

SGLT-2抑制剂致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 4例报道并文献复习

敖敏塔拉 张 林*

1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生院 内蒙古包头 014040

2. 巴彦淖尔市医院内分泌科 内蒙古巴彦淖尔 015002

摘要: **目的:** 通过报道钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂 (SGLT-2i) 所致非高血糖性糖尿病性酮症酸中毒 (euDKA) 病例, SGLT-2i 通过降低肾小管对葡萄糖的重吸收, 从而增加尿葡萄糖的排泄量, 此类药虽具有独特的降糖机制和对心、肾等靶器官的保护作用, 但其临床用药安全性仍需关注。**方法:** 对2023-06至2024-04在巴彦淖尔市医院内分泌科收治的4例SGLT-2i导致的euDKA病例行回顾性分析。**结果:** 4例2型糖尿病患者中3例患者为服用SGLT-2i \geq 1年, 1例患者为初次服用, 仅1例患者出现明显的恶心、呕吐等症状, 入院时监测葡萄糖均为10-13mmol/L, 但血气分析及尿酮体均示糖尿病酮症酸中毒 (DKA), 给予立即停用SGLT-2抑制剂, 予静脉补液、小剂量胰岛素静脉滴注、维持水电解质平衡等对症治疗, 治疗1-2日后酸中毒纠正, 3-7日后尿酮体转阴。**结论:** 在使用SGLT-2i时要特别注意发生DKA, 出现急性不适时应立即停用此类药避免DKA的发生。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂; 2型糖尿病; 糖尿病酮症酸中毒; 药物不良反应; 病例报道

引言

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂 (SGLT-2i) 作用机制主要基于抑制肾脏对葡萄糖的重吸收的能力来发挥作用, 这使得过量的葡萄糖得以从尿液中排出实现降低血糖效果^[1]。其中最典型的是Dapagliflozin (即: 达格列净), 经中国国家食品药品监督管理局 (CFDA) 2017年在我国正式批准上市, 成为第一个在国内上市的SGLT-2抑制剂^[2]。紧随其后Canagliflozin (卡格列净) 和Empagliflozin (恩格列净) 等在中国面市。

SGLT-2抑制剂为糖尿病的治疗提供了一条新的途径, 近年来成为降糖药物研究的热点。此类药物通过降低肾小管对葡萄糖的重吸收, 导致尿葡萄糖排泄量增加而发挥其作用, 从而减少机体对葡萄糖的吸收。在这种情况下, 机体可能会转而消耗脂肪以获得能量, 脂肪在代谢过程中会转化生成酮体。如果酮体在体内堆积过多, 就可能引发酮症酸中毒 (DKA)^[3]。本文对我院4例SGLT-2i所致非高血糖性糖尿病性酮症酸中毒

(euDKA) 病例行报道, 分析其临床特点, 提升SGLT-2i在临床应用中的安全性, 同时提高临床医师对此类药物药效的全面认识。

一、病例分析

病例1, 女, 47岁, 于2023-06-17主因“间断口干、多饮、多尿15年, 发热、咽痛3天余”收入本院内分泌科。糖尿病病史15年, 起病初期口服二甲双胍控制血糖治疗, 曾改用胰岛素皮下注射治疗, 目前用药为: 盐酸二甲双胍片0.5mg tid, 达格列净10mg qd, 并未严格控制饮食, 未定期监测血糖。3天前患者无明显诱因出现发热、咽喉痛、全身肌肉酸痛等症状, 体温达39.5℃, 同时伴有食欲不佳、乏力, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻。在当地医院治疗过程中, 查血气分析、血糖和尿常规提示: 2型糖尿病性酮症酸中毒, 肺部CT显示左肺炎症, 给予胰岛素控制血糖、补液、抗炎和雾化等治疗。后因血糖控制不佳, 酮症酸中毒未纠正, 转诊至本院行进一步系统治疗。入本院后查葡萄糖11.8mmol/L, 血气分析: pH值7.38, 实际碳酸氢根20.1mmol/L, 剩余碱-4.3mmol/L, 阴离子间隙13.80 mmol/L, 二氧化碳13 mmol/L; 尿常规: 葡萄糖4+, 酮体3+; 电解质: 钾3.28mmol/L。给予静脉补液、小剂量胰岛素滴注、适当补充钾元素抗炎及

