

草乌甲素软胶囊致急性肾损伤 1 例

杨慧中, 沈利君, 施立华* (杭州市萧山区第一人民医院药学部, 杭州 311200)

关键词: 草乌甲素软胶囊; 急性肾损伤; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)14-1887-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.015

引用本文: 杨慧中, 沈利君, 施立华. 草乌甲素软胶囊致急性肾损伤 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1887-1888.

1 病例资料

患者, 男, 75 岁, 2021 年 3 月 17 日因“左下肢疼痛 4 d, 发现肌酐升高 1 d”至杭州市萧山区第一人民医院就诊。患者 2021 年 3 月 13 日外伤致左大腿疼痛明显, 至当地医院就诊, 影像学提示软组织挫伤, 未见骨折表现, 考虑软组织挫伤, 医嘱予草乌甲素软胶囊(昆药集团股份有限公司, 国药准字 H20031060; 批号: 20L2; 规格: 每粒 0.4 mg) 0.4 mg bid 口服抗炎止痛治疗, 患者遵医嘱服药。2021 年 3 月 15 日患者无诱因出现头晕, 无恶心呕吐, 无乏力纳差, 遂至笔者所在医院急诊就诊, 查体温 36.8 °C, 血压 101/66 mmHg, 呼吸每分钟 20 次, 脉搏每分钟 76 次; 血红蛋白 109 g·L⁻¹, 肌酸激酶 320 g·L⁻¹, 肌红蛋白 167 μg·L⁻¹, 血肌酐 175.0 μmol·L⁻¹, 尿素氮 8.01 mmol·L⁻¹; 尿常规、头颅 CT、心电图检查结果未见明显异常, 以“急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)”收治入院治疗。

患者既往体质一般, 有高血压病史 4 年余, 使用氯沙坦钾氢氯噻嗪片 125 mg qd 口服控制血压, 自诉血压控制可; 有冠状动脉粥样硬化性心脏病病史多年, 长期使用氢氯吡格雷 50 mg qd 联合阿托伐他汀钙 20 mg qd 口服治疗, 病情控制稳定; 4 年前有消化道出血史, 经治疗后痊愈, 近期未服用相关药物。患者否认其他病史, 否认药物食物过敏史。

入院后医嘱 0.9%氯化钠注射液 100 mL+注射用还原型谷胱甘肽 1.8 g qd 静脉输注抗氧化保护肾小管治疗; 停用草乌甲素软胶囊和降压药物, 监测血压及 24 h 尿量。查抗核抗体、抗中粒细胞浆抗体、免球+补体+生/风湿两项均未见异常, 影像

学查双肾+双侧输尿管+膀胱、前列腺 B 超等检查未见异常。结合患者既往病史及近期用药史, 考虑为草乌甲素软胶囊引起的 AKI, Naranjo's 评分结果见表 1。经上述治疗后, 患者头晕逐渐好转, 饮食、睡眠可, 无少尿, 无浮肿。2021 年 3 月 22 日复查肾功能示血肌酐 80 μmol·L⁻¹, 尿素氮 5.8 mmol·L⁻¹。2021 年 3 月 23 日康复出院。

2 讨论

AKI 是一种常见的临床症候, 血清肌酐升高是重要的临床特点之一。引起 AKI 的原因较多, 由药物引起的 AKI 达 25%。根据病因, AKI 可分为肾前性、肾性以及肾后性这 3 大类。肾前性是指由肾脏血流灌注不足所致, 它是 3 类病因中最常见的。肾后性系指双侧尿路梗阻或孤立肾患者尿路梗阻。肾性系指各种肾脏组织病变导致的, 如急性肾小球肾炎、感染后急性肾炎、急性肾小管坏死等, 其中肾毒性物质是导致急性肾小球坏死的主要危险因素之一。该患者既往无泌尿系统基础疾病, 发病前进食可, 入院时查血压、心率、泌尿系 B 超正常, 基本排除是肾前性和肾后性病因导致的 AKI。而患者发病前使用草乌甲素软胶囊数天, 药物引起的肾损伤不能排除; 此外, 患者免疫相关抗体指标均未见异常, 可排除免疫相关性疾病导致的肾性损伤。

