

降糖类保健品中非法添加苯乙双胍致乳酸酸中毒 1 例报道

陈昕晟, 盛玉青*, 于绍帅, 王娜

(江苏省镇江市第一人民医院 药剂科, 江苏 镇江 212000)

【摘要】 临床药师在 1 例糖尿病患者乳酸酸中毒的治疗过程中, 通过药学查房查找病因, 对患者使用的可疑药物进行化学法和高效液相色谱法鉴别分析为苯乙双胍, 将结果及时反馈临床, 为医生提供充分的病因学诊断依据, 为患者提供药学指导意见, 提高了患者治疗依从性和临床治疗效果, 减少了药物的不良反应。

【关键词】 乳酸酸中毒; 二甲双胍; 苯乙双胍; 高效液相色谱法; 临床药师

【中图分类号】 R595.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0086-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.020

Phenformin illegally addition in health products induced lactic acid poisoning: a case report

CHEN Xin-sheng, SHENG Yu-qing*, YU Shao-shuai, WANG Na

(Department of Pharmacy, Zhengjiang First People's Hospital, Jiangsu Zhengjiang 212000, China)

【Abstract】 In the treatment of diabetic patient, clinical pharmacists found the causes through the pharmaceutical ward round, identified the suspected drug by chemical and high performance liquid chromatography (HPLC) method. The suspected drug was identified as phenformin. Clinical pharmacists reported the results to the doctors, provided etiological diagnosis and pharmaceutical guidance for the treatment as well as pharmacological services for the patients, improved treatment adherence and clinical therapeutic effect, and reduced the drug adverse reaction.

【Key words】 lactic acidosis; metformin; phenformin; HPLC; clinical pharmacist

乳酸酸中毒是住院患者代谢性酸中毒最常见的原因, 主要是体内无氧酵解的糖代谢产物乳酸大量堆积, 导致高乳酸血症^[1]。糖尿病合并乳酸酸中毒的发生率较低, 但病死率高。双胍类(主要见于苯乙双胍)治疗 2 型糖尿病可引起乳酸酸中毒^[1-3]。苯乙双胍导致乳酸酸中毒的发生率远高于二甲双胍, 不少发达国家已于 20 世纪 70 年代停止使用, 我国目前亦已撤市, 但仍有不法商家因其价格低廉、降糖效果好, 为牟取利益非法添加苯乙双胍^[4-5]。现有 1 例患者服用降糖类保健品导致乳酸酸中毒的案例, 经过分析鉴定其中含有苯乙双胍, 报道如下。

1 病例简介

患者, 女, 63 岁, 因“口干、多饮、多尿 15 年, 恶心、呕吐 2 d”于 2017 年 1 月 8 日入院。患者 15

年前无明显诱因下出现口干, 多饮, 伴尿量相应增多, 查空腹血糖偏高, 诊断为“2 型糖尿病”, 经生活方式控制联合二甲双胍口服治疗后, 自觉症状好转。近 1 年来患者使用保健品口服胰岛素每次 2 片, 每天 3 次降糖, 监测空腹血糖 $7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右, 餐后 2 h 血糖 $8 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2 d 前, 患者无明显诱因出现恶心、呕吐, 查血常规: $\text{WBC } 13.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞 0.768 , 尿常规: 尿酮体 ++, 随机血糖 $7.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 为求进一步治疗入院。既往有高血压 3 年, 血压最高 $200/110 \text{ mmHg}$, 服用尼群洛尔每天 1 粒降压治疗, 平时血压控制在 $130/80 \text{ mmHg}$ 左右。入院查体: $T: 37.0 \text{ } ^\circ\text{C}$ 、 $P: 80 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $R: 20 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $BP: 134/78 \text{ mmHg}$ 、 $BMI: 18.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。辅助检查: 血气分析: $\text{pH } 7.216$, 二氧化碳分压 25.40 mmHg , 氧分压 104.00 mmHg , 葡萄糖浓度 $10.30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳

[收稿日期] 2017-10-13

[作者简介] 陈昕晟, 男, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15262912610; E-mail: chenxs_cpu@126.com

[通讯作者] *盛玉青, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15952860936; E-mail: 1134039334@qq.com

酸 $9.60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 氧饱和度 97.3%, 碱剩余 $-16.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 碳酸氢根 $12.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总二氧化碳 $13.90 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。颈部及下肢血管彩超: 双侧颈动脉内膜增厚伴斑块(多发) 双侧下肢动脉粥样硬化(可见多发斑块)。临床诊断为乳酸性酸中毒、2型糖尿病和高血压3级(很高危组)。

