

四磨汤口服液致急性肾小管间质肾病一例

梁永利^{1,2}, 任璐彤¹, 卓莉², 刘琳², 郭小彬¹, 杨宏昕^{1*}

1. 内蒙古自治区人民医院 药学处, 呼和浩特 010017; 2. 中日友好医院 肾内科, 北京 100029

【摘要】 1例51岁女性患者间断食用油腻及生冷食物后出现恶心、纳差, 未吐, 自行服用四磨汤口服液20 mL, 每日3次, 服用4 d, 症状未见好转且进行性加重。肌酐水平进行性升高, 从135.1 $\mu\text{mol/L}$ 最高升至198.0 $\mu\text{mol/L}$, 肾穿刺活体组织检查结果为急性肾小管间质肾病, 考虑与四磨汤口服液有关。根据我国药品不良反应监测中心不良反应关联性评价方法, 四磨汤口服液与急性肾小管间质肾病的关联性评价为很可能。给予糖皮质激素治疗, 1个月后肌酐水平恢复至正常(84.5 $\mu\text{mol/L}$)。

【关键词】 急性肾损伤; 急性肾小管间质肾病; 四磨汤口服液; 槟榔碱

【中图分类号】 R975; R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.016

Acute tubulointerstitial nephropathy caused by Simo Decoction Oral Liquid: a case report

LIANG Yong-li^{1,2}, REN Lu-tong¹, ZHUO Li², LIU Lin², GUO Xiao-bin¹, YANG Hong-xin^{1*}

1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China; 2. Department of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 A 51-year-old female patient felt nausea and poor appetite without vomiting due to intermittent eating of greasy, raw and cold food. She took Simo Decoction Oral Liquid 20 mL each time, three times a day for 4 days. However, her symptoms did not improve significantly and became progressively worse. The creatinine level increased gradually from 135.1 $\mu\text{mol/L}$ to 198.0 $\mu\text{mol/L}$, the result of renal biopsy showed acute tubulointerstitial nephropathy, which was considered to be related to Simo Decoction Oral Liquid. According to Adverse Drug Reaction Probability Scale of National Center for adverse drug reaction monitoring, the causality between Simo Decoction Oral Liquid and acute tubulointerstitial nephropathy was probable. After 1-month glucocorticoid therapy, the creatinine level returned to normal (84.5 $\mu\text{mol/L}$).

【Key words】 acute kidney injury; acute tubulointerstitial nephropathy; Simo Decoction Oral Liquid; arecoline

1 病例介绍

患者, 女, 51岁, 身高158 cm, 体质量53 kg, 体质指数(body mass index, BMI)21.2 kg/m^2 。因间断恶心、纳差伴乏力20 d, 肌酐升高9 d, 于2021年4月8日以“急性肾损伤”收入中日友好医院肾内科。患者自述约2021年3月19日开始间断食用油腻及生冷食物后出现恶心、纳差, 未吐。自行服用四磨汤口服液(生产厂家: 湖南汉森制药股份有限公司; 批准文号:

国药准字Z20025044; 生产批号: 2101309)20 mL, 每日3次, 服用4 d, 症状未见好转且进行性加重。于2021年3月31日就诊于中日友好医院急诊科, 查血常规: 白细胞总数 $11.7 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞总数 $9.3 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞百分比79.5%, 淋巴细胞百分比9.6%, 血红蛋白110.0 g/L, 快速C反应蛋白45.9 mg/L; 血生化: 肝功能正常, 尿素9.97 mmol/L, 肌酐(酶法)135.1 $\mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率 $39.2 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 考虑为胃肠道炎症, 给予头孢克洛0.25 g, 每日3次, 奥美拉唑20 mg, 每日1次, 口服。2021年

*通信作者: 杨宏昕, 本科, 主任药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: ny1882@163.com

