

非降糖药致低血糖症 98 例文献分析

凌芳*(江苏大学附属医院药剂科,江苏镇江 212001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2787-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.17

摘要 目的:了解非降糖药致低血糖症发生的特点,为临床合理用药提供参考。方法:以“低血糖”“血糖异常”为检索词,检索 1994—2014 年中国期刊全文数据库、万方数据库和维普资讯网,查阅原始文献,对文献报道的非降糖药致低血糖症病例进行汇总分析。结果:共筛选出非降糖药致低血糖症病例 98 例,主要涉及加替沙星、左旋门冬酰胺酶、萘普生等非降糖药,分别为 23、6、6 例;静脉滴注给药最多,有 70 例;其原发疾病除感染外,以结肠炎、关节炎、急性胰腺炎、甲状腺机能亢进症最为常见。结论:临床应关注非降糖药致低血糖症不良反应,尤其是患有影响糖代谢疾病的患者。

关键词 非降糖药;低血糖症;药品不良反应

Analysis of 98 Cases of Hypoglycemia Adverse Drug Reaction Literatures Induced by Non-antigyperglycemic Drugs

LING Fang (Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the incidence of hypoglycemia adverse drug reaction (ADR) induced by non-antigyperglycemic drugs and provide reference for rational drug use. METHODS: The original literatures of ADR induced by non-antigyperglycemic drugs during 1994-2014 were summarized and analyzed, which were from CNKI, Wanfang database and VIP database with the combination keywords of "hypoglycemia" and "abnormal glucose". RESULTS: In total of 98 cases of hypoglycemia ADR, mainly included gatifloxacin, L-asparaginase and naproxen, etc, respectively accounting for 23, 6, 6 cases; 70 cases were administrated via intravenous infusion; the main primary diseases were arthritis, acute pancreatitis and hyperthyroidism except infection. CONCLUSIONS: Medical staff should pay more attention to hypoglycemia ADR induced by non-antigyperglycemic drugs, especially the patients with glucose metabolism.

KEYWORDS Non-antigyperglycemic drugs; Hypoglycemia; Adverse drug reaction

低血糖症(Hypoglycemia)是多种原因导致的血浆葡萄糖浓度过低综合征,在临床上较为常见,通常将符合 Whipple 三联征(自发性周期性发作低血糖症状、发作时血糖低于 2.8 mmol/L、补充葡萄糖后症状消失)的病例确诊为低血糖症^[1]。由药物导致的低血糖为药源性低血糖症。降糖药致低血糖症已引起临床重视,而非降糖药致低血糖症往往易被忽视,如果不及及时诊治,将遗留不同程度脑损害甚至危及患者生命。因

此,了解“非降血糖药致低血糖症”发生的特点具有重要的临床意义。故本文拟对国内现有非降糖药引起的低血糖症的不良反应(ADR)个案进行综合分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源及文献收集方法

通过查询中国期刊全文数据库、万方数据库和维普资讯网,分别以“主题”、“篇名”、“关键词”为检索项,输入检索词

[12] 任淑娟,吉金燕,解娟,等.我院 304 例药品不良反应报告分析[J].西北药学杂志,2014,29(1):93.
[13] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines: antiemetics* -v.1.2013[EB/OL].[2013-11-01].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
[14] 吴志勇,张肖,孙胜杰,等.吉非替尼致间质性肺炎并囊样薄壁空洞形成 1 例[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(3):280.
[15] 孙燕,高颖.抗肿瘤靶向药物的心血管不良反应[J].癌症进展,2009,7(4):392.
[16] Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin [J]. *JR Coll Physicians Edinb*, 2010, 40(3): 213.

[17] Rohrbach S. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium- depressed expression and attenuated activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(3): 240.
[18] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1 215.
[19] 张晓静,张频.肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展[J].癌症进展,2006,4(4):348.
[20] 蒋梅.奥沙利铂神经毒性的中西医防治研究策略[J].内蒙古中医药,2012,9(1):93.
[21] 郭代红.临床用药安全的影响因素与风险防范[J].中国药物应用与监测,2012,9(1):1.

