

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.054

◇ 药物警戒 ◇

# 复方醋酸棉酚片致低钾血症和横纹肌溶解综合征 1 例报告

饶峰, 蔡辉, 秦亚勤, 李宗友

作者单位: 阜阳市人民医院神经内科, 安徽 阜阳 236000

**摘要:**目的 提高临床医生对醋酸棉酚所致不良反应的认识。方法 回顾分析阜阳市人民医院2019年2月收治的1例临床主要表现为低钾血症、横纹肌溶解的中年女性病人的临床资料:该病人入院时有四肢无力、浓茶样小便,既往有妇科疾病、慢性胃炎、睡眠障碍,平素服用“雷贝拉唑钠肠溶片、马来酸曲美布汀片、复方醋酸棉酚片、劳拉西泮片、氯硝西泮片”等药物,入院查体发现四肢肌力下降,辅助检查示血钾浓度明显偏低,谷氨酸氨基转氨酶、天冬氨酸氨基转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶等明显升高,经查阅药品说明书及复习相关文献,考虑病人合并电解质代谢紊乱、横纹肌溶解等是由于常年口服复方醋酸棉酚片所致。结果 经及时停用复方醋酸棉酚片,并予加用保肝、补钾、补液等治疗,病人症状好转,复查相关指标,血钾、肌酶谱水平逐渐恢复,预后良好。结论 在口服醋酸棉酚治疗相关疾病时,临床医生应密切关注其可能的低钾血症和横纹肌溶解综合征,注意定期复查血清钾和心电图等,及时发现,及时治疗,避免严重后果。

**关键词:**药物相关性副作用和不良反应; 棉酚; 低钾血症; 横纹肌溶解

## Hypokalemia and rhabdomyolysis syndrome caused by compound gossypol acetate: a case report

RAO Feng, CAI Hui, QIN Yaqin, LI Zongyou

Author Affiliation: Department of Neurology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China

**Abstract: Objective** To improve clinicians' understanding of side effects caused by gossypol acetate. **Methods** The clinical data of a middle-aged female patient with hypokalemia and rhabdomyolysis were analyzed retrospectively. The patient had weakness of limbs and strong tea-like urination when she came, suffered from gynecological diseases, chronic gastritis, sleep disorders, and receiving the treatment of rabeprazole sodium enteric-coated tablet, trimebutine maleate tablet, compound gossypol acetate tablet, lorazepam tablet, clonazepam tablet and so on. It was found that the muscle strength of extremities decreased, the concentration of serum potassium was significantly lower, the content of glutamic-pyruvic transaminase, glutamic oxaloacetic transaminase, lactic dehydrogenase, creatine kinase and creatine kinase isoenzyme all increased visibly. After consulting the drug instructions and reviewing relevant literature, we considered that this patient with disorder of metabolism electrolyte and rhabdomyolysis was affected by oral administration of compound gossypol acetate tablet. **Results** With compound gossypol acetate tablet stopped in time, and the patient treated with hepatic protectant, potassium and a large gush of fluid, her clinical manifestations had improved and reexamined blood indexes revealed that the levels of serum potassium and muscle zymogram gradually recovered, and the prognosis was good. **Conclusion** When using gossypol acetate, clinicians should pay extra attention to the state of patients, serum potassium and electrocardiogram should be regularly reexamined, and timely detection and treatment are necessary for avoiding severe adverse reactions.

**Key words:** Drug-related side effects and adverse reactions; Gossypol; Hypokalemia; Rhabdomyolysis

醋酸棉酚是棉酚的衍生物,不良反应较少。醋酸棉酚能抑制卵巢的功能,达到短时间内抑制雌激素、孕激素等活性,抑制子宫颈内膜、肌层变厚;高浓度的醋酸棉酚还可与细胞生长相关的酶或功能蛋白发生反应,导致细胞凋亡,但不会诱导细胞朝恶性方向增生,在恶性肿瘤的治疗方面显示出作用。现回顾分析阜阳市人民医院2019年2月收治的1例醋酸棉酚引起的主要表现为低钾血症、横纹肌溶解

的中年女性病人的临床资料,提高临床医生对醋酸棉酚所致不良反应的认识。

### 1 病例资料

女,51岁,已婚,农民,本地居住。因主诉“四肢无力10 d”于2019年2月4日收住阜阳市人民医院神经内科。病人入院前10 d无明显诱因下出现双下肢无力,行走吃力,伴有双下肢疼痛,逐渐出现双上肢无力,伴有双肩部及后背部疼痛、心内不适,有

