

上消化道出血合并低镁患者使用质子泵抑制剂诱发痛风的全程化管理及用药分析

肖金宝, 翟丽杰, 柴劲, 王冬雪, 侯继秋 (吉林大学第二医院药学部, 吉林 130000) 长春

摘要 目的: 总结上消化道出血合并痛风急性发作且合并低镁患者的临床特征及诊治特点。方法: 1例上消化道出血合并痛风急性发作且合并低镁患者的全程化管理和进行回顾性分析。结果: 针对合并痛风既往史患者在上消化道出血非急性严重期时可选用PPI间接疗法或选用H2受体阻断药(H2RA)抑酸治疗, 消化道出血急性发作时止痛药物避免使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)、秋水仙碱及激素以防诱发或加重消化道出血。结论: 上消化道出血合并痛风急性发作, 药物治疗有相互矛盾之处, 临床医师在临床药师协助下根据患者病情及诊治经验选择最佳治疗方案。

关键词 临床药师; 上消化道出血; 低镁, 痛风急性发作, 质子泵抑制剂

Whole process management and medication analysis of gout induced by proton pump inhibitors in patients with upper gastrointestinal hemorrhage and hypomagnesemia

Xiao Jinbao,Zhai Lijie, Chai Jin,Wang Dongxue,Hou Jiqui(Department of Pharmacy, Second Hospital of Jilin University,Jilin Changchun 130000)

**Abstract Objective:** Objective to summarize the clinical features, diagnosis and treatment of upper gastrointestinal hemorrhage complicated with acute gout attack and hypomagnesemia.**Method:**A case of upper gastrointestinal hemorrhage complicated with acute gout attack and low magnesium was analyzed retrospectively.**Result:**For patients with previous history of gout, PPI indirect therapy or H2 receptor blocker (H2RA) acid suppression therapy can be used in the non acute and severe stage of upper gastrointestinal bleeding. When the acute episode of gastrointestinal bleeding, analgesic drugs should be avoided to use non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine and hormones to prevent inducing or aggravating gastrointestinal bleeding.**Conclusion:**Upper gastrointestinal bleeding complicated with gout acute attack, drug treatment has contradictions, clinicians with the assistance of clinical pharmacists choose the best treatment according to the patient's condition and diagnosis and treatment experience.

**Key word:**Clinical Pharmacist;Upper gastrointestinal bleeding;Low magnesium;Acute attack of gout;Proton pump inhibitors

上消化道出血是临床上常见病和多发病, 近年来, 非甾体抗炎药(NSAIDs)、阿司匹林或其他抗血小板聚集药物逐渐成为上消化道出血的重要病因。主要治疗药物包括止血药物、质子泵抑制药(PPI)、H2受体阻断药(H2RA)、生长抑素及其类似物、血管升压药

等。质子泵抑制剂(PPI) 治疗及输血治疗是临床常见的治疗手段。但在临床上常发现部分有痛风病史的患者在使用 PPI 治疗过程中出现痛风复发的表现。目前有多项研究显示 PPI 药物的应用、血制品的使用以及上消化道出血疾病本身均有可能为痛风发作诱发因素。但是，临床上用于痛风治疗的一线药物如非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、秋水仙碱及激素<sup>[1]</sup>均可直接损伤胃黏膜，进而促进溃疡形成，并有进一步加重对上消化道出血的可能。因此，在临床工作中，对于伴有痛风急性发作的上消化道出血的患者，在治疗上消化道出血与控制痛风症状的用药选择上，临床医生经常处于治疗方案相对矛盾的境界，并且必须充分考虑二者对于患者带来的预后情况。基于上述情况，临床药师可以结合药学相关理论，并在充分结合临床症状与评估预后的基础上，为临床医生提供更为精准、合理的治疗方案，并总结了此次治疗方案的用药经验。

