

苯乙双胍联合格列本脲引起严重乳酸酸中毒一例

朱颖辉 李国刚

100043 北京市,首都医科大学石景山教学医院,北京市石景山医院肾内科

DOI:10.3760/ema.j.issn.1008-6706.2016.08.039

One case of severe lactic acidosis induced by phenformin and glyburide Zhu Yinghui, Li Guogang.

Department of Nephrology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

男,63岁,主因“心悸、出汗19h,腹痛6h”于2015年1月12日7:00入院。患者入院前19h在午饭(1两米饭、3块鱼、一些菜、未饮酒)后突然出现心悸、出汗,并逐渐出现全身乏力、腹部不适,6h前出现腹痛,为全腹剧烈绞痛,无呕吐、腹泻、发热,急呼120,测指血糖2.8mmol/L,予葡萄糖治疗送至北京市石景山医院急诊,于2015年1月12日1:30化验血常规:WBC:24.83×10⁹/L,N:0.891%;血生化:K⁺5.84mmol/L,SCr109.8μmol/L,淀粉酶(AMY)245.2U/L,予头孢米诺抗炎、泵入生长抑素及解痉止痛治疗,患者随后出现深大呼吸,2015年1月12日5:30查血气分析:pH<6.8,PaCO₂14mmol/L,PaO₂156mmol/L,乳酸>15mmol/L,阴离子间隙(AG)39.5mmol/L,K⁺8.2mmol/L,予碳酸氢钠纠酸治疗后以高钾血症收入我科。既往:2型糖尿病25年,长期口服盐酸苯乙双胍片(75~100mg/d)和格列本脲片(7.5mg/d)治疗;高血压10余年,血压最高160/100mmHg;否认胆石症、胰腺炎病史;有长期吸烟史和少量饮酒史;有高血压和糖尿病家族史。入院查体:T:36.0℃,BP:104/54mmHg,神清,言语含糊,对答基本切题,深大呼吸,双肺未闻及干湿性啰音,心率76次/min,律齐,心音低,腹软,无肌紧张,无压痛、反跳痛,肠鸣音弱,双下肢无水肿。四肢肌力正常,双侧病理征阴性。辅助检查:心电图:窦性心律,T波高尖;心肌酶正常;尿常规:蛋白25mg/dL,酮体50mg/dL,红细胞50/μL,尿糖100mg/dL;糖化血红蛋白6.1%;胸片:双肺未见实质性病变;B超:胃内大量内容物,双肾大小形态未见异常;腹部X线片:胃及肠道内容物多,未见肠梗阻征象;腹部CT:肝脏、胆囊、胰腺未见明显异常,胃及十二指肠肠内见大量液体影。诊断:乳酸酸中毒、高钾血症、低血糖症、2型糖尿病、高血压2级。入院后予禁食水、大量补液、碳酸氢钠纠酸、糖+胰岛素降钾、哌拉西林抗炎、生长抑素抑制胰酶分泌等治疗。入院后5h出现血压低70/40mmHg,予多巴胺和间羟胺升压,并积极补液、扩容治疗,急查血气分析:pH6.85,乳酸15mmol/L,AG43.6mmol/L;血常规:WBC:35.0×10⁹/L,N:89.3%;血生化:K⁺8.32mmol/L,SCr178.1μmol/L,AMY480U/L,存在急性肾损伤、高钾血症,立即行右股静脉临时置管开始连续性血液净化(CBP)治疗,血流速160mL/min,置换液流速2000mL/h,超滤率0mL/h,

同时泵入碳酸氢钠40~20mL/h纠酸。CBP治疗25h复查血气分析pH7.43,PaCO₂45mmol/L,PaO₂75mmol/L,乳酸4.8mmol/L,K⁺3.72mmol/L,酸中毒纠正、血钾正常,停止CBP治疗。第2天化验血AMY升至3921U/L,ALT77.8U/L,AST142.3U/L,考虑急性胰腺损伤、急性肝损伤,予奥美拉唑抑酸、联合奥硝唑抗炎、谷胱甘肽保肝等治疗。第3天血压正常,逐渐减少并停用多巴胺和间羟胺。第5天血乳酸降至1.1mmol/L,复查胰腺CT:未见明确胰腺炎症征象。第8天转氨酶降至正常。规律进食后予诺和灵R降糖治疗,病情稳定第19天出院,出院时血AMY120U/L,SCr89.1μmol/L。出院后至今定期在我院门诊随访,血AMY111~120U/L,血钾、SCr、转氨酶、尿常规正常。

