

恩格列净致正常血糖性糖尿病酮症酸中毒的文献分析^Δ

雷珍珍^{1*}, 芮薇², 石艳玲³, 朱笏悦¹, 刚瑛¹, 孙晓迪¹, 战皓¹, 王钧楠¹, 牛玉坤¹, 张文想^{1#} (1. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院护理部, 北京 100700; 3. 内丘县中医院药学部, 河北邢台 054200)

中图分类号 R977.1+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)14-1874-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.13



摘要 **目的** 探讨恩格列净致正常血糖性糖尿病酮症酸中毒(euDKA)的临床特征,为安全用药提供参考。**方法** 检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据,收集并分析恩格列净致euDKA的病例报告。采用Naranjo's量表评价二者的关联性。**结果** 共纳入29例患者,包括男性16例、女性13例,中位年龄58岁;所有患者均为2型糖尿病患者,22例患者至少合并1种基础疾病;euDKA的中位发生时间为用药后60 d,7例发生于用药后2周内;围手术期、禁食、低碳水或生酮饮食为主要诱因。临床表现以恶心呕吐、乏力、呼吸急促、心动过速为主。恩格列净与euDKA的关联性评价均为“很可能”。不良反应严重程度包括3级(重度)13例,4级(危及生命)16例。所有患者停用恩格列净并经治疗后好转。**结论** euDKA是恩格列净的严重不良反应,多发生于用药早期;围手术期、禁食及生酮饮食易诱发euDKA;老年人、合并多种基础疾病患者为高危人群。临床用药前应评估风险,用药早期加强血酮及酸碱平衡监测,择术前停药并避免长时间禁食;确诊后需立即停药并给予胰岛素、补液等治疗,以改善预后。

关键词 恩格列净;钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;正常血糖性糖尿病酮症酸中毒;不良反应;病例分析

Literature analysis of euglycemic diabetic ketoacidosis induced by empagliflozin

LEI Zhenzhen¹, RUI Wei², SHI Yanling³, ZHU Jiayue¹, GANG Ying¹, SUN Xiaodi¹, ZHAN Hao¹, WANG Junnan¹, NIU Yukun¹, ZHANG Wenxiang¹ (1. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Dept. of Nursing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Dept. of Pharmacy, Neiqiu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Xingtai 054200, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical characteristics of euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA) induced by empagliflozin, and provide references for safe medication. **METHODS** Case reports of euDKA induced by empagliflozin were retrieved and analyzed from PubMed, Web of Science, CNKI, and Wanfang Data. The Naranjo's scale was adopted to assess the causal relationship between empagliflozin and euDKA. **RESULTS** A total of 29 patients were enrolled, including 16 males and 13 females, with a median age of 58 years. All patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus; 22 patients had at least one comorbidity. The median time to euDKA onset was 60 days after administration, and 7 cases occurred within 2 weeks of treatment. Perioperative periods, fasting, and low-carbohydrate or ketogenic diets were the main predisposing factors. Common presentations included nausea, vomiting, fatigue, tachypnea, and tachycardia. The causal relationship between empagliflozin and euDKA was assessed as “probable” in all cases. According to adverse reaction severity grading, 13 cases were grade 3 (severe) and 16 cases were grade 4 (life-threatening). All patients discontinued empagliflozin and recovered after corresponding treatment. **CONCLUSIONS** euDKA is a serious adverse reaction to empagliflozin, which mostly occurs early in treatment. Perioperative periods, fasting, and ketogenic diets are prone to induce euDKA. Elderly patients and those with comorbidities are at higher risk. Risk assessment should be conducted before clinical administration; blood ketones and acid-base monitoring should be strengthened in the early medication period; withhold the drug before elective surgery, avoid prolonged fasting; upon diagnosis, discontinue empagliflozin and initiate intravenous insulin, provide fluid resuscitation promptly, and use other treatments to improve patient prognosis.

KEYWORDS empagliflozin; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; euglycemic diabetic ketoacidosis; adverse reaction; case analysis

Δ基金项目 北京市第三批中药骨干后备人才培养项目(No. 京中医药科学[2022]59号)

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 1667165012@qq.com

通信作者 主管药师。研究方向:安全用药。E-mail: 397163207@qq.com

恩格列净为高选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂,可通过抑制肾近端小管葡萄糖重吸收,促进尿糖排泄而降低血糖^[1]。同时,恩格列净已被证实具有心血管及肾脏保护作用,并被美国糖尿病学会推荐为合并心肾功能受损的

