

引用本文:刘玉龙,舒冰.螺内酯致单侧男性乳腺增生1例并文献复习[J].安徽医药,2022,26(4):845-848.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.047.



◇ 药物警戒 ◇

## 螺内酯致单侧男性乳腺增生1例并文献复习

刘玉龙<sup>1</sup>,舒冰<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>颍上县人民医院药剂科,安徽 阜阳 236200;<sup>2</sup>中国科学技术大学附属

第一医院(安徽省立医院)药剂科,安徽 合肥 230001

通信作者:舒冰,女,副主任药师,研究方向为临床药学,Email: ahslysb@163.com

**摘要:** 目的 分析螺内酯对单侧男性乳腺增生(gynecomastia, GYN)的影响。方法 对1例80岁心力衰竭病人口服螺内酯引起的单侧GYN进行病例分析并文献复习。结果 病人经过近8个月口服螺内酯治疗后,左侧乳房疼痛、肿胀,考虑是螺内酯引起的GYN。停药1个月后,左侧乳房疼痛消退,肿胀缩小。结论 老年病人长期服用螺内酯片仍引起的GYN以双侧居多,当临床医生遇到单侧症状时,应考虑药物诱发病因的可能性。

**关键词:** 螺内酯; 药物相关性副作用和不良反应; 男子乳腺发育; 病例报告

### Spirolactone-induced unilateral gynecomastia: a case report and literature review

LIU Yulong<sup>1</sup>, SHU Bing<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The People's Hospital of Yingshang, Fuyang, Anhui 236200, China;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated to University of Science and Technology of China(Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the effect of spironolactone on unilateral gynecomastia (GYN). **Methods** one case analysis and literature review of unilateral GYN caused by oral spironolactone in an 80-year-old patient with heart failure was reported. **Results** After 8 months of treatment, the left breast was found to be swollen and painful, which was suspected to be spironolactone-induced GYN. Within one month of stopping the medication, the pain in the left breast subsided followed by decrease in size of swelling. **Conclusions** It is necessary to closely monitor the adverse reactions of elderly patients taking spironolactone tablets for a long time. Literature search indicate that GYN caused by spironolactone is mostly bilateral. When clinicians encounter unilateral presentation, they should consider the possibility of drug-induced etiology.

**Key words:** Spirolactone; Drug-related side effects and adverse reactions; Gynecomastia; Case report

男性乳腺增生(gynecomastia, GYN)是指由于生理或病理性因素引起雌激素/雄激素比例失调而导致男性乳腺结缔组织异常增生的一种乳腺疾病,临床通常表现为双侧乳房进行性增大,乳晕下区域出现触痛性肿块,严重者乳房逐渐隆起如女性乳房大小,少数病人出现溢乳<sup>[1]</sup>。本研究就1例心力衰竭病人在使用螺内酯治疗过程中出现单侧GYN症状进行如下报告并文献复习,以期为临床提供参考。

#### 1 病例资料

男,80岁,体质量67.5 kg,因“反复胸痛8年,心慌胸闷2 d”于2020年3月15日入院。入院诊断为“①冠心病、冠状动脉支架植入后状态、冠状动脉肌桥、心功能Ⅱ级;②心律失常、频发室早;③原发性高血压3级(极高危组);④腰椎间盘突出症;⑤陈旧性脑梗死。”既往病史:原发性高血压2年余,规律口服缬沙坦分散片40 mg,1次/天,血压控制良好;腔

隙性脑梗死病史多年,无后遗症;否认糖尿病、肝炎、结核等病史;否认药物及食物过敏史;否认家族遗传病史。病人曾于2012年因胸痛到北京阜外医院行冠状动脉造影检查,后植入支架一枚,查有心肌桥。2017年6月在安徽医科大学附属阜阳医院复查冠状动脉造影显示支架远端狭窄,予以药物球囊扩张,好转出院后规律服用阿司匹林肠溶片100 mg、口服、1次/天,硫酸氢氯吡格雷片75 mg、口服、1次/天,阿托伐他汀钙片20 mg、每晚口服,螺内酯片20 mg、口服、1次/天,缬沙坦分散片40 mg、口服、1次/天。2018年3月发现左侧乳房肿胀,在当地医院行乳房B超检查显示乳腺增生,停用螺内酯片约2个月后乳房恢复正常。2019年7月因反复胸闷入住我院,对症治疗好转后出院规律服用硫酸氢氯吡格雷片75 mg、口服、1次/天,阿托伐他汀钙片20 mg、每晚口服,琥珀酸美托洛尔缓释片23.75 mg、口服、