作者简介: 敖敏塔拉 (1999-), 女, 蒙古族, 内蒙古自治区兴安盟科尔沁右翼中旗人, 在读硕士研究生, 内蒙古科技大学包头医学院巴彦淖尔市医院, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病方向。

雾化等治疗。3日后复查离子：钾2.59mmol/L；继续补钾及当前治疗。隔日复查尿常规：葡萄糖-；酮体-；患者咳嗽、咳痰明显减轻，尿酮体转阴，出院时给予皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍控制血糖治疗。

病例2，男，72岁，于2023-07-30主因“发现血糖升高4年，乏力10天”入院。糖尿病病史4年，平时予饮食、运动控制，未药物治疗，血糖平日监测少。10天前感乏力明显，去当地医院化验空腹血糖20.32mmol/L，CO₂ 21.95mmol/L，糖化血红蛋白11.4%，以2型糖尿病伴血糖控制不佳收住院。在院期间予口服二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲、卡格列净，睡前皮下注射甘精胰岛素等控制血糖，血糖波动在10mmol/L，但乏力症状无明显好转。后转诊至我院，检查结果显示：葡萄糖10.01mmol/L；动脉血气分析：pH值7.34；实际碳酸氢根10.9mmol/L；剩余碱-12.1mmol/L；阴离子间隙19.30mmol/L；尿液分析示：尿蛋白+-；葡萄糖4+；酮体3+；尿微量白蛋白80；离子：二氧化碳6mmol/L；乳酸3.2mmol/L，钾5.6mmol/L；钠132mmol/L；阴离子间隙27mmol/L。患者食欲不佳，乏力明显，无恶心、呕吐症状，停用卡格列净等口服降糖药，给予静脉补液、小剂量胰岛素、营养等治疗后患者症状好转，尿酮体转阴，出院时给予皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍、阿卡波糖控制血糖治疗。

病例3，女，40岁，于2023-12-13主因“反复口渴、多饮、多尿10余年，加重伴乏力、纳差、气短1天”入院。糖尿病病史10年，目前患者口服二甲双胍、达格列净、阿卡波糖等药物控制血糖治疗，空腹血糖波动在10mmol/L。1天前突然感乏力、纳差、气短，但无恶心、呕吐等症状。急诊检查发现血糖为13mmol/L，血气分析示代谢性酸中毒。为进一步系统诊治收入我科。给予停用口服降糖药物，予补液、心电监护、氧气吸入、床旁血滤肾脏替代治疗、静脉小剂量胰岛素滴注等治疗。最终，患者的酮症酸中毒症状得到了彻底缓解，整体状况恢复正常，出院时给予皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍控制血糖治疗。

病例4，男，35岁，于2024-04-01主因“口干、多饮、多尿4年，恶心、呕吐1天”入院。糖尿病病史4年，给予二甲双胍缓释片口服控制血糖治疗。1年前因血糖控制不佳，加用卡格列净早一片口服，监测空腹血糖7-9mmol/L，未监测餐后血糖。4天前患者行肺结核瘤切除术，出院后给予加用口服阿卡波糖。患者于1天前

开始感有恶心症状并多次呕吐，呕吐物为胃内容物，为进一步诊治就诊我院。查葡萄糖12.38 mmol/L；血体分析：pH值7.17，实际碳酸氢盐含量为根5.7 mmol/L，剩余碱--19.80 mmol/L，阴离子间隙20.90 mmol/L；尿液分析：葡萄糖4+，酮体3+；离子：钾5.14 mmol/L，二氧化碳含量8 mmol/L，乳酸3.1 mmol/L。根据上述化验结果，立即停用卡格列净等口服降糖药物，给予静脉补液、静脉小剂量胰岛素滴注、调节酸碱平衡、补钾等治疗。期间监测患者尿常规、离子、葡萄糖等化验，4日后酮症酸中毒已纠正，患者无恶心、呕吐等不适。

