

二甲双胍相关性乳酸酸中毒导致死亡 1 例 并文献复习

李安明

作者单位: 024000 内蒙古自治区赤峰, 赤峰市第二医院急诊科

通信作者: 李安明, Email: 646775090@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.01.017

【摘要】 目的 报告 1 例因服用大剂量二甲双胍导致二甲双胍相关性乳酸酸中毒 (MALA) 的病例, 探讨其临床特征、诊断和治疗策略。方法 赤峰市第二医院急诊重症监护病房 (EICU) 于 2024 年 7 月 28 日收治 1 例 67 岁男性 MALA 患者, 回顾并分析患者的临床资料以及诊断和治疗经过。结果 给予气管插管、有创呼吸机辅助呼吸、应用血管活性药物、补充大量碳酸氢钠、联合连续性肾脏替代治疗等措施, 均治疗无效, 最终患者死亡。结论 早期识别、及时停用二甲双胍和积极对症治疗是改善 MALA 患者预后的关键。临床医生应加强对 MALA 的认识, 合理使用二甲双胍, 避免过量服用, 并密切监测高危患者。

【关键词】 二甲双胍; 乳酸酸中毒; 多器官损伤

A fatal case of metformin-associated lactic acidosis and literature review

Li Anming. Department of Clinical Laboratory, Chifeng Second Hospital, Chifeng 024099, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Li Anming, Email: 646775090@qq.com

【Abstract】 Objective To report a case of metformin-associated lactic acidosis (MALA) caused by high-dose metformin intake, and explore the clinical characteristics, diagnosis and treatment strategies. **Methods** On July 28, 2024, a 67-year-old male patient with MALA due to excessive metformin intake was admitted to the emergency intensive care unit (EICU) at Chifeng Second Hospital. The patient's clinical data, diagnosis and treatment course were retrospectively analyzed. **Results** Despite aggressive interventions such as endotracheal intubation, invasive mechanical ventilation, vasoactive drug administration, massive sodium bicarbonate infusion and combined continuous renal replacement therapy, the patient ultimately died. **Conclusions** Early recognition, prompt discontinuation of metformin and aggressive symptomatic treatment are crucial for improving prognosis. Clinicians should strengthen their understanding of MALA, use metformin rationally, avoid overdose, and closely monitor high-risk patients.

【Key words】 Metformin; Lactic acidosis; Multiple organ damage

二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线治疗药物, 具有良好的降糖效果和心血管保护作用, 临床应用广泛。然而, 二甲双胍相关性乳酸酸中毒 (metformin-associated lactic acidosis, MALA) 是该药物罕见但致命的并发症, 病死率高达 30%~50%。尽管 MALA 的发生率较低, 但随着二甲双胍使用人群的扩大, 其绝对病例数不容忽视。因此, 提高对 MALA 的认识, 并对其进行早期识别和及时干预至关重要。本研究分析 1 例大剂量二甲双胍导致的 MALA 病例, 探讨其临床特征、诊断和治疗策略, 旨在提高对 MALA 的认识和警惕性, 为临床实践提供参考, 现报告如下。

1 病史资料及诊疗经过

患者为 67 岁男性, 因“发现意识不清 1 h”于 2024 年 7 月 28 日入院, 患者入院前 8 h 因情绪波动服用大剂量二甲双胍, 于 1 h 前发现意识丧失, 送入

本院急诊科就诊。入院查体: 体温 35℃, 呼吸频率 6 次/min, 血压 50/40 mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa); 深昏迷状态, 格拉斯哥昏迷评分 3 分; 双瞳孔等大等圆, 直径 5 mm, 光反射消失; 口唇发绀, 四肢厥冷, 颈软, 无抵抗; 下颌氏呼吸, 双肺呼吸音弱, 无干湿性啰音; 心率 84 次/min, 律齐, 无杂音; 腹软, 肝脾未及, 双下肢无水肿, 生理反射及病理反射未引出; 指尖血糖 1.4 mmol/L。

入院后立即给予心肺复苏及气管插管, 呼吸机辅助呼吸, 静脉注射 50% 葡萄糖 60 mL, 静脉输注 0.9% 氯化钠注射液及琥珀酰明胶补液, 应用去甲肾上腺素组液维持循环稳定。血气分析: pH 值 6.81, 二氧化碳分压 57.5 mmHg, 氧分压测不出, 乳酸高值测不出。给予碳酸氢钠注射液 250 mL 静滴, 经过 1.5 h 抢救, 血压 120/80 mmHg, 心率 88 次/min, 指

