

· 实践与交流 ·

司美格鲁肽联合艾托格列净治疗2型糖尿病致酮症酸中毒1例



张敏, 徐源, 李娟

成都市温江区人民医院药学部 (成都 610000)

【摘要】 1例2型糖尿病患者因血糖控制不佳,在既往口服二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲基础上加用司美格鲁肽和艾托格列净治疗。第1次注射司美格鲁肽后出现纳差、恶心、乏力等症状,第2次注射司美格鲁肽后纳差、乏力加重,出现恶心、呕吐、反酸、腹胀、肌肉酸痛等症状,血酸碱度 6.698,血清碳酸氢根 $2.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血葡萄糖 $15.54 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血酮体显著升高,超出仪器检测上限,尿酮体 +++,诊断为重度糖尿病酮症酸中毒(DKA)。结合病史及用药史,考虑为司美格鲁肽和艾托格列净引起的不良反应。停用这两种药物并给予胰岛素降糖及对症支持治疗后,患者病情好转。随访半年未再出现DKA相关症状。采用Naranjo's评估量表进行不良反应关联性评价,判断DKA“很可能”由司美格鲁肽和艾托格列净共同诱导,司美格鲁肽可致严重厌食,使碳水化合物摄入不足,联用艾托格列净加剧能量流失,诱发严重的DKA。此案例警示医务人员在联合使用司美格鲁肽和艾托格列净治疗2型糖尿病时应提醒患者可能出现的DKA风险,治疗期间定时监测血糖、酮体等指标,一旦怀疑发生DKA,应立即停药并及时治疗。

【关键词】 司美格鲁肽;艾托格列净;糖尿病酮症酸中毒;药品不良反应

【中图分类号】 R 977.1+5 **【文献标识码】** A

A case of ketoacidosis due to type 2 diabetes treated with semaglutide combined with ertugliflozin

ZHANG Min, XU Yuan, LI Juan

Department of Pharmacy, Chengdu Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 610000, China

Corresponding author: LI Juan, Email: 17801002@qq.com

【Abstract】 This paper reports a case of a patient with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who had poor blood-glucose control. Based on the previous oral administration of metformin, acarbose, and glimepiride, semaglutide and ertugliflozin were added. After the first injection of semaglutide, the patient presented with symptoms such as anorexia, nausea, and fatigue. After the second injection of semaglutide, the anorexia and fatigue worsened, and new symptoms including nausea, vomiting, acid reflux, abdominal distension, and muscle soreness emerged. Laboratory findings revealed severe acidosis (pH 6.698), markedly reduced serum bicarbonate ($2.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), elevated blood glucose ($15.54 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), significantly elevated blood ketones (HI), and urine ketones (+++), leading to a diagnosis of severe diabetic ketoacidosis (DKA). Considering the medical and medication history, it was considered that these were adverse reactions caused by

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412069

基金项目: 成都市医学科研项目 (2024240)

通信作者: 李娟, 副主任药师, Email: 17801002@qq.com

semaglutide and ertugliflozin. After discontinuing these two drugs and providing insulin-based hypoglycemic treatment and symptomatic supportive treatment, the patient's condition improved. During the six-month follow-up period, no DKA-related symptoms reappeared. Using the Naranjo's Assessment Scale, the association was deemed "probable" for semaglutide and ertugliflozin-induced DKA. Severe anorexia caused by semaglutide likely led to insufficient carbohydrate intake, exacerbated by ertugliflozin's glucosuric effect, precipitating profound energy deficit and DKA. This case alerts medical staff to inform patients of the possible DKA risk when using semaglutide and ertugliflozin in combination for the treatment of T2DM. During the treatment, blood glucose, ketone bodies and other indicators should be regularly monitored. Once ketoacidosis is suspected, the drugs should be immediately discontinued and treatment should be initiated.