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的首选药之一^[2]。随着其在临床的广泛应用,其相关药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的报道日趋增多。2015年美国FDA警示,SGLT2抑制剂可能增加糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA),尤其是正常血糖性糖尿病酮症酸中毒(euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)的发生风险。euDKA作为SGLT2抑制剂严重的ADR之一,因缺乏典型高血糖表现易导致漏诊、延误治疗,严重者甚至危及生命^[3]。然而,目前相关证据多局限于个案报道,关于恩格列净引发euDKA的特点、发生规律及转归尚缺乏系统性总结。基于此,本研究通过文献分析恩格列净致euDKA的临床特征及规律,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据。中文检索词为“恩格列净”“钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂”“正常血糖性糖尿病酮症酸中毒”“正常性血糖糖尿病酮症酸中毒”“血糖正常性糖尿病酮症酸中毒”“不良反应”“病例报道”;英文检索词为“empagliflozin”“SGLT2 inhibitors”“euglycemic diabetic ketoacidosis”“adverse reaction”“case report”。检索时限为建库至2026年1月。采用主题词与自由词相结合的方式检索。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准为:(1)国内外公开发表的临床病例报道;(2)明确为使用恩格列净后发生euDKA的报道;(3)临床资料相对完整。排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)综述。

1.3 信息提取

采用独立双人筛选机制,使用EndNote软件进行文献筛选与交叉验证。提取信息包括性别、年龄、原患疾病、用药剂量、合并用药、euDKA发生时间、临床表现、实验室检查结果、干预措施、转归、ADR严重程度分级等。

1.4 关联性评价

采用Naranjo’s评估量表评价恩格列净与euDKA的关联性:总分≥9分为肯定,5~8分为很可能,1~4分为可能,0分为可疑^[4]。

1.5 ADR严重程度分级

采用《常见不良事件评价标准》(CTCAE 5.0)对ADR严重程度进行分级,共分为5级:1级(轻度)、2级(中度)、3级(重度)、4级(危及生命)、5级(死亡)^[5]。

1.6 数据处理

采用Excel对数据进行描述性统计,经双重校验后,计数资料以例或率表示,计量资料以中位数表示。

2 结果

2.1 纳入患者的基本信息

共纳入29篇文献^[6-34],共计29例患者,其中男性16例(55.17%),女性13例(44.83%);年龄为34~88岁,中位年龄为58岁。结果见表1。

表1 纳入患者的基本信息

序号	性别	年龄/岁	恩格列净剂量/mg	原患疾病	合并用药	ADR发生时间(诱因)	临床表现	实验室检查结果	干预措施	疗程	转归	药物再暴露	关联性评价	ADR分级
1 ^[6]	女	88	10	T2DM、心力衰竭、肾功能不全、股骨骨折术后、脓毒症	比索洛尔、瑞舒伐他汀、二甲双胍、西格列汀	未提及(术后4 d)	呼吸急促、嗜睡、深大呼吸、血氧饱和度轻度降低	pH 7.06, HCO ₃ ⁻ 5.5 mmol/L, 阴离子间隙 16.5 mmol/L, 酮体阳性, 血糖 9.56 mmol/L	停药, 转入ICU, 给予胰岛素+葡萄糖+补液+碳酸氢钠	未提及	好转	无	很可能	4级
2 ^[7]	男	44	10	T2DM(BMI 29 kg/m ²)	二甲双胍、硝苯地平	用药后7 d(低碳水饮食)	口干、多饮、多尿	HCO ₃ ⁻ 12.8 mmol/L, 血糖 4.6 mmol/L, 尿酮3+, 血糖 7.5~8.5 mmol/L	停药, 给予胰岛素+补液	4 d	好转	无	很可能	3级
3 ^[8]	男	39	10	T2DM, 急性非ST段抬高型心肌梗死、高血压、高脂血症	阿司匹林、替格瑞洛、酒石酸美托洛尔、洋托拉唑、二甲双胍	用药后4 d	恶心呕吐、胸闷、憋喘、深大呼吸	pH 6.93, HCO ₃ ⁻ 2.7 mmol/L, 尿酮3+, 血糖 6.50 mmol/L	停药, 给予10%葡萄糖+胰岛素+补钾+碳酸氢钠	2 d	好转	无	很可能	4级
4 ^[9]	男	79	10	T2DM、高血压、血脂异常、冠状动脉疾病	胰岛素	未提及(术后5 d)	乏力、恶心、呼吸急促、心动过速、黏膜干燥	pH 7.1, HCO ₃ ⁻ 9 mmol/L, 阴离子间隙 26.4 mmol/L, β-羟丁酸 5.5 mmol/L, 尿酮强阳性, 血糖 8.67 mmol/L	停药, 转入ICU, 给予5%葡萄糖+胰岛素+补液+补钾	1 d	好转	无	很可能	4级
5 ^[10]	女	42	未提及	T2DM、脓毒症	无	用药后60 d	恶心呕吐、发热、食欲不振、心动过速、呼吸急促	pH 7.31, HCO ₃ ⁻ 10.6 mmol/L, 阴离子间隙 22 mmol/L, β-羟丁酸 5.84 mmol/L, 尿酮 80 mg/dL, 血糖 12.33 mmol/L	停药, 转入ICU, 给予补液+胰岛素冲击+碳酸氢钠+补钾	未提及	好转	无	很可能	3级
6 ^[11]	男	65	未提及	T2DM、缺铁性贫血、无高脂血症	无	用药后1年	恶心呕吐、乏力、嗜睡、寒战、腹泻、发热、心动过速、呼吸急促	pH 7.04, HCO ₃ ⁻ 6 mmol/L, 阴离子间隙 22 mmol/L, 血糖 12.33 mmol/L, 尿酮+, 尿酮+	停药, 转入ICU, 给予胰岛素+补液	未提及	好转	无	很可能	4级
7 ^[12]	男	83	未提及	T2DM、脑出血、焦虑症、高脂血症、高血压	司美格鲁肽、阿托伐他汀钙	未提及(脑出血后)	头痛、食欲减退、意识障碍	HCO ₃ ⁻ 20 mmol/L, 阴离子间隙 17 mmol/L, β-羟丁酸 3.65 mmol/L, 尿酮>80 mg/dL, 血糖 6.67 mmol/L	停药, 转入ICU, 给予葡萄糖+补钾+胰岛素	1 d	好转	无	很可能	3级
8 ^[13]	女	67	25	T2DM、高血压、血脂异常、心房颤动	阿替洛尔、阿哌沙班	用药后14 d	恶心呕吐、胸闷气短、心动过速	尿酮阳性, 阴离子间隙 24 mmol/L, 血糖 10.44 mmol/L	停药, 给予胰岛素+补液+止吐	未提及	好转	无	很可能	3级
9 ^[14]	女	43	10	T2DM, 高血压3级、急性下壁心肌梗死	二甲双胍、阿卡波糖、坎地沙坦酯、美托洛尔、阿司匹林、替格瑞洛、阿托伐他汀钙	用药后10 d(术后1 d, 停用胰岛素)	口干、恶心、乏力、食欲不振、心动过速、呼吸急促	pH 7.31, 血糖 3.0 mmol/L, 尿酮3+, 血糖 5.5 mmol/L	停药, 给予补液+补钾+胰岛素	2 d	好转	有	很可能	3级

