

非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 1 例

郑彭峰¹ 周迪夷^{2▲}

1.浙江中医药大学第二临床医学院，浙江杭州 310053；2.浙江省中西医结合医院内分泌与代谢病科，浙江杭州 310003

[摘要]：非高血糖性酮症酸中毒^[1]（euglycemic diabetic ketoacidosis, EDKA）是糖尿病最严重和危及生命的急性并发症之一，临床上相对少见。2型糖尿病患者随着病情的进展需要多药联用，我院收治1名因司美格鲁肽注射液联合脯氨酸恒格列净片致EDKA的患者。现分享诊疗经过如下，以期提高临床工作者对该疾病的敏感性，早期精确诊断和针对性治疗有利于改善患者预后。

[关键词]：司美格鲁肽注射液；脯氨酸恒格列净片；非高血糖性糖尿病酮症酸中毒；病例报道

中图分类号：R587.1

近年来，非高血糖性酮症酸中毒的发生率有所增加，本文报道1例司美格鲁肽注射液联合脯氨酸恒格列净片致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒，并国内外文献复习，以期提高各位同道对该疾病的认识。

1 临床资料

患者，金某某，男，61岁。2024年6月6日因“发现血糖升高2年，恶心呕吐2天”由门诊入院。患者2年前发现血糖升高，诊断为“2型糖尿病”。2024年5月8日患者至我院就诊，查：空腹血糖8.69mmol/L，糖化血红蛋白A1c 7.5%，门诊调整方案为“脯氨酸恒格列净片（批准文号：国药准字H20210053，生产单位：江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：10mg）10mg口服 每日一次联合盐酸二甲双胍片（批准文号：国药准字H20023370，生产单位：默克制药（江苏）有限公司，规格：0.5g）0.5g口服 每日两次”控制血糖。2024年6月2日患者因血糖控制差加用司美格鲁肽注射液（批准文号：国药准字SJ20210014，生产单位：丹麦诺和诺德公司，规格：1.34mg/ml，1.5ml预填充注射笔）0.25mg皮下注射 每周一次”。2024年6月4日患者出现恶心，食欲减退，进食量少，未予特殊处理。

1基金项目：无
第一作者：郑彭峰，男，1999，浙江衢州，浙江中医药大学第二临床医学院，2022级中医内科学临床硕士研究生，内分泌与代谢病方向，310051，email: 1317002751@qq.com，tel: 15990093924。

通讯作者：周迪夷，女，1985，浙江杭州，博士，硕士生导师，毕业于北京中医药大学，浙江省中西医结合医院内分泌科副主任，310003，email: zdiyi@126.com，tel: 13867458282。

月5日患者出现呕吐，呕吐物为胃内容物，进食后症状加重，不敢进食进水。2024年6月6日患者恶心呕吐，呕吐4次，呕吐物为黄绿色液体，伴反酸、胃部不适，无头晕头痛，无胸闷气短，无畏寒寒战，无四肢麻木，来我院门诊就诊，门诊拟“2型糖尿病”收治入院。起病以来，患者精神萎靡、乏力，睡眠、食欲欠佳，二便可，近期体重未见明显增减。患者既往有“颈动脉斑块”2年，目前“阿托伐他汀钙片（批准文号:国药准字J20120050，生产单位:辉瑞制药有限公司，规格:10mg）10mg口服 每晚一次”调脂稳定斑块。否认其他食物药物过敏史，余既往史、个人史、家族史等未见异常。

