

· 实践与交流 ·

艾托格列净致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒1例分析



潘雪芬¹, 戴立¹, 邵玲霞¹, 艾建国²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第910医院药剂科 (福建泉州 362000)

2. 中国人民解放军联勤保障部队第910医院骨科 (福建泉州 362000)

【摘要】 1例45岁男性2型糖尿病患者,联合使用艾托格列净与二甲双胍后出现非高血糖性糖尿病酮症酸中毒(euDKA)。患者用药4d后出现胸闷、气喘、发热伴尿频、尿痛,实验室检查示随机血糖 $6.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血酮体 $3.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,动脉血气分析示代谢性酸中毒(酸碱度7.27,实际碳酸氢盐 $6.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),诊断为euDKA,泌尿系感染?立即停用艾托格列净,予补液、小剂量胰岛素静脉泵注、纠正电解质紊乱及抗感染治疗后,症状逐渐缓解,3d后血酮体转阴。采用Naranjo's评估量表对euDKA与可疑药物艾托格列净进行关联性评价,评分为7分,结果为“很可能有关”。该病例提示钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂联用二甲双胍同时合并感染可能显著增加euDKA风险,临床需加强用药评估与监测。

【关键词】 艾托格列净;非高血糖性糖尿病酮症酸中毒;药品不良反应

【中图分类号】 R 977.1+5 **【文献标识码】** A

Ertugliflozin-induced euglycemic diabetic ketoacidosis: a case report

PAN Xuefen¹, DAI Li¹, SHAO Lingxia¹, AI Jianguo²

1. Department of Pharmacy, The 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2. Department of Orthopedics, The 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Corresponding author: AI Jianguo, Email: aijgcool@sohu.com

【Abstract】 A 45-year-old male patient with type 2 diabetes developed euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA) after combined use of ertugliflozin and metformin. Four days after medication, the patient developed chest tightness, shortness of breath, fever, accompanied by urinary frequency and dysuria. Laboratory findings showed random blood glucose of $6.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, ketone bodies of $3.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, and metabolic acidosis on arterial blood gas analysis (pH 7.27, actual bicarbonate $6.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). EuDKA was diagnosed, with suspected urinary tract infection. Ertugliflozin was promptly discontinued. Treatments such as fluid resuscitation, low-dose insulin infusion via pump, electrolyte correction, and anti-infective therapy were administered. Symptoms gradually improved, and ketone bodies turned negative after three days. Using the Naranjo's Assessment Scale, the association between euDKA and the suspected drug ertugliflozin was rated as “probable” (score 7). This case suggested that concomitant use of SGLT2 inhibitors and metformin,

especially with co-existing infection, may significantly increase the risk of euDKA. Enhanced medication evaluation and monitoring were recommended in clinical practice.

【Keywords】Ertugliflozin; Euglycemic diabetic ketoacidosis; Adverse drug reaction

艾托格列净是一种新型降糖药，为钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (sodium-glucose transporter-2, SGLT-2) 抑制剂，通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，促进尿糖排泄以降低血糖，且不依赖于胰岛素分泌作用^[1]。研究^[2-3]显示，SGLT-2 抑制剂有诱发糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 的风险，且其中大多数患者表现为非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)，其特点是患者出现酮症和代谢性酸中毒，但血糖升高不明显。艾托格列净现行版说明书记载的临床试验中，接受艾托格列净治疗的 3 409 例患者有 3 例 (约 0.1%) 发生了 euDKA，但国内相关文献报道甚少。本文报道 1 例艾托格列净导致 euDKA 的病例并进行深入分析，以期引起临床重视，及时发现和处理该类不良反应。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病史概况