BMI: 体重指数; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; ICU: 重症监护病房。

续表 1

序号	性别	年龄/岁	恩格列净剂量/mg	原患疾病	合并用药	ADR 发生时间(诱因)	临床表现	实验室检查结果	干预措施	疗程	转归	药物再暴露	关联性评价	ADR 分级
10 ^[15]	男	45	25	T2DM、高血压、血脂异常、哮喘(BMI 36 kg/m ²)	格列美脲、二甲双胍、替米沙坦、氨氯地平、阿托伐他汀钙、沙丁胺醇	未提及(生酮饮食 3 d)	腹痛、乏力、恶心呕吐、心动过速	HCO ₃ ⁻ 6 mmol/L, 阴离子间隙 29 mmol/L, 尿酮 3+, β -羟丁酸 4.21 mmol/L, 血糖 7.5 mmol/L	停药 2 d 后出现 ADR, 给予葡萄糖+胰岛素	4 d	好转	无	很可能	4 级
11 ^[16]	男	60+	10	T2DM、骨折(BMI 37.3 kg/m ²)	二甲双胍、格列美脲、舍曲林	未提及(围手术期、禁食)	嗜睡、血氧饱和度轻度降低	pH 6.9, HCO ₃ ⁻ 9.26 mmol/L, 严重高阴离子间隙代谢性酸中毒, 血酮 4.9 mmol/L, 血糖 4~11 mmol/L	停药, 给予胰岛素+10%葡萄糖+补钾+补液	未提及	好转	无	很可能	4 级
12 ^[17]	男	57	未提及	T2DM	二甲双胍	用药后 2 年	乏力、恶心呕吐、进食差、心动过速、呼吸急促、黏膜干燥	pH 7.21, HCO ₃ ⁻ 9.2 mmol/L, 阴离子间隙 19 mmol/L, 尿酮>80 mg/dL, 血糖 10.39 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予胰岛素+5%葡萄糖+乳酸林格氏液	未提及	好转	无	很可能	3 级
13 ^[18]	男	58	未提及	T2DM	精蛋白生物合成人胰岛素、利拉鲁肽、二甲双胍	未提及(胰岛素减量 2 d)	乏力、恶心欲呕	尿酮 3+, 血糖 8.67 mmol/L	停药, 急诊给予补液+胰岛素	未提及	好转	有	很可能	3 级
14 ^[19]	女	65	10	T2DM、胰腺癌可能	二甲双胍、阿卡波糖	用药后 7 d	口干多饮、恶心呕吐、乏力、黏膜干燥	pH 7.035, HCO ₃ ⁻ 7.2 mmol/L, β -羟丁酸 9.50 mmol/L, 血糖 9.2 mmol/L	停药, 给予胰岛素+补液+碳酸氢钠	1 d	好转	无	很可能	4 级
15 ^[20]	女	45	未提及	T2DM	格列美脲、维格列汀或二甲双胍	用药后 5 d	乏力、嗜睡、脱水、心动过速、呼吸急促、血氧饱和度降低	pH 7.03, HCO ₃ ⁻ 5.9 mmol/L, 阴离子间隙 36 mmol/L, 血酮>10 mmol/L, 尿酮 6+, 血糖 7.89 mmol/L	停药, 给予补液+胰岛素+补钾	4 d	好转	无	很可能	4 级
16 ^[21]	男	37	25	T2DM	利拉鲁肽	未提及	呼吸急促、心动过速、嗜睡加重、呕吐	pH 6.87, HCO ₃ ⁻ 3.1 mmol/L, 阴离子间隙 26 mmol/L, 血酮 4.2 mmol/L, 血糖 10.9 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予吸氧+胰岛素+补液+补钾+碳酸氢钠+血液透析滤过	2 d	好转	无	很可能	4 级
17 ^[22]	男	37	25	T2DM	无	用药后 1 年	恶心呕吐、黏膜干燥	pH 7.481, HCO ₃ ⁻ 19 mmol/L, 阴离子间隙 24 mmol/L, 尿酮+, 血糖 7.83 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予补液+胰岛素输注	7 h	好转	无	很可能	3 级
18 ^[23]	女	34	25	T2DM、意外伤害术后	二甲双胍	未提及(术后 1 d, 禁食、低碳水饮食)	术后无症状	pH 7.27, HCO ₃ ⁻ 11 mmol/L, 阴离子间隙 17 mmol/L, 尿酮 80 μ mol/L, 血糖 4.17 mmol/L	停药, ICU 给予 5%葡萄糖+胰岛素	10 h	好转	无	很可能	3 级
19 ^[24]	男	64	10	T2DM、高血压、急性缺血性脑卒中	雷米普利、氨氯地平、阿司匹林、他汀类药物、二甲双胍、西格列汀、胰岛素	未提及(脑卒中后 5 d)	嗜睡、呼吸急促、格拉斯哥昏迷指数下降	pH 7.124, HCO ₃ ⁻ 4.1 mmol/L, 阴离子间隙 25 mmol/L, 尿酮阳性, 血糖 12.11 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予碳酸氢钠+补液+胰岛素	2 d	好转	无	很可能	4 级