【Keywords】 Semaglutide; Ertugliflozin; Diabetic ketoacidosis; Adverse drug reactions

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种常见的慢性代谢性疾病, 近年来随着新型降糖药物的广泛应用, 治疗方案的选择更加多样化。司美格鲁肽作为新型的长效的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RA), 以葡萄糖浓度依赖方式促进胰岛素分泌, 并能延缓胃排空, 抑制食欲中枢, 减少进食量, 从而达到降糖减重的作用, 每周 1 次的注射频率, 提高了患者的用药依从性, 其主要不良反应包括胃肠道反应、低血糖、糖尿病视网膜病变并发症和急性胰腺炎等^[1-2]。艾托格列净属于新型的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2i), 通过抑制肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收, 促进尿糖排泄而发挥作用的降糖药, 其分子结构稳定、半衰期长、降糖效果显著、耐受性良好, 其常见的不良反应有生殖器霉菌感染、尿路感染、糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)、会阴坏死性筋膜炎等^[3]。查阅国内外数据库, 不乏有司美格鲁肽联合艾托格列净治疗 T2DM 相关的研究^[4], 但尚未检索到司美格鲁肽联合艾托格列净致 DKA 的个案报道。本文报道 1 例使用司美格鲁肽联合艾托格列净降糖治疗后出现 DKA 的病例, 提醒临床医师联用上述两药时需注意潜在的药品不良反应和用药风险。

1 病例资料

患者, 女, 32 岁, 身高 162 cm, 体重 70 kg, 身体质量指数 (body mass index, BMI) $26.67 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 患者糖尿病病史 3 年, 既往口服盐酸二甲双胍缓释片 (早 1 g, 晚 0.5 g, 随餐服用)、格列美脲片 (6 mg, qd)、阿卡波糖胶囊 (100 mg, bid,

餐前即刻) 降糖治疗, 血糖控制尚可。患者近期自测空腹血糖 $10^+ \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 $14^+ \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 有夜尿增多现象, 2024 年 4 月 25 日来我院就诊, 随机血糖 $19 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血酮 $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在之前口服降糖方案基础上, 加用司美格鲁肽注射液 [诺和诺德 (中国制药) 有限公司, 批号: 202309BMH2] 0.5 mg, 皮下注射, 每周 1 次, 艾托格列净片 (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, 批号: X009794) 5 mg, po, qd 治疗。4 月 25 日第 1 次注射司美格鲁肽后, 患者出现纳差、乏力不适, 可耐受, 不影响生活, 未予处理, 自测空腹血糖 $8^+ \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 $10^+ \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。5 月 2 日门诊复诊, 体重 66.65 kg (自诉使用司美格鲁肽注射液后饮食摄入量减少), 血葡萄糖 $8.75 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 三酰甘油 $2.14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胰岛素 (空腹) $1.38 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$, C 肽 (空腹) $0.34 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 糖化血红蛋白 8.76%。继续当前降糖方案治疗, 患者自行调整司美格鲁肽注射液剂量为 0.25 mg 皮下注射治疗, 注射后患者出现恶心、呕吐、反酸明显, 可耐受。5 月 3 日下午患者出现恶心、剧烈呕吐、每天 3~4 次, 呕吐物为胃内容物, 未见咖啡色样物质, 伴反酸、嗝气、呃逆、腹胀、纳差, 以及全身乏力、肌肉酸痛、咳嗽, 咳嗽时伴胸部疼痛, 于我院急诊予以止痛及对症治疗后转入内分泌科病房。

入院查体: T $36.4 \text{ }^\circ\text{C}$, P 102 次/分, R 20 次/分, BP 151/110 mmHg; 体重 65 kg, 急性面容, 神志清醒, 舌质干燥; 双肺呼吸音低, 双肺闻及散在湿啰音, 未闻及干啰音; 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音; 腹软, 上腹压痛, 无压痛、反跳痛及肌紧张; 双下肢无水肿, 双足 10 g 尼龙丝压力测试提示双足浅感觉减退, 双足背动脉搏动减

弱。实验室检查：白细胞计数 $39.42 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞绝对数 $31.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，红细胞计数 $5.28 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $159.00 g \cdot L^{-1}$ ，血小板计数 $489.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；血酸碱度 6.698，二氧化碳分压 19.7 mmHg，氧分压 133.8 mmHg，实际碳酸氢根 $2.4 mmol \cdot L^{-1}$ ，剩余碱 $-34.2 mmol \cdot L^{-1}$ ，细胞外液剩余碱 $-33.8 mmol \cdot L^{-1}$ ，标准碳酸氢根 $4.5 mmol \cdot L^{-1}$ ，阴离子间隙 $31.8 mmol \cdot L^{-1}$ ，乳酸 $4.37 mmol \cdot L^{-1}$ ；降钙素原 $0.485 ng \cdot mL^{-1}$ ；钠 $120.2 mmol \cdot L^{-1}$ ，氯 $93.8 mmol \cdot L^{-1}$ ，二氧化碳 $3.6 mmol \cdot L^{-1}$ ，尿酸 $569 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，血葡萄糖 $15.54 mmol \cdot L^{-1}$ ，血淀粉酶 $139 U \cdot L^{-1}$ ，血脂肪酶 $149.5 U \cdot L^{-1}$ ；尿葡萄糖 ++，尿潜血 ++，尿酮体 +++，尿比重 1.000；糖化血红蛋白 8.46%；血酮体 HI（血液中酮体水平极高，超出仪器检测上限）。胸腹部 CT 示：右肺中叶内侧段少许慢性条索影，心脏及大血管形态未见确切异常。诊断：DKA、T2DM、细菌性肺炎、高血压、脂肪肝、电解质代谢紊乱。

