

药物引起的低镁血症

徐 亮编译

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

摘要:据文献报道约 50 种药物可引起低镁血症,其中 17 种可产生临床症状。而关于此类研究,针对单个药物的文献报道较多,总结性的综合给药研究却很缺乏。且目前官方缺乏针对药物致低镁血症治疗、预防和监测的操作指南,对血清镁达到什么水平可认定为低镁血症亦无统一意见。致使人们对药物所致低镁血症副作用无所适从,要么过分重视,要么不够重视。本文对药物致低镁血症的临床意义进行了评估,指出将文献数据与医生从业经验相结合是处理药物所致低镁血症的实用方法。

关键词:低镁血症;药物副作用

中图分类号:Q582;R591.1 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)05-0374-03

1 药物致低镁血症的临床表现

血镁的水平与临床表现并无明确的相关性。血镁浓度 $< 0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,患者常发生性格改变、肌无力、震颤和吞咽困难等症状;血镁浓度 $< 0.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时则引起精神错乱和迟钝。药物致低镁血症的临床表现变化多端且无特异性,常被潜在疾病或药物的其他不良反应所掩盖。17 种临床药物可引起明显的低镁血症,主要表现为代谢紊乱,其次是神经肌肉、中枢神经系统(CNS)反应,以及少量心血管和胃肠反应,无对骨代谢影响的报道。

1.1 代谢表现

有 11 种药物(如顺铂)已经报道在导致低镁血症的同时高频率地引发低血钙症。目前机制仍不清楚。低血镁可能影响甲状旁腺激素(PTH)分泌,或增加对 PTH 的耐受性。两性霉素 B、顺铂等药物与 PTH 的低血清水平有关联。还发现膦甲酸钠治疗过程中,镁的吸收会增加 PTH 血清浓度。有人提出镁的损耗可能影响了维生素 D 的活性。

低血钾是低镁血症的第二大症状,顺铂、氨基糖苷类、两性霉素 B、卷曲霉素、帕米膦酸、磷酸盐等药物均有引起低血钾的报道。利尿剂导致的低血镁和低血钾之间的关系更加复杂,因为后者可以单独发生。

尽管不是十分成功,但是补充镁可能仍然是恢

复血钙和血钾的必需。此外,低氯血症性代谢性碱中毒在卷曲霉素治疗过程中也有报道。

1.2 对神经肌肉的影响

镁在神经传导和神经肌肉运动中有重要作用,因此,低血镁含量会带来相应的功能失调。药物致低镁血症最常见神经肌肉症状为手足抽搐和痉挛。在使用顺铂、氨基糖苷类、两性霉素 B、磷酸盐等药物时,可发生这些症状。常用神经肌肉过度兴奋来描述过度反射和肌肉抽搐现象。低血镁能造成颤动、食管痉挛等症状。此外,肌无力、急性麻痹、肌腱反射降低也都有相关临床报道。

有报道环孢素能引起横纹肌溶解、肌无力、疲劳,但血钙钾水平正常,通过注射镁能很快改善这些症状。

1.3 中枢神经系统的表现

脑部和脊髓中的流动镁含量减少会带来神经和精神性症状,这些症状与药物引起的低镁血症之间的相关性还需要进一步研究。环孢素能引起 CNS 并发症,包括运动性共济失调、压抑和紧张,这些常伴随低镁血症发生。用阿地白介素治疗也引起了运动性共济失调和精神病学紊乱。

1.4 心血管症状

药物造成的低镁血症还常引起心血管疾病。利尿剂治疗导致的心房纤颤给予镁治疗可得到缓解。喷他咪和磷酸盐导致的低镁血症可能使 QT 间期延长,喷他咪致低镁血症可见 T 波倒置。

镁与血管紧张性维持相关,有人提出至少环孢素引起的低镁血症与高血压有关。低剂量的环孢素

收稿日期 2006-07-25

作者简介:徐 亮,男,在读博士研究生,研究方向:生物有机化学, Tel:010-66931644, E-mail:wj24998@163.com

治疗带来的可检测副作用包括低镁血症和轻度高血压。但是,口服补充镁并未改善服用顺铂的肾移植患者的高血压程度。还有人认为低镁血症是顺铂治疗产生雷诺现象的诱因。此外,还有血管毒性、心肌梗死、脑血管疾病的相关报道。