查体：体温 36.8°C，脉搏 82 次/min，呼吸 19 次/min，血压 135/79mmHg，BMI22.27kg/m²。心肺无殊，腹部平软，无压痛及反跳痛。辅助检查：入院前：糖化血红蛋白 A1c 7.50%;生化：葡萄糖 8.69mmol/L。入院诊断：2型糖尿病 酮症酸中毒？入院后：心梗3项、急诊血常规+CRP、肿瘤5项、甲状腺功能、胰岛素自身抗体、急诊电解质6项、（肝、胆、胰、脾、肾、前列腺）B超、心脏彩超、周围神经检测检查、胸部CT平扫未见明显异常。急诊大生化：葡萄糖 8.30mmol/L，尿素氮 10.02mmol/L，总胆红素 21.80μmol/L，乳酸（静脉血）2.8mmol/L；血气分析：血液酸碱度 7.243，二氧化碳分压 36.3mmHg，氧分 107.0mmHg，碳酸氢根浓度 15.1mmol/L，乳酸 2.20mmol/L；急诊尿常规：葡萄糖 2+，蛋白质 2+，酮体 3+；β-羟丁酸：7.61mmol/L。

治疗经过：入院时停用口服降糖药物，暂停使用司美格鲁肽注射液。2024年6月6日，医嘱共予5%葡萄糖氯化钠溶液2500ml、10%氯化钾50ml联合胰岛素注射液（（批准文号:国药准字H32020614，生产单位:江苏万邦生化医药集团有限公司，规格:400IU）42IU静滴，余予抑酸护胃等对症治疗。2024年6月7日辅助检查回报：β-羟丁酸1.59mmol/L；血气分析：血液酸碱度7.333，二氧化碳分压36.3mmHg，氧分压107.0mmHg，碳酸氢根浓度15.1mmol/L，乳酸2.20mmol/L。患者可进食少量易吸收软食，仍感恶心，无呕吐，反酸暖气好转，医嘱共予10%葡萄糖溶液1500ml、10%氯化钾30ml联合胰岛素注射液40IU静滴。2024年6月8日辅助检查回报：尿常规：酮体1+；生化：血糖6.1mmol/L。患者稍感恶心，仍有暖气，频率较前减少，医嘱予10%葡萄糖溶液500ml、10%氯化钾10ml联合胰岛素注射液16IU静滴，加用盐酸二甲双胍片0.5g口服 每日两次控制血糖。2024年6月9日患者诉无明显胃肠道反应，医嘱予10%葡萄糖溶液500ml、10%氯化钾10ml联合胰岛素注射液8IU静滴。2024年6月10日辅助检查回报：尿常规：

酮体+-，遂停止补液。2024年6月12日至26日医嘱予司美格鲁肽注射液0.125mg皮下注射每周一次。注射后患者胃肠道反应逐渐缓解至消失。2024年6月26日复查β-羟丁酸：0.14mmol/L，考虑病情好转，予以出院。出院后予司美格鲁肽注射液0.25mg皮下注射每周一次（7月3日至8月7日），期间无明显胃肠道反应，于2024年8月14日调整剂量为0.5mg皮下注射每周一次，末次注射时间为2025年1月22日。2024年9月18日加用脯氨酸恒格列净片10mg口服每天一次。出院后相关辅助检查：2024年7月25日糖化血红蛋白A1c 6.4%，尿酮体：阴性。患者出院后血糖明显好转，无明显胃肠道反应，未发生酮症酸中毒。

2 讨论：

EDKA的临床表现与糖尿病酮症酸中毒（Diabetic Ketoacidosis DKA）相似，临床常表现为非特异性，往往导致误诊。其诊断标准^[2]：1、血糖正常性酮症：血糖正常（ <11.1 mmol/L），伴β-羟丁酸 ≥ 3.0 mmol/L或尿酮阳性（++以上）；2、代谢性酸中毒：血pH值降低（pH值 <7.3 ）和（或）碳酸氢根 <18 mmol/L。与典型糖尿病酮症酸中毒（DKA）相比，EDKA的血糖水平缺乏预警价值，临床常表现为非特异性症状（如乏力、恶心、腹痛），导致误诊率高达30%-40%^[3]。实验室检查需重点关注酮体指标与血气分析，尤其对于使用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）或胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）类药物患者，即使血糖正常仍需警惕EDKA可能。

