

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药相关性急性胰腺炎的文献病例分析

韩爽¹ 李全志¹ 杨烁¹ 郑梅² 张威¹ 甄健存¹

(北京积水潭医院 1. 药学部; 2. 心内科 北京 100035)

摘要 目的:分析钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制药相关性急性胰腺炎病例的临床特点,为临床安全用药提供依据。**方法:**检索 PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer Link、Wiley Online Library、CNKI、WanFang Data 等中英文文献数据库(截至 2021 年 5 月 31 日),收集 SGLT-2 抑制药引起急性胰腺炎的个案报道,提取相关数据进行描述性统计分析并进行不良反应关联性评价。**结果:**共纳入符合要求的个案报道 12 例,男 7 例,女 5 例,年龄 25~71 岁。涉及药品包括恩格列净 5 例,卡格列净 4 例,达格列净 3 例。ADR 诱导期方面,1 例未提及具体时间,其余 11 例中,最短的为 1 d,最长的为 104 d,中位数为 14 d。严重程度分级中,2 例为重症急性胰腺炎,4 例为中重症急性胰腺炎,6 例为轻症急性胰腺炎。所有患者经停用 SGLT-2 抑制药及对症处理后均转归良好。**结论:**SGLT-2 抑制药可能会引起急性胰腺炎,临床使用中需要对患者进行持续的药学监护和充分的用药指导。

关键词 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药;恩格列净;卡格列净;达格列净;急性胰腺炎;药品不良反应;个案报道;文献综述

中图分类号:R977.1⁺5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)04-0280-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.04.010

Case Study in Literature of Acute Pancreatitis Caused by Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Han Shuang¹, Li Quanzhi¹, Yang Shuo¹, Zheng Mei², Zhang Wei¹, Zhen Jiancun¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Cardiology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical characteristics of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitor) induced acute pancreatitis, and to provide basis for rational drug use in clinic. **Methods:** PubMed, Elsevier Science Direct, Embase, Springer Link, Wiley Online Library, CNKI, WanFang Data and other Chinese and English databases (to May 31, 2021) were searched and case reports of acute pancreatitis caused by SGLT-2 inhibitors were collected. Relevant data were extracted for descriptive statistical analysis, and the association of adverse reactions were evaluated. **Results:** A total of 12 eligible cases were included, including 7 males and 5 females, with an age range from 25 to 71 years. Among the drugs used, 5 cases of empagliflozin, 4 cases of canagliflozin and 3 cases of dapagliflozin were involved. In terms of occurrence time, 1 case did not mention the specific occurrence time, among the other 11 cases, the shortest was 1 day, the longest was 104 days, and the median time was 14 days. In the severity classification, 2 cases were severe acute pancreatitis, 4 cases were moderate severe acute pancreatitis, and 6 cases were mild acute pancreatitis. All patients had good outcomes after discontinuation of SGLT-2 inhibitor and symptomatic treatment. **Conclusion:** SGLT-2 inhibitors may cause acute pancreatitis, continuous pharmaceutical care and adequate medication guidance were needed in clinic.

KEY WORDS sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Empagliflozin; Canagliflozin; Dapagliflozin; Acute pancreatitis; Adverse drug reaction; Case report, Literature review

我国糖尿病患病率持续上升,2015~2017 年达到 11.2%^[1]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制药是一类近年受到高度重视的新型口服降糖药物。SGLT-2 分布在肾脏近曲小管,负责 90% 的尿糖重吸收。SGLT-2 抑制药能抑制 SGLT-2,减少原尿中葡萄糖的重吸收,增加尿糖排出,从而在一定程度上降低

血糖^[2]。近年来的一系列大型临床研究结果显示,SGLT-2 抑制药除有明确降糖作用外,还具有心血管和肾脏获益,使得该类药物得到广泛关注^[3]。随着 SGLT-2 抑制药在临床的广泛应用,与其相关的不良反应(ADR)报告日益增多。美国食品药品监督管理局(FDA)提出,SGLT-2 抑制药涉及多方面的安全问题,

基金项目:北京市科技计划专项课题(编号:Z191100004419004)