心慌、胸闷感,后出现小腿酸胀,步态不稳,发现小便呈浓茶色,无呼吸费力,无声音嘶哑、吞咽困难,无头痛、头晕,无恶心、呕吐,无意识不清,家中休息后未见好转,遂来我院就诊。病人否认近期有劳累、剧烈运动、外伤史。病程中,睡眠欠佳,睡前服用“劳拉西泮片 0.50 mg、氯硝西泮片 1 mg”助眠,大便正常。既往有慢性胃炎 3 年,平素服用“雷贝拉唑钠肠溶片、马来酸曲美布汀片”,病人有妇科疾病(具体不详)3 年,近半年规律服用复方醋酸棉酚片(雷迪欣)(20 毫克/片)1 次 1 片,1 日 1 次,晚饭后服用。平素无特殊食品、药品过敏史,无抽烟饮酒史,适龄婚配,已绝经半年。家族中无类似疾病史,无家族性遗传病史。

入院后体格检查:体温:36.5℃,脉搏:98 次/分,呼吸频率:20 次/分,血压:163/90 mmHg,神清,精神差,语利,对答切题。双瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,光反射敏感。眼睑无下垂,双眼球居中,诸方向运动充分,无复视及眼球震颤。双侧额纹对称存在,闭目有力,角膜反射存在。鼻唇沟对称,示齿口角无歪斜,伸舌居中,悬雍垂居中,双侧软腭对称,咽反射敏感。颈软,克布氏征(-)。左上肢远端屈肌 V 级,伸肌 II 级,近端 V 级,右上肢远端屈肌 V 级,伸肌 III 级,近端 IV 级,双下肢肌力 IV 级,四肢肌张力正常,四肢深浅感觉对称存在。指鼻试验稳准,跟-膝胫试验稳准,左上肢腱反射(+),余肢体腱反射(-),双侧 Babinski 征(-),头颈、胸腹部检查未见明显异常。初步诊断:周围神经病,慢性胃炎,睡眠障碍。病人入院后当天给予紧急完善内环境检查示:血钾浓度 1.42 mmol/L,血钠 134.08 mmol/L,血氯 94.04 mmol/L,血钙 2.10 mmol/L,血常规示中性粒细胞 0.86,淋巴细胞 0.08,中性粒细胞数  $5.10 \times 10^9$  /L,淋巴细胞数  $0.50 \times 10^9$  /L,血红蛋白 111 g/L,红细胞压积 33.70%,红细胞平均体积 75.00 fL,红细胞平均血红蛋白量 24.70 pg,红细胞平均血红蛋白浓度 330.00 g/L,丙氨酸氨基转氨酶 199.00 U/L,天冬氨酸氨基转氨酶 656.00 U/L,乳酸脱氢酶 3 122.00 U/L,肌酸激酶 > 16 000.00 U/L,肌酸激酶同工酶 212.00 U/L,血中随机血糖、心肌肌钙蛋白 I、N 端 B 型钠尿肽前体、胆红素、肾功能、蛋白基本正常,尿常规示尿隐血 3+,尿蛋白质 2+,微量白蛋白 > 0.15 g/L;后续实验室检查示:总蛋白 79.00 g/L,白蛋白 36.20 g/L,球蛋白 42.80 g/L,前白蛋白 134.80 mg/L,空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血脂、同型半胱氨酸、血铁、血镁、血磷、C 反应蛋白、甲状腺

三项、输血前八项、凝血五项、糖化血红蛋白、肿瘤标志物、抗核抗体谱、自免肝全套等基本正常,胸片、子宫附件超声正常,常规十二导心电图:窦性心律(93 次/分)。心电图:左侧腓神经运动波幅略下降,左右腓神经、右正中、右尺神经感觉传导功能不同程度减慢。由此考虑病人入院后诊断为:(1)电解质代谢紊乱、低钾血症、低钠血症;(2)轻度贫血;(3)横纹肌溶解综合征;(4)慢性胃炎;(5)睡眠障碍。