考虑 DKA 可能与给予司美格鲁肽与艾托格列净治疗有关，停用两种药物，给予纠正酸中毒、补液、补钾治疗。及时给予速效胰岛素 8 U，静脉泵入，q6h 控制血糖，停用其他降糖药物，给予头孢唑肟 2 g，ivd，q8h 抗感染，艾司奥美拉唑钠 40 mg，ivd，qd 抑酸护胃等治疗。5 月 8 日，患者症状好转，未再出现恶心、呕吐，可正常进食和日常活动，查尿酮体 +，尿葡萄糖 +++，调整降糖方案为赖脯胰岛素 0.85 U，胰岛素泵皮下泵入，q1h；餐前 10 U。5 月 11 日，患者尿酮体 -，尿葡萄糖 +，调整降糖方案为门冬胰岛素 1.2 U，胰岛素泵皮下泵入，q1h；早餐前 10 U，午、晚餐前 12 U；同时口服盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g，bid。5 月 14 日患者血糖、血压控制可，予以出院，出院带药：甘精胰岛素 30 U，qn，sc，盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g，po，bid，达格列净片 10 mg，po，qd，米格列醇片 100 mg，po，tid（随餐咀嚼）。嘱患者规律饮食，监测血糖变化，门诊随访。

5 月 22 日门诊复诊，早餐后血糖 $5.9 mmol \cdot L^{-1}$ ，仍有腹胀，暂停二甲双胍，予以泮托拉唑及莫沙必利对症治疗。6 月 19 日门诊复诊，胰岛素（空腹） $7.59 mIU \cdot L^{-1}$ ，C 肽（空腹） $1.28 ng \cdot mL^{-1}$ ，空腹血糖 $8.77 mmol \cdot L^{-1}$ ，尿酮体 +，尿葡萄糖 +。患者胰岛功能恢复，停用胰岛素和米格列醇，给

予盐酸二甲双胍缓释片 1 g，po，bid，达格列净片 10 mg，po，qd，阿卡波糖胶囊 100 mg，po，tid（餐前即刻）降糖治疗。随访期间患者未再出现 DKA 症状。

患者住院期间的血糖变化情况、胰岛素治疗方案调整情况见表 1。

2 讨论

2.1 司美格鲁肽联合艾托格列净致DKA的关联性分析评价

本例 T2DM 患者因血糖控制不佳，在既往口服二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲基础上加用司美格鲁肽注射液和艾托格列净片。第 1 次注射司美格鲁肽后的 1 周内患者出现纳差、乏力等症状，可耐受，未予干预，治疗期间减少饮食摄入，并正常服用艾托格列净片。第 2 次注射司美格鲁肽后纳差、乏力加重，出现恶心、呕吐、反酸、腹胀、肌肉酸痛等症状，次日患者因严重的胃肠道症状入院，诊断为重症 DKA。患者既往无胃肠道系统疾病病史，此次主要以恶心、剧烈呕吐症状入院，入院后查血常规提示白细胞计数、中性粒细胞计数增加，胸部 CT 示右肺中叶内侧段少许慢性条索影，结合患者病史，不排除患者后续并发肺部感染的可能。停用司美格鲁肽和艾托格列净，予胰岛素降糖和对症支持治疗后患者病情好转。之后患者糖尿病常规饮食，未再次应用司美格鲁肽和艾托格列净，出院后调整为 SGLT-2i 同类药物达格列净降糖治疗，尿酮体增加，随访期间患者未再诉出现纳差、恶心、呕吐等症状。综合考虑，该患者先出现消化系统相关症状后继发为 DKA 与使用司美格鲁肽和艾托格列净具有时间相关性，且相应的不良反应在司美格鲁肽和艾托格列净说明书中已有记载。采用 Naranjo's 评估量表^[5]进行评分，结果司美格鲁肽为 6 分、艾托格列净为 7 分，提示关联性为“很可能有关”（表 2）。依据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准^[6]，判定司美格鲁肽和艾托格列净与此次不良反应的关联性为“很可能有关”。