尖血氧饱和度 98%，血糖 10.4 mmol/L。复查动脉血气：pH 值 6.83，二氧化碳分压 31 mmHg，氧分压 257 mmHg，乳酸高值仍测不出。肌酐 199 $\mu\text{mol/L}$ ，凝血功能正常，继续间断给予碳酸氢钠 250 mL 输注，监测血气分析，给予补液、促进代谢等治疗，期间患者反复发生低血糖，给予静推 50% 葡萄糖纠正，入院 8 h 持续无尿，利尿剂治疗无效，输注碳酸氢钠 1 000 mL，仍难以纠正乳酸酸中毒，给予床旁血液透析治疗。此后患者病情恶化，大剂量血管活性药物难以维持，下肢逐渐出现皮肤花斑，四肢末梢紫绀，毛细血管充盈时间大于 3 s，仍存在顽固性高乳酸血症及酸中毒。经 22 h 抢救，复查动脉血气：pH 值 6.80，乳酸 15 mmol/L，氧分压 122 mmHg，二氧化碳分压 25 mmHg，病情未好转，家属放弃治疗，患者临床死亡。

2 讨论

二甲双胍作为糖尿病一线治疗药物，对大多数患者具有良好的安全性，但也存在可能致命的 MALA 风险^[1-2]。目前二甲双胍与乳酸酸中毒发生风险的相关性尚不确定，在明确禁忌证的前提下，长期使用二甲双胍不增加乳酸酸中毒的风险^[3]。因此对于有药物过量、高龄、酗酒、肝肾功能受损或衰竭、伴发低氧血症肺疾病的 MALA 高危人群，以及肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的多合并症患者，尽量避免应用二甲双胍^[4]。虽然 MALA 的发病率很少有报道，但病死率很高，为 30% ~ 50%^[5]。本例患者入院时无家属，病史不详，维持生命体征进行抢救治疗，待家属到达询问病史时患者病情已发展到难治性休克期，考虑服用二甲双胍剂量大，时间过长，且就诊延迟，可能药物吸收过多，虽然该患者经补液、补充碳酸氢钠、应用血管活性药物、胃肠减压及连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 等措施，也难以达到满意效果。而 MALA 的原因在于二甲双胍抑制线粒体内乳酸向葡萄糖转化，导致体内乳酸水平增高。约

90% 的二甲双胍在 12 h 内主要由肾脏清除，以原形随尿液排泄。该患者服用药量过大，超过肾脏排泄能力，导致药物在体内蓄积，造成乳酸堆积。据报道，MALA 患者乳酸水平持续升高，病死率达 50%^[6]，而严重的乳酸中毒又可造成血管麻痹性休克、多器官功能衰竭，进而导致死亡。治疗过程见图 1。

3 MALA 相关文献复习

3.1 诊断标准 MALA 的诊断标准尚未达成共识，赵昔良等^[7]提出的 MALA 诊断标准为：① 有糖尿病史、近期有二甲双胍服药史；② 表现为恶心、呕吐、气促、腹痛、烦躁不安等 MALA 症状，数小时后出现严重代谢性酸中毒表现，如意识模糊、呼吸频率加快、过度换气、木僵、昏睡、昏迷等；③ 动脉乳酸水平 $> 5.0 \text{ mol/L}$ ，无其他引起血乳酸水平增高的原因。由于就诊时症状不典型，诊断和治疗可能会被延迟，其中最突出的实验室检查结果为严重的阴离子间隙代谢性酸中毒和血清肌酐值升高。确诊需要通过高效液相色谱 - 串联质谱法测定血清二甲双胍，但该技术仅在专门机构可用，不能作为立即治疗的指导依据^[8]。因此有研究表明，急性肾衰竭、乳酸酸中毒和持续服用二甲双胍的患者都可以被视为潜在的 MALA 病例^[9]。二甲双胍过量摄入后除了 MALA，患者还可出现血管扩张性休克、急性肾衰竭、肝功能损伤、心力衰竭和急性冠脉综合征、可逆性视力障碍、急性肠系膜缺血、低体温、低血糖、意识障碍、胃肠道反应等临床表现^[10-11]。