20 ^[25]	男	61	10	T2DM、高脂血症、缺血性心脏病、骨折	二甲双胍、阿司匹林、比索洛尔、阿托伐他汀钙	用药后 90 d(禁食、术后 1 d)	心动过速	pH 7.12, 阴离子间隙 18.7 mmol/L, HCO ₃ ⁻ 8.3 mmol/L, 尿酮 2+, β -羟丁酸 6 mmol/L, 血糖 5.9~8.7 mmol/L	停药, 给予补液+碳酸氢钠+胰岛素+补钾+5%葡萄糖	1 d	好转	无	很可能	4 级
21 ^[26]	男	67	25	T2DM、心脏术后	无	未提及(术后 1 d, 禁食 8 h)	多饮、多尿、呼吸急促	pH 7.25, HCO ₃ ⁻ 12.3 mmol/L, 高阴离子间隙代谢性酸中毒, 尿酮 3+或 4+, 血糖 7.44 mmol/L	术前 1 d 停药, ICU 给予胰岛素+补液	1.5 d	好转	无	很可能	3 级
22 ^[27]	男	71	25	T2DM、共济失调综合征、前列腺增生(BMI 36 kg/m ²)	二甲双胍或西格列汀、GLP-1 受体激动剂	用药后 6 个月	意识障碍、嗜睡、呼吸急促、心动过速、低血压、脱水	pH 7.0, HCO ₃ ⁻ 3.0 mmol/L, 阴离子间隙 36 mmol/L, β -羟丁酸 14.00 mg/dL, 尿酮 2+, 血糖 13.4 mmol/L	停药, 给予胰岛素+葡萄糖+补磷	2 d	好转	无	很可能	4 级
23 ^[28]	女	68	10	T2DM、左侧颞叶脑膜瘤	无	未提及(术后 1 d)	嗜睡进行性加重	pH 7.2, HCO ₃ ⁻ 9 mmol/L, 阴离子间隙 21 mmol/L, β -羟丁酸升高, 尿酮阳性, 血糖 7.78~8.89 mmol/L	术前停药, 给予胰岛素+神经重症监护支持治疗	2 d	好转	无	很可能	3 级
24 ^[29]	女	43	25	T2DM(BMI 31.3 kg/m ²)	二甲双胍	用药后 60 d(生酮饮食 2 周)	呕吐、咳嗽、气短、全身性乏力、心动过速、呼吸急促	pH 7.01, HCO ₃ ⁻ 5 mmol/L, β -羟丁酸>60.0 mg/dL, 尿酮>80 mg/dL, 阴离子间隙 20.5 mmol/L, 血糖 9.39 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予补液+胰岛素+5%葡萄糖	18 h	好转	无	很可能	4 级
25 ^[30]	男	61	未提及	T2DM	二甲双胍、胰岛素	用药后 60 d(生酮饮食 3 周)	低血压	pH 7.11, HCO ₃ ⁻ 7 mmol/L, 阴离子间隙 20 mmol/L, β -羟丁酸>4.5 mmol/L, 血糖 5 mmol/L	停药, 转入 ICU, 给予 5%葡萄糖+补液+胰岛素	2 d	好转	无	很可能	4 级
26 ^[31]	女	51	25	T2DM、消化性溃疡	二甲双胍或维格列汀、奥美拉唑	未提及(术后 5 d)	乏力、呼吸急促、厌食、呕吐、发热、心动过速、多尿	pH 7.05, HCO ₃ ⁻ 3 mmol/L, 阴离子间隙 16.9 mmol/L, 尿酮 $\geq$ 160 mg/dL, 血糖 6.72 mmol/L	停药, 给予胰岛素+碳酸氢钠+补液+补充磷酸盐	2 d	好转	无	很可能	4 级
27 ^[32]	女	58	25	T2DM、脑积水、高血压	甘精胰岛素、二甲双胍、格列吡嗪	未提及(术后 1 d)	意识障碍	pH 7.20, HCO ₃ ⁻ 11 mmol/L, 阴离子间隙>28 mmol/L, β -羟丁酸 10.09 mmol/L, 尿酮>80 mg/dL	术前停药 1 d, ICU 给予胰岛素+葡萄糖	2 d	好转	无	很可能	3 级
28 ^[33]	女	41	25	T2DM(BMI 28.7 kg/m ²)	无	用药后 13 d	口干多饮、多尿、体重下降、黏膜干燥	pH 7.278, HCO ₃ ⁻ 17.3 mmol/L, 尿酮 4+, 血糖 6.2~10.6 mmol/L	停药, 给予胰岛素+补液+补钾	3 d	好转	无	很可能	3 级
29 ^[34]	女	61	未提及	T2DM、高血压、结石性胆囊炎	无	未提及(术前禁食 2 d)	恶心呕吐	pH 7.19, HCO ₃ ⁻ 7 mmol/L, 阴离子间隙 18 mmol/L, 尿酮阳性, β -羟丁酸升高, 血糖 5.78 mmol/L	停药, 给予胰岛素+葡萄糖	2 d	好转	无	很可能	4 级