2.2 司美格鲁肽和艾托格列净诱发DKA的相关文献

DKA 为最常见的糖尿病急症，以高血糖、酮

表1 患者住院期间血糖变化及胰岛素治疗方案调整情况

Table 1. Blood glucose changes and adjustment of insulin treatment regimen during the patient's hospitalization

日期	空腹血糖 (mmol · L ⁻¹)	餐后2 h血糖 (mmol · L ⁻¹)			治疗方案
		早餐	午餐	晚餐	
5月5日	8.7	9.4	12.3	11.8	速效胰岛素8 U, 静脉泵入, q6h
5月6日	10.8	10.5	13.5	13.9	速效胰岛素8 U, 静脉泵入, q6h
5月7日	9.8	10.2	NA	13.7	赖脯胰岛素6 U, 胰岛素泵皮下泵入, tid (餐前) 赖脯胰岛素0.6 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h
5月8日	NA	11.2	13.5	NA	赖脯胰岛素注射液8 U, 胰岛素泵皮下泵入, tid (餐前) 赖脯胰岛素注射液0.7 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h
5月9日	11.9	9.2	13.1	10.8	赖脯胰岛素注射液10 U, 胰岛素泵皮下泵入, tid (餐前) 赖脯胰岛素注射液0.85 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h
5月10日	10.3	9.6	9.9	10.4	赖脯胰岛素注射液10 U, 胰岛素泵皮下泵入, qd (早餐前) 赖脯胰岛素注射液12 U, 胰岛素泵皮下泵入, bid (午、晚餐前) 赖脯胰岛素注射液1 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h
5月11日	10.5	12.0	11.6	10.5	盐酸二甲双胍缓释片0.5 g, po, bid 门冬胰岛素注射液1.2 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h (8时至次日3时) 门冬胰岛素注射液1.3 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h (3时至8时) 门冬胰岛素注射液10 U, 胰岛素泵皮下泵入, qd (早餐前) 门冬胰岛素注射液12 U, 胰岛素泵皮下泵入, bid (午、晚餐前)
5月12日	8.2	9.3	9.4	7.6	盐酸二甲双胍缓释片0.5 g, po, bid 门冬胰岛素注射液1.2 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h (8时至次日3时) 门冬胰岛素注射液1.3 U, 胰岛素泵皮下泵入, q1h (3时至8时) 门冬胰岛素注射液10 U, 胰岛素泵皮下泵入, qd (早餐前) 门冬胰岛素注射液12 U, 胰岛素泵皮下泵入, bid (午、晚餐前)
5月13日	NA	13.3	6.7	10.9	盐酸二甲双胍缓释片1 g, po, bid 米格列醇片100 mg, po, tid (随餐嚼服) 甘精胰岛素注射液27 U, 皮下注射, qn
5月14日	NA	9.8	9.5	9.5	盐酸二甲双胍缓释片1 g, po, bid 米格列醇片100 mg, po, tid (随餐嚼服) 达格列净片10 mg, po, qd 甘精胰岛素注射液30 U, 皮下注射, qn

注: NA代表该时间段血糖未测定。

表2 该病例的Naranjo's评估量表评分

Table 2. The Naranjo's Assessment Scale of this case

序号	评分项目	是	否	不确定	司美格鲁肽 评分	艾托格列净 评分
1	该不良反应是否有结论性报告	+1	0	0	1	1
2	该不良反应是否在使用可疑药物后发生	+2	-1	0	2	2
3	该不良反应是否在停用可疑药物或拮抗剂后缓解	+1	0	0	1	1
4	再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现	+2	-1	0	0	0
5	是否存在能单独引起该不良反应的其他原因	-1	+2	0	2	2
6	在应用安慰剂后该不良反应是否重复出现	-1	+1	0	0	0
7	药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0	0
8	该不良反应是否随剂量增加或减少而出现相应的加重或缓解	+1	0	0	0	0
9	患者是否因使用同种或同类药物而出现过类似反应	+1	0	0	0	1
10	是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	0	0
总分值					6	7

