

异甘草酸镁注射液致高血压、低钾血症发生情况及影响因素分析

王 娜, 张抗怀

西安交通大学第二附属医院药学部 (西安 710004)

【摘要】目的 分析异甘草酸镁注射液致高血压、低钾血症的发生情况及影响因素,为临床安全用药提供参考。**方法** 回顾性分析西安交通大学第二附属医院 2022 年 1 月—6 月使用异甘草酸镁注射液治疗的住院患者临床资料,记录异甘草酸镁注射液致高血压、低钾血症的发生率及相关特征,并进行影响因素分析。**结果** 300 例患者中发生高血压 41 例,发生率为 13.67%,多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄越大 [OR=1.028, 95%CI (1.001, 1.058), $P=0.049$]、体重指数越高 [OR=1.435, 95%CI (1.226, 1.681), $P < 0.001$] 和用药疗程越长 [OR=1.304, 95%CI (1.158, 1.467), $P < 0.001$] 的患者,使用异甘草酸镁注射液时发生高血压的可能性越大。发生低钾血症 29 例,发生率为 9.67%,多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄越大 [OR=1.037, 95%CI (1.003, 1.072), $P=0.033$]、用药日剂量越高 [OR=1.024, 95%CI (1.005, 1.043), $P=0.011$] 和用药疗程越长 [OR=1.097, 95%CI (1.004, 1.198), $P=0.040$] 的患者,使用异甘草酸镁注射液时发生低钾血症的可能性越大。**结论** 临床使用异甘草酸镁注射液治疗的过程中应定期监测患者的血压及电解质水平,年龄越大、体重指数越高、用药疗程越长的患者,使用异甘草酸镁注射液时发生高血压的可能性越大。年龄越大、用药日剂量越高、用药疗程越长的患者,使用异甘草酸镁注射液时发生低钾血症的可能性越大。

【关键词】 异甘草酸镁注射液; 高血压; 低钾血症; 影响因素

Incidence and influencing factors of hypertension and hypokalemia caused by magnesium isoglycyrrhizinate injection

Na WANG, Kang-Huai ZHANG

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Kang-Huai ZHANG, Email: zhangkanghuai@163.com

【Abstract】Objective To analyze the occurrence and influencing factors of hypertension and hypokalemia caused by magnesium isoglycyrrhizinate injection, and to provide reference for clinical safe medication. **Methods** The medical records of inpatients received magnesium isoglycyrrhizinate injection therapy in The Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University from January to June 2022 were collected and analyzed retrospectively. The incidence and occurrence characteristics of hypertension and hypokalemia caused by magnesium isoglycyrrhizinate injection were recorded, and the influencing factors were

analyzed. **Results** Totally 41 cases of hypertension occurred in 300 cases using magnesium isoglycyrrhizinate injection, the incidence rate was 13.67%. Multivariate logistic regression analysis showed that patients with older age (OR=1.028, 95%CI 1.001 to 1.058, $P=0.049$), higher body mass index (OR=1.435, 95%CI 1.226 to 1.681, $P<0.001$) and longer course of using magnesium isoglycyrrhizinate injection (OR=1.304, 95%CI 1.158 to 1.467, $P<0.001$) may be more likely to induce hypertension when using magnesium isoglycyrrhizinate injection. Totally 29 cases of hypokalemia occurred, the incidence rate was 9.67%. Multivariate logistic regression analysis showed that age (OR=1.037, 95%CI 1.003 to 1.072, $P=0.033$), daily dose of magnesium isoglycyrrhizinate injection (OR=1.024, 95%CI 1.005 to 1.043, $P=0.011$) and the course of using magnesium isoglycyrrhizinate injection (OR=1.097, 95%CI 1.004 to 1.198, $P=0.040$) may be the influencing factors of hypokalemia induced by magnesium isoglycyrrhizinate injection. **Conclusions** The blood pressure and electrolyte levels should be monitored regularly when magnesium isoglycyrrhizinate injection is used for clinical therapy. The patient with older age, higher the body mass index, longer the course of medication, the higher the probability of hypertension when using magnesium isoglycyrrhizinate injection. The older the patient, the higher the daily dose and the longer the course of medication, the higher the probability of hypokalemia when using magnesium isoglycyrrhizinate injection.