患者，男性，45 岁，身体质量指数 (body mass index, BMI) $28.7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，因“口干、多饮 1 年余，加重伴胸闷、气喘 1 天”于 2025 年 1 月 5 日入院。1 年前患者无明显诱因出现口干、多饮，日饮水量约 2 L，易饥、多食，伴体重减轻，未予重视。5 d 前患者无明显诱因出现胸痛、胸闷、气喘，就诊于我院。查随机血糖 $23.62 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，糖化血红蛋白 (glycated haemoglobin, HbA1c) 13.4%；心脏彩超示：左心射血分数 (ejection fraction, EF) 61%，短轴缩短率 (fractional shortening, FS) 35%，左室后壁心包腔外异常回声区；心电图提示：室性心律、T 波改变；胸部 CT 示：左肺尖后段粟粒结节。诊断为 2 型糖尿病，予盐酸二甲双胍缓释片 1 g, po, bid，联合艾托格列净片 (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, 批号: A106025) 5 mg, po, qd 降糖治疗。患者诉前 3 d 规律服药，未见不适。2025 年 1 月 4 日患者无明显诱因出现发热、胸闷、气喘，伴尿频、尿痛，最高体温 $37.6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ，无畏冷、寒战，无咳嗽、咳痰，无腹痛、腹胀，再次来我院就诊。实验室检查：白细胞计数 $20.91 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，中性粒细胞

计数 $16.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (占比 80.7%)，淋巴细胞计数占比 11.0%，C-反应蛋白 $360.74 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，降钙素原 $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；随机血糖 $6.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血酮体 $3.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；动脉血气：酸碱度 7.27，氧分压 95.33 mmHg，二氧化碳分压 15.35 mmHg，钠 $130.49 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，乳酸 $1.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，实际碳酸氢盐 $6.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，剩余碱 $-7.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。诊断为，泌尿系感染？收入内分泌科。入院查体：患者神志清楚，急性面容，自动体位，平车推入病房，全身浅表淋巴结未及肿大及压痛，呼气未闻及烂苹果气味，呼吸正常，节律齐，腹式呼吸，触诊语颤两侧对称，双肺叩诊呈清音，两肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音，心律齐，心音正常，腹部稍膨隆，上腹部轻压痛，无反跳痛。

1.2 治疗经过

入院后患者立即停用艾托格列净片及盐酸二甲双胍缓释片，给予 5% 葡萄糖氯化钠注射液 500 mL+10% 氯化钾注射液 15 mL+胰岛素注射液 12 U 补液补钾，左氧氟沙星注射液 0.5 g, qd 经验性抗感染，小剂量胰岛素持续静脉泵注 ($8 \text{ U} \cdot \text{h}^{-1}$) 降糖等治疗。1 月 6 日患者胸闷、气喘、尿频、尿痛症状较前改善，仍有发热，最高体温 $37.4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ；空腹血糖 $7.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血酮体 $1.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；动脉血气：酸碱度 7.36，二氧化碳分压 29.26 mmHg，钠 $132.38 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，实际碳酸氢盐 $16.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，剩余碱 $-7.38 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；尿常规：尿葡萄糖 +++，尿白细胞 +++，尿亚硝酸盐 +，尿蛋白 +，尿酮体 ++。1 月 7 日患者无胸闷、气喘、尿频、尿痛症状，体温正常；全天血糖波动于 $8.2 \sim 10.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血酮体 $0.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；动脉血气：酸碱度 7.38，二氧化碳分压 30.66 mmHg，钠 $132.67 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，实际碳酸氢盐 $17.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，剩余碱 $-6.86 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；尿葡萄糖和尿酮体均转阴。1 月 8 日患者停用胰岛素，改为盐酸二甲双胍缓释片 1 g, po, bid+利拉鲁肽注射液 0.6 mg, ih, qn 降糖治疗。1 月 12 日患者病情稳定出院。出院诊断：①血糖正常的 DKA；② 2 型糖尿病；③泌尿系感染；④左肺结节。

2 讨论

2.1 euDKA的诊断

本例患者为中年男性，病程进展迅速，以“胸闷、气喘、尿频”为主要临床表现，入院随机血糖 $6.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ （符合正常标准），血酮体则显著升高至 $3.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，动脉血气分析提示代谢性酸中毒。根据《中国糖尿病防治指南（2024版）》^[4]中 euDKA 的诊断标准：血糖 $< 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血 β -羟丁酸 $\geq 3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或尿酮体阳性（++ 以上），伴代谢性酸中毒（酸碱度 < 7.3 和 / 或碳酸氢根 $< 18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），本例患者符合 euDKA 的诊断标准。