EDKA的触发因素^[4, 5]SGLT2i的使用、禁食、生酮饮食、妊娠、手术、新型冠状病毒感染、减重、酗酒、慢性肝病等。随着SGLT2i在2型糖尿病的治疗实践中广泛应用，EDKA的发生率逐渐增加^[6]。一项多中心临床研究显示^[7]，发生EDKA最多见的是卡格列净，其次是恩格列净和达格列净，而脯氨酸恒格列净片未有相关的临床报道^[8]。SGLT2i导致糖尿病性酮症的机制^[9-11]：抑制胰岛素分泌并促进胰高血糖素分泌，促使脂肪酸转化为酮体，减弱肾脏对酮体的清除率，减少血容量，进而导致酮症酸中毒发生。司美格鲁肽注射液是一种GLP-1RA，作用于下丘脑摄食中枢，延缓胃排空，导致饱腹感提前出现。胃肠道反应^[12]是其常见不良反应，约30%-50%患者出现恶心、呕吐等不良反应，严重时可导致自主摄食中断。当联用SGLT2i时，碳水化合物摄入不足与脂肪分解亢进形成恶性循环。本例患者使用司美格鲁肽注射液后因胃肠道副反应处于禁食状态，加之口服脯氨酸恒格列净片，两药的协同作用是导致此次EDKA的主要原因。

EDKA 的治疗^[6]上首先是祛除病因（如本例患者停用 SGLT2i 及 GLP-1RA）；同时予葡萄糖注射液联合小剂量胰岛素加快酮体的清除。当 β -羟丁酸 <0.6 mmol/L，血 pH ≥ 7.3 或碳酸氢根 ≥ 18 mmol/L 时提示 EDKA 得到纠正，随着酸中毒的改善， β -羟丁酸转化为乙酰乙酸，应避免尿酮测定作为好转的依据^[13]。

3 小结:

EDKA 因其无特异性而常易忽视^[6]，临床医生需了解 EDKA 病理机制，以便及时识别和治疗该特殊类型 DKA。当司美格鲁肽注射液联用脯氨酸恒格列净片后出现胃肠道反应时，应停用药物，及时就诊，避免 EDKA 的发生。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

4 参考文献:

- [1] BARSKI L, ESHKOLI T, BRANDSTAETTER E, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2019,63:9-14.
- [2] UMPIERREZ G E, DAVIS G M, ELSAYED N A, et al. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report[J]. *Diabetes care*, 2024,47(8):1257.
- [3] TAYLOR S I, BLAU J E, ROTHER K I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis[J]. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2015,100(8):2849-2852.
- [4] 石文婧, 吴兆芳, 于艳丽, 等. 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒病因学的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024,32(4):317-320.
- [5] 于晓濛, 王宁. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂导致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2025,41(01):196-199.
- [6] 程书平, 李明, 柳远飞, 等. 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2022,42(8):697-700.
- [7] ATA F, YOUSAF Z, KAHAN A A, et al. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):10293.
- [8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组. 恒格列净临床应用专家指导意见[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023,15(7):611-615.
- [9] ABDELGANI S, KHATTAB A, ADAMS J, et al. Distinct Mechanisms Responsible for the Increase in Glucose Production and Ketone Formation Caused by Empagliflozin in T2DM Patients[J]. *Diabetes Care*, 2023,46(5):978-984.
- [10] FERRANNINI E, MUSCELLI E, FRASCERRA S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Invest*, 2014,124(2):499-508.
- [11] MATTHEWS J R, HERAT L Y, MAGNO A L, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoexcitation in White Adipose Tissue: A Novel Mechanism for Beiging[J]. *Biomedicines*, 2020,8(11):514.
- [12] BLÜHER M, ROSENSTOCK J, HOEFLER J, et al. Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial[J]. *Diabetologia*, 2024,67(3):470-482.
- [13] DHATARIYA K K, JOINT B D S F, THE J B D S. The management of diabetic ketoacidosis in adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care[J]. *Diabetic medicine*, 2022,39(6):e14788.