通信作者:甄健存 Tel:(010)58398003 E-mail:zhenjiancun@163.com

包括酮症酸中毒、泌尿生殖道感染、尿毒症、急性肾损伤、下肢截肢和骨折等^[4,5]。2018年7月20日,加拿大卫生部(Health Canada)网站发布信息,通报了对SGLT-2抑制药导致胰腺炎风险的评估结果^[6]。目前,SGLT-2抑制药进入我国的时间不长,相关资料较为缺乏,其引发胰腺炎的临床特点尚不明确。因此,本文检索国内外文献数据库,获取SGLT-2抑制药相关性急性胰腺炎病例文献并加以分析,旨在探讨该类ADR的发生特点,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

收集文献报道中关于SGLT-2抑制药相关性急性胰腺炎的案例报道,提取相关数据进行描述性统计分析。数据库包括PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer Link、Wiley Online Library、CNKI、WanFang Data等。英文以“SGLT-2 inhibitor” OR “Dapagliflozin” OR “Empagliflozin” OR “Canagliflozin”(#1)、“Adverse reaction” OR “Pancreatitis”(#2)、“Case report” OR “Case series”(#3)为主题词,检索策略为#1 and #2 and #3;中文以“钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制药(剂)”、“SGLT-2抑制药(剂)”、“达格列净”、“恩格列净”、“卡格列净”、“不良反应”、“胰腺炎”为关键词进行检索。检索时间为各数据库建立至2021年5月31日。纳入一次文献,文献类型涉及SGLT-2抑制药相关性急性胰腺炎的个案报道、病例系列研究等,排除重复文献。

1.2 病例纳入排除标准

1.2.1 急性胰腺炎诊断和分级标准 病例根据《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[7]的急性胰腺炎诊断标准确诊,内容包括以下3项:(1)上腹部持续性疼痛;(2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶浓度高于正常上限值3倍;(3)腹部影像学检查结果显示符合急性胰腺炎影像学改变。上述3项标准中符合2项即可诊断为急性胰腺炎。急性胰腺炎严重程度分级:(1)轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP):不伴有器官功能障碍及局部或全身并发症,通常在1~2周内恢复,病死率极低;(2)中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP):伴有一过性(≤48 h)的器官功能障碍和(或)局部并发症,早期病死率低,如坏死组织合并感染,则病死率增高;(3)重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP):伴有持续(>48 h)的器官功能障碍,病死率高。器官功能障碍的诊断标准基于改良 Mar-

shall 评分系统,任何器官评分≥2分可定义存在器官功能障碍。

1.2.2 病例纳入标准 SGLT-2抑制药相关性急性胰腺炎的诱导时间、用药情况、转归等资料相对完整,按《药品不良反应报告和监测工作手册》^[8]中的关联性评价标准,经关联性评价结果为“肯定”“很可能”或“可能”的病例。

1.2.3 病例排除标准 用药前已诊断胰腺炎。

1.3 统计分析

采用回顾性研究方法,详细阅读纳入的病例报道,提取患者年龄、性别、使用药物、不良反应诱导时间、合并用药、胰腺炎转归等有效信息,使用Excel软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 文献基本情况

通过关键词检索初步获得文献553篇,根据纳入排除标准进行文献筛选,最终纳入符合要求的文献12篇^[9-20],见图1。其中,英文文献11篇,中文文献1篇。文献发表时间为2015年6月~2021年1月。

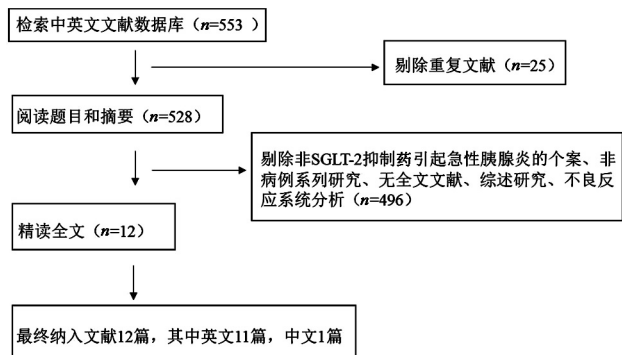


图1 文献筛选流程

2.2 患者一般资料

12例病例中,男7例,女5例,年龄范围为25~71岁。除4例仅患有糖尿病外,其他8例均合并其他疾病(1~5种),其中5例合并高血压。所用SGLT-2抑制药涉及恩格列净5例,卡格列净4例,达格列净3例。其中6例提及具体服用剂量,均符合说明书要求,另6例未提及具体用法用量。见表1。