1.5 其他症状

非特异性胃肠副作用在顺铂和喷他咪治疗中也有相关发现。此外,肾副作用与低镁血症的相关性也在进一步研究。

2 诱导因素

2.1 剂量

治疗剂量和治疗时间长短对低镁血症有重要影响。这见于利尿药物、两性霉素 B 和顺铂等的治疗中。尽管有报道显示,单剂量 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的顺铂能引起低镁血症,但普遍认同需要 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的剂量。氨基糖苷类在长期或高剂量治疗中更易引起低镁血症。有报道给予单剂量庆大霉素可引起低镁血症。膦甲酸钠能引起镁的剂量-依赖的急剧减少。另一方面,长期(> 3 个月)的噻嗪类药物治疗却并没有发现显著的低镁血症。

2.2 年龄、并发疾病和外部因素

氨基糖苷类更易在儿童中引发低镁血症。在老年人群中镁缺乏的现象更普遍,但是这个年龄段的药物和低镁血症的关系还没有得到很好的研究。其他并发疾病可能加重药物引起的低镁血症的症状,药物也可能在疾病的状况下加重低镁血症症状。例如,癌症患者常伴随营养失调、胃肠紊乱或者肾脏疾病,而这些都能加重低镁血症。

一名患 Gitleman 综合征的儿童用环孢素治疗时,加重了低镁血症。膀胱纤维化的儿童患者更易产生氨基糖苷类诱导的低镁血症。在充血性心脏病病人中利尿剂并不是引起低镁血症的唯一因素,但是可能具有重要作用。

嗜酒患者当使用致低镁血症药物时,更易发生低镁血症。外界因素,如软水、医院饮食镁含量低,都可能与利尿剂导致的低镁血症有关系。

两性霉素 B 可致低镁血症,分散在葡萄糖溶液中较溶解在脂肪乳剂中致低镁血症的几率更高。

2.3 药物相互作用

同时采用几种可导致低镁血症的药物可能有更多的副作用。一名同时使用 5 种药物的骨髓移植患者就发生了低镁血症,同时还发生了腹泻和粘膜炎,

这更加剧了低镁血症症状。利尿剂引起的低镁血症会加重洋地黄毒性。

3 药物引起的低镁血症的临床意义

3.1 评定标准

目前还没有一个普遍的标准来评价低血清镁的水平 and 程度。一些人选择了 $< 19 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的数值作为标准,也有的用 $< 18 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.75 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),而正常的镁水平为 $17 \sim 22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。比较严格的标准,低镁血症的定义为 $< 0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,更加严格的标准为 $< 0.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血清总镁含量仍然是最普遍的用以判断低镁血症的标准。

为了克服因报告的数据不准确而误导的弊端,人们分析了各种评价药物副作用和相互作用的方法,总结出一套评判标准,即初级标准,如患者人数、有症状的例数、严重程度的例数等,和二级标准,指那些描述性更多的信息或者不易于同其他数据比较,加入了相关性信息,如健康试验中的阳性和阴性数量,动物实验中的阳性和阴性数据,对于某一结论的正反支持的文献数量等。

3.2 文献总结

对大量的报道数据进行了分析,在 47 种可能引发低镁血症的药物中,只有 23 种药物得到确证。17 种药物引起了低镁血症,出现临床症状,其中有 11 种药物程度较严重。值得注意的是,对于低镁血症的不同的判别标准会带来不同的结论,而且差异很大。

3.2.1 抗微生物药物 抗微生物药物致低镁血症的数量少于 1/3。数据比较分散,且没有能够提示具体的这类药物与低镁血症的关系。这类药物包括阿米卡星、卷曲霉素、庆大霉素、妥布霉素和紫霉素。

3.2.2 抗真菌药物 两性霉素 B 带来的低镁血症常被认为“确实存在但报道较少”。值得注意的是接受两性霉素 B 治疗的患者常受到其他因素的影响,比如与其他可能引起低镁血症的药物,如氨基糖苷类等联合用药。

3.2.3 其他药物 抗肿瘤药物,如阿地白介素、安吡啶、三氧化二砷、卡铂、顺铂;抗寄生虫病药物,如喷他咪;抗病毒药物,如膦甲酸钠;利尿剂;免疫抑制剂等均有不同程度的致低镁血症作用。

4 临床提示

根据低镁血症的程度进行了排序,并根据以下

标准分为3类(1)显著作用组:有大于100例报告,且至少有一例严重性报告(2)潜在的显著作用组:小于20例报告,且至少有一例严重性报告,或者报告例数较多,大于100例,但症状轻微(3)商榷组:只有很少量的轻微报告,或并非其他临床表现影响。以此为标准,有3种药物属于显著组:顺铂、两性霉素B和环孢素。其他药物分散在另两个组内。如果联合用两个商榷组的药物,结果可能归于潜在显著作用组。这项工作使临床医生能更有效地有一个基本的判断。