2.2 原患疾病

所有患者均以 T2DM 为原患疾病,其中 22 例(75.86%)至少合并 1 种基础疾病,主要包括围手术期 11 例、高血压 9 例、血脂异常 7 例及心血管疾病 6 例。

2.3 用药情况

29 例患者中,11 例(37.93%)使用的恩格列净剂量为 25 mg,10 例(34.48%)为 10 mg,8 例(27.59%)未提及。22 例(75.86%)存在合并用药情况,以使用降糖药(21 例)、心血管药物(9 例)为主;其中,降糖药物主要为二甲双胍(18 例)、二肽基肽酶-4 抑制剂(5 例),心血管药物主要为降压药(8 例)、他汀类药物(6 例)。

2.4 euDKA 发生时间与诱发因素

euDKA 的中位发生时间为用药后 60 d。15 例(51.72%)描述了 euDKA 发生时间,其中 7 例为用药后 2 周内,3 例为用药后 2 个月;5 例为用药后 3 个月及以上,最长为 2 年。

29 例患者中,18 例(62.07%)描述了诱发因素,其中 9 例为围手术期/禁食,4 例为低碳水或生酮饮食,2 例为急性脑卒中/脑出血,1 例为胰岛素减量,1 例为术后合并停用胰岛素,1 例为术后、禁食合并近期低碳水饮食。

2.5 euDKA 的临床表现

29 例患者中,euDKA 的临床表现主要为呼吸急促、心动过速、恶心呕吐、乏力及嗜睡、意识障碍等。

2.6 实验室检查结果

29 例患者首次确诊 euDKA 时检查了相关实验室指标,其中 24 例发生 ADR 时的血糖 ≤ 11.1 mmol/L,仅 3 例血糖轻度升高,但 < 13.9 mmol/L;2 例未报告血糖情况。27 例患者酮体阳性;24 例 pH 降低;23 例高阴离子间隙代谢性酸中毒,26 例 HCO_3^- 降低;12 例 β -羟丁酸升高。

2.7 治疗与转归

所有患者发生 euDKA 后均停用恩格列净(除围手术期已停者),其中 11 例患者转入 ICU。29 例患者均予静脉胰岛素治疗;21 例患者接受静脉生理盐水或平衡液;14 例使用葡萄糖预防低血糖;10 例补钾纠正电解质紊乱;8 例因严重酸中毒补充碳酸氢钠;1 例因严重酸中毒行血液透析滤过。