2.3 胆结石、饮酒史、三酰甘油情况

在我国,胆石症仍是急性胰腺炎的主要病因,其次为高三酰甘油血症及过度饮酒^[7]。12例病例中,11例在发病后通过B超检查排除胆结石,1例病例未记载。10例在发病前均无饮酒史,2例饮酒史未记载。2例患者三酰甘油水平高于正常值,2例未记载,剩余8例患者三酰甘油水平正常。见表1。

表 1 12 例文献报道的 SGLT-2 抑制药相关急性胰腺炎病例情况

编号	性别	年龄(岁)	治疗药物	剂量	胰腺炎病史	饮酒史	胆结石	三酰甘油	合并用药	诱导时间(d)	严重程度	转归	是否再次应用	ADR相关性
1 ^[9]	女	33	卡格列净	未提及	N	N	N	正常	二甲双胍、左甲状腺素	14	SAP	良好	N	很可能
2 ^[10]	男	50	卡格列净	100mg qd	不详	N	N	正常	胰岛素、格列本脲和二甲双胍	4	SAP	良好	N	很可能
3 ^[11]	女	46	卡格列净	未提及	N	N	N	正常	莱诺普利、二甲双胍、雌二醇、洛伐他汀、柠檬酸钙、西酞普兰、蔓越莓胶囊、环苯扎林、加巴喷丁、甘精胰岛素、奥昔布宁	21	MSAP	良好	N	很可能
4 ^[12]	女	71	卡格列净	100mg qd	不详	不详	不详	不详	西格列汀-二甲双胍	84	MSAP	良好	N	可能
5 ^[13]	男	25	达格列净	未提及	Y	不详	N	>56.5 mmol·L ⁻¹	西格列汀、二甲双胍	不详	MSAP	良好	N	可能
6 ^[14]	男	51	达格列净	10mg qd	N	N	N	2.29 mmol·L ⁻¹	地特胰岛素、西格列汀-二甲双胍、瑞舒伐他汀	5	MAP	良好	Y	肯定
7 ^[15]	男	48	达格列净	10mg qd	不详	N	N	正常	二甲双胍	7	MSAP	良好	N	很可能
8 ^[16]	男	70	恩格列净	未提及	不详	N	N	正常	阿替洛尔、氢氯噻嗪、布洛芬、门冬胰岛素、赖诺普利、雷尼替丁、西甲基氧烷和辛伐他汀	104	MAP	良好	N	很可能
9 ^[17]	女	64	恩格列净	10mg qd	不详	N	N	正常	氨氯地平、奈必洛尔	14	MAP	良好	N	很可能
10 ^[18]	女	52	恩格列净	未提及	不详	N	N	正常	甘精胰岛素、二甲双胍、呋塞米	30	MAP	良好	N	很可能
11 ^[19]	男	47	恩格列净	未提及	N	N	N	正常	阿替洛尔、氢氯噻嗪	60	MAP	良好	N	很可能
12 ^[20]	男	26	恩格列净	10mg qd	不详	N	N	不详	二甲双胍、门冬胰岛素 30 注射液、利拉鲁肽	1	MAP	良好	N	可能

注:N-否,Y-是。

2.4 合并用药情况

12 例病例都涉及合并用药,其中合并应用 11 种药物者 1 例,8 种者 1 例,3 种者 3 例,2 种者 5 例,1 种者 2 例。合并用药以降糖药为主,其他还包括降压药、调脂药、利尿药等。主要合并用药品种包括二甲双胍(9 例)、西格列汀(3 例)、氢氯噻嗪(2 例)等,均为长期服用的药物。见表 1。

2.5 胰腺炎诱导时间

12 例病例中,1 例未提及具体发生时间,其余 11 例中,最短 1 d,最长 104 d,中位时间为 14 d。有 8 例发生时间≤30 d。具体见表 1。

2.6 急性胰腺炎严重程度

根据急性胰腺炎严重程度分级标准,12 例患

者中,2 例分级为 SAP,4 例分级为 MSAP,6 例分级为 MAP。见表 1。

2.7 胰腺炎治疗及转归

所有患者经过停用 SGLT-2 抑制药及对症处理后均转归良好。病例 6 在 9 个月后再次应用达格列净 10 mg qd,7 d 后再次诱发急性胰腺炎,经过停用药物及对症处理后好转,后续未在使用。具体见表 1。

2.8 用药关联性评价

12 例病例的关联性评价结果:“肯定”1 例(达格列净);“很可能”8 例(恩格列净 4 例,卡格列净 3 例,达格列净 1 例);“可能”3 例(达格列净、卡格列净、恩格列净各 1 例)。见表 1。