通过询问患者既往慢病用药史, 该患者否认药物不适反应。结合近期使用药物情况, 患者在口服常规剂量的草乌甲素软胶囊 4 d 后发生 AKI, 且在停用该药后, 患者肾功能指标逐渐恢复正常, 之后未再出现类似肾脏损伤情况。根据 Naranjo's 评估量表, 草乌甲素软胶囊与 AKI 相关性评分为 6 分, 关联性评价为“很可能有关”。综上, 该患

作者简介: 杨慧中, 女, 副主任药师 E-mail: 13958902155@126.com

*通信作者: 施立华, 女, 硕士, 药师 E-mail: slh2048@163.com

表 1 草乌甲素软胶囊引起急性肾损伤的 Naranjo's 评分结果

Tab. 1 Results of Naranjo's assessment of bulleyaconitine A in patients with acute kidney injury

相关问题	问题分值/分			评分理由
	是	否	未知	
1. 该不良反应先前是否有结论性报告?			0	说明书及中外文献均未提及该药物发生此类不良反应
2. 该不良反应是否是在使用可疑药物后发生的?	+2			患者服用 2 d 后出现肌酐水平升高
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1			患者停药 7 d 后肌酐水平恢复正常
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	停药后未再次使用
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?		+2		其他均为长期服用药物, 服药期间未发生相关不良反应
6. 该不良反应是否应用安慰剂后重复出现?			0	患者未使用任何安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?			0	未测定
8. 该不良反应是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?			0	未增减剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?			0	患者先前未曾使用过同种或同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1			监测肌酐水平可作为客观证据
总分			6	

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为确定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分值 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 ≤ 0 为可疑的, 即属于偶然的或基本无关联的情况。

Note: Total score ≥ 9 indicated that the causal relationship between the drug and adverse reactions was positive, it was confirmed by objective evidence and quantitative test data; the total score of 5-8 points was likely to be related, it was supported by objective evidence or quantitative test results; the total score of 1-4 points was possibly related, it could not be fully confirmed and completely denied; the total score ≤ 0 was suspicious, it was accidental or basically irrelevant.

者发生的 AKI 考虑与使用草乌甲素软胶囊密切相关。通过检索 PubMed、中国知网和万方数据库, 均未发现有草乌甲素引起 AKI 的报道, 因此该例不良反应是 1 例新的严重不良反应。

草乌甲素是从云南毛茛科乌头属植物滇西乌头中提取的二萜双酯生物碱, 属乌头类生物碱, 临床研究证实其具有良好的镇痛抗炎作用, 故临床常用于风湿性及类风湿性关节炎、四肢扭伤、挫伤引起的疼痛等。二萜生物碱生物活性较强, 但其在发挥药理活性的同时也表现出了不同程度的不良反应。研究证实, 草乌甲素的不良反应主要为心律失常和神经系统损伤, 其机制主要包括影响电压依赖性钠离子通道、调节神经递质释放、促进脂质过氧化作用和诱导细胞凋亡等。药品说明书记载个别患者服用草乌甲素软胶囊后出现纳差、腹胀、舌麻、胃痛、心悸等不适。查阅文献发现, 与草乌甲素相关的不良反应报道主要涉及

胃肠系统疾病、神经系统疾病、皮肤及皮下组织疾病, 且多数不良反应症状轻微, 其发生与个体心脏病病史和超剂量使用等因素有关。此外, 有研究基于代谢组学技术方法采用 NMR 谱图探讨附子中生物碱对大鼠体内代谢情况的影响, 结果表明乌头类生物碱在一定剂量下具有肾毒性。本例不良反应证实了人体使用乌头类生物碱也可能导致肾脏损害, 但其发生机制尚不明确。

综上所述, 结合患者既往冠状动脉粥样硬化性心脏病和高血压病史, 笔者推断心血管疾病可能是草乌甲素引发 AKI 的危险因素。因此, 提醒医师药师在处方草乌甲素软胶囊前, 应详细询问患者心血管相关病史, 对于有心血管相关危险因素的患者, 应慎用此药, 同时做好患者用药教育, 提醒患者可能出现的肾脏损害, 以提高患者用药安全。

收稿日期: 2021-12-13

(本文责编: 沈倩)