经查阅药品说明书、搜索相关文献,得知马来酸曲美布汀片虽可引起肝功能损伤、黄疸产生,但不会引起低钾血症,考虑病人合并电解质代谢紊乱低钾血症、低钠血症、横纹肌溶解综合征,应该与经常服用醋酸棉酚有关,入院当天已嘱停用复方醋酸棉酚片,后续给予静脉应用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等保肝,平衡液补液进行容量复苏,口服及静脉补钾,口服螺内酯保钾,B 族维生素修复神经损伤等治疗,嘱大量饮水、高钾饮食,多吃橘子、橙子、土豆、木耳等含钾丰富的食物。病人尿量较多,尿色逐渐由浓茶色、酱油色转为深黄色,再转为清亮透明,肌肉酸痛逐渐好转,肌力明显恢复,未再出现心慌、胸闷,住院期间多次复查电解质、肌酶谱等指标变化,病人相关指标逐渐好转,2019 年 2 月 7 日复查血常规示白细胞总数、中性粒细胞数及比率、淋巴细胞数及比率正常,血红蛋白 108 g/L,红细胞比容 34.00%,红细胞平均体积 76.40 fL,红细胞平均血红蛋白量 24.10 pg,红细胞平均血红蛋白浓度 316.00 g/L,2019 年 2 月 11 日复查电解质示血钾浓度 3.80 mmol/L,血钠 142.00 mmol/L,血氯 103.00 mmol/L,血钙 2.14 mmol/L,2019 年 2 月 13 日复查尿常规正常,2019 年 2 月 19 日复查电解质正常,谷丙转氨酶 104.90 U/L,谷草转氨酶 45.00 U/L,乳酸脱氢酶 253.90 U/L,肌酸激酶 113.20 U/L,肌酸激酶同工酶 21.00 U/L,查体:神清,语利,对答切题颈软,克布氏征(-)。四肢肌力、肌张力正常,共济、感觉正常,腱反射(++),双侧 Babinski 征(-)。病人于 2019 年 2 月 20 日出院,嘱口服氯化钾缓释片 0.50 g,1 日 1 次。2019 年 3 月 10 日门诊空腹检查肝功能、肾功能、电解质、肌酶谱基本正常,病人无明显不适主诉。

## 2 讨论

我国部分产棉区曾长期以棉籽油作为主要食用油来源,我国每年棉籽油的产量可以达到上千万吨的水平,棉籽油中包含大量人体必需的脂肪

酸, 不饱和脂肪酸的含量接近 80%。其中人体必需的不饱和脂肪酸的亚油酸含量约 50%<sup>[1]</sup>, 除此之外, 还包含大量棉酚; 20 世纪 70 年代, 我国科学家首次提出棉酚可以用作男性避孕, 随后在全世界范围内掀起了一股对棉酚及其衍生物的研究热潮。棉酚是一种多酚二萜衍生物, 游离的棉酚具有活性羟基、醛基, 具有较高的血浆和组织蛋白结合力<sup>[2]</sup>, 是可以直接被人体消化、吸收的, 其具有很强的杀精活性、可导致睾丸萎缩, 从而造成男性不育, 不仅如此, 因具有较强的嗜细胞性、嗜血管性<sup>[2]</sup>, 其对肝脏、消化系统、血管、神经系统等同样有比较大的危害。符合国家规定标准、脱除棉酚的精炼棉油是可以食用的, 不会产生上述不良情况。棉酚自体内排出缓慢, 完全消除需要 20 d 左右的时间或更长, 连续给药在体内容易引起积蓄, 其在体内分布以肝脏含量最高, 其次为脾、肺、血液、肾、心、睾丸和脂肪, 服棉酚后 72 h, 70% 以粪便形式排出体内, 其余由呼吸、唾液排出, 由尿液中排出的仅占 3%~4%。醋酸棉酚是棉酚的衍生物, 其吸收更好, 作用时间更长, 不良反应较少。醋酸棉酚能抑制卵巢的功能, 使卵巢性激素分泌水平降低, 引起子宫内膜萎缩, 还可竞争性地结合卵巢、子宫内膜以及子宫肌层上的甾体激素受体, 使其含量、活性显著下降, 达到短时间内抑制雌激素、孕激素等性激素相关生物活性的效果, 从而抑制子宫内膜、肌层变厚, 由此使得月经出血减少<sup>[3]</sup>; 高浓度的醋酸棉酚还可与细胞生长相关的酶或功能蛋白发生反应, 导致细胞发生凋亡, 但不会诱导细胞朝恶性方向增生, 在恶性肿瘤的治疗方面显示出作用<sup>[4]</sup>。

本病例中病人多次查血清肌酐、尿素氮均正常, 说明肾小球功能未受影响, 仅肾小管保钾功能降低。棉酚诱导引起的低血钾麻痹的总发病率约为 1%, 可能机制包括抑制钠钾泵活性、刺激前列腺素合成、损伤肾小管和改变膜转运等。正常情况下, 从肾小球滤过的钾在近端肾小管、髓袢等部位几乎被 100% 重吸收, 尿中的钾主要由远端肾小管, 尤其是集合管排泄产生。醋酸棉酚主要通过抑制肾脏的髓袢升支粗段 Na-K-Cl 联合转运系统, 使钠离子、钾离子、氯离子等重吸收减少, 导致经肾排钾增多, 低钾导致肾小管损伤, 肾小管(主要是远端肾小管)损害时细胞主动分泌氢离子速率降低, 肾小管细胞通透性异常以致分泌入管腔的氢离子被动返回细胞, 造成泌氢障碍, 致使远端肾