3 讨论

3.1 药物诱发的急性胰腺炎

从世界范围来看,急性胰腺炎是常见的需住院治疗的消化系统急症,其发病率存在一定地区差异,为(4.9~73.4)/10万。近年来,急性胰腺炎的发病率呈上升趋势,临床需高度重视^[21]。胆石症、高脂血症及酒精是引起AP的三大病因,而药物诱发的AP少见且难以鉴定。药物性急性胰腺炎(drug-induced acute pancreatitis, DIAP)是指因为药物本身或经过机体代谢,或机体发生超敏反应而引发的胰腺损伤^[22]。目前,对于药物引起急性胰腺炎的分类,被广泛认同并采用的是Badalov等^[23]制定的DIAP药物分类系统,该分类系统根据药物的潜伏期、病例数、激发试验及排除其他AP病因为依据提出了四类(I~IV)分类系统,其中I类又细分为Ia和Ib亚组。总结出药物引起AP潜伏期分为:短期(24h以内)、中期(1~30d)、长期(大于30d)。对于DIAP的发病机制尚未完全阐明,目前认为潜在机制可能包括^[24,25]:①对胰腺的直接毒性作用;②有毒代谢产物或中间体的蓄积;③免疫介导的超敏反应;④个体易感性;⑤导致Oddi括约肌收缩或胆道梗阻;⑥继发高脂血症或高钙血症;⑦增加胰液黏滞度;⑧胰腺局部血管性水肿和小动脉血栓形成。

3.2 SGLT-2抑制药诱发的急性胰腺炎

3.2.1 基本情况 目前我国广泛应用的恩格列净、卡格列净及达格列净说明书中均未提及急性胰腺炎相关不良反应,但均有引起急性胰腺炎的文献报道。12例病例中,所有患者均存在急性胰腺炎相关症状(恶心、呕吐、腹痛等)并通过影像学检查明确诊断急性胰腺炎。所有病例均涉及合并用药,在合并用药中,二甲双胍占比最高(9/12),其他还包括西格列汀(3/12)、氢氯噻嗪(2/12)等。根据Badalov等^[23]制定的DIAP药物分类系统,二甲双胍及氢氯噻嗪为Ⅲ类,西格列汀未纳入。本文收集的病例中,部分患者合并应用了其他可能导致DIAP的药物,如患者8合并应用辛伐他汀为Ia类,氢氯噻嗪及赖诺普利为Ⅲ类,雷尼替丁为Ⅳ类;患者10合并应用呋塞米为Ia类。但上述患者停用SGLT-2抑制药后,均继续使用其他药物,未再发生急性胰腺炎,因此可排除这些药物诱发急性胰腺炎的可能性。诱导时间方面,12例病例中,除1例未记录时间外,有8例诱导时间≤30d,中位时间为14d,说明SGLT-2抑制药相关急性胰腺炎的潜伏期大部分处于中期。

在严重程度分级方面,12例病例中,2例分级为SAP,4例分级为MSAP,6例分级为MAP,说明大部分急性胰腺炎分级较轻,且所有病例经过停药,对症处理后,均转归较好。

3.2.2 关联性评价分析 病例6在第一次发生急性胰腺炎后停用了达格列净,9个月后由于血糖控制不佳,再次使用达格列净并再次引发了急性胰腺炎,停用达格列净并接受对症治疗后,急性胰腺炎再次治愈,这1例患者的不良反应关联性评价为“肯定”。8例患者三酰甘油正常,无胆结石和饮酒史,近期服用SGLT-2抑制药后发病,停药后对症治疗胰腺炎均好转,继续使用其他合并药物,未再引发急性胰腺炎,可排除其他药物影响。这8例患者的不良反应关联性评价为“很可能”。3例患者的不良反应关联性评价为可能,病例4未记载饮酒史及胆结石病史,且同时应用二甲双胍西格列汀,不能排除合并药物影响,病例5有高三酰甘油血症,不能排除高脂血症影响,病例12三酰甘油血症情况不详,且同时应用利拉鲁肽,不能排除合并用药影响。