【Keywords】 Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Hypertension; Hypokalemia; Influencing factors

甘草酸制剂具有抗炎保肝、抗肝纤维化等药理作用,可显著降低肝病患者血清转氨酶及胆红素水平,临床广泛用于肝脏相关疾病的治疗。该制剂的主要活性成分甘草酸存在两种差向异构体:18- α 甘草酸和18- β 甘草酸,两者在理化性质、药效学、药动学及不良反应方面均有一定差异^[1]。异甘草酸镁是第4代甘草酸类药物,是甘草酸经碱催化、异构化后所形成的18- α 异构体甘草酸镁盐,组织分布的肝脏靶向性更高、肾脏靶向性更低^[2],临床主要用于治疗慢性病毒性肝炎、急性药物性肝损伤,改善肝功能异常。随着甘草酸制剂广泛使用,其不良反应及发生机制也受到关注,常见不良反应包括过敏反应、水钠潴留、高血压、低钾血症、腹泻及精神症状等^[3-5]。为加强相关不良反应监测,部分医疗机构已建立基于医院信息系统(HIS)和触发器技术的甘草酸制剂相关低钾血症主动监测系统^[6],提高该制剂相关低钾血症的检出率。由于立体构型的差异,异甘草酸镁的相关不良反应少于其他甘草酸制剂,但因其被广泛使用,相关高血压、低钾血症等不良反应也逐渐被报道^[7-10]。本文采用回顾性研究方法,分析异甘草酸镁注射液导致高血压、低钾血症的发生情况及影响因素,旨在加强对用药过

程中易发生高血压、低钾血症的高风险患者识别并重点监测,减少相关不良后果,为临床安全使用异甘草酸镁注射液提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从HIS系统中筛选出西安交通大学第二附属医院2022年1月—6月接受异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:50 mg:10 mL,批号:210922104)治疗的住院患者临床资料。本研究经西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准(编号:2022226)。由于本研究为回顾性研究,且所有数据均已去标识化,已获得医院伦理委员会同意豁免患者知情同意。

纳入标准:①患者临床资料齐全;②使用异甘草酸镁注射液治疗前、治疗期间均进行血压及电解质水平测定,治疗前血压、电解质指标均处正常范围。

排除标准:①继发性高血压及原发性高血压控制不佳者,用药前血压高于正常水平者;②用药前血清钾低于正常水平者;③正在使用利尿剂、糖皮质激素、两性霉素B等可导致低钾血症的药物者;④同时或序贯使用其他甘草酸制剂者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者的一般资料,包括患者性别、年龄、病案号、就诊科室、吸烟史、体重指数(BMI)、既往病史等。记录异甘草酸镁注射液的使用情况(适应证、溶媒、单次剂量、给药方式、用药频次、疗程等)。记录治疗开始前、治疗过程中、治疗结束时的血压、电解质监测结果以及高血压、低钾血症出现的时间。

1.2.2 阳性病例判定和分组方法

根据国家药品不良反应监测中心采用的药品不良反应关联性评价方法^[11]评价异甘草酸镁注射液与高血压、低钾血症的关联性,评价结果为“可能”以上评价等级者即为阳性病例。参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[12],高血压的判定标准为:收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。参照《中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识》^[13],低钾血症的判定标准为:血清钾水平 < 3.5 mmol·L⁻¹。

根据用药后患者血压变化情况,将纳入研究的患者分为血压正常组、高血压组。根据用药后患者血钾水平变化情况,将纳入研究的患者分为血钾正常组、低钾血症组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归模型分析影响因素,计算各因素的OR值和95%CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入300例患者,其中男140例,女160例。其中,肿瘤化疗导致肝功能异常192例(64.00%),肝脏疾病61例(20.33%),胆总管结石20例(6.67%),其余诊断27例(9.00%)。年龄13~88岁,平均年龄(53.45 \pm 13.41)岁,用药疗程1~26 d,最短1 d,平均用药天数(7.89 \pm 4.21) d。

2.2 致高血压情况及影响因素

2.2.1 高血压发生情况及与其他变量的关系

41例患者发生异甘草酸镁注射液导致高血压的不良反应,发生率为13.67%。其中,17例出现相关症状,以头晕、头痛、乏力为主要临床表现,

24例患者为常规血压监测时发现,患者无明显临床症状。患者出现不良反应后均停用异甘草酸镁注射液,未影响原患疾病的病程及预后。

高血压组与血压正常组患者年龄分布、BMI水平和异甘草酸镁注射液使用疗程的差异有统计学意义($P < 0.05$)。高血压组与血压正常组之间的吸烟史、既往病史、异甘草酸镁注射液的日剂量、溶媒的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2.2 多因素分析

