

• 案例分析 •

超量服用六味地黄丸致罕见不良事件病例分析

席江琴¹, 韦鸿雁²

(1. 织金县中医院药剂科, 贵州 毕节 552100; 2. 湖南省人民医院药学部, 湖南 长沙 410002)

[摘要] 该院 2019 年 10 月 31 日收治 1 例服用大剂量六味地黄丸后出现心、肾功能损害患者, 应用临床药专业知识, 从六味地黄丸的成分及患者所患基础疾病方面进行分析, 表明六味地黄丸成分中的泽泻具有肾毒性, 酒萸肉含有机酸, 大剂量服用可能出现中毒。六味地黄丸并不是人们所认为的安全、无毒, 临床应用中应告知患者避免随意服用, 提高公众对六味地黄丸安全性的认识, 避免不良事件的发生。

[关键词] 六味地黄丸; 急性肾损伤; 酸中毒; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.038

文章编号: 1009-5519(2024)12-2155-03

中图法分类号: R286

文献标识码: B

六味地黄丸是我国一种较常见的、深受老百姓喜爱的传统“补肾”中成药。由于目前关于其不良反应的病例报告极少, 导致绝大多数人认为其是安全的, 而自行购买该药进行治疗, 甚至有些老年人没病每天也要吃几粒“补肾养生”。本院收治 1 例因大剂量服用六味地黄丸致心、肾功能损害患者, 对六味地黄丸成分及患者自身基础疾病方面进行了分析和总结, 旨在提醒临床医生和药师应告知患者不可随意服用该药。

1 临床资料

患者, 男, 69 岁, 因反复胸痛、晕厥 2 d 于 2019 年 10 月 31 日急诊收入本院。患者 2019 年 10 月 30 日 6:00 无明显诱因感胸痛, 伴大汗, 意识丧失, 2019 年 10 月 30 日 19:00 于当地医院就诊, 查体: 血压 150/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 心率 80 次/分。心电图检查提示非特异性 T 波异常, 肌红蛋白 (MYO) > 500 ng/mL, 肌钙蛋白 21.8 ng/mL, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 18.6 ng/mL, 诊断为急性冠状动脉 (冠脉) 综合征经皮冠脉介入治疗 (PCI) 后, 心功能 II 级。予以抗栓、调脂等对症支持治疗, 患者仍偶有胸闷、胸痛。2019 年 10 月 31 日 10:00 左右患者出现烦躁不安, 大汗后晕厥, 心率减慢, 血压明显下降, 予以异丙肾上腺素维持心率 60 次/分、多巴胺维持血压 110/70 mm Hg 后转入本院急诊科, 查体: 呼吸 14 次/分, 血压 58/34 mm Hg, 心率 23 次/分。心电图检查提示 III 度房室传导阻滞, 室性逸搏。急查血气分析: pH 7.040 (提示酸中毒), 钾离子 (K⁺) 7.85 mmol/L (提示高钾血症), 肾功能: 肌酐 (Cr) 330.3 μmol/L, 尿酸 595.6 μmol/L (提示急性肾损伤), 葡萄糖 14.71 mmol/L, 心肌酶谱: CK 608 U/L, CK-MB 28.5 ng/mL, MYO 926.2 ng/mL。考虑为急性冠脉综合征。急诊冠脉造影检查提示冠脉多支多处狭窄, 予以对症支持治疗, 行临时起搏器植入术联合主动脉内球囊反搏植入术后收入心内科冠心病监护病房。查体: 脉搏 59 次/分 (起搏心率), 血压 81/69 mm Hg (去甲肾上