4月1日查泌尿系彩超:右肾大小11.5 cm×5.5 cm×4.8 cm,左肾大小11.9 cm×5.9 cm×5.0 cm,双肾实质回声稍增强。2021年4月2日查血生化:尿素10.5 mmol/L,二氧化碳20.4 mmol/L,肌酐(酶法)177.6 μmol/L,估算肾小球滤过率28.2 mL/(min·1.73 m²);尿常规:白细胞[高倍视野(high power field,HPF)]6.5个/HPF,上皮细胞10.5个/HPF,尿蛋白1.0 g/L;全片段甲状旁腺激素:61.1 ng/L;C反应蛋白41.3 mg/L。在院外患者规律服用上述药物,自觉胃肠道症状较前好转。2021年4月8日入院,4月14日行肾穿刺活体组织检查:免疫荧光法检测,免疫球蛋白A(immunoglobulin A,IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M,IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)、补体C3、补体C1q、纤维蛋白相关抗原(fibrin related antigen,FRA)阴性;病理诊断,肾穿组织可见5个肾小球,肾小球无明显病变,肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性,部分上皮细胞偏平、崩解脱落,灶状萎缩,管腔可见蛋白管型及细胞碎屑,肾间质水肿,多灶状淋巴、单核及嗜酸性粒细胞浸润,小动脉管壁增厚,符合急性肾小管间质肾病。2021年4月19日肌酐水平最高至198.0 μmol/L,估算肾小球滤过率24.7 mL/(min·1.73 m²)。

2 治疗经过

2021年4月19日,根据病理结果给予醋酸泼尼松龙片30 mg每日1次治疗急性肾小管间质肾病;罗沙司他胶囊50 mg,每周3次;金水宝片每次4片,每日3次;尿毒清颗粒每次1袋,每日3次;碳酸氢钠片0.50 g,每日3次;替普瑞酮胶囊50 mg,每日3次;碳酸钙片0.75 g,每日3次;骨化三醇胶丸0.25 μg,每日1次,对症治疗。2021年5月18日,随访时肌酐水平恢复至正常97.4 μmol/L,估算肌酐清除率58.2 mL/(min·1.73 m²)。2021年8月18日,肌酐水平为84.5 μmol/L,估算肌酐清除率69.1 mL/(min·1.73 m²),期间激素规律减量,2021年8月19日停用激素。

3 讨论

四磨汤口服液由枳壳、木香、槟榔、乌药组成,质量比为3:2:3:3,辅料为果葡萄糖浆、山梨酸钾^[1]。查

阅文献发现,槟榔有肾毒性,其他成分未发现有肾损伤的报道。槟榔常作为中药成分,被用于利尿消积、防治寄生虫感染、治疗消化不良等^[2-3]。早在1988年Wary等^[4]研究发现,体外实验中槟榔粗提取物在100 μg/mL剂量下可提高小鼠肾细胞的分裂速率,250 μg/mL时便可诱导肾细胞DNA断裂。槟榔中的生物碱是主要毒性成分,其中含量最高的是槟榔碱。Hsu等^[5]回顾性考察了27 482名志愿者连续7年的槟榔咀嚼史。对咀嚼槟榔与发生慢性肾脏病的关系做了多元线性回归分析,认为两者存在相关性。

曾薇等^[6]从生化检验学和组织病理形态学2个角度探讨了不同剂量槟榔碱对小鼠肾脏毒性的影响。结果表明,与正常组相比,槟榔碱各剂量组小鼠血清肌酐尿素氮水平均有显著升高。肾脏组织病理学结果显示,槟榔碱对灌胃28 d的小鼠肾脏存在一定的损害作用。槟榔碱可诱导小鼠慢性肾小管间质纤维化,从而导致慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的发生,文献报道其特征是进行性肾纤维化,包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化,其可表现为肾小管上皮细胞损伤,纤溶酶原激活物抑制剂和细胞外基质如胶原蛋白和纤维连接蛋白等积聚。槟榔碱可增加细胞中促纤维化的纤溶酶原激活物抑制剂、氨基末端激酶和环氧合酶2(cyclooxygenase 2,COX-2)的表达^[7]。即槟榔碱具有细胞毒性,促进纤维化蛋白的表达、增加基因转录水平诱导肾小管间质纤维化,损伤近端肾小管细胞^[8]。

Hsieh等^[9]体外研究探讨了槟榔碱对培养的人肾小管上皮HK2细胞的影响。观察到槟榔碱对细胞活力没有影响,但以剂量依赖的方式增加了细胞迁移。槟榔碱通过上皮间充质转化和HK2细胞的肾纤维化上调磷酸化细胞外信号调节激酶的表达。这些发现表明,槟榔碱在诱导肾小管细胞上皮间质转化和纤维化中起作用,并提示槟榔碱促进CKD的进展。研究表明,虽然槟榔碱不影响肾小管细胞活性,但通过激活细胞外信号调节激酶信号通路促进肾纤维化,导致形态失调。而且该研究显示,槟榔碱激活内皮细胞中的蛋白激酶和鸟苷酸环化酶(肾小管的一种毒素)诱导肾小管间质肾炎的蛋白激酶一致。Lin等^[10]从细胞毒性、纤维化、转化生长因子和氨基末端激酶等方面研究了槟榔碱对近曲小管细胞的影响。发现槟榔碱的剂量和时间