以是否发生高血压设为因变量(0=否,1=是),以上述分析中差异有统计学意义的患者年龄、BMI、用药疗程(连续变量)设为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示年龄越大[OR=1.028, 95%CI(1.001, 1.058), $P=0.049$]、BMI水平越高[OR=1.435, 95%CI(1.226, 1.681), $P < 0.001$]和用药疗程越长[OR=1.304, 95%CI(1.158, 1.467), $P < 0.001$]的患者使用异甘草酸镁注射液时发生高血压的可能性越大。见表2。

2.3 致低钾血症情况及影响因素

2.3.1 低钾血症发生情况及与其他变量的关系

29例患者发生异甘草酸镁注射液导致低钾血症的不良反应,发生率为9.67%。其中,10例出现相关症状,以厌食、乏力、肌肉酸痛等为主要临床表现;19例患者为电解质监测时发现,患者无明显临床症状。发生低钾血症不良反应的患者停用异甘草酸镁注射液并给予口服或静脉补钾治疗后好转,未影响原患疾病的病程及预后。

低钾血症组与血钾正常组的患者年龄、异甘草酸镁注射液日剂量和使用疗程的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。使用异甘草酸镁注射液的患者并发低钾血症组与血钾正常组之间溶媒、是否合并原发性高血压、是否合并糖尿病的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3.2 多因素分析

以是否发生低钾血症作为因变量(0=否,1=是),以上述分析中差异有统计学意义的患者年龄、用药日剂量、疗程为自变量,进行Logistic回归分析,结果显示年龄[OR=1.037, 95%CI(1.003, 1.072), $P=0.033$]、用药日剂量[OR=1.024, 95%CI(1.005, 1.043), $P=0.011$]和用药疗程[OR=1.097, 95%CI(1.004, 1.198), $P=0.040$]可能是异甘草酸镁注射液致低钾血症的影响因素,见表4。

表1 血压正常组与高血压组患者资料比较[n(%)， $\bar{x} \pm s$]

Table 1. Comparison of data between normal blood pressure group and hypertension group [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	血压正常组 (n=259)	高血压组 (n=41)	t/ χ^2	P
男性	118 (45.56)	22 (53.66)	0.933	0.334
既往病史				
高血压	64 (24.71)	14 (34.15)	1.638	0.201
糖尿病	25 (9.65)	7 (17.07)	2.046	0.153
年龄 (岁)	52.82 ± 13.52	57.44 ± 12.06	2.061	0.040
吸烟史	65 (25.10)	11 (26.83)	0.056	0.813
BMI (kg · m ⁻²)	23.33 ± 2.73	25.26 ± 2.56	21.154	<0.001
适应证			0.956	0.812
肿瘤化疗致肝功能异常	164 (63.32)	28 (68.29)		
肝脏疾病	55 (21.24)	6 (14.63)		
胆总管结石	17 (6.56)	3 (7.32)		
其余诊断	23 (8.88)	4 (9.76)		
用药日剂量 (mg)	170.73 ± 33.50	172.39 ± 36.83	0.272	0.786
用药疗程 (d)	7.06 ± 2.36	9.24 ± 2.87	3.839	<0.001
溶媒			0.080	0.778
5%葡萄糖注射液	180 (69.50)	28 (68.29)		
10%葡萄糖注射液	79 (30.50)	13 (31.71)		

表2 异甘草酸镁注射液致高血压影响因素的Logistic回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of influencing factors of hypertension induced by magnesium isoglycyrrhizinate injection

影响因素	β	S_x^-	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
年龄 (连续变量)	0.028	0.014	3.867	1.028 (1.001, 1.058)	0.049
BMI (连续变量)	0.361	0.081	20.125	1.435 (1.226, 1.681)	<0.001
疗程 (连续变量)	0.265	0.060	19.320	1.304 (1.158, 1.467)	<0.001

表3 血钾正常组与低钾血症组患者一般资料比较[n(%)， $\bar{x} \pm s$]