讨论 该患者入院时血乳酸水平显著增高>15mmol/L,动脉血pH值显著下降<6.8,AG明显增高39.5mmol/L,是较严重且较典型的乳酸酸中毒,起病急,进展快,很快出现低血压休克,病情凶险,行CBP治疗后很快纠正电解质酸碱平衡紊乱,病情明显好转。该患者有2型糖尿病长期口服苯乙双胍和格列本脲治疗,且服药不规律、经常增加苯乙双胍用量至100mg/d,存在超量服用苯乙双胍的情况。苯乙双胍可通过抑制线粒体内乳酸向葡萄糖转化,引起乳酸堆积导致乳酸酸中毒,文献报道较多,由于其引起的乳酸酸中毒是严重而致命的,在世界上大多数国家已禁止使用,但在我国部分农村地区及偏远地区仍在广泛使用。考虑该患者乳酸酸中毒的发生与苯乙双胍有直接关联。近来有对苯乙双胍致乳酸酸中毒的文献进行汇总分析发现年龄60岁以上、每天用量超过75mg、合并用药所占的比例较高^[1],该患者具有上述特点。该患者糖化血红蛋白<7.0%,血糖控制较严格,此次发病前有心悸、出汗,存在低血糖反应,低血糖持续时间较长,导致葡萄糖无氧酵解增加,诱发了乳酸酸中毒的发生,低血糖可能是药物格列本脲和/或苯乙双胍引起。故该病例考虑为苯乙双胍联合格列本脲共同导致了患者严重乳酸酸中毒的发生。

乳酸酸中毒临床表现多异,常以消化道症状就诊^[2]。该患者主要表现为剧烈腹痛、过度通气,入院时B超示胃及十二指肠内大量内容物,可能为乳酸酸中毒引起胃肠道痉挛或排空障碍,予止痛对症治疗后腹痛很快缓解,且无腹部阳性

体征,两次 CT 未见明确胰腺炎征象,血淀粉酶升高考虑与胃肠道排空障碍引起胰液排出受阻造成胰腺自身消化导致急性胰腺损伤,是继发于乳酸酸中毒引起。乳酸酸中毒引起胰腺损伤的病例较罕见,文献报道较少。

乳酸酸中毒是糖尿病患者一种少见的急性并发症,易发展为休克甚至多脏器功能衰竭,预后极差,病死率高达 50% 以上^[3],且病死率随乳酸水平的升高而增高,血乳酸 > 13 mmol/L,病死率高达 98%^[4]。患者因体内乳酸堆积引起心肌收缩力下降,同时外周小动脉对儿茶酚胺反应性降低或消失导致血压下降出现休克。循环衰竭是乳酸酸中毒最危险的征象,是主要致死原因,占全部死因的 64.7%^[5]。诊断要点:血乳酸 ≥ 5 mmol/L; pH ≤ 7.35 ; AG > 18 mmol/L。一旦诊断明确,及早进行 CBP 治疗,CBP 可清除乳酸和双胍类药物,纠正电解质紊乱,还可避免因碳酸氢钠速度不易控制而导致酸中毒矫枉过正或者不足。近来研究乳酸酸中毒患者早期行 CBP 治疗组病死率为 23.8%,明显低于对照组^[6]。

该患者为苯乙双胍联合格列本脲引起的严重乳酸酸中毒,伴电解质紊乱、急性肾脏、胰腺、肝脏等多器官功能障碍,发病诱因与长时间低血糖后血容量不足有关,尽快去除诱因(纠正低血糖、大量补液纠正低血容量),尽早行 CBP 治疗,可迅速纠正乳酸酸中毒和电解质紊乱,稳定机体内环境,能有效控制病情的发展,使患者脱离危险。临床医师应提高对本病的了解和认识,做到早期诊断和早期治疗,避免多脏衰和死亡的发生。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 张新建,郭美华,杨丽杰,等. 174 例苯乙双胍致乳酸性酸中毒文献分析[J]. 中国药物警戒,2013,10(2):103-106.
Zhang XJ, Guo MH, Yang LJ, et al. Literature analysis of 174 ca-

ses of lactic acidosis caused by phenformin[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2013, 10(2):103-106.

- [2] 郑绍鹏,张牧城,汪正光,等. 双胍类药物相关乳酸酸中毒 3 例诊治体会[J]. 实用医学杂志,2010,26(23):4399-4401. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.061.
Zheng SP, Zhang MC, Wang ZG, et al. Experience in diagnosis and treatment of 3 cases of lactic acidosis related with biguanide drugs[J]. The Journal of Practical Medicine, 2010, 26(23):4399-4401. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.061.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社,2001:978.
Chen HZ. Practice of Internal Medicine[M]. 11th ed. Beijing: People's Medical Publishing House(PMPH),2001:978.
- [4] 黎磊石,季大玺. 连续性血液净化[M]. 南京:东南大学出版社,2004:213.
Li LS, Ji DX. Continuous Blood Purification[M]. Nanjing: Southeast University Press,2004:213.
- [5] 徐昌盛,刘文革,黄英姿. 双胍类药物引起乳酸酸中毒 52 例分析[J]. 中国糖尿病杂志,2010,18(5):362-363. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2010.05.014.
Xu CS, Liu WG, Huang YZ. Analysis of 52 cases with lactic acidosis induced by biguanide drugs[J]. Chin J Diabetes, 2010, 18(5):362-363. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2010.05.014.
- [6] 张淇钊,方喜斌,蔡志雄,等. 早期连续性血液净化治疗乳酸酸中毒的应用[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(1):45-47. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.012.
Zhang QC, Fang XB, Cai ZX, et al. Treatment of lactic acidosis with early continuous blood purification[J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25(1):45-47. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.012.

(收稿日期:2016-01-15)

(本文编辑:张超)