

· 病例报告 ·

阿比特龙导致低钾血症一例

王哲雅, 张真稳*

(扬州大学临床医院内分泌科, 江苏 扬州 225001)

【关键词】 低钾血症;阿比特龙;前列腺癌;细胞色素 P450c17

【中图分类号】 R58

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.08.129

阿比特龙是一种不可逆性细胞色素 P450c17 酶抑制剂,具有阻断雄激素合成的作用,于 2011 年被批准治疗去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。单药阿比特龙治疗通常会导致以低钾血症、液体潴留和高血压为特征的盐皮质激素过量综合征。本文报道一例前列腺癌应用阿比特龙治疗后致重度低钾血症患者的临床资料及相关鉴别诊断,以提高临床医师,特别是内分泌科医师,对阿比特龙导致低钾血症的认识。

1 临床资料

患者,男,82岁,主因全身乏力半月余于2019年5月1日入院。患者半月余前活动后出现全身乏力,无恶心呕吐,无腹痛腹泻,无尿量增加。急诊测血钾为2.35 mmol/L,诊断“重度低钾血症”。收入内分泌科进一步治疗。

既往史 2012年2月确诊前列腺癌,外院手术治疗,每月定期注射戈舍瑞林3.6 mg治疗,2015年8月复查前列腺特异性抗原升高,加用阿比特龙1000 mg长期治疗。

查体 体温36.5℃,心率70次/min,呼吸频率21次/min,血压150/92 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。体格检查未及明显异常。

辅助检查 血尿粪常规、生化、凝血常规、自身免疫抗体谱、甲状腺功能均未见明显异常。电解质:血钾3.02(3.5~5.5) mmol/L;24 h尿钾66(25~125) mmol/L;皮质醇节律:8 am:102.3(185~624) nmol/L,16 pm:55.71(64~327) nmol/L,24 am:70.75 nmol/L(<276 nmol/L);促肾上腺皮质激素66.3(6.0~40) pg/ml;肾素(卧位)0.08(0.05~0.79) μg/(L·h);血管紧张素Ⅱ(卧位)19.67(28.2~52.2) pg/ml;醛固酮(卧位)16.40(30~160) pg/ml;性激素:睾酮<0.087(9.9~27.8) nmol/L,孕酮8.61(0.16~0.47) nmol/L,促黄体生成素<0.1(1.7~8.6) nmol/L;前列腺特异性抗原5.45(0~4.4) μg/L。心电图示窦性心律伴房性早搏;左心室高电压;ST-T波改变;U波改变,提示低血钾可能。全腹部CT增强显示骶骨及双侧髂骨多发斑片状致密影,考虑转移瘤;椎体内多发结节状高密度影;前列腺区结节状高密度影。

诊断与治疗 (1)低钾血症;(2)前列腺恶性肿瘤(cT4N1M1)。入院后暂停用阿比特龙,并加用泼尼松5 mg,

除了口服及静脉补钾治疗外,使用螺内酯排水保钾。治疗后患者血钾逐渐上升,出院时复测血钾3.61 mmol/L。出院后患者规律服用阿比特龙(1000 mg,1次/d),泼尼松(5 mg,1次/d),螺内酯(20 mg,2次/d),半年间动态监测血钾,患者未再发生低钾血症。

2 讨论

阿比特龙是一种高效、选择性、不可逆的细胞色素 P450c17 酶抑制剂^[1,2],可有效延长 CRPC 患者的整体生存期。细胞色素 P450c17 酶是唯一能够将孕激素转换为驱动前列腺癌增殖的雄激素的人类酶,在雄激素的合成过程中,它作为关键酶,兼具羟化酶(17α-羟化酶)和裂解酶(17,20-碳链裂解酶,17)2种活性,进而合成睾酮、雌二醇等性激素^[3]。