## 2 病例概况

患者姜某，男，87岁，身高163cm，体重50kg。1天前无明显诱因出现呕血，色暗红，约100ml，呕血后出现短暂性晕厥。偶伴恶心，无腹胀、腹痛，无黑便、便血。以“消化道出血”入院。1个月前于我院行腹腔镜下乙状结肠癌根治术+扩大右半结肠根治术。痛风病史17年，近10余年未复发。饮酒史30余年，近3年戒酒。入院查体 体温：36.6℃，脉搏：110次/分，呼吸：16次/分，血压：125/75 mmHg。四肢无畸形，关节无红肿及压痛，主动活动正常，无杵状指趾，无肌肉萎缩，无静脉曲张，无水肿。专科检查：腹部平坦，未见胃肠型及蠕动波，未见腹壁静脉曲张，腹部可见散在手术瘢痕。全腹软，无腹肌紧张，全腹无压痛、无反跳痛，未触及肿物，肝胆脾肋缘下未触及，Murphy征阴性。叩诊鼓音，肝肾区叩痛阴性，无移动性浊音，肠鸣音正常，约4次/分。肛门检查（胸膝位）：肛周颜色正常，肛缘未见赘生物。肛周未触及肿块及压痛，未见脓性分泌物溢出。直肠指诊：进指后未触及明确肿物，退指指套无血染及脓染。入院后行胸腹部CT：右肺上叶、下叶少许炎症。直乙交界走行区肠管术后改变，符合乙状结肠手术后改变。胃腔体积增大，其内可见高密度影，请结合临床。肝内多发囊肿。右肾多发囊肿。前列腺钙化灶。胃镜检查：上消化道出血，慢性浅表性胃炎。血常规：白细胞 $10.4 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比79.9%，红细胞计数 $2.17 \times 10^{12}/L$ ，红细胞压积22.3%，血红蛋白含量63g/L。肾功能：尿素氮7.13mmol/L，尿酸292 $\mu\text{mol}/L$ ，肌酐77 $\mu\text{mol}/L$ ，eGFR 77.6ml/min。离子：镁0.70mmol/L。粪便潜血：阳性。入院临床诊断：上消化道出血，中度贫血，慢性浅表性胃炎，结肠恶性肿瘤个人史，结肠术后，右肺上叶及下叶肺炎、肝囊肿、单纯性肾囊肿、前列腺钙化灶。

初始治疗方案：依替米星注射液300mg+0.9%氯化钠注射液250mlqd抗感染，注射用生长抑素6mg+0.9%氯化钠注射液250mlqd止血，注射用泮托拉唑40mg+0.9%氯化钠注射液100ml qd抑酸治疗，输红细胞悬液4U+300ml血浆补充血容量。入院第5天，患者自述四肢多关节肿痛，活动受限，疼痛如刀割样，疼痛难忍，涉及双足第1跖趾关节、右膝关

节、右踝关节，皮肤局部发红，皮温明显升高，结合既往病史考虑痛风急性发作，复查肾功能：尿素氮 21.56mmol/L，尿酸 578  $\mu$ mol/L，肌酐 80  $\mu$ mol/L，eGFR 50.26ml/min。离子：镁 0.55 mmol/L。血沉 78mm/h。考虑为痛风急性发作，且该患者入院后持续存在低镁，给予停用泮托拉唑，加用秋水仙碱首次口服剂量 1.0 mg，以后每 2 h 给予 0.5 mg 口服，塞来昔布片 200mg，qd，止痛，外用双氯芬酸二乙胺乳胶剂。临床药师建议抑酸剂更换为西咪替丁片 20mg，bid。临床药师进行医嘱审核时，考虑该患者上消化道出血活动期，避免非甾体抗炎药物及秋水仙碱加重出血，建议将塞来昔布更换为曲马多片 50mg，bid，秋水仙碱待消化道出血完全止住后再使用，临床医生给予采纳。临床药师建议将抗感染药物依替米星更换为莫西沙星 0.4g+0.9% 氯化钠注射液 250ml qd，H2 受体拮抗剂可使氨基糖苷类的神经-肌肉阻滞作用增强，剂量过大时可导致呼吸抑制或呼吸停止，且该患者年龄较大谨慎使用氨基糖苷类抗菌药物，莫西沙星是肝肾双通道代谢，老年患者和肾功能受损的患者肌酐清除率 $>30$ ml/L 不必调整用药剂量。更改治疗方案 6 日后病情明显缓解，痛风未再发作，予以出院。

