre cross-section-

al study[J]. Arch Toxicol, 2019, 93 (11): 3111-3119. DOI: 10.1007/s00204-019-02588-2.

[2] 高平进. Liddle 综合征[M]//陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 566-570.

[3] Armanini D, Karbowiak I, Funder JW. Affinity of licorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors[J]. Clin Endocrinol, 1983, 19(5): 606-612. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb00038.x.

[4] Armanini D, Wehling M, Weber PC. Mineralocorticoid effector mechanism of licorice derivatives in human mononuclear leukocytes[J]. J Endocrinol Invest, 1989, 12(5): 303-306. DOI: 10.1007/BF03349993.

[5] Sabbadin C, Bordin L, Donà G, et al. Licorice: from pseudohyperaldosteronism to therapeutic uses[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 484. DOI: 10.3389/fendo.2019.00484.

[6] Komatsu A, Yoshino T, Suzuki T, et al. Risk factors associated with pseudoaldosteronism in patients with chronic hepatitis: a retrospective cohort study[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(5): 607-614. DOI: 10.1111/bcpt.13178.

[7] Iorinaga O, Ishiuchi K, Ohkita T, et al. Isolation of a novel glycyrrhizin metabolite as a causal candidate compound for pseudoaldosteronism[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15568. DOI: 10.1038/s41598-018-33834-9.

[8] Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity[J]. JAMA, 1968, 205(7): 492-496. DOI: 10.1001/jama.205.7.492.

[9] Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism[J]. Hypertens Res, 2016, 39(3): 133-137. DOI: 10.1038/hr.2015.129.

[10] Carone L, Qxberry SG, Twycross R, et al. Spironolactone[J]. J Pain Symptom Manage, 2017, 53(2): 288-292. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.320.

[11] Yoshino T, Yanagawa T, Watanabe K. Risk factors for pseudoaldosteronism with rhabdomyolysis caused by consumption of drugs containing licorice and differences between incidence of these conditions in Japan and other countries: case report and literature review[J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(6): 516-520. DOI: 10.1089/acm.2013.0454.

[12] Yang KQ, Xiao Y, Tian T, et al. Molecular genetics of Liddle's syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 202-206. DOI: 10.1016/j.cca.2014.05.015.

(收稿日期: 2020-03-02)

(本文编辑: 乔玲)