Table 3. Comparison of data between normal group and hypokalemia group [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	血钾正常组 (n=271)	低钾血症组 (n=29)	t/ χ^2	P
男性	130 (47.97)	10 (34.48)	1.915	0.166
年龄 (岁)	52.01 ± 12.52	58.21 ± 10.34	2.002	0.046
适应证			3.410	0.333
肿瘤化疗致肝功能异常	177 (65.31)	15 (51.72)		
肝脏疾病	54 (19.93)	7 (24.14)		
胆总管结石	18 (6.64)	2 (6.90)		
其余诊断	22 (8.12)	5 (17.24)		
既往病史				
高血压	70 (25.83)	8 (27.59)	0.042	0.838
糖尿病	28 (10.33)	4 (13.79)	0.329	0.566
用药日剂量 (mg)	173.99 ± 35.70	191.38 ± 23.41	2.563	0.011
用药疗程 (d)	7.60 ± 3.90	9.21 ± 4.88	2.054	0.041
溶媒			1.503	0.220
5%葡萄糖注射液	185 (68.26)	23 (79.31)		
10%葡萄糖注射液	86 (31.74)	6 (20.69)		

表4 异甘草酸镁注射液致低钾血症影响因素的Logistic回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of influencing factors of hypokalemia induced by magnesium isoglycyrrhizinate injection

影响因素	β	S_x^-	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
年龄 (连续变量)	0.036	0.017	4.548	1.037 (1.003, 1.072)	0.033
用药日剂量 (连续变量)	0.024	0.009	6.404	1.024 (1.005, 1.043)	0.011
疗程 (连续变量)	0.092	0.045	4.222	1.097 (1.004, 1.198)	0.040

3 讨论

3.1 致高血压及低钾血症的机制

异甘草酸镁是 18- α 异构体甘草酸镁盐, 用于各种因素导致的急、慢性肝损伤, 可改善肝功能异常^[14-17]。关于该药相关不良反应的文献多为个案报道, 如荨麻疹、多形性红斑、寒战、发热、过敏性休克等。由于甘草酸制剂可抑制肾脏 11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 型 (11 β -OHSD2) 的活性, 11 β -OHSD2 可将活化的氢化可的松转化为非活性形式, 阻止其与盐皮质激素受体结合, 防止皮质醇浓度过高而刺激盐皮质激素的过度分泌。甘草酸制剂通过对 11 β -OHSD2 的抑制作用, 使体内盐皮质激素过度激活, 进而表现为血压升高、低钾血症、水钠潴留等, 其中 18- α 异构体甘草酸的作用强度弱于 18- β 异构体甘草酸。此外, 由于甘草次酸与 δ 4-5- β 还原酶的亲和力大于类固醇, 阻碍了醛固酮和类固醇在肝脏的灭活, 进而产生明显的盐皮质激素样作用^[18-19]。

甘草酸制剂引起高血压及低钾血症具有明显的个体差异, 敏感个体在小剂量使用甘草酸制剂时即有可能发生, 其机制可能与存在甘草酸的中间代谢物 3-O-硫酸-11 β 甘草次酸的代谢缺陷有关。研究^[20]表明, 甘草酸类药物在体内代谢产生的 3-O-硫酸-11 β 甘草次酸可能是导致患者出现血压升高、低钾血症的主要因素。3-O-硫酸-11 β 甘草次酸在正常代谢情况下通过多药耐药相关蛋白 2 (Mrp2) 经胆汁排泄, 当 Mrp2 功能出现障碍时, 3-O-硫酸-11 β 甘草次酸可与血液中的血清蛋白结合, 通过有机阴离子转运蛋白 1 和有机阴离子转运蛋白 3 到达肾小管细胞, 抑制 11 β -OHSD2, 从而导致血压升高、低钾血症等症状。

3.2 高血压及低钾血症不良反应的影响因素

本研究结果表明, 使用异甘草酸镁注射液的患者高血压的发生率为 13.67%, 年龄越大、BMI

水平越高、用药疗程越长的患者, 使用异甘草酸镁注射液时发生高血压的可能性越大。低钾血症的发生率为 9.67%, 年龄越大、用药日剂量越高、疗程越长的患者, 使用异甘草酸镁注射液时发生低钾血症的概率越大。但由于低钾血症的发生率较低, 并发低钾血症的患者例数较少, 与 Logistic 回归分析要求的样本量有一定距离, 导致该研究结果存在一定的局限性, 还有待于进一步研究。

年龄较大的患者使用异甘草酸镁注射液时更易发生高血压和低钾血症。年龄较大的患者尤其是老年肿瘤患者, 由于饮食单调, 加上肠道消化吸收功能减退, 且化疗后常常引起食欲减退, 导致钾的摄入偏少, 体内储存量不足, 容易出现低钾血症。同时随着年龄增长, 血液中氢化可的松、尿游离氢化可的松与可的松的比值及其代谢物的比值均会增高, 从而导致其体内 11 β -OHSD2 的活性降低^[21], 这也是年龄较大的患者在使用甘草酸制剂时易出现高血压和低钾血症的原因之一。