患者入院后, 临床药师进行药学查房, 询问患者用药史, 得知该患者近1年来使用保健品口服胰岛素降糖。药师高度怀疑该保健品中非法添加双胍类药物, 尤其是苯乙双胍, 患者因长期使用并在感染和糖尿病酮症的诱因下, 导致乳酸酸中毒的发生。嘱患者立即停用该保健品, 药师将该保健品带回检测。入院后复查血常规示白细胞 $20.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞占比 87%, 均明显升高, 但该患者体温正常, C反应蛋白、降钙素原检查均正常。

2 患者的治疗和转归

由于高度怀疑该保健品中非法添加双胍类药物(苯乙双胍可能性大), 药师根据药典方法^[6]对其进行鉴别, 取水溶解滤过液, 加硫酸铜铵试液后生成紫红色沉淀, 加硝酸银试液, 有白色沉淀, 显氯化物鉴别反应, 符合苯乙双胍的化学法鉴别反应; 采用高效液相色谱法, 分别将样品(待测保健品)、标准品(苯乙双胍)进样检测, 样品溶液的主峰与标准品溶液的主峰的保留时间一致^[6](见图1和图2), 符合苯乙双胍的鉴别反应。因此, 判断该保健品中很可能添加了苯乙双胍。根据峰面积计算该降糖保健品中每片含苯乙双胍 33 mg, 推算该患者每日摄入苯乙双胍 198 mg, 达到说明书推荐剂量的上限 200 mg。确定该患者乳酸酸中毒为长期服用的保健品中含苯乙双胍所致, 嘱患者立即停用该保健品, 并对该患者进行用药教育, 告知其应严格按照医嘱服用相关降糖药物, 出院后不可再次使用和购买该保健品, 亦不可购买非正规渠道的药品和保健品。

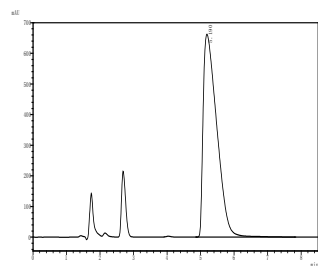


图1 样品(降糖保健品)

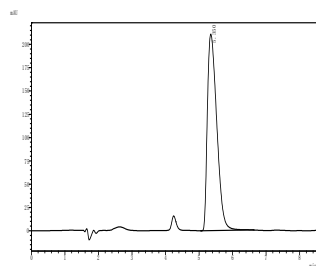


图2 标准品(苯乙双胍)

考虑该患者可能存在感染, 予头孢呋辛治疗, 同时予奥美拉唑抑酸护胃、甲氧氯普胺止吐、胰岛素降糖纠酸、碳酸氢钠溶液纠正酸中毒等对症支持治疗2d后, 复查血气正常, 乳酸 $2.80 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血常规、电解质、肾功能正常, 尿酮体阴性, 血糖可控制在 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右, 且无恶心、呕吐, 乳酸性酸中毒及糖尿病酮症已纠正。予停用头孢呋辛、奥美拉唑、甲氧氯普胺和碳酸氢钠溶液, 将胰岛素静脉滴注改为门冬胰岛素 30 皮下注射(12 u 早餐前, 8 u 晚餐前皮下注射)联合阿卡波糖(50 mg 三餐时嚼服)口服降糖治疗, 动态复查该患者血糖和乳酸水平, 根据血糖水平调整胰岛素和口服降糖药物用量。患者糖尿病并发症筛查提示, 震动感觉阈值减退, 颈动脉和下肢动脉内膜增厚伴斑块, 考虑该患者存在糖尿病血管病变和神经病变, 予加用辛伐他汀降脂、阿司匹林抗血小板和甲钴胺营养神经治疗。出院时复查乳酸 $1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血糖空腹 $6 \sim 8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h $8 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 该患者临床转归良好。

3 讨论

3.1 该患者乳酸酸中毒的机制

乳酸酸中毒是由多种原因引起血中乳酸持久升高和血 pH 值降低的异常生化改变所致临床综合征^[4]。该患者血气分析提示酸中毒, 血乳酸大于 $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳酸性酸中毒诊断明确^[1]。乳酸酸中毒的病因可分为两类, 一类是组织氧合明显受损相关的病因(A型), 大多数乳酸酸中毒病例是休克(因低血容量、心力衰竭或脓毒症引起)或心跳呼吸骤停中组织灌注显著不足所致; 另一类是氧合全身性受损不存在或不明显的病因(B型), 可能参与机制包括毒素诱导的细胞代谢损伤或局部区域缺血, 使用双胍类药物治疗2型糖尿病可能造成B型乳酸酸中毒^[7]。该患者为老年患者, 糖尿病病程长, 经过糖尿病并发症筛查存在微血管病变, 组织灌注不良。老年糖尿病人多器官功能减退较为普遍, 尤其是肝肾功能衰退, 代谢能力降低, 加上该患者入院时存在感染可能, 因长期服用保健品中含有苯乙双胍, 易诱发乳酸酸中毒^[5,8]。