注: 总分值≥9分, 关联性评价为肯定有关; 5~8分评价为很可能有关; 1~4分评价为可能有关; ≤0分评价为可疑。

症和酸中毒为主要表现,是胰岛素不足和拮抗胰岛素激素过多共同作用所致的严重代谢紊乱综合征。DKA 是 SGLT-2i 类药物最常见的不良事件, 占总不良事件的 11%^[7]。李杰等^[8]基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库挖掘与分析 SGLT-2i 致 DKA 的风险,发现 SGLT-2i 与 DKA 有很强关联性, 可能导致严重不良临床结局, 药物产生致死、致残或致病危等严重不良反应的风险排序依次为卡格列净<达格列净<恩格列净<艾托格列净。另一篇基于 FAERS 数据库的关于 GLP-1RA 安全性的真实世界研究^[9]显示, GLP-1RA 最常见的不良反应有胃肠道疾病、代谢和营养障碍, 其中相关的 DKA 病例有 250 例次, 涉及 GLP-1RA 所有药物。与其他 GLP-1RA 相比, 司美格鲁肽发生 DKA 的风险更高。查阅国内外文献数据库, 未检索到司美格鲁肽和艾托格列净联合致 DKA 的病例报道, 但有 1 例度拉糖肽和恩格列净联用治疗 T2DM 致 DKA 的病例报道^[10], 患者每次应用度拉糖肽均出现严重厌食、恶心等不良反应, 碳水化合物摄入严重不足, 联用恩格列净后诱发 DKA, 提示 GLP-1RA 与 SGLT-2i 联用时需要关注患者是否出现酮症 /DKA 症状。现有文献报道显示, 相对艾托格列净而言, 司美格鲁肽诱发 DKA 较为罕见。

2.3 司美格鲁肽和艾托格列净诱发DKA的可能机制

SGLT2i 引起 DKA 可能包括多种机制^[11-12]: ①通过抑制葡萄糖在近曲小管的重吸收而降低血糖水平, 导致胰岛素分泌减少, 刺激胰高血糖素分泌, 阻碍组织摄取、利用葡萄糖, 促使脂肪分解和肝脏中酮体的形成以及糖异生产生内源性葡萄糖; ②增加体内脂肪动员和游离脂肪酸氧化, 使血浆中游离脂肪酸和 β -羟丁酸水平升高, 从而引发 DKA; ③可减少肾脏对酮体的清除, 增加近曲小管中酮体的重吸收, 使血浆酮体水平升高; ④肝脏产生的酮体与碳酸氢盐反应后生成碳酸和 β -羟丁酸盐, 而氨化作用的抑制使得 NH_4^+ 生成减少, 酮体代谢为 β -羟丁酸盐增加, 导致体内碳酸氢盐间接损失, 从而引发代谢性酸中毒; ⑤具有渗透性利尿和钠利尿作用, 可降低血容量, 加快 DKA 的发生发展。司美格鲁肽

可以葡萄糖依赖方式增强胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌, 进而控制血糖, 还可作用于中枢降低饥饿感, 增加饱腹感, 延迟胃排空, 减少食物和能量的摄入, 降低体重^[13]。司美格鲁肽可导致严重胃肠道反应, 使机体热量摄入不足, 从而致脂肪分解增加和游离脂肪酸的氧化, 增加酮体的产生, 继而诱导 DKA 的发生。蔡俊等^[14]分析 SGLT-2i 致围手术期非高血糖酮症酸中毒的文献病例, 结果显示 SGLT-2i 诱发 DKA 的主要因素为手术和低碳水化合物饮食。该例患者应用司美格鲁肽后出现严重厌食, 加之患者有意减少食物摄入, 导致碳水化合物严重摄入不足, 并用艾托格列净后诱发 DKA, 后续合并肺部感染, 使得患者病情加重。

