

## · 案例分析 ·

## 氟康唑胶囊致高血钾患者 1 例分析及文献回顾\*

王 昊<sup>1</sup>, 陈林木<sup>2△</sup>

(1. 宁夏回族自治区人民医院药学部, 宁夏 银川 750001; 2. 中山市人民医院临床药学科, 广东 中山 528403)

**[摘要]** 分析宁夏回族自治区人民医院收治的 1 例患者口服氟康唑胶囊治疗白假丝酵母菌感染后发生高血钾的诊疗过程, 采用诺氏评估量表法分析高血钾与氟康唑之间的相关性。患者因阴囊分泌物培养检出白假丝酵母菌, 加用氟康唑抗真菌治疗, 用药后第 4 天出现高血钾(6.52 mmol/L)。经利尿和高糖胰岛素降钾对症治疗并停用氟康唑后, 多次检测血钾恢复正常(4.48 mmol/L)。诺氏评估量表法显示氟康唑使用与高血钾的发生很可能有关。高血钾是氟康唑新发现的不良反应, 应用过程中应予以重视。

**[关键词]** 氟康唑; 高钾血症; 诺氏评估量表法; 药品不良反应

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.036 **中图法分类号:**R978.1

**文章编号:**1009-5519(2023)11-1968-04 **文献标识码:**B

三唑类抗真菌药物对很多真菌病原体具有活性且未在应用两性霉素 B 时观察到的严重肾毒性反应, 已成为临床上最广泛使用抗真菌药物之一<sup>[1]</sup>。目前, 全身性使用的三唑类抗真菌药物主要包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑等<sup>[2]</sup>。氟康唑为广谱三唑类抗真菌药物, 对念珠菌、新型隐球菌、小孢子菌、毛癣菌和表皮癣菌属等都具有较好的抗菌作用<sup>[3]</sup>。其主要作用机制为高度选择性抑制真菌细胞色素 P<sub>450</sub> 酶介导的 14 $\alpha$ -羊毛甾醇去甲基化, 从而抑制真菌麦角固醇的生物合成<sup>[4]</sup>。氟康唑亲水性很强, 口服给药后几乎全部吸收(其吸收不受食物或胃 pH 值的影响), 报道显示血浆浓度和系统生物利用度可达同剂量药物静脉给药后浓度的 90% 以上<sup>[5]</sup>。在禁食条件下, 服用氟康唑 0.5~1.5 h 后血浆浓度达峰值, 血浆消除半衰期接近 30 h。血浆浓度与给药剂量成正比。氟康唑每天 1 次, 给药 4~5 d 后, 可达到其稳态浓度的 90%。静脉用制剂给予单剂量氟康唑后, 药物广泛分布至体液和各组织中, 只有 10%~12% 与蛋白质结合, 可在尿液和前列腺组织中检测到较高浓度药物<sup>[6]</sup>。因此, 氟康唑常作为敏感酵母菌感染的首选抗真菌药物之一。氟康唑常见的不良反应包括恶心、呕吐、头痛、皮疹、三系减少、高胆固醇血症、低钾血症(发生率低)和肌痛等<sup>[7]</sup>, 但是其导致高钾血症的不良反尚少见报道。本文报道了 1 例患者因阴囊处白色念珠菌感染而口服氟康唑胶囊治疗致高钾血症的病例, 利用诺氏评估量表法分析高血钾与氟康唑之间的关联性, 并分析氟康唑胶囊致高钾血症的可能机制, 希望为临床后续安全使用氟康唑提供参考。

## 1 临床资料

患者, 男, 79 岁。因“反复咳嗽、咳痰、气促 6 年余, 加重伴精神转差 1 d”于 2019 年 12 月 5 日入院。1 d 前患者出现气促, 伴咳嗽, 有痰难咯出, 精神较前转差, 遂至宁夏回族自治区人民医院急诊, 查胸部 CT 示: 双肺新见斑片状阴影, 左下肺基底段慢性感染病灶及支气管扩张同前。血气分析示 I 型呼吸衰竭, 遂予气管插管、呼吸机辅助通气, 拟“肺部感染”收治。既往有肺结核、前列腺增生病、痛风性关节炎病史, 曾行眼部手术, 具体不详。否认肝炎病史、输血史, 外伤史和药物及食物过敏史。