二、讨论

在本院2023-06至2024-04月内分泌科住院患者中收集到4例非高血糖性糖尿病性酮症酸中毒患者中2例为使用卡格列净后导致euDKA；2例为使用达格列净后导致euDKA。DKA所致血糖多为16.7-33.3mmol/L，且患者会出现明显的恶心、呕吐、腹痛、呼吸深快等症状，还可有脱水、血压下降、意识模糊等严重的临床表现^[4]。在本文中，我们对4名患者入院时进行了葡萄糖浓度监测，结果显示他们的血液中葡萄糖含量都在10-13mmol/L之间。只有1位患者出现了恶心和呕吐的症状。其余3位患者主要表现为乏力和食欲不振，并未出现明显的恶心、呕吐等症状。然而，通过血气分析和尿酮体等检查结果提示，这些患者均呈现出酮症酸中毒的情况。SGLT-2i所致酮症酸中毒患者其典型临床症状较轻或不显著，可有乏力、纳差、气短等不典型症状^[5]。何等人得出结论，与其他降糖药物相比，SGLT-2i所致的euDKA和DKA报告率更高^[6]，警示临床医师避免出现漏诊或误诊可能。给予停用SGLT-2i后予静脉补液、小剂量静脉滴注胰岛素等治疗1-2日后酸中毒纠正，3-7日后尿酮体转阴。

随着SGLT-2i对T2DM患者血糖、血压、心脏、肾脏等的预后具有显著的效果，临床上使用此类药越来越广泛，通常与二甲双胍、阿卡波糖、胰岛素等联合应用。但其药物不良反应也随之显现。使用SGLT-2i后导致的主要的不良反应有：尿路感染、生殖系统感染、血脂异常、血容量减少；少见不良反应有：低血糖、糖尿病酮症酸中毒；所致新的不良反应有：高钾血症、肌肉萎缩症、急性胰腺炎、膀胱癌风险等^[7-9]。达格列净所致尿路感染与其作用机制相关，但感染通常为轻至中度，临床上可控，且不会导致治疗中断，复发也不常见^[10]。有研究表明卡格列净可致低血糖风险较达格列净高^[11]，服用达格列净组致低血糖风险率较安慰组无统计学

意义^[12]。王育苗等人研究发现^[8]，在SGLT-2i所致不良反应中男性患者较女性患者多，发生不良反应患者中以50岁以上患者居多，在使用达格列净后出现不良反应的患者中发生DKA比例为87.5%。在这四名患有euDKA的病人里，有两名已经连续服用了至少一年的SGLT-2i，其中一名的具体用药时长未知，他们的年龄都在35到50之间。尽管这些药物对降低血糖和保护肾功能有着显著的效果，但对于更年轻的T2DM患者来说，他们可能也会出现一些不良反应，因此不能因它们的优势就广泛地使用此类药物，应全面考虑患者的整体状况而做出决定。1例患者在服用10天后出现酮症酸中毒，该患者年龄>70岁，且有脑梗死个人史、高脂血症、双下肢系动脉粥样硬化，有较多基础疾病，口服药物种类多。鉴于老年人代偿恢复速度减慢，对药物反应的适应性和应变能力也随之下降^[13]，这就增加了他们可能出现不良反应的风险。因此，在使用这类药物时，我们需要强化对其不良反应的监控。

SGLT-2i在T2DM中，穆尼尔等人研究发现^[14]较低的胰岛素与胰高血糖素的比例刺激脂肪分解，从而使大约20%的脂质氧化增强。胰岛素水平的降低会导致乙酰辅酶A的形成减少，因此对肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 的抑制作用较小。这促进了游离脂肪酸(FFA)向线粒体的转运，从而促进了生酮。而大量酮体的生成，消耗体内储备碱，超过了机体的代偿能力导致代谢性酸中毒，酮体随尿液排出，便出现尿酮体阳性^[3]。