2.4 司美格鲁肽和艾托格列净致DKA的危险因素及治疗

DKA 是艾托格列净常见的不良反应, 其诱发酮症酸中毒的相关因素包括: 胰岛素剂量下调、急性发热性疾病、提示胰岛素不足的胰腺病变 (包括急慢性胰腺炎、1 型糖尿病)、疾病或手术引起的热量摄入减少、酗酒^[15]。结合该病例, 提醒临床医生在临床应用 SGLT-2i 时, 应及时评估和管理潜在的诱发因素, 如在手术前 48~72 h 停止 SGLT-2i 的使用; 手术期间及术后注意患者的血糖和酮体水平; 减少胰岛素剂量时逐步缓慢进行; 嘱咐患者避免极低碳水饮食、感染、饮酒及剧烈运动以减少不良反应的发生^[16]。对于接受 SGLT-2i 治疗的患者, 应告知其注意摄入充足的水分及碳水化合物。如果出现 DKA 相关症状如腹痛、恶心、呕吐、乏力、呼吸困难, 即使血糖正常或升高不明显, 仍需考虑出现 DKA 的可能, 并检测血酮体和动脉血酸碱度以明确诊断^[17]。对于明确诊断为 DKA 的患者, 应立即停用 SGLT-2i, 并进行对症治疗。GLP-1RA 类药物易引发胃肠道不良反应, 以恶心最为常见, 但该症状可随时间逐渐缓解, 推荐伴有胃肠道疾病的患者应从小剂量开始使用, 再逐渐增加至常用剂量, 必要时可加用相应药物对症治疗^[18]。司美格鲁肽虽极少导致 DKA, 但在临床应用中也应加强对患者的用药教育, 鼓励患者保持健康的饮食结构, 保证碳水化合物、蛋白质和脂肪的合理摄入, 适当运动, 使用期间加强血糖监测。该例患者使用司美格鲁肽和艾托格列净后出现重症 DKA, 此时

患者处于严重的代谢紊乱状态, 临床予以积极补液、纠正电解质及酸碱平衡失调、停用可疑药物消除诱因、胰岛素连续静脉滴注降低血糖、防治并发症等治疗, 均符合指南^[19]推荐的治疗原则。治疗期间使用胰岛素快速、精准地控制血糖, 并停用其他降糖药物, 避免多药联用引起药物性低血糖等不良反应的发生。

综上所述, 本例患者联用司美格鲁肽和艾托格列净后出现 DKA, 停药后症状好转。患者每次应用司美格鲁肽均出现纳差、恶心等不良反应, 加之有意减少食物摄入, 导致碳水化合物严重摄入不足, 并用艾托格列净后促进尿糖排泄, 进一步加剧机体能量流失, 诱发 DKA, 且后续合并肺部感染, 导致 DKA 的进一步加重。从作用机制和临床疗效来看, GLP-1RAs 与 SGLT-2i 的降糖作用机制具有互补性, 降糖外获益具有叠加性, 但目前我国未批准长效 GLP-1RAs 与 SGLT-2i 联合治疗的适应证^[20]。因此, 医务人员应谨慎联用司美格鲁肽和艾托格列净, 建议联用药物前提醒患者维持正常的碳水化合物摄入量的重要性, 并告知患者可能出现的 DKA 风险; 同时治疗期间密切监测血糖、酮体等指标, 防止低血糖和 DKA 的发生。用药后关注可能出现的胃肠道反应, 以恶心、呕吐、腹泻较为常见, 多为轻至中度, 一般随治疗时间延长而逐渐减轻。若患者出现严重的胃肠道不适, 影响进食和营养吸收, 需及时评估是否需调整治疗方案。此外, 治疗期间若患者出现尿酮体阳性, 应考虑是否存在 DKA 并检测血酮体和血酸碱度明确诊断, 一旦怀疑发生 DKA, 应立即停止使用药物并积极采取治疗。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 王思骅, 汪盛, 王岩, 等. 司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估 [J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1503-1508. [Wang SH, Wang S, Wang Y, et al. Semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rapid health technology assessment[J]. China Pharmacy, 2023, 34(12): 1503-1508.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.18.
- 2 蒋王艳, 刘少华, 郭洁茹, 等. 基于美国 FAERS 数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 167-172, 197. [Jiang WY, Liu SH, Guo JR, et al. Data mining for adverse drug events of semaglutide based on FAERS