入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 152 次/分, 呼吸 32 次/分, 血压 153/33 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 血氧饱和度 98%, 停留气管插管, 呼吸机辅助通气, 双肺可闻及散在湿啰音, 心律齐, 余未见异常。实验室检查结果: 白细胞计数  $31.6 \times 10^9 L^{-1}$ , 嗜中性粒细胞百分比 92.2%, 全血 C 反应蛋白 62.2 mg/L, 血清淀粉样蛋白 A > 200 mg/L。

入院后经积极给予亚胺培南西司他丁、莫西沙星、环丙沙星、哌拉西林他唑巴坦等抗感染, 奥美拉唑护胃和氨溴索、对乙酰氨基酚祛痰等对症支持治疗后, 2 月 2 日降钙素原 0.103 ng/L, 无发热, 2 月 5 日予停用抗生素。2 月 10 日阴囊肿胀较前加重, 疼痛明显。2 月 13 日抽出阴囊脓液作脓性分泌物培养加药敏, 治疗上予加用哌拉西林舒巴坦抗感染, 继续 50% 硫酸镁湿敷阴囊。2 月 15 日阴囊分泌物一般细菌培养及鉴定: 白假丝酵母菌 2+(氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑敏感), 耐碳氢霉烯肺炎克雷伯杆菌。2 月 16 日

\* 基金项目: 广东省机构医学科研基金(B2020116)。

△ 通信作者, E-mail: 89638806@qq.com。

加用氟康唑胶囊(0.15 g, 每天 1 次)抗真菌治疗, 抗细菌治疗维持原方案。2 月 19 日患者诉心悸、乏力, 急查血清离子浓度发现钾 6.52 mmol/L, 予心电监护, 治疗上予利尿、高糖胰岛素降钾治疗, 动态复查血钾。2 月 19 日 23:00 再次复查血钾 6.25 mmol/L, 考虑不排除与近期加用氟康唑抗真菌治疗相关。2 月 20 日停用氟康唑治疗, 并积极对症降钾治疗, 复查血钾 5.86 mmol/L; 2 月 21 日复查血钾 4.48 mmol/L, 2 月 22 日复查血钾 4.97 mmol/L, 后续多次复查血钾正常。利用诺氏评估量表法评价分析后, 考虑高血钾与氟康唑可能有关。

## 2 关联性评价

诺氏评估量表是一个基于问卷的量表, 由 10 个客观问题组成, 包含 3 个答案, 是、否或未知, 主要用于评价和确定药物使用与 ADR 之间的相关性及紧密程度<sup>[8]</sup>。见表 1。

表 1 诺氏评估量表

| 相关问题                        | 问题分值(分) |    |    |
|-----------------------------|---------|----|----|
|                             | 是       | 否  | 未知 |
| 1. 以前有类似的报道吗?               | +1      | 0  | 0  |
| 2. ADR 是否在使用可疑药物后发生的?       | +2      | -1 | 0  |
| 3. ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?    | +1      | 0  | 0  |
| 4. ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?    | +2      | -1 | 0  |
| 5. 是否存在其他原因引起 ADR?          | -1      | +2 | 0  |
| 6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?     | -1      | +1 | 0  |
| 7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?     | +1      | 0  | 0  |
| 8. 随剂量增加(或减少)ADR 是否加重(或减轻)? | +1      | 0  | 0  |
| 9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应?    | +1      | 0  | 0  |
| 10. 是否存在任何客观证据证实该反应?        | +1      | 0  | 0  |

注: 总分值 $\geq 9$ 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分 5~8 分为很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持; 总分值 1~4 分为可能有关, 即属于既不能够被充分证实, 又不能够被完全否定的情况; 总分值 $\leq 0$ 为可疑的, 即属于偶然的或基本无关联的情况。

根据患者的治疗过程, 采用诺氏评估量表对氟康唑与高钾血症之间的因果关系进行评分, 根据表 1 中预先设定好的 10 个问题, 依次回答并进行打分, 见表 2。本案例的最终得分为 6 分, 可判定氟康唑与高钾血症之间很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持。

表 2 氟康唑引起患者高钾血症的诺氏评估量表结果

| 问题序号 | 评分(分) |   |    | 评分依据                     |
|------|-------|---|----|--------------------------|
|      | 是     | 否 | 未知 |                          |
| 1    | -     | 0 | -  | 没有氟康唑引起高钾血症的相关文献报道       |
| 2    | +2    | - | -  | 高钾血症是在使用氟康唑之后发生的         |
| 3    | +1    | - | -  | 停用氟康唑后, 患者血清钾离子水平降低, 心律齐 |