29 例患者的中位治疗时长为 2 d,经治疗后均好转;2 例再次使用恩格列净^[14,18],其中 1 例复发^[14]。

2.8 关联性评价结果及 ADR 严重程度分级

29 例患者的 Naranjo's 评分均 ≥ 6 分,euDKA 与恩格列净的关联性为“很可能”。

29 例患者中,ADR 严重程度 3 级 13 例、4 级 16 例。这提示,恩格列净致 euDKA 均为重度及以上严重 ADR,部分可进展为危及生命状态。

3 讨论

3.1 euDKA 的发病机制

恩格列净致 euDKA 的确切机制尚未完全阐明。恩格列净通过抑制肾近端小管对葡萄糖的重吸收,增加尿

糖排泄,减少体内葡萄糖储备,促使脂肪分解增强,游离脂肪酸转化为酮体,导致酮体增加^[35]。SGLT2 抑制剂可降低肾小球滤过率,减少酮体滤过负荷,可能降低肾小管对酮体的清除率^[36]。此外,SGLT2 抑制剂可引起基础酮体水平升高,任何额外的酮体生成都会诱发酮症酸中毒,而药物的促尿糖排泄作用又限制了高血糖的发生^[23]。

3.2 euDKA 的诊断

DKA 是糖尿病的严重急性并发症,特征为高血糖、代谢性酸中毒及酮症。euDKA 是 DKA 的罕见亚型,诊断标准为高阴离子间隙代谢性酸中毒、酮体阳性,且血糖未显著升高(< 13.9 mmol/L)^[10]。《中国糖尿病防治指南(2024 版)》以血糖 < 11.1 mmol/L、 β -羟丁酸 ≥ 3.0 mmol/L 或尿酮阳性(++及以上)、pH < 7.3 或 $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/L 为诊断标准^[37]。国内外对于 euDKA 的血糖阈值存在差异。euDKA 因血糖正常或轻度升高且缺乏典型表现,易漏诊或误诊。因此,明确其临床特征与发病规律对早期识别和准确诊断至关重要。

euDKA 与 DKA 的关键鉴别点为 euDKA 患者的血糖通常为正常或轻度升高。本研究中,82.76%(24/29)的患者血糖 ≤ 11.1 mmol/L,无明显血糖升高,这可能是临床漏诊的主要原因。euDKA 的临床表现多样且缺乏特异性,常见呼吸急促、恶心呕吐等^[8-10],部分易误诊为脑血管事件或急性胃肠炎^[12,15,18,27],少数无症状者的识别难度更大^[24]。因此,对使用 SGLT2 抑制剂的患者,不能仅凭血糖或单一症状排除。本研究发现,93.10%(27/29)的患者酮体阳性,79.31%(23/29)的患者存在高阴离子间隙代谢性酸中毒。这表明,酮体检测联合血气分析结果是 euDKA 诊断的核心依据。

3.3 euDKA 的发生时间

本研究中,66.67%(10/15)患者的 euDKA 发生在用药后 2 个月内(中位发生时间 60 d)。美国 FDA 不良事件报告系统数据分析结果显示,51.36% 患者的 euDKA 发生在用药后第 1 个月内,发生在用药前 3 个月的累计超 66.4%^[38]。美国 FDA 数据显示,euDKA 的中位发生时间为 43 d^[39]。恩格列净虽能快速达到血药稳态,但其代谢适应需较长时间,这会引起尿糖流失、功能性碳水化合物缺乏,进而导致胰岛素或胰高血糖素失衡,促进脂肪分解和酮体生成^[40]。临床应用恩格列净时,不仅需在用药初期加强监测,整个治疗期间也应保持警惕,尤其在存在应激、禁食、低碳水饮食、胰岛素调整等诱因时,无论用药时长,均需及时评估酮体与酸碱平衡状态。

3.4 euDKA 患者的临床基本特征分析

本研究中,男性患者 16 例,略多于女性(13 例),但由于样本量有限,故无法确定 euDKA 是否与性别有关。患者的中位年龄为 58 岁,14 例患者年龄 ≥ 60 岁。这提示,年龄增长可能会增加恩格列净致 euDKA 的风险。老年患者因生理功能减退、基础疾病较多、联合用药复杂,更易出现代谢紊乱,从而诱发 SGLT2 抑制剂相关酮症酸中毒^[41]。

本研究中,75.86%(22/29)的患者存在合并用药情况,其中降糖药占72.41%(21/29),包括二甲双胍、二肽基肽酶-4抑制剂、胰岛素等;心血管药物占31.03%(9/29),多为降压药、他汀类药物等。多重代谢疾病与多种药物的叠加可能会进一步扰乱机体代谢稳态,增加euDKA的发生风险。