1次/天,单硝酸异山梨酯缓释片40 mg、口服、1次/天,螺内酯片20 mg、口服、1次/天(上海福达制药有限公司,批号21190704),缬沙坦分散片40 mg、口服、1次/天。2020年1月病人再次发现左侧乳房胀痛,未停药。此次入院病人因无明显诱因下出现心慌、胸闷不适,在家休养无好转,为求进一步诊治就诊于我院。

病人入院完善相关检查,体检:体温36℃,脉搏58次/分,呼吸21次/分,血压100/70 mmHg;心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音。左侧乳房发热并有明显胀感,质地柔软,触摸轻度压痛,无溢乳,双下肢可见水肿。心电图显示窦性心律,P-R间期延长。心脏彩超显示左房增大,左心收缩功能轻度减低,射血分数(EF)49%。实验室检查:白细胞计数(WBC)  $7.29 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比(NEU%) 0.78,淋巴细胞百分比(LYM%) 0.15,红细胞计数(RBC)  $4.27 \times 10^{12}/L$ ,血小板计数(Plt)  $212 \times 10^9/L$ ,凝血酶原时间(PT) 12.90 s,氨基末端B型钠尿肽前体213.0 pg/mL,血钾5.09 mmol/L,血钠130.80 mmol/L,血氯93.10 mmol/L,甲状腺激素五项检查结果正常。予以硫酸氢氯吡格雷片75 mg、口服、1次/天,抗血小板聚集;缬沙坦分散片40 mg、口服、1次/天降压;琥珀酸美托洛尔缓释片23.75 mg、口服、1次/天控制心室率;单硝酸异山梨酯缓释片40 mg、口服、1次/天扩张血管;阿托伐他汀钙片20 mg、每晚口服调节血脂、稳定斑块;托拉塞米片10 mg、口服、1次/天利尿;盐酸美西律片50 mg、口服、3次/天控制室性早搏。考虑病人不能耐受乳房胀痛,停用入院前服用的螺内酯片。

## 2 结果

4月2日病人出院,出院时心脏疾病控制可,无心慌胸闷症状,双下肢未见水肿,1个月后随访病人自诉乳房逐渐变小、疼痛减轻。出院诊断:螺内酯致单侧男性乳腺增生。

## 3 讨论

在GYN病例中,许多因素可改变雌激素/雄激素比例,其中药物引起的GYN占20%<sup>[2]</sup>。Deepinder等<sup>[3]</sup>基于一项循证回顾列出与GYN明确相关的药物有螺内酯、西咪替丁、酮康唑、促生长激素、雌激素、促性腺激素释放激素、抗雄激素和5- $\alpha$ 还原酶抑制剂。可能与GYN相关的药物包括利培酮、维拉帕米、硝苯地平、奥美拉唑、烷化剂、艾滋病药物、合成类固醇和阿片类药物。

结合病人病情及用药情况,分析可能导致GYN的药物为螺内酯片。病人于2018年3月首次发现乳房异常,已服用螺内酯片近9个月,B超显示左侧

乳腺结节样增生,停用螺内酯片2个月后乳房恢复正常。2020年1月病人再次感觉乳腺异常,未停药,至2020年3月入院检查左侧乳腺已显著增生,已服用螺内酯片近8个月。病人发生乳腺增生与使用螺内酯片存在时间上的相关性;口服螺内酯片出现乳腺结节样增生,符合该药已知的药品不良反应类型;停药后,症状逐渐消失;再次服药出现同样反应,排除器质性疾病如分泌雌激素的肿瘤、肝硬化、肾功能不全或甲状腺功能障碍等引起的病理性GYN,不良反应与原患疾病、合并用药等其他因素无关。综上,根据我国药品不良反应评价标准<sup>[4]</sup>,对病人进行药品不良反应关联性评价,评价结果为“肯定”,即病人发生单侧GYN为螺内酯片引起。