异甘草酸镁注射液的用药疗程也是引发高血压、低钾血症的影响因素, 低钾血症的发生还可能与用药日剂量有关。有研究^[22]显示, 正常人体对异甘草酸镁注射液 100~300 mg 的单次剂量范围可耐受, 但若增大用药剂量或长期连续使用, 可引起血钾降低、血压升高、钠及体液潴留、体重增加等症状, 因此应尽量避免超剂量或长期用药。在使用异甘草酸镁注射液治疗的过程中, 应定期监测患者的肝功能水平, 根据病情变化及时停用, 避免用药疗程过长导致高血压、低钾血症等不良反应。本研究还表明患者的 BMI 水平与高血压的发生具有一定关联, 提示 BMI 水平高的患者在使用异甘草酸镁注射液治疗时应注意监测血压及电解质水平, 其具体的影响机制还有待进一步研究。

3.3 高血压及低钾血症不良反应的防范与处理

高血压及低钾血症是异甘草酸镁注射液的常

见不良反应之一。轻度的高血压、低钾血症可能没有临床症状,仅在常规检查或监测时发现。严重高血压患者可出现头痛、头晕、心慌等,严重低钾血症患者可出现心律失常、横纹肌溶解等表现,在临床应用中应注意防范与处理。异甘草酸镁注射液主要用于慢性病毒性肝炎和急性药物性肝损伤,改善肝功能异常,临床在疾病治疗时应严格把握用药的适应证、用药疗程,减少非必要的预防性使用,尽可能减少不必要的用药疗程。在用药过程中应注意监测患者血压及电解质水平的变化,必要时进行对症治疗。有条件的医疗机构可探索建立主动监测系统,提高异甘草酸镁注射液致高血压及低钾血症的检出率,及时处理。

3.4 小结

本研究对异甘草酸镁注射液导致高血压及低钾血症的发生情况进行了回顾性研究,并对其导致高血压及低钾血症的影响因素进行分析。但由于低钾血症的不良反应发生率较低,例数较少,影响因素分析的相关结论有待大样本的研究进一步验证。此外,未来对于用药后出现高血压、低钾血症的患者如何进行临床干预还需要进一步探讨。

随着异甘草酸镁注射液在临床治疗尤其是在药物性肝损伤患者治疗中广泛使用,其对血压及电解质水平的影响应引起医务人员的重视。尤其是老年人及因病情需要长时间使用异甘草酸镁注射液的患者,在治疗过程中应注意监测血压及电解质水平。一旦发生高血压或低钾血症,应及时给予纠正及对症治疗,必要时停止使用异甘草酸镁注射液。此外,临床长疗程使用异甘草酸镁注射液时,应充分评价其获益与风险。

参考文献

- 1 宋红波,刘茜,赵辉,等.甘草酸铵类制剂中甘草酸差向异构体的分析[J].药物分析杂志,2012,32(5):883-886.[Song HB, Liu Q, Zhao H, et al. Analysis of 2 epimers in ammonium glycyrrhizinate drugs[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2012, 32(5): 883-886.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2012.05.028.
- 2 Xu R, Xiao Q, Cao Y, et al. Comparison of the exposure of glycyrrhizin and its metabolites and the pseudoaldosteronism after intravenous administration of alpha- and beta-glycyrrhizin in rat[J]. Drug Res (Stuttg), 2013, 63(12): 620-624. DOI: 10.1055/s-0033-1349837.
- 3 刘思彤,胡杨,金月波,等.甘草酸制剂诱导重度低钾血症案例报道及分析[J].中国医药导刊,2021,23(10):759-763.[Liu ST, Hu Y, Jin YB, et al. Glycyrrhizin-induced hypokalemia: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Medical Guide, 2021, 23(10): 759-763.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2021.10.008.
- 4 周虹,王华光,于晓佳,等.236例异甘草酸镁注射液临床使用情况分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(4):235-239.[Zhou H, Wang HG, Yu XJ, et al. Analysis of the clinical application of magnesium isoglycyrrhizinate injection in 236 patients[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2015, 12(4): 235-239.] DOI: CNKI:SUN:YWYY.0.2015-04-015.
- 5 曹栋,杜静,刘华强.复方甘草酸苷致横纹肌溶解1例[J].药物流行病学杂志,2014,23(1):63-64.[Cao D, Du J, Liu HQ. Rhabdomyolysis caused by compound glycyrrhizin: a case report[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2014, 23(1): 63-64.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2014.01.021.
- 6 张帆,王彦,陈菲,等.住院患者甘草酸制剂相关低钾血症主动监测系统的建立[J].药物不良反应杂志,2016,18(5):347-351.[Zhang F, Wang Y, Chen F, et al. Establishment of an active monitoring system for glycyrrhizic acid preparation related hypokalemia in hospitalized patients[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2016, 18(5): 347-351.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.05.005.
- 7 田佳懿.异甘草酸镁影响血钾平衡病例分析[J].中国临床医生杂志,2017,45(2):114-116.[Tian JY. Case analysis of magnesium isoglycyrrhizinate affecting blood potassium balance[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2017, 45(2): 114-116.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.12.044.
- 8 周敏.不同剂量异甘草酸镁治疗肝衰竭的疗效与不良反应观察[J].滨州医学院学报,2016,39(1):39-40,78.[Zhou M. Clinical study on different doses of magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of hepatic failure[J]. Journal of Binzhou Medical University, 2016, 39(1): 39-40, 78.] https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/bzyxyxb201601013.
- 9 罗佳,伍奕,曹丽芝,等.静滴异甘草酸镁致过敏性休克死亡1例[J].中国药师,2015,18(12):2129-2130.[Luo J, Wu Y, Cao LZ, et al. One case died of anaphylactic