导致SGLT-2i引发DKA的主要原因包括低碳水化合物饮食^[15]、急性的感染状况、近期接受过大型外科手术治疗、胰岛素用量的减量或停用的情况^[16-17]。本文4例中有2名存在上呼吸道感染的病史，其中1例有近期外科手术病史，这些都是可能触发SGLT-2i产生DKA的关键因素。因此，当存在潜在诱发因素时，应加强临床和生化检测，在急性不适患者中，应及早停用此类药避免DKA的发生^[18]。

不足的是，由于条件设备有限，未检测患者血酮体，血酮体的检测对于DKA是快速且准确的^[3]，但是临床治疗中通过尿酮体的检测结果结合血葡萄糖、血气、离子等化验及临床表现也可以诊断euDKA及DKA。

结论

随着临床上SGLT-2i的应用逐渐增多，临床医师要明确药物的适应证、药物不良反应及用药安全性。虽然

SGLT-2i的使用在T2DM患者病程中具有诸多益处，但并非所有糖尿病患者都可使用，其使用应基于患者的基本情况。在服用SGLT-2i患者中有急性感染、手术、皮下注射胰岛素或口服其他降糖药突然减量或停用时要及时检测血酮体、尿酮体、血气分析等评估DKA；再者，患者出现乏力、纳差、恶心、呕吐等症状，但血糖水平无明显升高，也要警惕euDKA的发生。因此，患者在服用此类药物过程中应密切关注任何可能的不良反应，并及时向医师进行反馈，避免严重不良反应事件的发生。

参考文献

- [1] Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 24;6(2):e009417. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009417. PMID: 26911584; PMCID: PMC4769433.
- [2] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个SGLT2抑制剂[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(11): 1344-1347. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201711030.
- [3] 陆菊明, 谷伟军. 血酮体测定方法及临床应用进展[J]. *药品评价*, 2008, 5(12): 569-570.
- [4] 刘建民, 赵咏桔. 糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗状态[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, (06): 87-90.
- [5] Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. doi:10.1136/bmjdr-2023-003666.
- [6] He Z, Lam K, Zhao W, et al. SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: a pharmacovigilance assessment. *Acta Diabetol*. 2023;60(3):401-411. doi:10.1007/s00592-022-02015-6.
- [7] 赵玉红, 颜蕾, 宁思思, 等. 服用达格列净致尿路感染1例报告[J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(02): 12-15. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2023.02.004.
- [8] 王育苗, 赵静, 李玥. 达格列净致不良反应文献分析及思考[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(29): 3649-3654+3666.
- [9] 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(08): 668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [10] Johansson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg

J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep–Oct;27(5):473–8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23849632.

[11]孔文强, 文露, 张春燕, 等. 卡格列净、恩格列净、达格列净治疗T2DM患者安全性的网状Meta分析[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(19): 1792–1804. DOI: 10.16016/j.1000–5404.201804062.

[12]赵惟超, 项荣武, 杜闪闪, 等. 达格列净治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J]. *沈阳药科大学学报*, 2017, 34(10): 917–928. DOI: 10.14066/j.cnki.cn21–1349/r.2017.010.010.

[13]老年人多重用药安全管理专家共识[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(29): 3533–3544.

[14]Muneer M, Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:85–114. doi:10.1007/5584_2020_545.

[15]Hayami T, Kato Y, Kamiya H, et al. Case of ketoacidosis by a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low–carbohydrate diet. *J Diabetes Investig*. 2015;6(5):587–590. doi:10.1111/jdi.12330.

[16]Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Feb;37(2):187–194. doi: 10.1002/phar.1881. Epub 2017 Jan 16. PMID: 27931088.

[17]中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科学杂志*, 2018, 28(04): 292–344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.

[18]Fleming N, Hamblin PS, Story D, Ekinici EI. Evolving Evidence of Diabetic Ketoacidosis in Patients Taking Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):dgaa200. doi: 10.1210/clinem/dgaa200. PMID: 32302001.