续表 2 氟康唑引起患者高钾血症的诺氏评估量表结果

| 问题序号 | 评分(分) |    |    | 评分依据                  |
|------|-------|----|----|-----------------------|
|      | 是     | 否  | 未知 |                       |
| 4    | -     | -  | 0  | 停药后未再次服用氟康唑           |
| 5    | -     | +2 | 0  | 未见其他因素引起该 ADR         |
| 6    | -     | -  | 0  | 患者未使用安慰剂              |
| 7    | -     | -  | 0  | 未测定血液或其他体液中氟康唑的浓度     |
| 8    | -     | -  | 0  | 患者未增加或减少剂量            |
| 9    | -     | -  | 0  | 患者未曾服用氟康唑             |
| 10   | +1    | -  | -  | 患者生化检验结果及临床表现可证实该 ADR |

注: “-”表示“非该选项”。

## 3 讨论

**3.1 氟康唑与高钾血症的关联性** 本例患者因存在阴囊肿胀症状, 经抽取阴囊脓液进行脓性分泌物培养加药敏确认为白假丝酵母菌 2+(氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑敏感), 加用氟康唑胶囊(0.15 g, 每天 1 次)抗真菌治疗, 该方案采用的药物剂量及服用方法均为说明书推荐用法用量, 用药合理。患者高血钾症与氟康唑的相关性分析: (1) 患者既往无心血管系统疾病, 也否认以往存在心悸等症状, 且出现高钾血症时原发病病情无进一步加重, 故可排除疾病本身因素对血钾浓度的影响; (2) 患者服用氟康唑后出现心悸、乏力症状, 血清离子检测发现血钾 6.52 mmol/L, 表明氟康唑的使用与患者血清钾离子浓度升高存在合理的时间相关性; (3) 出现不良反应后, 未停用氟康唑的情况下, 给予利尿、高糖胰岛素降钾对症治疗, 再次检测时血清钾离子浓度 6.25 mmol/L 仍然偏高, 表明致血钾升高因素依然存在; (4) 患者发生不良反应后, 同时服用的哌拉西林舒巴坦等药物未更换, 药品说明书未载明哌拉西林舒巴坦存在高血钾不良反应、也未见相关文献报道, 可排除联合使用的药物(如哌拉西林舒巴坦)对血钾可能的影响; (5) 停用可疑药物氟康唑后, 患者血钾逐步恢复正常; 根据诺氏评估量表评估, 本案例的最终得分为 6 分, 可判定氟康唑与高钾血症之间很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持。

**3.2 高血钾与其他疾病或病因相关性的关联性** 高钾血症是一种主要由于肾脏功能受损、钾过量摄入或应用某些药物导致的血清钾浓度高于 5.5 mmol/L 的病理状态<sup>[9]</sup>。患者主要表现为肌肉无力、麻痹、心肌收缩功能降低, 严重者可导致心律失常和心脏骤停<sup>[10]</sup>。高钾血症的主要原因是细胞内钾释放量增加, 以及最常见的尿钾排出减少<sup>[11]</sup>。结合患病病情, 该例患者并无溶血等相关表现, 肾功能也正常(肌酐 62  $\mu\text{mol/L}$ )。2 月 3 日开始给予呋塞米和螺内酯利尿, 但 2 月 13 日均已停用。2 月 16 日开始使用氟康唑, 2

月 19 日出现心悸、乏力症状,查血钾 6.52 mmol/L,考虑本次出现的高血钾可能与药物相关。用药前患者血钾 5.19 mmol/L,连续服用氟康唑 4 d 后,出现心悸、乏力症状,查血钾 6.52 mmol/L。患者此时并未出现明显的全身重症感染症状,故排除重症感染导致高血钾的可能性。考虑氟康唑可能引起高血钾之后,停用氟康唑并积极降血钾治疗后,患者血钾恢复正常,表明高血钾的发生于氟康唑存在时间上的相关性。患者在使用氟康唑的同时,2 月 13 日曾加用哌拉西林舒巴坦抗菌治疗,但文献未检索到哌拉西林舒巴坦导致高血钾的报道,且未停用哌拉西林舒巴坦的情况下,血钾仍得到有效控制,表明哌拉西林舒巴坦与高血钾的发生关联性不大。因此考虑疾病本身因素和合并使用的其他药物对血钾影响不大。