2.2 euDKA与可疑药物的关联性评价

本例患者近期曾使用二甲双胍联合艾托格列净降糖治疗，停药后经补液、胰岛素降糖及纠正电解质紊乱后症状好转，此后恢复使用二甲双胍但未再使用艾托格列净，该不良反应未再出现，考虑艾托格列净导致 euDKA 的可能性大。已有国外文献^[5]报道 1 例艾托格列净导致 euDKA 的病例，且 2015 年美国食品药品监督管理局已发出警告，警示其他 SGLT-2 抑制剂导致 euDKA 的风险^[6]。据文献^[7]报道，SGLT-2 抑制剂相关 euDKA 的发病时间从用药后 1 d 至 2 年不等。本例患者服用艾托格列净仅 4 d 即出现 euDKA，符合该类不良反应快速诱发的特点。Esteves 等^[8]研究表明，

SGLT-2 抑制剂与二甲双胍联用可能增加 euDKA 的风险。李克柔等^[9]研究认为，SGLT-2 抑制剂治疗期间合并感染，可显著增加 euDKA 的风险。本例患者使用艾托格列净联合二甲双胍治疗，治疗 4 d 后发生 euDKA 与泌尿系感染，不排除艾托格列净与泌尿系感染相关，上述因素共同导致 euDKA 的发生。采用 Naranjo's 评估量表^[10]对 euDKA 与艾托格列净的关联性进行评价，评分为 7 分，结果为“很可能有关”（表 1）。

2.3 不良反应机制分析

艾托格列净可能通过多种机制导致 euDKA，包括：①抑制胰岛素分泌并促进胰高血糖素分泌，导致脂肪分解加速，游离脂肪酸增加，进而通过增强 β -氧化促进酮体生成^[11-12]；②通过渗透性利尿和利钠作用降低血容量，激活下丘脑-垂体-肾上腺轴，增加儿茶酚胺和皮质醇水平，进一步促进脂肪分解和酮体生成^[13]；③促使代谢由碳水化合物转向脂质，形成“伪禁食”状态，增强脂质氧化和酮体合成^[14]。Daniele 等^[15]研究表明，SGLT-2 抑制剂在促进脂肪酸氧化代谢的同时会抑制葡萄糖的氧化利用，从而引起空腹状态下血酮浓度的上升；④降低肾脏对酮体的清除能力，表现为肾小球滤过率下降及钠依赖性单羧酸转运蛋白介导的酮体重吸收增加，导致血酮蓄积^[16]；⑤通过增加尿糖排泄和抑制肾糖异生，使血糖水平升高不显著^[17]。本例患者使用艾托格列净后可能通过抑制胰岛素分泌、促进脂肪分解及酮体生

表1 艾托格列净致euDKA的Naranjo's评估量表

Table 1. Naranjo's Assessment Scale for euDKA caused by ertugliflozin

相关问题	问题分值			得分	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	已有同类文献报道
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	服药4 d后出现
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后缓解?	+1	0	0	+1	停药3 d后不良反应消失
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	未再使用
5. 是否存在其他原因可引起该不良反应?	+1	+2	0	+2	可排除其他原因
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未测血药浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量降低而缓解?	+1	0	0	0	未知
9. 患者是否曾暴露于同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0	未曾使用过同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	患者的动脉血气分析、血糖水平可证实
总分值				7	