### 3 讨论

#### 3.1 诱发痛风发作原因

该患者既往有痛风病史，且近期末发作，但均在本次上消化道出血病程中表现为急性发作。目前普遍观点认为，上消化道出血的治疗核心为止血、抑酸和维持循环血量。对于上消化道出血的患者，可以在原发疾病和/或情绪紧张等综合因素的作用下，出现机体一系列应激反应和尿酸增多。同时急性活动性出血可造成有效循环血容量的锐减，肾的灌注不足，并导致肾前性的肾功能障碍，最终导致尿量减少，以致尿酸排出减少，进而引起高尿酸血症；上消化道出血也可致血液滞留肠道，血红蛋白分解产物重吸收增加从而使尿酸提高。上述这些原因综合作用，最终可以使患者在治疗过程中出现关节红肿热痛、功能受限，并诱发痛风发作<sup>[2, 3, 4]</sup>。消化道出血由于大量血液蛋白质的消化产物在肠道被吸收，血中尿素氮浓度可暂时增高，称为肠源性氮质血症。一般于一次出血后数小时血尿素氮开始上升，约 24-48 小时可达高峰，大多不超出 3ml (40mg/dl)，3~4 日后降至正常。另外，可出现因循环血容量降低而引起的肾前性能不全所致的氮质血症和大量或长期失血所致肾小管坏死引起的肾性氮质血症<sup>[5]</sup>，从而引起肾脏损伤。

根据急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 2021 年版，在上消化道出血的治疗策略中，PPI 治疗最为强烈推荐<sup>[6]</sup>。目前，诸多学者认为 PPI 类药物与痛风发作有一定关系。PPI 是一类作用于 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的强效抑酸药，常用的品种包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑等，广泛应用于消化道出血、胃溃疡、十二指肠溃疡、急性胰腺炎、反流性食管炎等疾病。其诱发痛风发作可能的机制为，PPI 在通过抑制 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶起到抑制胃酸作用的同时，对肾脏也产生抑制作用。而人体内约 2/3 的尿酸由肾脏排泄，当 PPI 的使用影响到 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>的转运及 H<sup>+</sup>的分泌，肾脏的酸碱微环境也发生相应的改变，进而导

致体内尿酸水平升高。崔炎等研究表明<sup>[7]</sup>，急性痛风性关节炎发作以尿酸盐结晶存在为基础，尿酸盐结晶沉积部位计数与血尿酸值呈正相关。有关研究提出痛风急性发作不仅与血尿酸浓度有关，还与酸性环境下尿酸盐结晶沉积相关<sup>[8]</sup>。

另外，有文献报道<sup>[9]</sup>，输血也可引起或加重痛风发作。目前成分输血的常见成分为白细胞、红细胞悬液，其添加的 50 ml 营养液的主要成分有葡萄糖、腺嘌呤、枸橼酸钠和枸橼等。多位学者报道<sup>[10-11]</sup>认为这类患者痛风的急性发作可能与通过输血使腺嘌呤和酸性物质直接进入患者体内有关且输血量与痛风的发病率呈现正相关，故建议最好输注洗涤红细胞以减少痛风发作。