3.2 双胍类药物的合理使用

目前临床上主要使用的双胍类药物是二甲双胍, 在无禁忌证时, 二甲双胍被认为是2型糖尿病

口服治疗的首选药物^[1,9]。在使用二甲双胍的患者中,乳酸酸中毒的发生率非常低,而苯乙双胍诱发严重乳酸性酸中毒的几率较高^[2],这可能是由于苯乙双胍在肾排泄前需要进一步代谢,而二甲双胍以原型从肾脏排泄,且苯乙双胍半衰期明显长于二甲双胍,可能导致其在体内的蓄积增多^[4]。苯乙双胍于1976年撤出美国市场,我国亦于2016年撤市,不过目前市面上仍有一些不法份子以其他形式进行销售^[4]。临床药师对患者进行用药教育,告知该患者不可使用含有苯乙双胍的保健品,亦不可购买非正规渠道的药品和保健品;平时使用双胍类药物时应注意观察,一旦出现恶心、纳差,应及时就医,检查血乳酸及血气分析,如有酸中毒应立即停药。

3.3 药物分析技术应用于临床诊断的实践

近年来,降糖类中成药和保健品中非法添加化学药物的现象已开始受到广泛关注^[13]。HPLC是检测中药及保健食品中非法添加化学药物使用最为广泛的技术^[10-11],但该方法对有些异构体化合物来说,鉴别仍较困难,且大多数非法添加剂中会添加诸多杂质,给鉴别工作带来很大难度^[12]。目前已经有报道可采用液质联用进行高通量筛查^[13],相信以后的鉴别工作会更加方便和快捷。本文中涉及的保健品因成分单一,检测波长下主峰与苯乙双胍标准品的峰保留时间一致,结合化学分析鉴别法,可判断该保健品中主要含有苯乙双胍。但是,这主要是由于临床医生和药师均高度怀疑其中含有苯乙双胍,因此检测相对容易,在今后的工作中,若患者出现其他不易判断的症状,对鉴别要求较高时,则难度相对增大。因此,在今后的工作中,临床药师可加强与相关药物分析部门的合作和交流,不断完善现有检测方法,提高检验机构的检验能力和水平,让存在非法添加化学药物的产品迅速得到检出。

综上,双胍类药物治疗2型糖尿病可引起乳酸酸中毒,苯乙双胍导致乳酸酸中毒的发生率远高于二甲双胍,该例服用保健品导致乳酸酸中毒的患者,经过分析鉴定其中含有苯乙双胍,临床药师在患者乳酸酸中毒的治疗过程中,通过药物咨询查找病因,

对患者使用的可疑药物进行化学法和高效液相色谱法鉴别分析为苯乙双胍,为临床医生和患者提供了药学服务。临床药师参与临床治疗的实践中,可结合自身专业特长,多部门合作,通过开展药物分析技术帮助临床医生更快、更准确的确定病因,同时为患者提供药学指导意见,提高患者治疗依从性和临床治疗效果,减少药物的不良反应。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(7):2-42.
- [2] Salpeter S R, Greyber E, Pasternak G A, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 14(4):D2967.
- [3] Moiola A, Maresca B, Manzione A, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management[J]. J Nephrol, 2016, 29(6):783-789.
- [4] 安莹波, 张新颜, 高屹, 等. B型乳酸酸中毒的急诊救治及文献复习[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(1):52-55.
- [5] 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.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2015:1000.
- [7] Lee E Y, Hwang S, Lee Y H, et al. Association between metformin use and risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration in type 2 diabetes[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(2):312-318.
- [8] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015[J]. Endocr Pract, 2015, 21(4):438-447.
- [9] Bloomgarden Z T, Handelsman Y. Approaches to treatment 2: Comparison of American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American Diabetes Association (ADA) type 2 diabetes treatment guidelines[J]. J Diabetes, 2016, 8(1):4-6.
- [10] 徐文峰, 金鹏飞. 降糖类中成药和保健食品中非法添加化学药物检测技术的研究进展[J]. 中南药学, 2016(11):1233-1237.
- [11] 隋海山, 王立娟, 戚威. HPLC-MS/MS法检测中成药和食品中违法添加的10种降糖类物质[J]. 中国医药指南, 2016, 14(1):36-37.
- [12] 罗达龙, 王华. 高效液相色谱法同时测定辅助改善记忆类保健食品中非法添加的17种化学药物[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(5):546-549.
- [13] 刘志辉. HPLC法同时测定抗风湿类中成药及保健品中非法添加9种解热镇痛类化学药物[J]. 中国药师, 2015, 18(7):1116-1119.