- shock caused by magnesium isoglycyrrhizate[J]. *China Pharmacist*, 2015, 18(12): 2129–2130.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.12.036.
- 10 徐小燕, 吴骏, 杨勇. 异甘草酸镁注射液致输液反应 1 例 [J]. *中国药师*, 2012, 15(3): 399–400. [Xu XY, Wu J, Yang Y. Infusion reaction caused by magnesium isoglycyrrhizate injection: a case report[J]. *China Pharmacist*, 2012, 15(3): 399–400.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2012.03.044.
 - 11 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012.
 - 12 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
 - 13 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(10): 781–792. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20200721-00139.
 - 14 Xia Y, Shi H, Qian C, et al. Modulation of Gut Microbiota by magnesium isoglycyrrhizate mediates enhancement of intestinal barrier function and amelioration of methotrexate-induced liver injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874878. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874878.
 - 15 Jiang W, Liu J, Li P, et al. Magnesium isoglycyrrhizate shows hepatoprotective effects in a cyclophosphamide-induced model of hepatic injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33252–33264. DOI: 10.18632/oncotarget.16629.
 - 16 Zou X, Wang Y, Peng C, et al. Magnesium isoglycyrrhizate has hepatoprotective effects in an oxaliplatin-induced model of liver injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2020–2030. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3787.
 - 17 王旭, 陈红斗, 刘瑞霞, 等. 两种甘草酸制剂辅助治疗慢性乙型肝炎的疗效与经济学比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(7): 482–485. [Wang X, Chen HD, Liu RX, et al. Comparison of the efficacy and economics of two glycyrrhizic acid preparations in the adjuvant treatment of chronic hepatitis B[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2021, 30(7): 482–485.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.011.
 - 18 Kwon YJ, Son DH, Chung TH, et al. A review of the pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings[J]. *J Med Food*, 2020, 23(1): 12–20. DOI: 10.1089/jmf.2019.4459.
 - 19 Yasue H, Itoh T, Mizuno Y, et al. Severe Hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice[J]. *Intern Med*, 2007, 46(9): 575–578. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6316.
 - 20 Makino T. Exploration for the real causative agents of licorice-induced pseudoaldosteronism[J]. *J Nat Med*, 2021, 75(2): 275–283. DOI: 10.1007/s11418-021-01484-3.
 - 21 Henschkowski J, Stuck AE, Frey BM, et al. Age-dependent decrease in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11beta-HSD2) activity in hypertensive patients[J]. *AM J Hypertens*, 2008, 21(6): 644–649. DOI: 10.1038/ajh.2008.152.
 - 22 李肖玲, 孙黎, 沈金芳, 等. 异甘草酸镁注射液正常人体耐受性试验 [J]. *中国药房*, 2006, 17(4): 279–281. [Li XL, Sun L, Shen JF, et al. Investigation on tolerance of magnesium isoglycyrrhizate injection in healthy volunteers[J]. *China Pharmacy*, 2006, 17(4): 279–281.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2006.04.015.

收稿日期: 2022年10月08日 修回日期: 2023年03月04日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