**3.3 氟康唑致高血钾的作用机制** 根据以往文献和药品说明书,氟康唑对血钾的影响多集中在其降低血钾从而导致 QT 间期延长和尖端扭转性室速<sup>[12-13]</sup>。以往研究结果显示,氟康唑以浓度依赖性方式抑制人野生型快速延迟性整流性钾通道(hERG)电流,药物结合位点(Y652A 或 F656C)的突变显著减弱了氟康唑对 hERG 电流的阻断<sup>[14]</sup>。进一步查阅文献后发现,OZLEM 等<sup>[15]</sup>曾报道 1 例 2.5 个月大的男婴因气管检出念珠菌使用氟康唑 24 h 后出现严重高血钾的情况。作者推测由于患者青紫型心脏病所致的慢性缺氧,可能已经触发了药物的不良反应,然后其具体的机制仍不明确。

目前,认为体内高血钾的因素包括以下几个原因:(1)外源性钾摄入过多,肾功能不全或糖尿病的患者,会产生高血钾症。(2)内源性的钾生成过多,大量的细胞坏死,释放过多的钾离子入血,如烧伤、严重的挤压伤、溶血和消化道出血。(3)钾离子排出减少,多见于少尿型急性肾功能衰竭、醛固酮减少症及应用了保钾的利尿剂的患者,如螺内酯。另外,服用了某些药物,如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂等降压药,也会导致钾排出减少,其中药物的影响是引起高血钾的最常见原因。(4)钾在细胞内外重新分布:如呼吸性或代谢性酸中毒,细胞损伤后释放大钾离子入血,如严重的烧伤、挤压伤、溶血、消化道出血等。以往文献曾报道,同为三唑类抗真菌药物的伊曲康唑因导致明显盐皮质激素过量(AME)综合征而使患者出现高血压和低钾血症<sup>[16]</sup>,在氟康唑胶囊说明书中也曾提及“已知酮康唑会引起肾上腺皮质功能不全。尽管罕见,但氟康唑也适用”。因此,推测氟康唑对血钾的影响可能与其影响肾上腺皮质功能有关,后续再次发现同样不良反应时,需要及时检测肾上腺皮质激素血清浓度来证实上述猜测。

综上所述,患者口服氟康唑胶囊后引起高钾血

症,并出现临床症状。临床药师针对使用氟康唑的患者进行重点监护:在使用氟康唑前,应了解患者既往病史及用药史,全面评价患者的肝、肾功能;使用过程中监测患者血清电解质改变;出现电解质异常时,积极对症处理,并考虑氟康唑影响的可能性。严重时应及时停止使用,并避免再次应用。

## 参考文献

- [1] GALLAGHER J C, DODDS A E, DREW R H, et al. Antifungal pharmacotherapy for invasive mould infections[J]. *Expert Opin Pharm*, 2003, 4(2):147-164.
- [2] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):e1-50.
- [3] BURY D, TISSING W, MUILWIJK E W, et al. Clinical pharmacokinetics of triazoles in pediatric patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(9):1103-1147.
- [4] SHAFIEI M, PEYTON L, HASHEMZADEH M, et al. History of the development of antifungal azoles; A review on structures, SAR, and mechanism of action[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 104:104240.
- [5] BURY D, TISSING W, MUILWIJK E W, et al. Clinical pharmacokinetics of triazoles in pediatric patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(9):1103-1147.
- [6] GROLL A H, PISCITELLI S C, WALSH T J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents; a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development[J]. *Adv Pharmacol*, 1998, 44:343-500.
- [7] DAVIS M R, NGUYEN M H, DONNELLEY M A, et al. Tolerability of long-term fluconazole therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(3):768-771.
- [8] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. *中国药事*, 2020, 34(8):988-992.
- [9] HUNDEMER G L, SOOD M M. Hyperkalemia with RAAS inhibition; Mechanism, clinical significance, and management[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172:105835.