螺内酯是人工合成的甾体化合物,为醛固酮的竞争性抑制剂,可抑制交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活,减轻体液瘀滞,抑制心肌重构,临床主要用于治疗充血性心力衰竭、肝硬化腹水等疾病。常见不良反应包括高钾血症和胃肠道反应,而GYN是比较少见的不良反应。Chapman等<sup>[5]</sup>对ASCOT试验血压未控制而使用螺内酯为4线降压药的1411例病人的研究发现,螺内酯引起GYN的发生率为6%。检索近20年CNKI、万方、维普及Pubmed数据库,螺内酯引起GYN的相关个案报道共有25例(表1)<sup>[6-18]</sup>。年龄分布为36~91岁, $\geq 65$ 岁病人18例(占75%),临床症状通常表现为双侧乳房不同程度肿胀、疼痛,病人使用螺内酯出现GYN呈可逆性,一般停药后症状逐渐消失。25例病人中,12例具体描述螺内酯的发病时间,最短2 d,最长12个月,中位时间为1个月。依据其说明书,螺内酯治疗水肿性疾病最大剂量不超过120 mg/d,治疗高血压最大剂量不超过80 mg/d,文献检索发现螺内酯用药剂量以40~60 mg/d给药的GYN病人居多(16例,占64%),1例报道用药剂量300 mg/d治疗高血压超出最高剂量<sup>[17]</sup>。基于一项随机临床试验的系统研究发现左心室收缩或舒张功能不全的病人使用螺内酯剂量 $\geq 50$ mg/d治疗时,不良反应呈剂量依赖效应,该研究平均随访1.25年,GYN的发生率高达4.3%<sup>[19]</sup>。提示螺内酯致GYN与用药剂量相关,但因个体化差异,低剂量时也可出现不良反应,尤其65岁以上老年病人服用螺内酯时,因生理功能减退,机体对药物的清除减慢,长期用药易导致药物在体内蓄积。本例老年病人首次发病时间为用药后9个月,用药剂量仅为20 mg,临床表现为左侧乳房肿痛明显,这种情况较为少见,目前国内仅报道2例单侧GYN个案。孙燕等<sup>[11]</sup>报道1例80岁慢性阻塞性肺气肿合并心功能II级病人使用螺