5 治疗、预防和监控

5.1 现状

仅仅为了避免低镁血症而控制用药的做法是不提倡的,因为不是所有的情况都会出现低镁血症,而且或许不相关的其他因素也能导致低镁血症发生。在考虑到药物的治疗作用,低镁血症这一副作用在一定程度上是可以接受的。

5.1.1 对严重低镁血症的治疗 当出现低镁血症症状的时候,需要补充镁离子。一些临床医生认为即使没有出现症状,也应该进行治疗。急性或严重的症状情况下,需要进行快速非肠道注射给药。胃肠镁吸收效率低的病人及那些由于腹泻而口服困难的病人,也需要进行静脉注射治疗。轻度的低镁血症可通过口服镁治疗。此外,还需要综合考虑病人的个体因素以选择治疗方式。已经有通过口服和静脉注射镁的方式改善了顺铂引起的低镁血症症状的例子。环孢素致低镁血症的震颤反应通过口服镁得到了改善,也有报道通过注射镁而得到改善的。监控肾功能和其他相关指标,如心律不齐、神经症状,代谢紊乱也是治疗低镁血症的必需。但是,治疗效果并非可以预知。比如庆大霉素致低镁血症用补钙的方法治疗,并不能恢复低血钙的状况,也只有一名病人在血镁含量达到正常水平后,同时减轻了神经症状。使用两性霉素B的一名17岁患者,在镁恢复到正常水平后,手足抽搐和局部麻痹的症状却没有得到明显改善。有时低镁血症会在停药后很长一段

时期后才会消失。

5.1.2 预防 目前一些人认为,即使低镁血症与相关因素之间的关系没有明确,进行事先预防也是必要的。用噻嗪类利尿药时进行常规性的预防性补钙可降低心律不齐,以及过度紧张病人的死亡率。但是这一方法需要进一步讨论。预防性治疗的作用仍有待进一步的研究。补充镁并未发现确定的阻止顺铂引起的低镁血症的作用,但发现确实降低了肾脏损伤。在肾脏移植患者用环孢素治疗时,口服镁是否能降低肾毒性还没有确切结论。口服、注射或两者结合,都是可以接受的预防方式。还有一些其他的方法,如静脉注射硫代磷酸盐能阻止顺铂引起的低镁血症。阿米洛利能降低在预防两性霉素B引起的低镁血症中镁的服用量。这尤其适合降低那些因为镁消耗而产生并发症的患者的危险。

5.1.3 监控 在药物治疗过程中对血镁进行监控,既有利于治疗,也可达预防目的。用血清镁含量的指标来判断低镁血症不能完全反映身体血镁的真实情况,但是,如果这一指标低于可接受的普通范围,的确能提示细胞内某种程度的镁缺乏。是否有必要在应用这些可能导致低镁血症药物的时候监测镁浓度仍是一个有争论的问题。支持者认为血镁含量监测应该成为常规措施。

5.2 建议的指导方针

目前尚没有明确的关于药物引起低镁血症的治疗、预防、监控的具体指导方针,根据以下两个前提提出了相应的方案(1)根据美国国立癌症研究所-通用毒性标准(NCI-CTC)选用镁浓度标准,以判断和比较发表的数据(2)根据临床治疗效果对药物进行分级。

6 结论

顺铂、两性霉素B、环孢素是最易引发低镁血症的药物。建立了一个比较灵活的标准用以判断这些药物在临床上造成低镁血症的可能性。以该标准为基础,提出了相应的监控、预防和治疗低镁血症的方法。

《中国医院用药评价与分析》杂志 2007 年征订启事

《中国医院用药评价与分析》杂志是由卫生部主管,中国医药生物技术协会、中国药房杂志社主办的国家级医药类学术性刊物。本刊刊号:CN11-4975/R,ISSN1672-2124,双月刊,大16开,80页,2001年2月创刊,国内、外公开发行。邮发代号:32-536,月价¥.50元,年价39元。联系地址:北京市朝阳区大屯路安慧北里逸园甲16号(世纪龙都国际公寓)2005室,《中国医院用药评价与分析》编辑部收。邮编:100101,电话:(010)64813551。投稿 E-mail:pharmacy-bj@163.com。