腺素维持下), 急性面容, 轻度贫血貌, 嗜睡, 精神较差。四肢关节无红肿, 可见痛风石, 余无特殊阳性体征。患者既往有高血压病史 10 余年, 规律服药, 血压控制在 130/80 mm Hg 左右。2 型糖尿病病史 1 年, 规律服用阿卡波糖片 50 mg, 口服, 每天 3 次, 未监测血糖。2019 年 9 月因急性心肌梗死给予 PCI, 植入药物支架 3 枚, 并诊断为慢性肾脏病 (CKD) 4 期。痛风性关节炎病史 10 余年, 常口服激素及行膝关节腔内注射封闭止痛治疗。诊断: (1) III 度房室传导阻滞, 室性逸搏, 心源性休克, 急性心肌梗死 II 型? (2) 冠心病, 陈旧性心肌梗死 PCI 后; (3) 高血压病 2 级, 很高危组; (4) 2 型糖尿病; (5) 痛风; (6) 中度贫血查因, 消化道出血待排。入院复查血气分析: pH 7.211, 乳酸 (Lac) 3.34 mmol/L, 实际碳酸盐浓度 10.9 mmol/L, 剩余碱 -15.5, K⁺ 7.45 mmol/L。临床药师会诊追问病史, 患者诉发病前 1 d 晚上曾服用六味地黄丸约 100 粒 (浓缩丸, 药物说明书规定用法用量为每次 8 丸, 每天 3 次)。会诊考虑患者既往患有 CKD, 服用大剂量六味地黄丸后可能出现蓄积加重肾功能不全, 造成酸中毒, 引起高钾血症, 致心律减慢的可能。现服药已 2 d, 建议对症支持治疗。入院第 3 天查血压 120/70 mm Hg, 停用去甲肾上腺素。复查血气分析: pH 7.341, Lac 2.33 mmol/L, 实际碳酸盐浓度 16.0 mmol/L, 剩余碱 -14.8, K⁺ 6.44 mmol/L, 钠离子 136 mmol/L, Cr 314.0 μmol/L, 尿酸 707.9 μmol/L。入院第 4 天复查血气分析: pH 7.400, Lac 1.44 mmol/L, K⁺ 4.40 mmol/L, Cr 312.0 μmol/L, 尿酸 684.7 μmol/L。入院第 8 天自主心率 86 次/分, 予以拔除临时起搏器, 转至普通病房继续治疗。入院第 13 天复查 Cr 215.0 μmol/L, 尿酸 408.0 μmol/L, 患者病情好转出院。

2 讨论

本例患者因“补肾”服用大剂量六味地黄丸 (420 丸/瓶), 服药第 2 天出现胸痛、晕厥, 第 3 天再发晕厥, 血压、心率均明显下降, 心电图检查提示 III 度房室

传导阻滞,室性逸搏。实验室检查提示酸中毒、肾功能损害、高血钾等。临床药师会诊追问用药史,患者发病前曾服用大剂量六味地黄丸,考虑急性冠脉综合征与过量服用六味地黄丸有关。具体分析如下。

2.1 疾病因素 患者既往有高血压病史、痛风性关节炎病史 10 余年,以及冠心病(陈旧性心肌梗死 PCI 后)、CKD 4 期等多种慢疾病。高血压、糖尿病、冠心病等疾病进展均易导致冠心病的复发或加重。痛风与心血管系统疾病、肾功能不全等密切相关;高尿酸血症是 CKD 患者的一项独立危险因素^[1]。本例患者入院时尿酸 595.6 $\mu\text{mol/L}$ 。患者未定期复查肾功能、电解质也不能排除患者急性肾功能损害、电解质紊乱是因慢性肾脏疾病自身进展所致。因此,患者本身基础疾病状态可能是导致急性冠脉综合征的主要因素。