表1 螺内酯致男性乳腺增生25例临床资料

来源文献	年龄	诊断	用药剂量	ADR 发生时间	症状	采取措施	预后	再暴露
[6]	65岁	冠心病、房颤、心衰	20 mg, 1次/天	5个月	双侧乳腺增生	停药	3个月自行消退	再次使用, 激发ADR
[7]	79岁	慢性心力衰竭、双下肢丹毒	20 mg, 2次/天	7个月	双侧乳腺增大	螺内酯 20mg, 1次/天	3个月自行消退	未使用
[8]	36岁	肝炎、肝硬化、失代偿期合并腹水	40 mg, 2次/天	2d	双侧乳腺发热并有明显胀感	停药	1周症状逐渐消失	再次使用, 激发ADR
[9]	69岁	高血压	40 mg, 1次/天	1个月	双侧乳房肿大	停药	2个月自行消退	未使用
[10]	48岁	风湿性心脏病、二尖瓣重度狭窄、三尖瓣重度关闭不全、主动脉瓣中度关闭不全、肺动脉高压、心房纤颤	20 mg, 1次/天	15d	双侧乳房对称性肿大	停药	7d 症状明显减轻	未使用
[11]	80岁	慢性支气管炎急性发作、慢性阻塞性肺气肿、肺心病、心功能Ⅱ级	20 mg, 2次/天	2周	右侧乳房疼痛	停药	2个月右侧乳头结节消失	未使用
[12]	76~91岁	原发病为冠状动脉粥样硬化性心脏病7例、肺源性心脏病4例、高血压心脏病2例	40~60 mg, 1次/天	1~6个月	双侧乳房不同程度肿胀、疼痛	3例病人服用十一酸睾酮胶囊 40 mg/d, 10例停药	20~30d 后症状消失, 1~3个月症状逐渐消失	未使用
[13]	52岁	原发性高血压、高血压心脏病	25 mg, 1次/天	7d	双侧乳房对称性肿大伴轻度压痛	停药	5d 症状自行消退	再次使用, 激发ADR
[14]	52岁	高血压	25 mg, 1次/天	12个月	右侧乳房胀痛	停药	1个月乳房疼痛减轻、肿胀变小	未使用
[15]	61岁	持续性室性心动过速、高血压、心力衰竭	25mg, 1次/天	6个月	双侧乳房肿胀、疼痛	停药	3个月自行消退	未使用
[16]	76岁	帕金森氏病、心力衰竭	100 mg, 1次/天	1个月	双侧乳房肿胀、疼痛	停药	1个月右乳房疼痛减轻、肿胀变小	未使用
[17]	54岁	高血压	100 mg, 3次/天	2个月	双侧乳房肿胀、疼痛	更换依普利酮 25 mg, 3次/天	1个月症状消失	未使用
[18]	59岁	肝腹水	75 mg, 1次/天	2个月	双侧乳房肿胀、疼痛	停药	8个月自行消退	未使用

注: ADR为药品不良反应。

内酯片每次 20 mg, 2次/天, 治疗 2周后, B超显示右侧乳腺发育, 予以停药处理, 2个月后右侧乳头结节消失。Veeregowda等<sup>[14]</sup>报道 1例 52岁男性原发性高血压人使用螺内酯片每天 40 mg, 治疗 12个月后, 出现右侧乳房疼痛、肿胀, 怀疑是螺内酯引起的 GYN; 停用螺内酯 1个月后, 右侧乳房疼痛消退, 肿胀缩小。

目前对于螺内酯致 GYN 的发病机制尚不完全明确, 研究普遍认为与血液循环中性激素水平紊乱密切相关。一方面雌激素升高促进男性乳腺的生长发育, 另一方面乳腺局部的雌激素/雄激素比例增高能刺激激素结合蛋白水平 (SHBG) 的合成, SHBG 与雄激素的亲合力远大于雌激素, 诱发 GYN。由于螺内酯具有抗雄激素作用, 可选择性地破坏睾丸, 妨害睾酮生成, 且能够与雄激素受体结合, 使雌激素的浓度相对升高, 进而引起雌激素/雄激素比例失调。其次, 螺内酯还可增强乳腺局部外周组织的芳香化酶活性, 促进睾酮向雌激素转化, 从而引起

局部组织雌激素过多而导致 GYN<sup>[1]</sup>。研究显示, 短期应用螺内酯可增加雌激素水平, 而长期大量使用 (每天超过 200 mg, 时间超过 6个月) 会减少睾酮的产生, 随之由睾酮转化生成的雌激素也会减少, 易引起 GYN、性欲减退等<sup>[20]</sup>。由此可见, 螺内酯引起的女性化效应可能源于雌激素/雄激素比例失调, 而不是增加雌激素的绝对量。值得注意的是, 老年男性大多伴有不同程度的睾丸功能下降, 雄激素和雌激素的代谢已发生变化, 易引起 SHBG 水平升高。同时, 老年人身体脂肪含量增高, 使外周组织的芳香化酶活性增强, 上述变化进一步加剧了乳腺局部组织中雌激素/雄激素比例失调, 增加单侧乳腺组织增生风险<sup>[21]</sup>。因此对于长期服用螺内酯片的老年病人, 需密切监测服药后出现的不良反应, 若出现单侧 GYN 症状时, 应考虑药物诱发病因的可能性。