*副主任药师。研究方向:药品不良反应。电话:0511-85026322。
E-mail: 2595197947@qq.com。

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-03-23)
(编辑:李 劲)

“低血糖”、“血糖异常”检索 1994—2014 年相关报道文献。

1.2 文献入选及排除标准

入选文献除有明确的相关用药史外,ADR 临床表现和/或实验室检查异常与所用药物有关的因果关系、关联性评价、强度分级按国家 ADR 监测中心制定的原则和标准进行评价。按照与目标药物有关、很可能与目标药物有关、可能与目标药物有关、可能与目标药物无关、与目标药物无关 5 级评定,将文献中前三者评价确定为 ADR。

文献排除标准:(1)与目标药物无关的文献;(2)资料完整性及详实性较差;(3)既往有糖尿病病史,或正在使用降糖药的患者;(4)药物超量者。

共筛选出非降糖药致低血糖症病例 98 例,通过查找原文,自行建立数据库,对文献进行整理、分析。

1.3 数据处理

将入选文献中低血糖症病例根据患者年龄、性别、诱发 ADR 药物、发生低血糖时间、原发疾病、给药途径以及转归等有效信息应用 Excel 进行分类统计与分析。

2 结果

2.1 发生低血糖症患者年龄与性别分布

98 例低血糖症病例中,男性 50 例,女性 48 例。年龄最小者为 4 d,为一男性新生儿黄疸使用血浆患者;最大者为 97 岁,为一男性尿毒症使用左卡尼汀患者;平均年龄为(51.7±22.2)岁。发生低血糖症患者的年龄与性别分布见表 1。

表 1 发生低血糖症患者的年龄与性别分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<18	2	3	5	5.10
18~<65	29	36	65	66.33
65~<80	11	5	16	16.33
≥80	8	4	12	12.24
合计	50	48	98	100

2.2 发生低血糖的时间

记录低血糖发生时间的共 76 例,发生低血糖最快的为 1 例 38 岁女性,肌肉注射干扰素 α-2a 10 min 后即发生;发生时间最晚的是连续口服胺碘酮 14 个月。另有 8 例患者未准确提供发生低血糖的时间,14 例未详细记录相关信息。

2.3 诱发药物

诱发低血糖症药物共计 10 个类别 37 个品种,以抗感染药、内分泌系统药和镇痛药发生频次最多;单品种诱发低血糖排前 3 位的是加替沙星、左旋门冬氨酸胺酶和萘普生,分别为 23、6、6 例。致低血糖症药品及种类见表 2。

2.4 给药途径

98 例低血糖症中,静脉滴注给药最多,有 70 例;其次为口服 23 例,微泵 2 例,静脉推注、吸入、肌肉注射各 1 例。

2.5 原发疾病

在原发疾病中,以消化系统、呼吸系统、泌尿系统疾病最为常见,分别有 28、23、15 例。原发疾病见表 3。

2.6 治疗与转归

98 例低血糖症中,86 例及时发现可疑药物后,立即停药并

表 2 致低血糖症药品及种类

药物种类	例数	构成比,%	药品名称(例数)
抗感染药	47	47.96	加替沙星(23)、左氧氟沙星(5)、洛美沙星(4)、氟罗沙星(3)、诺氟沙星(2)、依诺沙星(2)、环丙沙星(1)、头孢曲松(1)、替硝唑(1)、红霉素(1)、苯唑西林(1)、阿莫西林(1)、异烟肼+利福平(1)、干扰素 α-2a(1)
内分泌系统药	12	12.24	他巴唑(5)、奥曲肽(3)、地塞米松(1)、甲基强的松龙(1)、秋水仙碱(1)、安德地尔(1)*
镇痛药	10	10.20	萘普生(6)、阿司匹林(4)
电解质、酸碱平衡及营养药	8	8.16	复方氨基酸(4)、脂肪乳(2)、复方氯化钠(2)
抗肿瘤药	6	6.12	左旋门冬氨酸胺酶(6)
心血管系统	5	5.10	普萘洛尔(3)、胺碘酮(1)、普罗帕酮(1)
其他	5	5.10	左卡尼汀(2)、10%葡萄糖注射液(2)、血浆(1)
中药及中成药	2	2.04	桔梗(1)、丹参川芎嗪(1)
消化系统药	2	2.04	生长抑素(2)
治疗精神障碍药	1	1.02	阿米替林(1)
合计	98	100	

注:*安德地尔由生长素促进因子、胰岛素样生长因子(IGF-1)、L-赖氨酸组成

Note:* consists of auxin-promoting factor, insulin-like growth factor (IGF-1) and L-lysine