3.2 病理生理机制 尽管 MALA 的确切机制尚未研究清楚，但目前认为二甲双胍毒性导致高乳酸血症的机制主要遵循两条途径：① 线粒体甘油 3-磷酸脱氢酶和电子传递链线粒体呼吸链复合物 1 的抑制导致线粒体功能障碍，乳酸生成增加；② 二甲双胍诱导血管麻痹是由一氧化氮 (nitric oxide, NO) 介导的，血管麻痹以几种方式导致高乳酸血症，造成休克，引起全身组织缺氧，无氧酵解增加，NO 本身可

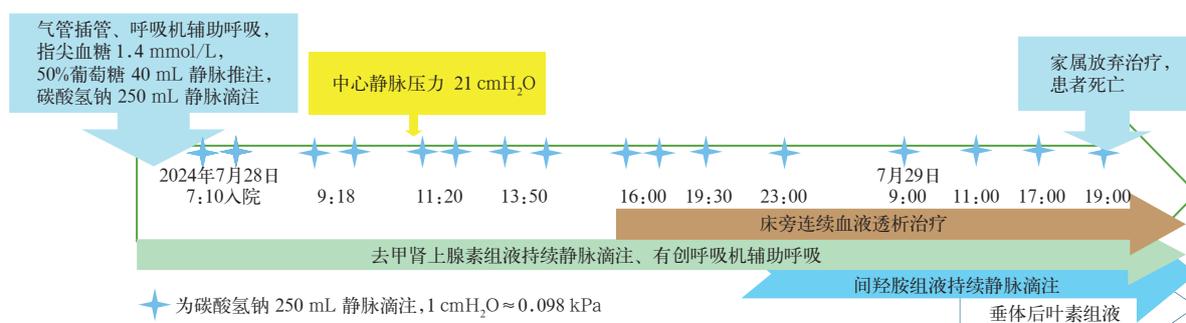


图 1 1 例 67 岁男性患者因大量服用二甲双胍导致二甲双胍相关性乳酸酸中毒的病程时间轴图

以引起线粒体功能障碍,也增加乳酸的产生量^[6]。双胍类中毒导致乳酸酸中毒患者的氧耗异常降低,这一发现符合线粒体呼吸受抑制和随之而来的高乳酸血症的假设^[12]。乳酸的堆积使体内的二甲双胍也无法及时从近端小管中排出,随着肌酐清除率的下降,血肌酐水平逐渐升高^[2],加之肾前性肾脏灌注不足,导致急性肾衰竭发生。乳酸产生过多导致代谢障碍,正反馈不断加强,患者病情逐渐恶化,最终发生多器官功能障碍甚至死亡。

3.3 治疗措施 MALA 的管理主要包括支持性液体复苏、纠正低血糖和其他电解质异常、CRRT、血管加压药或强心剂支持治疗重度低血压和碳酸氢钠输注治疗对液体治疗无反应的酸中毒,但具体治疗措施尚无统一的共识。基础治疗包括洗胃、导泻、胃肠减压、清除毒物,并根据呼吸及氧合状态给予氧疗或机械通气。

3.3.1 针对乳酸酸中毒的治疗 有文献报道,限制性补充碳酸氢钠可取得较好效果,方法是首先给予 5% 的碳酸氢钠 100 mL 静脉滴注,每 1 h 监测 1 次血气分析,若血液 pH 值 < 7.15,继续补充 5% 碳酸氢钠 100 mL,直至纠正血液 pH 值约为 7.20(一般 6 h 内可达标准)停止补充碳酸氢钠,之后每 2~4 h 监测 1 次血气分析^[13]。但目前使用碳酸氢钠纠正酸中毒仍存在争议,有研究表明,对于组织缺氧引起的代谢性酸中毒,碳酸氢钠会降低混合静脉血的 pH 值,而不是升高 pH 值,由于 CO₂ 扩散至细胞内造成细胞内 pH 值降低,心肌收缩力减弱,进一步加重缺氧状态和增加乳酸的生成,且可导致肺水肿、缺氧和昏迷,使病死率升高^[14-16]。维持机体酸碱平衡是必要措施,对 MALA 患者来说补碱只是治标,而治疗其本质更为重要,如清除过多的乳酸,减少乳酸产生或减少无氧酵解,促进糖异生等。过量的二甲双胍以原形从尿液中排出,其清除依赖于肾小球滤过作用,二甲双胍也可以通过血液净化清除^[17-18]。开始体外治疗的时机并无统一标准,Regolisti 等^[19]认为基于强烈的临床怀疑,必须及时开始肾脏替代疗法以有效清除药物,并纠正代谢性酸中毒。针对模式的选择,CRRT 更接近生理模式,应用于 MALA 治疗比血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)更具有优越性。大多数 MALA 患者存在不同程度的循环衰竭,CRRT 可以持续清除有害物质,保持患者内环境稳态,避免大量有害因素(如血液 pH 值变化、电解质紊乱)的刺激,造成血流动力学不稳定^[2]。使用