虽然螺内酯致 GYN 比较常见, 也不会引起严重的后遗症, 停药后经过一段时间会自行消退, 但给男性病人带来的心理压力应予以特殊关注和疏导。

由于螺内酯为非选择性醛固酮受体拮抗剂,可引起体内雌激素/雄激素比例失调,建议使用选择性更强的第二代醛固酮受体拮抗剂依普利酮进行替代治疗。依普利酮对盐皮质激素受体具有高度选择性,且对雄激素和孕激素受体的亲和力比螺内酯小500倍,因此不易发生GYN不良反应<sup>[22]</sup>。此外,对于不能耐受乳房疼痛的病人可给予雄激素制剂(睾酮、双氢睾酮庚烷)、雌激素拮抗剂(他莫昔芬)、芳香化酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑)等药物缓解疼痛,促进发育乳房的消退。综上,临床医师在为病人首次开具螺内酯时应注意询问用药史,调剂药师亦需充分告知其药品不良反应,一旦出现GYN,需及时停药或替换依普利酮治疗。

### 参考文献

- [1] NARULA HS, CARLSON HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(11): 684-698.
- [2] BOWMAN JD, KIM H, BUSTAMANTE JJ. Drug-induced gynecomastia[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(12): 1123-1140.
- [3] DEEPINDER F, BRAUNSTEIN GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(5): 779-795.
- [4] 管玫, 钟光德, 黄文志, 等. 药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J]. *中国药房*, 2008, 19(26): 2054-2056.
- [5] CHAPMAN N, DOBSON J, WILSON S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2007, 49(4): 839-845.
- [6] 王钰, 王培锋, 刘国栋, 等. 螺内酯片致男性乳腺增生1例[J]. *中国药师*, 2019, 22(7): 1315.
- [7] 高瞻, 荆常锋. 临床药师对1例男性心衰患者乳腺增生的原因分析[J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(5): 470-472.
- [8] 周旭, 陈红鸽, 吴荣荣, 等. 螺内酯致男性乳腺增生1例[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(3): 161-174.
- [9] 吴春祎, 白引苗. 口服螺内酯致男性乳房发育症误诊1例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(16): 3930.
- [10] 马俊珩, 徐航, 葛卫红. 螺内酯致男性乳房发育症1例[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(4): 364.
- [11] 孙燕, 曾令锋, 叶钰蓉, 等. 螺内酯致男性乳腺发育1例[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(14): 31, 38.
- [12] 叶兴蓉, 王炜, 王晓湘, 等. 螺内酯致老年男性乳房发育症13例[J]. *西南军医*, 2010, 12(2): 388.
- [13] 贺汉军. 螺内酯小剂量短期治疗引起男性乳房肿大及性功能低下[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(1): 41, 46.
- [14] VEEREGOWDA SH, KRISHNAMURTHY JJ, KRISHNASWAMY B, et al. Spironolactone-induced unilateral gynecomastia[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8(1): 45-47.
- [15] CUCULI F, SUTER A, ERNE P. Spironolactone-induced gynecomastia[J]. *CMAJ*, 2007, 176(5): 620.
- [16] TEIVE HA, MUNHOZ RP, WERNECK LC. Worsening of motor symptoms and gynecomastia during spironolactone treatment in a patient with Parkinson's disease and congestive heart failure[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(11): 1678-1679.
- [17] KARAGIANNIS A, TZIOMALOS K, KAKAFIKA A, et al. Eplerenone relieves spironolactone-induced painful gynecomastia in a patient with primary aldosteronism [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(1): 293.
- [18] YAMAMOTO S. Disappearance of spironolactone-induced gynecomastia with triamteren[J]. *Intern Med*, 2001, 40(6): 550.
- [19] EZEKOWITZ JA, MCALISTER FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(4): 469-477.
- [20] 方红贤. 螺内酯治疗皮肤病578例分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2001, 22(6): 49, 60.
- [21] WU FC, TAJAR A, PYE SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2737-2745.
- [22] LAINSCAK M, PELLICCIA F, ROSANO G, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 200: 25-29.

(收稿日期:2020-08-16,修回日期:2020-09-02)