依赖地诱导细胞毒性,而不会引起细胞死亡。24周时,槟榔碱喂养的小鼠出现了肾小管间质纤维化,肾皮质纤维连接蛋白和纤维化蛋白表达增加。总而言之,槟榔碱可诱导小鼠肾小管间质纤维化,而槟榔碱诱导的近曲小管细胞转化生长因子和促纤维化蛋白则依赖c-jun氨基末端激酶。

急性肾小管间质肾病作为一种潜在的可逆病变,其可对可疑药物的停药以及在某些情况下对短期的类固醇治疗产生反应,早期发现和适当的治疗可以防止其进展到CKD。查阅文献发现,槟榔碱的毒性主要表现为CKD,该患者服用四磨汤口服液4 d后即发生急性肾小管间质肾病,提示槟榔碱可能也有急性肾损伤的不良反应,临床使用四磨汤口服液的过程中应严密监测患者肾功能,早发现、早治疗可以减少转化为CKD的几率。

患者无基础疾病,2020年12月身体检查,肾功能正常,肾脏活体组织穿刺结果也无其他免疫疾病,肾小管管腔可见嗜酸性粒细胞浸润,考虑为药物导致的急性肾小管间质肾炎,患者起病前3个月内仅服用过四磨汤口服液,有合理的时间关系,该药说明书虽无肾损伤不良反应,但该药成分中槟榔有肾毒性报道,停药加激素治疗后肌酐水平恢复正常,未再次使用该药,因此不能用合并用药、病情进展、其他治疗来解释,结合患者的情况,根据我国药品不良反应监测中心不良反应关联性评价方法,四磨汤口服液与急性肾小管间质肾病的关联性评价为很可能。

药物诱发急性间质性肾炎无剂量依赖性,再次使用相同或相似药物时,疾病可能复发或加重^[11]。有报道再次暴露后可能3~5 d即发病^[12],嘱咐患者避免接触槟榔及含有槟榔或槟榔碱的制品。

综上所述,临床医师使用四磨汤口服液时应常规监测患者的肾功能,一旦发现肌酐水平升高,应立即

停药并予对症治疗,避免转化为CKD。

【参考文献】

- [1] Luo Z, Yu G, Han X, et al. Exploring the active components of Simotang Oral Liquid and their potential mechanism of action on gastrointestinal disorders by integrating ultrahigh-pressure liquid chromatography coupled with linear ion trap-orbitrap analysis and network pharmacology[J]. ACS Omega, 2021, 6(3):2354-2366.
- [2] Liu YJ, Peng W, Hu MB, et al. The pharmacology, toxicology and potential applications of arecoline: a review[J]. Pharm Biol, 2016, 54(11):2753-2755.
- [3] Tu HF, Chen MY, Lai JC, et al. Arecoline-regulated ataxia telangiectasia mutated expression level in oral cancer progression[J]. Head Neck, 2019, 41(8):2525-2537.
- [4] Wary KK, Sharan RN. Aqueous extract of betel nut of north-east India induces DNA-strand breaks and enhances rate of cell proliferation in vitro. Effects of betel nut extract in vitro[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1988, 114(6):579-582.
- [5] Hsu YH, Liu WH, Chen W, et al. Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: a retrospective 7-year study in Taiwan[J]. Nephrology (Carlton), 2011, 16(8):751-757.
- [6] 曾薇, 古桂花, 李建新, 等. 槟榔碱的肾毒性实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(6):6-8.
- [7] Tornavaca O, Chia M, Dufton N, et al. ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation[J]. J Cell Biol, 2015, 208(6):821-838.
- [8] Uehara O, Takimoto K, Morikawa T, et al. Upregulated expression of MMP-9 in gingival epithelial cells induced by prolonged stimulation with arecoline[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1):1186-1188.
- [9] Hsieh YH, Syu RJ, Lee CC, et al. Arecoline induces epithelial mesenchymal transition in HK2 cells by upregulating the ERK-mediated signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(9):1007-1014.
- [10] Lin SH, Chiou SJ, Ho WT, et al. Arecoline-induced pro-fibrotic proteins in LLC-PK1 cells are dependent on c-Jun N-terminal kinase[J]. Toxicology, 2016, 344(1):53-60.
- [11] Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy[J]. Clin Nephrol, 2010, 73(1):413-415.
- [12] Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis[J]. Kidney Int, 1989, 35(1):1257-1260.

收稿日期:2021-10-27

本文编辑:任洁