有关文献报道<sup>[12]</sup>，肾脏疾病伴肾功能不全会诱发痛风急性发作。由于肾功能衰竭致使肾小球滤过率减低，或近端肾小管对尿酸重吸收增加或 / 和分泌功能减退时，尿酸排泄减少，尿酸滞留体内，有时可使血尿酸达到很高水平。肾功能衰竭为继发性尿酸排泄障碍的重要原因。在临床上，贫血程度严重的痛风患者，伴随肾功能障碍的几率升高，因此应用 PPI 后痛风发作的时间间隔通常较短<sup>[13]</sup>。

本次报道患者因为消化道出血，饮食受到限制，导致体液相对不足，肾脏排泄减少，体内酸碱平衡紊乱；大量血液残存于肠道无法排除，导致血红蛋白分解产物被肠道重新吸收，尿酸相应产生增加；治疗方案均包含 PPI 抑酸药物的应用；综合考虑，患者在诊治过程中均存在痛风发作的高危因素，因而在治疗期间痛风急性发作的几率也较高。此外，患者由于高龄且住院期间出现肾功能不全，加之进行了反复多次的输血治疗，诱发痛风急性发作的几率更高。

### 3.2 患者低镁的原因分析

胃肠道紊乱摄入不足如肠痿、胆管、慢性胰腺功能不全，肠道术后、长期服用泻药、慢性腹泻、家族性低镁血症。肾脏丢失包括肾移植后、代谢性酸中毒、急性肾小管坏死恢复期、饮酒、高钙血症、原发性肾性低镁血症、慢性输液过多。内分泌疾病如糖尿病、甲状腺功能异常、原发性醛固酮增多症。药物包括使用利尿剂、可影响血中  $Mg^{2+}$  浓度的药物（如地高辛）或肾毒性药物（如顺铂和卡铂等铂类抗肿瘤药、氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B、环孢素等）可增加 PPI 致低镁血症的风险<sup>[14]</sup>。美国 FDA 于 2011 年 3 月 2 日对医护人员和患者发布安全警告：长期（ $\geq 1$  年）使用 PPI 可能增加低镁血症风险；同年澳大利亚也发布 PPI 低镁血症的风险报告<sup>[15-16]</sup>；中国国家食品药品监督管理总局于 2013 年 5 月 31 日提醒医务人员和患者警惕 PPI 致骨折和低镁血症风险<sup>[17]</sup>。质子泵抑制剂致低镁确切的机制仍不清楚，推测 PPI 致低镁血症的主要机制是损害小肠对镁的吸收。其中主要涉及存在于肠上皮细胞顶端细胞膜上瞬时受体电位转运蛋白，因其离子通道功能受损而减少小肠对镁的吸收<sup>[18]</sup>。PPI 致低镁血症属于一类可逆反应，长期（ $\geq 1$  年）使用 PPI 治疗可能会发生，高龄患者发生低镁血症的风险更高，尤其是  $\geq 65$  岁的患者，并且女性患者发生风险比男性高。低镁血症与剂量大小无关，标准剂量或高于标准剂量都可引起低镁血症。

该患者为 87 岁老年患者，饮酒史 30 年，曾行乙状结肠手术并使用 PPI 治疗，具有多个致低镁的因素。患者继续使用 PPI 治疗可能加重低镁血症，其临床症状不严重且血中  $Mg^{2+}$  浓度  $\geq 0.54$  mmol/L，则只需停药 PPI，数周内血  $Mg^{2+}$  即可恢复正常。因所有的 PPI 都可引起低镁血症，而且使用一种 PPI 引起低镁血症后换用另一种 PPI，可使低镁血症迅速再现，血  $Mg^{2+}$  水平更低<sup>[19]</sup>，常规如患者的低镁血症并不严重或临床症状尚能耐受，则可采取 PPI 间歇疗法。临床药师考虑该患者合并存在 PPI 诱发痛风急性发作所以未更换为其他 PPI 制剂而选用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂作为替代治疗药物。