3.2.3 SGLT-2抑制药相关急性胰腺炎的可能机制

目前尚无文献报道SGLT-2抑制药相关急性胰腺炎的确切机制。DIAP常见机制中,可能与SGLT-2抑制药有关的是增加胰液黏滞度。SGLT-2抑制药作为一种口服降糖药,通过抑制SGLT-2的重吸收作用,具有强大的排水能力,在国外已被批准用于心衰治疗^[26]。由于大量排水,可能会导致全身体液量的减少,从而引发胰液黏滞度增高。本文收集的12例病例中,6例患者存在酸中毒情况,导致酸中毒产生的原因是SGLT-2抑制药排糖过多诱发了低胰岛素血症,导致升糖激素促进脂肪分解能力相对增强,产生大量酮体。正常情况下,酮体可以从尿中排出,如果出现酮症,一定程度上反映患者存在体液不足的情况,导致尿中排酮体不足,这也支持了前面的假设。

3.2.4 SGLT-2抑制药相关急性胰腺炎预防及诊疗

基于上述假设,应对患者进行用药教育,在服用SGLT-2抑制药期间要保证足够的饮水量,以保证体液充足。另外,对既往有过相关病史或具有三酰甘油水平高、大量饮酒史、合并用药多等相关危险因素的患者使用此类药物时应谨慎并持续监护。提醒患者一旦发生腹痛等急性胰腺炎相关症状应立即就医,并向医生提供SGLT-2抑制药相关用药史。

3.3 小结

目前我国广泛应用的恩格列净、卡格列净及达格列净均有引起急性胰腺炎的文献报道,发生中位

时间为 14 d,大部分急性胰腺炎分级较轻,且所有病例经过停药,对症处理后,均转归较好。药师在临床工作中应关注患者用药史和疾病史,对患者进行持续的药学监护和充分的用药指导,尽量避免相关不良反应的发生。

参 考 文 献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT-2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89
- Verma S, McMurray JJV. SGLT-2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108-2117
- McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 (Suppl 1): S45-S52
- Zhou X, Zhou Y, Li X, et al. Safety concerns of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes: A real-world study from the perspective of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 2204-2206
- Health Canada. Summary Safety review-sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors-assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (acute and chronic pancreatitis) [EB/OL]. (2021-07-14) [2021-8-26]. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00204>
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 578-587
- 国家食品药品监督管理总局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2013-04-26) [2017-05-17]. http://www.cdradr.org.cn/xzzx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html
- Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A. Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 26(11): 991-994
- Srivali N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Acute pancreatitis in the use of canagliflozin: A rare side-effect of the novel therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *J Basic Clin Pharm*, 2015, 6(3): 101-102
- Verma R. Canagliflozin-associated acute pancreatitis [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e972-973
- Patel KM, Pikas E, George T. Drug-induced necrotizing pancreatitis with a focus on canagliflozin[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(4): e496
- Badwal K, Tariq T, Peirce D. Dapagliflozin-associated euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient presenting with acute pancreatitis[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 7(2018): 1-4
- Sujanani SM, Elfshawi MM, Zarghamravanbaksh P, et al. Dapagliflozin-induced acute pancreatitis: A case report and review of literature [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2020, 14(2020): 1-4
- Gutch M, Bhattacharya A, Kumar S, et al. Dapagliflozin-induced pancreatitis[J]. *Int J Med Public Health*, 2018, 8(1): 45-47
- McIntire DR, Bayne DB. Empagliflozin-induced pancreatitis [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(11): 1158-1159
- Zeidan BS Jr, Boadu C, Hernandez A, et al. Adverse side effects: Empagliflozin-related acute pancreatitis case report [J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12325
- Lightbourne T, Najafian N, McCarty TR. Consideration forempagliflozin-associated pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(Supplement 1): S710
- Dziadkowiec KN, Stawinski PM, Proenza J. Empagliflozin-associated pancreatitis: A consideration for SGLT2 inhibitors [J]. *ACG Case Rep J*, 2021, 8(1): e00530
- 章开, 田英超, 曾冰清, 等. 利拉鲁肽与恩格列净联用致急性胰腺炎[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(10): 601-602
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734
- 张许, 党和勤, 刘燕琳, 等. 59 例药源性胰腺炎文献分析 [J]. *药学研究*, 2019, 38(3): 175-178
- Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(6): 648-661
- Zheng J, Yang QJ, Dang FT, et al. Drug-induced pancreatitis: An update [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2019, 20(4): 183-188
- Elkhouly MA, Salazar MJ, Simons-Linares CR. Hypertriglyceridemia-associated drug-induced acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2019, 48(1): 22-35
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726 (2021-11-24 收稿 2022-01-24 修回)