但是,单药阿比特龙阻断雄激素合成的同时,可使皮质醇水平降低2倍,并导致促肾上腺皮质激素增加,从而积极推动类固醇生物合成途径。直到促肾上腺皮质激素升高多达正常的5倍,孕烯醇酮转化为过量的去氧皮质酮^[4,5],因后者具有类固醇作用,促进远端肾小管钠的再吸收及钾的排泄,可导致一系列不良事件,如低钾血症、水钠潴留、高血压等^[6]。此种情况下,临床上常添加糖皮质激素降低去氧皮质酮水平^[7]。

本文报告了一例与阿比特龙治疗相关的低钾血症。低钾血症是指血清钾<3.5 mmol/L的一种病理生理状态,是临床上最常见的电解质紊乱之一^[8,9]。严重低钾血症常表现为肢体瘫痪^[10]、心律失常^[11,12]和急性呼吸衰竭,应及时发现和处理。诊断低钾血症的病因时,应评估钾的摄入、分布和排泄。在摄入充足的情况下,除了因呕吐、腹泻等造成的消化道失钾,肾脏失钾是另一个钾丢失的重要途径。肾性失钾比较隐匿,是成人低钾最常见的原因。可根据尿钾的结果鉴别肾性或非肾性失钾。尿钾测定常用的方法有以下几种。(1)24 h尿钾排出量:尿钾在15 mmol/24 h以上,提示肾性失钾;(2)尿钾浓度:如尿钾>20 mmol/L,则多为肾脏失钾,但是<20 mmol/L并不能完全排除肾脏失钾,特别对于摄钠低和药物(如呋塞米、氢氯噻嗪等促排钾利尿剂)所致尿钾排出过多;(3)尿钾/尿肌酐比值:若二者比值>1.5,则提示肾脏

失钾可能。患者入院前饮食正常,除外摄入不足的原因,查24 h 尿钾排出量、尿钾浓度、尿钾/尿肌酐比值进一步鉴别。值得注意的是,患者在补钾治疗的过程中所测的尿钾并不能反应真实尿钾排泄水平。

另外,患者否认高血压既往史,但此次入院血压升高,提示容量扩张,可进一步鉴别肾性失钾的原因。肾性失钾常伴随肾素-血管紧张素-醛固酮系统改变,可根据肾素活性和醛固酮不同水平的组合又分为3类。(1)低肾素高醛固酮:见于原醛症,由于肾上腺皮质分泌过多醛固酮,机体潴钠排钾增多,血容量增加^[9,13];(2)高肾素高醛固酮:此类患者是因肾素增多引起的继发性醛固酮增多,见于嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄、肾实质疾病、肾素瘤等;(3)低肾素低醛固酮:此类患者因非醛固酮肾上腺皮质激素或类醛固酮作用的物质增多或醛固酮受体基因突变,引起高血压和低血钾,而肾素和醛固酮受抑制分泌减少,常见于皮质醇增多症、先天性肾上腺皮质增生、表象性盐皮质激素过多等疾病。该患者查肾上腺CT未见异常,查肾素及醛固酮(卧位)偏低,因乏力明显,患者未行立位检查,必要时需行此项检查明确病情。

本例患者前列腺癌病史,2015年去势治疗失败,遂在肾上腺及垂体功能正常的情况下加用阿比特龙1000mg。入院前6个月常规门诊复查血钾逐渐降低,但均在正常值范围内。此次入院诊断重度低钾血症,辅助检查提示皮质醇水平降低,促肾上腺皮质激素升高,考虑服用阿比特龙导致类醛固酮作用,抑制肾素-血管紧张素系统活性,导致醛固酮合成减少。

在治疗阿比特龙引起的低钾血症时,除了糖皮质激素,依普利酮也应被视为一种选择^[5]。在阿比特龙的早期临床研究中常用依普利酮来抑制过量的盐皮质激素,并且在临床中仍然是缓解阿比特龙继发性盐皮质激素过量的有用选择^[14]。目前,关于糖皮质激素或盐皮质激素受体拮抗剂是否是控制盐皮质激素过量的更好选择尚无共识。但当补充糖皮质激素不足以控制阿比特龙引起的低钾血症时,可以优选添加依普利酮。