### 3.3 针对合并有痛风病史且低镁的急性上消化道出血病例的药物治疗方案

#### 3.3.1 抑酸剂的选择

虽然组胺 H<sub>2</sub> 受体抑制剂的抑酸作用，不及质子泵抑制剂，但仍可以抑制 24 小时约 70% 胃酸的分泌。H<sub>2</sub> 受体抑制剂可用于治疗胃及十二指肠溃疡、应激溃疡及胃出血、食管反流病、卓艾氏综合征。针对于既往存在痛风病史或由质子泵抑制剂诱发的急性痛风复发或者严重低镁的患者可选用组胺 H<sub>2</sub> 受体抑制剂。虽然食物可增加药物的吸收，但研究发现餐前和睡前服用有更好的临床疗效。H<sub>2</sub> 受体抑制剂静脉滴注时，要注意控制速度，速度过快可引起低血压和心律失常。用药期间注意监测肝、肾功能和血常规。

#### 3.3.2 止痛药物的选择

目前，控制痛风疼痛症状的药物大致有三类：非甾体类消炎药、秋水仙碱和糖皮质激素。对于无其他合并症的痛风患者，急性发作期推荐首先使用非甾体类消炎药缓解症状，对非甾体类消炎药有禁忌的患者建议单独使用低剂量秋水仙碱，短期单用糖皮质激素其疗效和安全性与非甾体类消炎药类似。非甾体类消炎药主张早期和足量，即在发作的前 1~2 天予最大量，待症状得到一定缓解后迅速减至常规量，疗程 4~10 天。丙帕他莫为对乙酰氨基酚前体药物，因此丙帕他莫和对乙酰氨基酚二者可与其他非甾体抗炎药联合应用。除对乙酰氨基酚及丙帕他莫外除此之外，其他两种非甾体抗炎药不推荐联合应用。因为除对乙酰氨基酚外其他非甾体抗炎药蛋白结合率均比较高，存在竞争蛋白，会造成另一种非甾体抗炎药物游离而增加不良反应发生的几率。非甾体药物、激素禁忌为有活动性消化道溃疡/出血，或者既往曾复发溃疡/出血的患者。所以消化道出血的患者存在使用非甾体抗炎药物禁忌和激素禁忌，因此不建议消化道溃疡患者选用以上两种药物止痛治疗。针对同时合并消化道出血的痛风急性发作患者，可采取局部冰敷（或硫酸镁湿敷）来控制局部症状，这样可以降低温度，缓解红肿和疼痛；此外，外用扶他林乳胶剂也有助于减轻局部疼痛。

针对不同情况下，消化道出血合并痛风发作患者止痛药物的选择：

(1) 如果患者存在活动性消化道出血，同时关节肿痛难以忍受考虑到用于痛风止疼的三大常规药物均会加重出血。在这种情况下，除了局部冷敷，可以使用芬太尼透皮贴剂。它属于强阿片类药物，其镇痛作用与吗啡相当。同时其由于不经过胃肠道吸收，因此应用

此类药物时胃肠道反应较轻，出血风险相对较小。[并且芬太尼透皮贴作用时间较长，一般可以维持 2~3 天。](#)静脉用药可选用非阿片类中枢镇痛药曲马多，一般单次剂量 50-100mg，中度疼痛可一次 100mg，一日最高总剂量为 400mg，老年人一日不超过 300mg。嘱托患者要绝对忌酒、尽可能禁食禁饮，采取静脉营养，同时静滴 [H2 受体抑制剂](#)、醋酸奥曲肽等抑酸、保护胃粘膜的药物。

(2) 如果患者消化道出血已完全停止，而关节疼痛仍未完全缓解：

可以在采取胃粘膜保护措施的前提下（[使用 H2 受体抑制剂](#)），口服选择性 COX-2 抑制剂（如塞来昔布）。与非选择性 COX 抑制剂相比，该药胃肠道副作用少，安全性较好。用法：塞来昔布 200 mg，2 次/日。也可选择秋水仙碱 0.5 mg，2 次/日。