3.5 euDKA的危险因素与诱因分析

euDKA的常见诱因包括应激、胰岛素减量、禁食及生酮饮食等。本研究中,62.07%(18/29)的患者诱因明确,主要有:(1)围手术期禁食致碳水化合物摄入不足、胰岛素分泌减少,SGLT2抑制剂刺激胰高血糖素释放,降低胰岛素/胰高血糖素比值,激活脂肪分解和酮体生成^[6,16];以及围手术期应激加剧神经内分泌紊乱与胰岛素抵抗;(2)低碳水或生酮饮食严格限制碳水化合物摄入,降低胰岛素水平,打破胰岛素/胰高血糖素平衡,增加酮症酸中毒风险^[7,15]; (3)胰岛素减量与急性应激通过刺激脂肪分解、升高胰高血糖素/胰岛素比值,以及高代谢反应加剧内环境紊乱,增加euDKA的发生风险^[12,14,18]。

3.6 euDKA的治疗原则、预后与监测策略

本研究中,所有患者停用恩格列净并经治疗后均好转,无死亡患者。这提示,早期识别与干预对改善euDKA预后至关重要。治疗euDKA需立即停用恩格列净,并遵循去除诱因、纠正代谢紊乱、支持对症治疗原则:补液使用葡萄糖注射液,小剂量静脉输注胰岛素并维持血糖为8.0~11.1 mmol/L,对严重酸中毒使用碳酸氢钠,处理诱因(如抗感染),将重症患者转入ICU并监测脏器功能。

恩格列净致euDKA起病急、病情重,均为重度及以上严重ADR,临床使用该药时应建立分层监测策略:(1)用药前评估患者的年龄、基础疾病及合并用药情况,重点筛查老年人、多重代谢病和围手术期患者,必要时检测基线血酮;(2)用药期间定期监测血糖、血酮及电解质;(3)根据美国FDA建议,择期术前至少停药72 h,待恢复进食且酸碱平衡稳定后再用药^[10];缩短术前禁食时间并优先安排手术,术后即使血糖正常也应监测血酮^[17]。

3.7 研究局限性

本研究存在以下局限性:(1)纳入文献均为病例报告,缺乏对照,无法计算真实发生率或相对风险;(2)病例报告存在固有发表偏倚,严重或罕见病例更易被发表,可能高估特定诱因或严重程度;(3)病例报告在数据完整性、检测方法等方面存在异质性,部分患者未明确报告发生时间等关键信息;(4)样本量有限,尚不支持亚组间的统计比较。

综上所述,恩格列净致euDKA多见于用药后2个月内,围手术期、禁食、生酮饮食是其主要诱因,老年人、合并高血压、高脂血症等多种基础疾病患者的发生风险较高;临床表现主要为呼吸急促、心动过速、恶心呕吐、乏力及嗜睡、意识障碍等。临床应用恩格列净时,应加强

用药前评估与用药后监测,早期识别并及时停药、给予补液、输注胰岛素等干预措施,以改善患者预后。

参考文献

- [1] Lukic N, Macvanin M T, Gluvic Z, et al. SGLT-2 inhibitors: the next-generation treatment for type 2 diabetes mellitus[J]. CMC, 2024, 31(30):4781-4806.
- [2] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes: 2026[J]. Diabetes Care, 2026, 49(Suppl. 1):S183-S215.
- [3] 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.
- [4] 戚留英. 药师利用诺氏评估量表会诊药物不良反应与思考[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(24):86-88.
- [5] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2026-06-24]. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm.
- [6] Wassermann L, Denking M. Case report of euglycemic diabetic ketoacidosis during SGLT-2 inhibition in a female geriatric patient: sick-day-off drug[J]. Z Gerontol Geriat, 2026, 59(1):74-76.
- [7] 郑桂梅,谢泽宇,程筱玲,等. 二甲双胍恩格列净片(I)致正常血糖型糖尿病酮症酸中毒1例分析[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(6):693-695,698.
- [8] 杨立莉,李琦,王辉,等. 恩格列净致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒患者的药学监护[J]. 中国药房, 2025, 36(2):214-218.
- [9] Nteka F, Alexiou P, Ballas C. A case of euglycemic diabetic ketoacidosis: SGLT2 inhibitor complication triggering acute coronary syndrome and cardiac arrest post coronary artery bypass grafting (CABG) [J]. Cureus, 2025, 17(8):e90044.
- [10] Alshaikh Moh'd Mari A, Iwuagwu C C, Johnson M. Euglycemic diabetic ketoacidosis, recurrent genital abscess, and proximal renal tubular acidosis with concurrent SGLT2 inhibitor: more than an association[J]. Cureus, 2024, 16(8):e67481.
- [11] Strawn K D, Davis K W. The interconnectedness of euglycemic diabetic ketoacidosis with concomitant thyroid storm: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(4):e58696.
- [12] Lee M K H, Ball P A. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the setting of acute intracerebral hemorrhage[J]. Surg Neurol Int, 2024, 15:284.
- [13] Haddadin R, Aboujamra D, Iraninezhad H. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis in a type 2 diabetic patient[J]. Cureus, 2023:e51184.
- [14] 邱金,马登峰,裴志强. 2型糖尿病应用恩格列净诱发酮症酸中毒致急性下壁心肌梗死1例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(21):4031-4032.

