

尿毒清颗粒致无尿伴双下肢水肿 1 例

任小凤¹, 郭婷婷^{2*} (1.武汉市皮肤病防治院药剂科, 武汉 430030; 2.武汉市第三医院药学部, 武汉 430060)

关键词: 尿毒清颗粒; 水肿; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)23-3140-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.23.014

引用本文: 任小凤, 郭婷婷. 尿毒清颗粒致无尿伴双下肢水肿 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3140-3141.

1 病例资料

患者, 男, 58 岁, 身体质量指数 $24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 因“右足红肿 1 周”于 2021 年 7 月 24 日来武汉市第三医院就诊, 门诊以“2 型糖尿病足病”收治入院。既往有 2 型糖尿病病史 14 余年, 目前使用甘精胰岛素注射液 18 IU ih qd , 阿卡波糖片 0.1 g po tid 。体检检查: 体温 36.4°C , 呼吸每分钟 22 次, 脉搏每分钟 86 次, 血压 $125/85 \text{ mmHg}$; 辅助检查: 白细胞 $4.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 70%, 谷丙转氨酶 $16 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$, 谷草转氨酶 $20 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 血糖 $11.56 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 尿素氮 $10.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 肌酐 $129.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 尿酸 $461 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 白蛋白 $35.7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 钾 $3.98 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 钠 $137.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 氯 $107.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 钙 $2.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 磷 $1.38 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 尿常规: 蛋白质(+), 白细胞偶见; 糖化血红蛋白 $6.3\% \uparrow$; 尿微量白蛋白 $407.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$; C 反应蛋白 $38.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。7 月 24 日给予头孢孟多酯钠 3 g ivgtt q12h 抗感染治疗; 红花注射液 20 mL ivgtt qd 、注射用倍他司汀 30 mg ivgtt qd 改善循环; 甘精胰岛素注射液 18 IU ih qd 、谷赖胰岛素注射液 6 IU ih tid 、阿卡波糖片 0.1 g po tid 、苯甲酸阿格列汀片 25 mg po qd 降糖治疗。7 月 28 日医师加用尿毒清颗粒(无糖型)(康臣药业有限公司, 国药准字 Z20073256; 批号: 20210170; 规格: $5 \text{ g} \times 18 \text{ 袋}$) 5 g po qid 。7 月 28 日患者诉上午 8 时左右第 1 次服用尿毒清颗粒后 2 h 出现腹胀, 14 时第 2 次服用尿毒清颗粒, 自觉尿量减少, 16 时左右(服用尿毒清颗粒 8 h 后)出现无尿症状。20 时左右第 3 次服用尿毒清颗粒, 22 时左右双下肢开始出现水肿。7 月 29 日医师予以停用尿毒清颗粒, 加用托拉塞米片 20 mg po qd 。8 月 1 日患者诉排尿基本正常, 腹胀消失, 足部浮肿明显减退, 继续服用托拉塞米片 20 mg po qd 。8 月 2 日患者创面较入院时有明显好转, 表面分泌物减少, 可见肉芽生长, 双下肢有轻微水肿, 空腹血糖

$10.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 早餐后 2 h 血糖 $18.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 中餐后 2 h 血糖 $20.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 晚餐后 2 h 血糖 $17.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 停用注射用倍他司汀。8 月 4 日患者创面有少量分泌物, 肉芽生长明显, 双下肢无水肿, 空腹血糖 $8.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 早餐后 2 h 血糖 $14.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 中餐后 2 h 血糖 $15.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 晚餐后 2 h 血糖 $14.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 停用托拉塞米片、红花注射液, 继续抗感染、降糖治疗。8 月 6 日患者红肿消失, 创面未见分泌物, 肉芽生长明显, 空腹血糖 $5.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 早餐后 2 h 血糖 $10.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 中餐后 2 h 血糖 $11.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 晚餐后 2 h 血糖 $10.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 8 月 7 日患者病情好转出院。

2 讨论

尿毒清颗粒是临床上用于治疗慢性肾衰竭的中药复方制剂的代表。尿毒清颗粒的主要成分包括大黄、黄芪、白术、茯苓、制何首乌、川芎、丹参、菊花、姜半夏、甘草等, 具有健脾利湿、通腑降浊、活血化瘀等功效, 用于慢性肾功能衰竭、氮质血症和尿毒症早期的治疗。国内近二十年的临床实践表明, 尿毒清颗粒适用于治疗各种原发性和继发性肾脏疾病所致的慢性肾脏病, 可以降低肌酐、尿素氮, 改善肾功能, 延缓其进入肾替代治疗的时间。尿毒清颗粒上市以来安全性好, 不良反应轻微, 最常见的包括腹胀、腹泻, 严重的不良反应经查阅文献发现仅 1 例报道致肝功能受损。本文报道 1 例糖尿病肾病患者服用尿毒清颗粒出现无尿继而双下肢水肿的病例, 属于新的不良反应, 可为临床安全用药提供参考。

2.1 关联性判断

本例患者因 2 型糖尿病伴多种并发症入院治疗。患者在使用尿毒清颗粒后出现了腹胀、无尿、双下肢水肿等反应, 考虑尿毒清颗粒引起的不良反应可能性大。参照国家药品不良反应监测中心的不良反应因果关系准则, 判断为很可能, 原因:

作者简介: 任小凤, 女, 硕士, 主管药师

E-mail: 282914611@qq.com

*通信作者: 郭婷婷, 女, 硕士, 主管药师

E-mail:

540221682@qq.com

①尿毒清颗粒的使用与不良反应的出现有合理的时间关系；②合并使用的其他药物没有出现腹胀、无尿、双下肢水肿的报道；③停用尿毒清颗粒经利尿治疗后，患者症状缓解，而继续使用其他药物未再出现以上不良反应，可排除其他药物引起不良反应的可能；④糖尿病肾病引起水肿的主要原因是大量蛋白尿漏出造成血浆胶体渗透压降低，循环中的水分就会进入组织间隙，进入到皮下，肾脏的有效灌注不足就会出现尿少现象，继而出现水肿。该患者入院尿常规：蛋白质(+)，有少量尿蛋白质，血浆白蛋白正常，与引起水肿的根本原因(大量蛋白尿)不相符，且发病以来患者小便频繁，尿量正常，也无双下肢水肿现象，内生肌酐清除率为 $55.86\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ，为肾功能轻微损害，损伤未到无尿及出现水肿的程度，从根本上排除了由于糖尿病肾病引起无尿及双下肢水肿的可能性。根据药品不良反应关联性评价 Naranjo's 法对本例不良反应进行评分，结果见表 1。初步考虑该例患者无尿伴双下肢水肿的不良反应是由尿毒清颗粒引起。

表 1 诺氏评估量表评分

Tab. 1 Scores of Naranjo's assessment

相关问题	问题分值			得分情况
	是	否	未知	
1.该 ADR 发生前是否有结论性报告?[PubMed, 知网和万方等数据库无尿毒清颗粒引起无尿及双下肢水肿的报道]	+1	0	0	0
2.该 ADR 是否发生于可疑药物使用后?[患者发生无尿及水肿在使用尿毒清颗粒后出现,有时间先后顺序]	+2	-1	0	2
3.停用该药物或应用拮抗药后 ADR 是否改善?[患者停用尿毒清颗粒后症状逐渐好转]	+1	0	0	1
4.重新用药后该 ADR 是否重新出现?[患者未再服用尿毒清颗粒]	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因引起 ADR?[患者住院期间病情稳定.患者停用尿毒清颗粒后,其他药物仍在服用,但患者症状好转,因此可排除其他因素的影响]	-1	+2	0	2
6.应用安慰药后该 ADR 是否再次出现?[未进行安慰剂试验]	-1	+1	0	0
7.药物浓度是否达到毒性浓度?[患者未进行该项检测]	+1	0	0	0
8.增加或减少药物剂量 ADR 是否随之增强或减弱?[患者未进行该项试验]	+1	0	0	0
9.患者既往应用同样或类似药物是否出现过类似反应?[患者病历中未记录患者有过类似反应]	+1	0	0	0
10.ADR 是否有客观依据证实?[仅有患者主观症状描述,无客观依据证实该反应]	+1	0	0	0
总分值	5			

注：不良反应可能性分段，总分值 ≥ 9 分，确定的；5~8分，很可能的；1~4分，可能的； ≤ 0 分，可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 , definite; 5~8, probable; 1~4, possible; ≤ 0 , doubtful.

2.2 无尿及双下肢水肿的可能原因

尿毒清颗粒的主要成分包括大黄、黄芪、白术、茯苓、制何首乌、川芎、丹参、菊花、姜半夏、甘草等。其引起不良反应的作用机制尚不能明确，但检索尿毒清颗粒的成分发现，其中大黄和甘草有文献支持与不良反应有关。大黄的有效成分为大黄蒽醌类成分，包括有大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚、大黄酚等，大黄蒽醌类化合物同时也是引起肝、肾毒性的成分。有研究者认为大黄素会使脂类成分发生变化，损伤细胞的膜性结构，最终使肾小管上皮细胞受损从而导致重吸收发生障碍，但是损伤是轻微且可逆的。另有研究推测大黄肾毒性的机制涉及脂肪和能量代谢紊乱。研究表明大黄素引起不良反应的靶点主要为肾近曲小管上皮细胞，破坏细胞膜性结构，但损伤轻微，结束药物暴露后，损伤能够得到恢复，说明这种不良反应具有可逆性。甘草导致水肿与用量、年龄和人体正气有关，年龄越大更易发生水肿，甘草引起水肿不良反应往往在早期发生，发生水肿后立即停药，1周后水肿消失。综合上述文献表明，大黄可以引起肾毒性与甘草引起水肿都为可逆。患者使用尿毒清颗粒出现腹部肿胀，足部浮肿，双下肢出现轻中度水肿症状，经过对症治疗后症状消失，证实尿毒清颗粒出现不良反应的可逆性与大黄的肾毒性及甘草引起水肿且这种不良反应可逆相吻合。

临床实践表明，像尿毒清颗粒一样的中成药制剂在国内上市的历史一般都 >10 年，就慢性肾脏病临床治疗领域而言，尿毒清颗粒占有极其重要的地位。但是其在临床使用的延续性及不良反应也应引起重视。①中药上市后临床再评价引起国内外学者的高度关注。临床再评价作为中药研究的重要环节，不但可以确保中药临床用药的安全性、有效性，更是对创新中药生命周期的维护和延伸。②大黄、甘草制剂广泛存在多种中药成分中，近年来含大黄、甘草中药及其制剂的临床不良反应报道时有发生，建立大黄、甘草成分的中成药的安全性评价体系，规范技术和确定相应的标准。③中药制剂在临床使用的过程中注意观察和避免不良反应的发生，密切关注肝肾功能的变化。

收稿日期：2022-03-14

(本文责编：李艳芳)