#### 4 总结

对于既往痛风的上消化道出血患者应用 PPI 时，[临床药师需关注其可能诱发痛风发作的风险。](#)针对发生急性痛风或 PPI 诱发的痛风急性发作[合并低镁](#)的患者，可考虑应用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或可在应用 PPI 前，尤其是严重贫血患者需补液改善有效循环血容量，增加肾小球滤过率，促进尿酸排泄以避免痛风发作。临床药师应针对患者的临床实际情况，协助临床医生为患者制定合理、精准的止血及止痛方案，减轻患者不良反应发生几率及提高患者就诊质量。

#### 参考文献

[1] [Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, et al. Treatment of acute gout: a systematic review \[J\]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44\(1\):31.](#)

[2] [黄颖, 赵立, 严率, 等. 药物治疗重症痛风引起的不良反应病例报道\[J\]. 世界临床药物, 2016, 6\(36\)410-413.](#)

[3] [李毓玲, 农兵, 黄宗声, 等. 质子泵抑制剂治疗稳定期痛风合并上消化道出血患者对痛风急性发作的影响\[J\]. 中国临床新医学. 2019, 10\(12\)1083-1086.](#)

[4] [袁建丽, 彭梦仙, 孙敏, 等. 痛风发病机理及其药物治疗现状和展望 \[J\]. 中国药事, 2014, 1\(28\)86-90.](#)

[5] [内科学第八版. 人卫出版社](#)

[6] [急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 2021 年版 \[J\]. 中国急救医学, 2021, 1\(41\)1-10.](#)

[7] [崔炎, 王平, 张榜, 等. 急性痛风性关节炎与尿酸及尿酸盐结晶的关系 \[J\]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 20\(5\):501-503.](#)

[8]Yusen RD.Evolution of the GOLD documents for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.Controversies and questions [J].Am J Respir Crit Care Med,2013,188(1):4-5.

[9]宋慧琴,何文芳,李睿.上消化道出血合并痛风急性发作的临床分析 [J].中国现代药物应用,2018,4(12):15-17.

[10]颜蓉,胡娟,梁杏花.有痛风史的消化性溃疡出血患者痛风急性发作的危险因素分析 [J].新医学,2020,6(51)463-467.

[11]姚民武,黄光鸿,林秋利,等.早期碳酸氢钠干预对合并上消化道出血痛风患者痛风发作及尿酸水平的影响 [J].吉林医学,2019,12(40)2721-2723.

[12]郭伟,孙静.输血引发急性痛风性关节炎一例及其防治对策.实用医技杂志,2012,19(11):1181.

[13]顾超,袁嘉嘉,张伟.质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾性研究 [J].重庆医学2021,1(50):27-29.

[14]朱驰,赵皇伟,赵晓明,等.长期服用奥美拉唑引起低镁血症致顽固性低钾血症1例报道检验医学.2020,11(35):1197-1198.

[15]United States Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: low magnesium levels can be associated with longterm use of proton pump inhibitor drugs [EB/OL]. (2011-03-02) [2019-11-22].[http://www.fda.gov/Drugs/Drug\\_Safety/ucm245011.htm](http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/ucm245011.htm).

[16]Australian Government Department of Healthand Ageing Therapeutic Goods Administration.Risk of hypomagnesaemia with proton pump inhibitors[EB/OL]. (2011-06-01) [2019-11-22].<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2011-03.htm#risk>.

警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用

[17]警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用[J].中国医药导刊,2013,15(7):1270.

[18]甘国保,雷招宝.质子泵抑制剂与低镁血症[J].国际药学研究杂志,2017,4(44)311-314.

[19]Janett S,Camozzi P,Peeters GG,et al.Hypomagnesemia induced by longterm treatment with proton-pump inhibitors[J].Gastroenterol Res Pract,2015,2015:951768.