注：总分值 ≥ 9 分，表示该药物与不良反应的关联性为肯定；总分值5~8分为很可能有关；总分值1~4分为可能有关；总分值 ≤ 0 分为可疑。

成,同时合并泌尿系感染诱发应激反应,加剧酮症酸中毒,而尿糖排泄增加及肾糖异生减弱抑制血糖升高,最终导致 euDKA。

2.4 不良反应处理原则

euDKA 的处理原则与 DKA 相似^[4],包括:去除诱因,快速补液以恢复血容量,小剂量胰岛素降低血糖,纠正电解质及酸碱平衡等。但与 DKA 不同的是,euDKA 患者由于血糖 $<11.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,因此起始补液宜首选 5% 葡萄糖氯化钠注射液,以避免发生低血糖^[4]。此外,SGLT-2 抑制剂诱发的 euDKA 患者往往存在明显的碳酸氢盐消耗,表现为顽固性代谢性酸中毒,可能对标准的纠酸治疗反应不佳^[9]。本例患者确诊 euDKA 后立即停用可疑药物,予左氧氟沙星抗感染去除诱因、5% 葡萄糖氯化钠注射液补液扩容、小剂量胰岛素持续静脉泵注降糖、氯化钾补充电解质等治疗 3 d 后不良反应症状消失,提示处理措施有效。

本文报道艾托格列净致 euDKA 的罕见病例,提示 SGLT-2 抑制剂与二甲双胍联用同时合并感染可能增加 euDKA 的风险。SGLT-2 抑制剂相关 euDKA 可在血糖无明显升高的情况下发生,传统依赖高血糖的 DKA 诊断模式可能导致漏诊。因此,建议临床应用 SGLT-2 抑制剂前需充分排查患者是否联用二甲双胍或合并感染、手术、脱水等诱发因素,治疗期间密切观察 euDKA 征象,一旦出现 euDKA 需立即停药并及时规范处理,以避免严重代谢紊乱的发生。

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 Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(Suppl 2): 9–18. DOI: [10.1111/dom.13650](https://doi.org/10.1111/dom.13650).
- 2 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): 1687–1693. DOI: [10.2337/dc15-0843](https://doi.org/10.2337/dc15-0843).
- 3 Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a south Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4): e47–e49. DOI: [10.2337/dc17-1721](https://doi.org/10.2337/dc17-1721).
- 4 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024

- 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16–139. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2025, 17(1): 16–139.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705).
- 5 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).
- 6 U.S. Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections[R/OL]. (2015–12–04) [2023–03–20]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.
- 7 蔡俊, 刘思敏, 李慧馨, 等. 达格列净致正常血糖酮症酸中毒文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(11): 808–812. [Cai J, Liu SM, Li HX, et al. Literature analysis of dapagliflozin-induced euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2020, 17(11): 808–812.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2020.11.13](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2020.11.13).
- 8 Esteves B, Monteiro C, Duarte APC. Analysis of reports sent to the portuguese pharmacovigilance system and published literature regarding the safety of metformin in the elderly[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(15): 2197. DOI: [10.3390/healthcare11152197](https://doi.org/10.3390/healthcare11152197).
- 9 李克柔, 安赤颖, 刘晓民. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂与酮症酸中毒: 关注降糖药的利与弊[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(4): 230–233. [Li KR, An CY, Liu XM. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and ketoacidosis: pros and cons on hypoglycemic drugs[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2019, 11(4): 230–233.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.002).
- 10 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](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 11 Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(2): 135–138. DOI: [10.1111/jdi.12401](https://doi.org/10.1111/jdi.12401).
- 12 Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(5). DOI: [10.1002/dmrr.2886](https://doi.org/10.1002/dmrr.2886).
- 13 Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108–2117. DOI: [10.1007/s00125-018-4670-7](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7).
- 14 Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1190–1195. DOI: [10.2337/db15-1356](https://doi.org/10.2337/db15-1356).

- 15 Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2036–2041. DOI: [10.2337/dc15-2688](https://doi.org/10.2337/dc15-2688).
- 16 DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(1): 11–26. DOI: [10.1038/nrneph.2016.170](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170).
- 17 Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic akita mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(2): F194–F204. DOI: [10.1152/ajprenal.00520.2013](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013).

收稿日期: 2025 年 04 月 16 日 修回日期: 2025 年 08 月 29 日

本文编辑: 周璐敏 杨 燕