2.2 药物因素 造影剂可引起急性肾损伤^[2]。选择低渗或等渗非离子型对比剂、手术前后充分水化、控制对比剂用量可预防和降低急性肾损伤发生率^[3]。本例患者术中使用碘佛醇 40 mL(低渗非离子型单体)、术后有充分水化。造影剂使用前患者已出现急性肾损伤($\text{Cr } 330.3 \mu\text{mol/L}$),造影剂使用后肾功能并未进一步恶化,可排除。服用六味地黄丸前患者未服用其他可致肾功能损害、高钾血症的药物。患者经过纠正酸中毒、高钾血症后胸痛好转, Cr 较前下降。临床药师分析认为,服用过量六味地黄丸可能也是患者此次发病的一大诱因。2014 年国家药品监督管理局发布的 2013 年度不良反应监测年度报告六味地黄丸在中成药口服制剂类不良反应/事件数量排名第 4 位^[4]。六味地黄丸(浓缩丸)处方为熟地黄 120 g、酒萸肉 60 g、牡丹皮 45 g、山药 60 g、茯苓 45 g、泽泻 60 g;用法用量为口服,每次 8 丸,每天 3 次(每 8 丸重 1.44 g,8 丸相当饮片 3 g)^[5]。有研究表明,泽泻有肾毒性^[6-7]。范稹^[8]认为,目前,对泽泻肾毒性的研究存在争议。汪春飞等^[9]以网络毒理学研究为基础剖析了泽泻毒性作用,并提出了关于目前肾毒性研究结果争议可能存在的原因,认为泽泻毒性作用可能与药材的毒性物质基础组分导致的毒理网络调控差异、采用样品炮制工艺存在差别、代谢功能强弱导致的成分蓄积、实验的剂量与时间长短及其复方配伍等因素有关。六味地黄丸组方中泽泻仅占 3/25,按文献^[5]规定的用法用量,每天服用泽泻仅 1.08 g。本例患者服用 100 余粒相当于服用泽泻至少 37.5 g,远超过规定剂量。《中草药不良反应及防治》记录,泽泻大剂量或长期应用可导致水电解质失衡及血尿,甚至发生酸中毒^[10]。同时,泽泻可利尿,大量服用可能导致血压降低。顾施健等^[11]研究表明,泽泻对正常小鼠血压具有一定的药物量效关系,随着药物剂量增加作用增强。本例患者服药前尿量、血压正常,发病第 2 天出现血压明显降低,需多巴胺维持血压,转入本院后查血气分析提示酸中毒、高血钾,心电图检查提示 III 度房室传导阻滞,血压需去甲肾上腺素维持,实验室检查结

果均验证了大剂量泽泻导致中毒的可能。但因服药前电解质情况不明,患者为 CKD 4 期,尚不能排除在服药前已存在电解质失衡的可能。同时,六味地黄丸成分中的酒萸肉是山茱萸酒制炮制品。有研究表明,山茱萸经酒蒸后代表性成分莫诺苷和马钱苷含量降低,齐墩果酸和熊果酸含量升高,即有机酸含量增加^[12-14]。临床药师分析本例患者因肾功能不全大剂量服用该药后可能出现有机酸蓄积,造成酸中毒($\text{pH } 7.211$)。酸中毒致高钾血症($\text{K}^+ 7.45 \text{ mmol/L}$),导致心无力,心率减慢(23 次/分),进一步加重代谢性酸中毒。酸中毒导致胰岛素抵抗,血糖升高(14.71 mmol/L),出现酮症;酸中毒加重心肌损伤(肌钙蛋白 I 21.8 ng/L);酸中毒导致尿酸排泄减少,高尿酸血症(尿酸 707.9 $\mu\text{mol/L}$)。上述症状同时又进一步加重酸中毒,形成恶性循环,进一步加重心、肾功能损害。我国药物不良反应因果关系判定^[15](又称为关联性评价)是评价怀疑药品与患者发生的不良反应/事件之间的相关性。根据世界卫生组织相关指导原则,关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级。其中用药与反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证,但引发不良反应的药品不止一种或不能排除原患疾病病情进展因素的则关联评价为“可能”。本例患者反应出现与药物使用符合以上原则,故关联性评价为“可能”。

综上所述,目前,虽然尚未见关于六味地黄丸致肾功能损害的文献报道,但有研究表明,其有效成分之一的泽泻有致肾毒性的可能^[6-7],尤其是长期应用或大量服用泽泻可致水电解质失衡及血尿,甚至发生酸中毒^[10];同时,其有效成分酒萸肉是山茱萸酒制炮制品。有研究表明,山茱萸经酒蒸后有机酸含量增加^[12-14],大剂量服用该药后可能出现有机酸蓄积,造成酸中毒。本例患者患有多种慢性疾病,自身基础状态差,大剂量服用六位地黄丸后则有可能诱发其原有疾病的加重、恶化。因此,对类似于六味地黄丸的中成药,由于其作用机制较复杂,不良反应尚不明确,服用不当可能引发不良事件的发生。临床药师在临床工作中应加强对患者的用药教育,促进临床合理用药。应重点交代患者服用药物的用法用量、服用时间及用药注意事项等,如告知患者应严格按药品说明书用法用量或遵医嘱用药,切不可随意加量或减量;服用时间应固定,若漏服应告知患者是否需补服;用药期间应避免饮酒;如同时服用其他药物建议对患者服用药物进行调整,避免发生药物相互作用。

参考文献

- [1] LI L, YANG C, ZHAO Y L, et al. Is hyperuricemia an Independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. BMC Nephrol, 2014, 15:122.