小管不能在管腔与管周液之间建立起悬殊的氢离子梯度差, 出现肾酸化功能和浓缩功能不良, 致使肾小管排氢产氨功能障碍, 钾离子因无氢离子的竞争, 使钾离子与钠离子交换增加, 更促使尿排钾增多, 血钾随尿液大量流失, 加重低钾, 形成恶性循环<sup>[5]</sup>。

轻度低钾血症的病人通常没有症状, 当钾浓度降至低于 2.5 mmol/L 时, 可能会发生肌肉损伤, 严重的钾缺乏会损害横纹肌的功能, 当低钾血症严重或持续时, 可发展为明显的肌肉坏死、横纹肌溶解<sup>[6-8]</sup>。横纹肌溶解综合征是一种相对罕见但具有潜在致命性的疾病, 以肌肉疼痛、虚弱、尿色变深、发热、心动过速、恶心呕吐和血清肌酸激酶显著升高(通常至少是正常上限的 4 倍以上)为特征<sup>[9-10]</sup>。其病因多种多样, 最常见的原因是直接创伤, 但也可能是药物、毒素、感染、肌肉缺血、电解质代谢紊乱、遗传障碍、劳累或长时间卧床, 以及温度诱导等所致<sup>[9]</sup>。对钾缺乏时横纹肌溶解机制的临床研究表明, 钾离子在调节横纹肌血流量中起着重要作用, 毛细血管局部钾水平是血管张力的重要调节因子。正常情况下, 在肌肉收缩期间, 钾从细胞内释放到细胞外空间, 导致局部高钾血症, 介导血管扩张和更多的血液流向肌肉, 增加活跃肌细胞的灌注。严重低血钾会引起细胞内钾大量外流, 肌肉收缩时不能从细胞内释放出足够多的钾到细胞外使局部血管扩张, 导致流向收缩肌肉的血流供应不足、组织缺氧, 这会导致小动脉收缩, 进而引起肌肉缺血痉挛、发生非炎性缺血坏死、肌纤维破坏溶解级联反应; 严重低血钾可同时导致糖酵解酶功能下降和游离脂肪酸在肌细胞内堆积, 引起钠钾泵、钙泵功能障碍, 肌细胞内正常的新陈代谢反应受阻, 线粒体膜电位降低、线粒体内氧化磷酸化过程发生障碍、肌细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)耗竭; 大量自由脂肪酸在肌细胞内堆积, 导致膜动作电位阈值改变, 肌膜受损、通透性增加, 肌膜在收缩和舒张时变得不稳定, 导致细胞外过多的钙离子进入细胞内, 细胞内游离钙离子浓度升高、钙超载, 很快使下游通路变得敏感, 激活依赖于钙离子的蛋白酶和磷脂酶, 导致肌原纤维、细胞骨架和蛋白质的破坏, 进一步加剧肌肉痉挛、肌细胞变性坏死。横纹肌完整性的破坏导致细胞内肌肉成分的直接释放, 包括肌红蛋白、肌酸激酶、醛缩酶、乳酸脱氢酶、电解质等, 进入细胞外空间、血液循环中, 即为横纹肌溶解<sup>[6, 8-13]</sup>。

追问病史,本例病例中病人平素规律口服劳拉西洋片、氯硝西洋片、雷贝拉唑钠肠溶片、马来酸曲美布汀片、复方醋酸棉酚片,临床表现为亚急性病程的弛缓性瘫痪,结合病史及辅助检查,排除其他原因所致损害,入院后诊断:(1)电解质代谢紊乱、低钾血症、低钠血症;(2)轻度贫血;(3)横纹肌溶解综合征;(4)慢性胃炎;(5)睡眠障碍。考虑醋酸棉酚容易引起低钾血症,入院后给予停用复方醋酸棉酚片,余助眠、抑制胃酸、助消化等药物继续服用,并予加用保肝、补钾、补液等治疗;虽然劳拉西洋片、雷贝拉唑钠肠溶片、马来酸曲美布汀片等药物也可能引起肝脏转氨酶升高,但一般症状轻微,无临床显著性,但该病人在没有停止服用这些药物的情况下,临床症状好转,血钾、肌酶谱水平逐渐恢复,考虑电解质代谢紊乱、低钾血症、横纹肌溶解综合征等是由于常年口服复方醋酸棉酚片所致。复方醋酸棉酚片(雷迪欣)为复方制剂,一片包含:维生素B1 10 mg、维生素B6 10 mg、醋酸棉酚 20 mg、氯化钾 250 mg,使用方法:一般 30 d 为 1 个疗程,常规为≤6 疗程,1 次 1 片,1 日 1 次,晚饭后服用,临床用于治疗子宫肌瘤并月经过多、功能性子宫出血、子宫内膜异位症等。