- [15] Alhemeiri M, Alseddeeqi E. Euglycemic diabetic ketoacidosis after discontinuing SGLT2 inhibitor[J]. Case Rep Endocrinol, 2022, 2022:4101975.
- [16] Ritchie D T, Dixon J. SGLT-2 inhibitor associated euglycaemic diabetic ketoacidosis in an orthopaedic trauma patient[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(9):e250233.
- [17] Rao S J, Kumar K, Saleh N. A case of SGLT2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. Cureus, 2022, 14(10):e30106.
- [18] 荣三群, 陈晓平, 申天艳, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂导致酮症酸中毒3例及文献复习[J]. 中日友好医院学报, 2022, 36(4):248, 252.
- [19] 郭秋璇, 陈樟, 俞培庆, 等. 2型糖尿病应用SGLT2抑制剂出现非高血糖性酮症酸中毒1例并文献复习[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(3):109-112.
- [20] Mahfooz R S, Khan M K, Al Hennawi H, et al. SGLT-2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a case report and a literature review[J]. Cureus, 2022, 14(6):e26267.
- [21] Yli E S S, Azli A W, Sitaram P N. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with coronavirus disease 2019: a case report[J]. J Med Case Rep, 2022, 16(1):17.
- [22] Fernandez Felix D A, Madrigal Loria G, Sharma S, et al. A rare case of empagliflozin-induced euglycemic diabetic ketoacidosis obscured by alkalosis[J]. Cureus, 2022, 14(6):e25818.
- [23] Kang C Y, Khamooshi P, Reyes Pinzon V. An unsuspected case of euglycemic diabetic ketoacidosis with twists[J]. Cureus, 2022, 14(4):e24016.
- [24] Pathak B D, Dhakal B, Bhattarai A M, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with acute stroke taking sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. Ann Med Surg (Lond), 2022, 79:104118.
- [25] Yeoh H L, Lee M, Pan W J, et al. Case of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated euglycaemic diabetic ketoacidosis[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(8):e235953.
- [26] Pontes J P J, de Melo C S, Arantes F B B, et al. Perioperative euglycemic diabetic ketoacidosis following use of SGLT-2 inhibitors after cardiac surgery[J]. J Clin Anesth, 2021, 71:110201.
- [27] Großmann S, Hoffmann U, Girlich C. Bewusstseinsstörung, tachypnoe und tachykardie bei einem 71-jährigen patienten mit diabetes mellitus typ2[J]. Der Internist, 2021, 62(6):672-678.
- [28] MacKintosh C, Tewari A, Siegel J, et al. Postoperative euglycemic diabetic ketoacidosis and encephalopathy related to SGLT-2 inhibitors: a case report and discussion of diabetes treatment and “sweet pee encephalopathy” in perioperative hospital management[J]. Neurohospitalist, 2020, 10(1):51-54.
- [29] Latif A, Gastelum A A, Sood A, et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis in a 43-year-old woman with type 2 diabetes mellitus on SGLT-2 inhibitor (empagliflozin) [J]. Drug Ther Bull, 2021, 59(6):93-95.
- [30] Tauseef A, Asghar M S, Zafar M, et al. Sodium-glucose linked transporter inhibitors as a cause of euglycemic diabetic ketoacidosis on a background of starvation[J]. Cureus, 2020, 12(8):e10078.
- [31] Sampani E, Sarafidis P, Dimitriadis C, et al. Severe euglycemic diabetic ketoacidosis of multifactorial etiology in a type 2 diabetic patient treated with empagliflozin: case report and literature review[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1):276.
- [32] Bteich F, Daher G, Kapoor A, et al. Post-surgical euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient on empagliflozin in the intensive care unit[J]. Cureus, 2019, 11(4):e4496.
- [33] 洪磊, 林志强, 彭雪峰, 等. 恩格列净致糖尿病酮症酸中毒[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(3):237-238.
- [34] Candelario N, Wykretowicz J. The DKA that wasn't: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis due to empagliflozin[J]. Oxf Med Case Reports, 2016, 2016(7):144-146.
- [35] Singh M, Kumar A. Risks associated with SGLT2 inhibitors: an overview[J]. Curr Drug Saf, 2018, 13(2):84-91.
- [36] Li N, Zhou G W, Zheng Y W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with stage 3/4 CKD: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(1):e0261986.
- [37] 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.
- [38] Hu H P, Liu M C, Fu Z W, et al. The real-world safety profile of empagliflozin: a disproportionality analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1):28.
- [39] Dagens Diabetes. Risk factors for DKA when using SGLT2 inhibitors-FDA[EB/OL]. (2015-12-04) [2026-06-25]. <https://dagensdiabetes.se/risk-factors-for-dka-when-using-sgl2-inhibitors-fda>.
- [40] Scheen A J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(3):213-225.
- [41] Liu J L, Li L, Li S Y, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2020, 22(9):1619-1627.

(收稿日期:2026-02-04 修回日期:2026-06-26)

(本文责编:陈 宏)