表 3 原发疾病

累及器官/系统	原发疾病(例数)	例数
消化系统	结肠炎(8)、胰腺炎(7)、肝硬化(3)、胆囊炎(3)、病理性黄疸(1)、肠梗阻(1)、贲门炎(1)、继发性肝癌(1)、上消化道出血(1)、胃炎(1)、新生儿病理性黄疸(1)	28
呼吸系统	呼吸系统感染(23)	23
泌尿系统	泌尿系统感染(14)、尿毒症(1)	15
风湿性疾病	关节炎(7)、皮炎(1)	8
心血管系统	冠心病(4)、心房颤动(2)、高血压病(1)、静脉血栓(1)	8
内分泌系统	甲状腺机能亢进症(6)、甲状腺功能减退症(1)	7
血液系统	白血病(5)、恶性淋巴瘤(1)	6
神经系统	重症肌无力(1)、脑梗死(1)、脑动脉硬化(1)	3

给予 50% 高渗葡萄糖注射液静脉注射,症状迅速缓解;12 例未及时发现可疑药物,再次使用时又出现低血糖,后停药对症处理后好转。

3 讨论

低血糖症最常见的病因是糖尿病患者降糖药使用不当或是与影响降糖药体内过程的药物联用时产生,这种低血糖症容易诊断。但本组 98 例由非降糖药导致的低血糖症,既往无糖尿病史,也未使用降糖药,容易被医护人员忽视。

本研究发现,在致低血糖的药物中以喹诺酮类最为多见,共 40 例,占 40.82%,尤其是加替沙星,从 2006 年国内第 1 例报道以来,现已有 23 例,居喹诺酮类药物第 1 位。另外有左氧氟沙星(5 例)、洛美沙星(4 例)、氟罗沙星(3 例)、诺氟沙星(2 例)、依诺沙星(2 例)、环丙沙星(1 例)致低血糖的报道。加替沙星导致低血糖事件发生的机制目前尚不清楚,Ishiwata Y 等^[2]在对糖尿病大鼠与正常大鼠注射加替沙星的研究中发现,加替沙星可以影响糖尿病大鼠和正常大鼠的胰岛素和肾上腺素分泌,从而影响糖代谢过程。另外有体外试验提示,加替沙星引起血糖代谢紊乱与一种 1 型葡萄糖转运蛋白(Glucose trans-

porter type 1, GLUT 1)有关, GLUT 1 功能改变可以系统性地破坏糖代谢的调控, 从而导致血糖紊乱。加替沙星通过影响 GLUT 1 基因的转录, 降低内源性 GLUT1 信使核糖核酸(mRNA)的表达和蛋白的水平, 从而降低机体对葡萄糖代谢的调控, 导致血糖紊乱^[3]。其他药物引起低血糖原因有以下几类: (1)影响胰岛素合成和分泌。普萘洛尔导致低血糖与其抑制胰高血糖素的释放, 阻止糖异生有关^[4]。糖皮质激素(地塞米松和甲基强的松龙)致低血糖其机制可能是由于外源性糖皮质激素增多, 抑制了下丘脑-垂体-肾上腺轴系统, 引起肾上腺皮质分泌减少, 致晨时激素量不足, 糖元异生减少, 或是由于大剂量糖皮质激素对胰岛素的抵抗, 反射性使胰岛B细胞分泌大量胰岛素而致低血糖发生^[5]。阿司匹林、萘普生等非甾体类抗炎药则是通过升高血浆胰岛素水平而至低血糖^[6]。左卡尼汀通过促进糖氧化, 减少脂肪的摄取和氧化, 使血中的葡萄糖、三酰甘油、胆固醇的含量降低, 从而起到降低血糖的作用^[7]。(2)增强胰岛素敏感性。他巴唑化学结构含有-SH基, 可与胰岛素的-S-S-键结合, 使内源性胰岛素发生变构, 触发免疫反应产生胰岛素抗体。当血中大量的胰岛素抗体与胰岛素结合后, 形成类似胰岛素抵抗的高胰岛素血症, 而结合胰岛素逐渐与抗体解离, 体内游离胰岛素骤然增多, 从而导致低血糖发生^[8]。丹参导致低血糖的机制与其增强机体对胰岛素的敏感程度有关^[9]。(3)抑制 α -葡萄糖苷酶活性。有研究发现, 桔梗水提醇沉上清部分对离体和在体的 α -葡萄糖苷酶活性均有显著的抑制作用^[10]。(4)能量相对供应不足。静脉输注复方氨基酸和血浆, 其目的是补充蛋白质, 为使氨基酸在体内被充分利用合成蛋白质, 应及时给予足够的能量(如脂肪乳和葡萄糖注射液), 有8例患者因补充能量不足诱发了低血糖的发生^[11-12]。快速输注10%葡萄糖注射液时, 体内反馈性释放大量胰岛素来降低血糖, 停止输注后, 体内仍存留大量胰岛素, 引起血糖急剧下降^[13]。