该病例中病人多次复查肾功能正常,主要给予了补钾、保肝降酶、补液等对症治疗,并鼓励病人高钾饮食、大量饮水,后病人恢复良好。该病例提醒我们,在口服醋酸棉酚治疗相关疾病时,应密切观察病情,高度注意低血钾症状,定期复查血清电解质、肌酶谱和心电图等,及时发现,及时治疗,避免严重后果。该病例的不足之处:病人尿液呈浓茶色,支持肌红蛋白尿,但未完善血、尿中肌红蛋白含量的检测,未追踪其动态变化。

## 参考文献

- [1] 梁建华.对我国食用棉籽油质量及安全的探究[J].食品安全导刊,2016(18):34-35.
- [2] 潘江贵.棉酚的特性及在棉籽油生产中的工艺控制[J].中国新技术新产品,2013,6(11):23-23.
- [3] 刘艳佳,丁岩,刘新莲.子宫内轻度不典型增生药物治疗的效果探讨[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(1):31-33.
- [4] 汤超华.棉酚旋光异构体在泌乳奶牛体内转移规律及其代谢组研究[D].北京:中国农业科学院,2017.
- [5] QIAN SZ. Gossypol-hypokalaemia interrelationships [J]. Int J Androl, 1985, 8(4): 313-324.
- [6] HE R, GUO WJ, SHE F, et al. A rare case of hypokalemia-induced rhabdomyolysis [J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(4): 321-324.
- [7] RAMIREZ S, LYTLE M, TOGORES E, et al. Successful treatment of hypokalemic rhabdomyolysis caused by a pancreatic vipoma: a case report [J]. Am J Case Rep, 2019, 20: 1723-1727.
- [8] MANSOUR R, MANDIGA P, THIGPIN D. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis from budesonide therapy in Crohn's disease [J/OL]. ACG Case Rep J, 2019, 6(8): e00201. DOI: 10.14309/crj.000000000000201.
- [9] TORRES PA, HELMSTETTER JA, KAYE AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Ochsner J, 2015, 15(1): 58-69.
- [10] NANCE JR, MAMMEN AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis [J]. Muscle Nerve, 2015, 51(6): 793-810.
- [11] HORWITZ H, WOEIEN VA, PETERSEN LW, et al. Hypokalemia and rhabdomyolysis [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2015, 6(2): 98-99.
- [12] DANG MH, WU S, SIA C. Ibuprofen-induced renal tubular acidosis - a rare cause of rhabdomyolysis: a case report [J]. Oxf Med Case Reports, 2016, 2016(8): omw057. DOI: 10.1093/omcr/omw057.
- [13] LEE TW, BAE EB, HWANG K, et al. Severe hypokalemic paralysis and rhabdomyolysis occurring after binge eating in a young bodybuilder: case report [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(40): e8251. DOI: 10.1097/MD.00000000000008251.

(收稿日期:2020-01-04,修回日期:2020-03-03)

## ◇ 编读往来 ◇

### 校对诀要

为保证作者文稿刊出准确无误,责编会将编辑的文稿发回作者,要做好这份刊前稿样的核校,作者的操作诀要是:(1)必须回答编者提出的问题(将有批注或文字提问)。详核文题、作者姓名和单位名称(邮编)、科室。(2)对正文(包括外文拼写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等认真细致逐一校对。无原则问题,尽量不改动。(3)务请核查文内角码是否与文末参考文献序号相对应。参考文献缺项的内容,按本刊规定格式补充(如前3位作者全部著录,卷、期要同时写明,作者名刊名宜缩写)。(4)认真核查法定计量单位及药物剂量;认真核校文内、表和图中的数字有无计算错误;认真复核统计学处理,写出统计量的具体值(如 $\chi^2$ 值、 $t$ 值、 $P$ 值的大小)。(5)若改动,必须将编辑编审的电子稿(编辑发回的刊前稿样)下载后用“修订格式”直接修改发回即可——切勿删去修改痕迹。切勿另行启用其它稿样修改。(6)校毕应于3 d内发回修改稿,可附以修改说明。

(郝希春)