- [2] YAMAGUCHI, K, KATAYAMA H, et al. Prediction of severe adverse reactions to Ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media[J]. Radiology, 1991, 178(3): 363-367.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 含碘对比剂在心血管疾病中临床应用的专家共识(2012)[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(2): 94-98.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2013 年)[J]. 中国药物评价, 2014, 31(4): 254-256.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部 2020 年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 705.
- [6] 乐智勇, 宋成武, 姜淋洁, 等. 泽泻水提物对不同性别小鼠肾脏的慢性毒性研究[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(7): 22-23.
- [7] 赵筱萍, 陆琳, 张玉峰, 等. 泽泻中肾毒性成分的辨析研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 758-761.
- [8] 范稹. 泽泻毒性现代研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(2): 155-157.
- [9] 汪春飞, 成旭东, 顾俊菲, 等. 泽泻化学物质基础及其毒性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 840-846.
- [10] 丁涛. 中草药不良反应及防治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 24.
- [11] 顾施健, 吴娟, 柳冬月, 等. 泽泻汤对小鼠血压作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 272-273.
- [12] 王晓红. 山茱萸几种不同炮制品的熊果酸含量测定[J]. 中成药, 2000(7): 24-25.
- [13] 刘云. 山茱萸炮制前后几种主要成分的含量比较[J]. 中药材, 2019, 42(5): 1077-1079.
- [14] 张程荣, 曹岗, 张云, 等. 山茱萸的化学、药理与炮制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 2002-2005.
- [15] 国家药品监督管理局. 关于发布《个例药品不良反应收集和报告指导原则》的通告 [EB/OL]. (2018-12-19) [2023-11-15]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1620470048545467292&wfr=spider&for=pc>.

(收稿日期: 2023-11-16 修回日期: 2023-12-21)

• 案例分析 •

皮肤恶性黑色素瘤肺转移 1 例病案报道及文献回顾

李洪波^{1,2}, 陆辉辉^{2,3△}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410000; 2. 湖南中医药大学附属省直中医医院胸心大血管外科, 湖南株洲 412000; 3. 湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院胸心大血管外科, 湖南株洲 412000)

[摘要] 恶性黑色素瘤(MM)是一类来源于人类黑色素细胞的恶性肿瘤,可遍及于身体各个部位,最常见于皮肤和黏膜。皮肤型 MM 较多见,大约为 80%,黏膜型黑色素瘤约占 20%。MM 患者预后较差,常经周围淋巴结转移至胸腹部脏器,转移器官多见于肺、脑、肝、骨等。而该例患者因术前完善相关检查并未发现明显代谢异常增高的淋巴结及病灶,先后经肺部占位及面部皮损切除后最终确诊为皮肤 MM 肺转移。通过对该例患者诊治过程的回顾及文献复习,或能提高对该类疾病认识,使临床医生重视身体各部位不明原因出现色素沉着及皮损的情况,做到病史采集及体格检查详尽仔细,能够早发现和诊断疾病,尽早开始系统治疗,或许能够有效改善患者远期预后。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 肺转移瘤; PET-CT/CT; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.039

文章编号: 1009-5519(2024)12-2157-04

中图法分类号: R73-37

文献标识码: B

皮肤是恶性黑色素瘤(MM)的主要受病部位,早期易发生转移,晚期患者预后不良。目前的临床治疗仍然是手术治疗,外科手术可以延长患者的生存时间。然而,大多数患者和医生都很容易忽略原发病灶,往往在确诊时已是中、晚期。本院收治 1 例左下肺部占位性病变的患者,经手术及病理检查确诊为 MM,因考虑到肺部原发性的 MM 极其罕见,仅占肺

肿瘤的 0.01%^[1],追溯既往的病史,经面部皮肤病变进一步切除后,最终确诊为肺转移性 MM,结合文献复习,对该疾病的临床诊断及治疗进行探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,女,55 岁,因“发现左肺占位性病变 3 d”于 2022 年 5 月住院诊治。患者 3 d 前于外院完善胸部 CT 检查时提示“左下肺占位性病变”,无

△ 通信作者, E-mail: 1255057058@qq.com。