- database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(3): 167-172, 197.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.005.
- 3 程钱, 邹舒鹏, 孙明辉. 新一代钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂艾托格列净在糖尿病及特殊人群中的治疗价值 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(11): 1099-1107. [Cheng Q, Zou SP, Sun MH. Clinical therapeutic value of a new generation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ertugliflozin in patients with diabetes and special populations[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2023, 32(11): 1099-1107.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2023.11.004.
- 4 胡燕红, 付薇. 艾托格列净联合司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病合并心衰患者的临床疗效观察 [J]. 药品评价, 2024, 21(1): 68-71. [Hu YH, Fu W. Clinical efficacy of ertugliflozin combined with semaglutide in the treatment of type 2 diabetes patients with heart failure[J]. Drug Evaluation, 2024, 21(1): 68-71.] DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2024.01.16.
- 5 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 6 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 [EB/OL]. (2018-12-19)[2023-04-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20181221172901438.html>.
- 7 Bhanushali KB, Asnani HK, Nair A, et al. Pharmacovigilance study for SGLT 2 inhibitors—safety review of real-world data & randomized clinical trials[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(9): 102664. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102664.
- 8 李杰, 蒋志涛, 张月婵, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂致酮症酸中毒的风险分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 53-56. [Li J, Jiang ZT, Zhang YC, et al. Analysis of ketoacidosis caused by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(1): 53-56.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.006.
- 9 Wu T, Zhang Y, Shi Y, et al. Safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world study based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(11): 965-975. DOI: 10.1007/s40261-022-01202-1.
- 10 赵雪, 李凡, 张彦丽, 等. 度拉糖肽和恩格列净联用致糖尿病酮症酸中毒 [J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(3): 147-149. [Zhao X, Li F, Zhang YL, et al. Diabetic ketoacidosis induced by combination use of dulaglutide and empagliflozin[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2022, 24(3): 147-149.] DOI: 10.3760/ema.j.cn114015-20210401-00399.
- 11 刘敏, 苏娜, 徐珽. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂引发糖尿病酮症酸中毒机制的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(3): 330333. [Liu M, Su N, Xu T. Advances in mechanisms of diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(3): 330333.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2018.03.27.
- 12 严颐丹, 施芳红. SGLT2 抑制剂引起酮症酸中毒的机制及处理 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 15631565. [Yan

- YD, Shi FH. Basic mechanisms and management of ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(14): 1563-1565. DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.14.27](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.14.27).
- 13 Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9): 1242-1251. DOI: [10.1111/dom.12932](https://doi.org/10.1111/dom.12932).
- 14 蔡俊, 崔雯霞, 高蕾, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂致围术期非高血糖型酮症酸中毒文献病例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(9): 505-510. [Cai J, Cui WX, Gao L, et al. Literature case analysis of perioperative euglycemic diabetic ketoacidosis induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2020, 22(9): 505-510.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20191120-00928](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20191120-00928).
- 15 Kovacic N, Chavez B. Ertugliflozin (Steglatro): a new option for SGLT2 inhibition[J]. PT., 2018, 43(12): 736-742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559584/>.
- 16 齐艳霞, 张冬燕, 冯静, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂相关酮症/酮症酸中毒的文献分析[J]. 河南医学研究, 2023, 32(14): 2510-2512. [Qi YX, Zhang DY, Feng J, et al. Literature analysis of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor related ketosis/ketoacidosis[J]. Henan Medical Research, 2023, 32(14): 2510-2512.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2023.14.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2023.14.004).
- 17 Chandrakumar HP, Chillumuntala S, Singh G, et al. Postoperative euglycemic ketoacidosis in type 2 diabetes associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: insights into pathogenesis and management strategy[J]. Cureus, 2021, 13(6): e15533. DOI: [10.7759/cureus.15533](https://doi.org/10.7759/cureus.15533).
- 18 司海娇, 肇丽梅, 蔡爽, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物用药指导(2023版)[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1281-1292. [Si HJ, Zhao LM, Cai S, et al. Medication guidelines for glucagon-like peptide-1 receptor agonist (2023 edition)[J]. China Pharmacy, 2023, 34(11): 1281-1292.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.01](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.01).
- 19 中华医学会糖尿病学分会. 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(8): 668-695. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(8): 668-695.] DOI: [10.19538/j.nk2021080106](https://doi.org/10.19538/j.nk2021080106).
- 20 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11): 836-846. [Chinese Society of Endocrinology, Chinese Diabetes Society. Consensus recommendations on utilizing glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(11): 836-846.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20200704-00646](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20200704-00646).

收稿日期: 2024年12月13日 修回日期: 2025年02月07日
本文编辑: 沈静怡 周璐敏