综上所述,该病例表明阿比特龙治疗可导致CRPC患者严重的低钾血症。虽然低钾血症在适当的监测下很容易控制,但是严重的低钾血症通常会引起心律失常、弛缓性麻痹和呼吸抑制,这些都是危及生命的并发症,需要紧急治疗。阿比特龙引起的盐皮质激素相关不良事件的严重程度似乎因个体而异。为了降低低钾血症的风险,需要对肾上腺皮质功能不全及相关药物进行评估。

【参考文献】

- [1] Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: abiraterone, docetaxel, or... [J] Cancer, 2019, 125(11): 1777-1788. DOI: 10.1002/cncr.32039.
- [2] 李军伟,王延虹,赵峻,等.阿比特龙用于前列腺癌安全性的系统评价[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(3):239-245.
Li JW, Wang YH, Zhao J, et al. A systematic review of the safety of abiraterone in prostate cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 23(3): 239-245.
- [3] 杨军,李小英,孙首悦,等.10例17 α 羟化酶/17,20碳链裂解酶缺陷症临床和遗传学研究[J].上海交通大学学报(医学版),2006,26(1):17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.

2006.01.005.

Yang J, Li XY, Sun SY, et al. Clinical and genetic analysis for 10 patients with 17 α hydroxylase/17, 20 lyase deficiency [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2006, 26(1): 17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2006.01.005.

- [4] Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, et al. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature[J]. Eur Urol, 2011, 60(2): 270-278. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.04.032.
- [5] Yamamoto Y, Akashi Y, Minami T, et al. Serious hypokalemia associated with abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. Case Rep Urol, 2018, 2018: 1414395. DOI: 10.1155/2018/1414395.
- [6] Roviello G, Sigala S, Domano R, et al. Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: a meta-analysis of published trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 101: 12-20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.013.
- [7] Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(10): 983-992. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- [8] 杨晓瑞,向茜.低钾血症的病因及临床诊治[J].医学理论与实践,2019,32(24):3959-3962. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.24.010.
Yang XR, Xiang Q. Etiology and clinical diagnosis and treatment of hypokalemia[J]. J Med Theory Pract, 2019, 32(24): 3959-3962. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.24.010.
- [9] 葛均波,徐永健.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:774-776.
Ge JB, Xu YJ. Internal Medicine[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:774-776.
- [10] Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients [J]. Eur J Emerg med, 2014, 21(1): 46-51. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e3283643801.
- [11] 朱立柏,刘顺辉,陈丽华.低钾血症患者心电图T波改变与血钾浓度的相关性研究[J].广州医科大学学报,2019,47(6):74-76,89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2019.06.19.
Zhu LB, Liu SH, Chen LH. Correlation between T wave changes of electrocardiogram and serum potassium concentration in patients with hypokalemia[J]. Aca J Guangzhou Med Univ, 2019, 47(6): 74-76,89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2019.06.19.
- [12] Chua CE, Choi E, Khoo EYH. ECG changes of severe hypokalemia[J]. QJM, 2018, 111(8): 581-582. DOI: 10.1093/qjmed/hcy046.
- [13] 韩正斌,邵乐平,栾健,等.低钾血症病人413例病因分析[J].青岛大学医学院学报,2015,51(2):196-199. DOI: 10.13361/j.qdyxy.201502024.
Han ZB, Shao LP, Luan J, et al. Etiological analysis of 413 patients with hypokalemia[J]. J Qingdao Univ (Med Sci), 2015, 51(2): 196-199. DOI: 10.13361/j.qdyxy.201502024.
- [14] Attard G, Reid Alison HM, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3742-3748. DOI: 10.1200/jco.2008.20.0642.

(编辑:徐巍)