- [10] LONG B, WARIX J R, KOYFMAN A. Controversies in management of hyperkalemia [J]. J Emerg Med, 2018, 55(2):192-205.
- [11] SHIBATA S, UCHIDA S. Hyperkalemia in patients undergoing hemodialysis: Its pathophysiology and management [J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(1):3-14.
- [12] UNAL Y A, ERTUGRUL I, KARAGOZ T. Fluconazole-associated QT interval prolongation and torsades de pointes in a paediatric patient [J]. Cardiol Young, 2021, 31(12):2035-2037.
- [13] 张凤香, 司忠义, 李树青, 等. 氟康唑致尖端扭转型室速 1 例 [J]. 国际心血管病杂志, 2006, 33(5):286-286
- [14] HAN S, ZHANG Y, CHEN Q, et al. Fluconazole inhibits hERG K(+) channel by direct block and disruption of protein trafficking [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1):138-144.
- [15] ELKIRAN O, KARAKURT C, KOCAK G, et al. Possible association between fluconazole administration and acute hyperkalemia in a critically ill cyanotic infant [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(1):235-236.
- [16] HOFFMANN W J, MCHARDY I, THOMPSON G R. Itraconazole induced hypertension and hypokalemia: Mechanistic evaluation [J]. Mycoses, 2018, 61(5):337-339.

(收稿日期:2022-08-04 修回日期:2023-01-05)

## • 案例分析 •

# 垂体柄阻断综合征合并慢性粒细胞白血病 1 例及文献复习\*

姜 燕, 胡 源<sup>△</sup>, 陆西宛, 朱丽华, 刘 玲, 郭永一  
(无锡市中医医院内分泌科, 江苏 无锡 214071)

**[摘要]** 该文结合 1 例垂体柄阻断综合征合并慢性粒细胞白血病患者的临床资料和文献复习, 分析该病的病因、表现、诊断、治疗及预后等。该病临床较为罕见, 其发病主要与围产期事件、遗传事件有关, 而临床表现因各激素缺乏水平及发病年龄不同而各异, 诊断主要依赖于垂体磁共振成像(MRI)检查, 治疗主要包括各种激素的替代治疗。因此, 临床上容易误诊误治, 值得重视。

**[关键词]** 垂体柄阻断综合征; 垂体前叶功能减退; 慢性粒细胞白血病

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.037

**中图法分类号:**R733

**文章编号:**1009-5519(2023)11-1971-04

**文献标识码:**B

垂体柄阻断综合征(PSIS)临床较为罕见, 该病早期临床表现并不明显, 且由于不同激素的缺乏导致临床表现各异, 因此病情往往被忽视并延误诊治<sup>[1]</sup>。本文报道 1 例罕见的 PSIS 合并慢性粒细胞白血病(CML)病例, 现汇总如下。

## 1 临床资料

**1.1 病例情况** 患者, 男, 50 岁, 因“发现血小板水平升高 1 年余”于 2021 年 1 月收住入院。患者 2019 年 10 月起反复查血常规示血小板波动于  $(500 \sim 630) \times 10^9 L^{-1}$ , 入院时患者自觉乏力, 时有胸闷气喘, 无发热, 无活动性出血。入院时查体: 身高 180 cm, 指间距 182 cm, 左下肢长 100 cm, 右下肢长 98 cm, 女性面容, 无喉结, 声音幼稚, 无胡须, 生殖器幼稚。患者为臀位难产儿, 有产钳助产史, 出生时体重 2 kg, 22 岁时

身高仅约 150 cm, 且无第二性征, 20~40 岁身高每年增长 1.0~2.0 cm, 40~50 岁身高每年增长 0.5 cm, 且逐渐出现左下肢长于右下肢, 期间患者智力发育尚可, 无嗅觉异常。父亲、母亲为非近亲结婚, 双亲及妹妹青春发育正常, 父亲身高 170 cm, 母亲身高 155 cm, 妹妹身高 160 cm 且生育一男孩, 身体健康。

## 1.2 辅助检查

**1.2.1 实验室检查** 甲状腺功能检测血清甲状腺素(T<sub>4</sub>)4.1 μg/dL、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)7.46 pmol/L、促甲状腺激素(TSH)3.12 μIU/mL, 均在正常范围内。性激素检测: 睾酮(T)6.61 ng/dL、促黄体生成素(LH)0.03 mIU/mL、促卵泡生成素(FSH)0.23 mIU/mL、硫酸脱氢表雄酮 DHAS 24.1 μg/dL 均明显低于正常参考值, 催乳素(PRL)55.26 ng/mL, 稍高

\* 基金项目:江苏省无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才培养计划项目(HB2020067)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: i\_health@126.com。