在原发疾病中, 除一般感染性疾病外, 急性胰腺炎、甲状腺机能亢进症、肝硬化也较为常见。急性胰腺炎发病时由于胰岛B细胞遭到破坏, 大量胰岛素释放入血, 加上胰腺炎患者禁食, 导致患者出现低血糖^[14]。甲状腺机能亢进症患者出现低血糖, 一方面由于机体处于高代谢状态, 葡萄糖的降解与消耗明显增加; 另一方面治疗甲状腺机能亢进症的药物他巴唑和 β 受体阻滞药也影响机体的糖代谢^[15]。肝脏是机体血糖调节的重要器官, 肝硬化患者正常肝细胞的缺失, 取而代之为纤维组织及功能不全的未成熟的肝细胞, 对胰岛素的灭活功能下降, 使胰岛素半衰期延长, 同时糖原储备量也较正常人低, 这些都容易导致低血糖^[16]。

综上所述, 在使用非降糖药致低血糖症病例中, 一方面是使用的药物可能影响了机体糖代谢的某些环节; 另一方面基

础疾病使患者糖代谢出现调节障碍, 或是两方面相互作用所致, 医护人员应关注非降糖药引起低血糖症不良反应, 尤其是患有影响糖代谢疾病的患者。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1.
- [2] Ishiwata Y, Sanada Y, Yasuhara M. Effects of gatifloxacin on serum glucose concentration in normal and diabetic rats[J]. *Bilo Pharm Bull*, 2006, 29(3): 527.
- [3] Ge TF, Law PY, Wong HY, et al. Gatifloxacin affects GLUT1 gene expression and disturbs glucose homeostasis in vitro[J]. *Eur J Phammcol*, 2007, 573(1/3): 70.
- [4] Breur JM, De GM, Breugem CC, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: A case report[J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(2): 169.
- [5] 高洪丽, 王春晓, 马克光. 口服舒络宁致低血糖昏迷4例报告[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2007, 33(2): 300.
- [6] 李杨, 刑成名, 杜冠华. 神经精神疾病合理用药[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 217, 220-234.
- [7] 黄方, 张兴虎, 刘永华, 等. 左卡尼汀致高龄老人低血糖症3例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(28): 7 022.
- [8] 黄天韬, 冯常武. 他巴唑治疗甲亢诱发低血糖1例[J]. 临床急诊杂志, 2005, 6(2): 46.
- [9] 王红团, 吴多荣. 复方丹参滴丸对2型糖尿病患者血糖和血液流变学的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(19): 139.
- [10] 陈美娟, 喻斌, 赵玉荣, 等. 桔梗对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用及对IGT小鼠糖耐量的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 60.
- [11] 于敬. 静脉点滴复方氨基酸致低血糖1例[J]. 实用心脑血管病杂志, 2005, 13(1): 34.
- [12] 付廷芳. 血浆输注引起早产儿低血糖1例[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(24): 3 867.
- [13] 闫文芳. 静脉滴注10%葡萄糖后低血糖反应2例[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 107.
- [14] 张新明, 孙诚谊. 急性胰腺炎时血糖及相关激素变化的研究进展[J]. 医学综述, 2006, 12(4): 235.
- [15] 赵爱琴. 5例甲亢危象并低血糖症的诊治分析[J]. 中原医刊, 2004, 31(11): 30.
- [16] 聂丽芬, 舒建昌, 张文茹, 等. 肝硬化失代偿期空腹血糖变化观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(7): 813.

(收稿日期: 2014-09-30 收稿日期: 2015-04-16)

(编辑: 李 劲)