CRRT 可以在 2~3 d 达到安全有效治疗 MALA 的目的^[20]。二甲双胍中毒后的乳酸酸中毒主要是由于药物大量渗入细胞内,如果 CRRT 治疗时间过短可能出现中毒反跳,因此需要严密的监测及长时程的血液净化治疗,亦可联合采取血液灌流、血浆置换等措施,提高毒物的清除效率^[21]。

除了 CRRT 治疗,一些药物应用也疗效良好。Young 等^[22]研究表明,高剂量胰岛素/葡萄糖疗法(high-dose insulin dextrose, HID)对疑似二甲双胍中毒患者似乎是安全的,如对乳酸 ≥ 10 mmol/L 的患者给予输注 0.5 U·kg⁻¹·h⁻¹ 胰岛素和高浓度葡萄糖治疗并监测血糖, HID 似乎还能降低乳酸水平,改善 pH 值和患者临床症状。在休克状态下,儿茶酚胺释放导致心肌从主要由脂肪酸供能切换到呼吸作用产生的葡萄糖和乳酸供能。然而,乳酸盐的产生超过其利用以及乳酸盐和游离质子的净释放最终导致乳酸堆积。高剂量胰岛素输注可进一步降低脂肪酸的摄取,并显著增加乳酸摄取和心肌对乳酸作为能量来源的利用,而对葡萄糖摄取无净效应。左旋肉碱与 HID 联合应用可以降低胰岛素抵抗,促进细胞内葡萄糖转运和游离脂肪酸代谢,增加钙通道的敏感性。该方法还能刺激葡萄糖的氧化利用,而不是将丙酮酸转化为乳酸,有助于减少二甲双胍中毒时乳酸产生^[23]。

3.3.2 针对血管麻痹扩张性休克的治疗 严重的二甲双胍中毒可导致血管麻痹性休克,其最佳治疗策略仍不确定。在严重循环衰竭的情况下,儿茶酚胺无效,加压素是通过非儿茶酚胺受体途径以及血管平滑肌收缩恢复器官灌注压力,采用加压对血管麻痹性休克进行治疗是有效的^[24]。也有研究人员使用亚甲基蓝逆转患者的血管扩张性休克,可获得短暂改善。亚甲基蓝可以作为二甲双胍中毒的抢救疗法,通过直接抑制 NO 合酶,结合可溶性胍酸环化酶的铁血红素部分,从而竞争性阻断 NO 的靶酶,减少 NO 的产生及其介导的血管舒张^[25]。而标准复苏可能对二甲双胍诱发的休克无效,亚甲基蓝可防止 NO 介导的血管扩张,因此可能成为 MALA 导致的顽固性休克的潜在治疗方法^[26]。

3.3.3 体外生命支持 对积极进行快速血液透析和血管加压支持后仍为难治性休克的二甲双胍过量患者,建议开始静脉-动脉体外膜肺氧合(venous arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)^[27]。而当剩余碱 > 5 mmol/L 超过 2 h,乳酸 > 10 mmol/L 超过 10 h,尿量 < 0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 超过 12 h,可能错过

最佳抢救时机,因此当发生严重循环功能障碍,患者心功能明显受到抑制时,应立即进行 VA-ECMO 支持,维持循环功能,同时进行 CRRT,这是 MALA 治疗的最后干预措施^[28]。

4 小结

MALA 是一种严重的医疗紧急事件,应尽早识别,尽早治疗,怀疑即治疗,尽早启动 CRRT,可以联合血液灌流清除药物、乳酸及代谢毒物,并在血气分析指导下及早、持续、限制性给予碳酸氢钠,尽快纠正酸中毒。若病程中出现血管麻痹性休克,则给予补液、扩容,视情况选用 HID、甘乐、左卡尼汀、加压素、亚甲基蓝联合小剂量儿茶酚胺改善组织代谢,纠正血管麻痹性休克。当预估药物摄入量过大,时间过长且发生严重循环功能障碍,患者心功能明显受到抑制时,应立即进行 VA-ECMO 并密切关注血糖和末梢血液循环,以提高患者的生存率。医患双方应提升对 MALA 的关注度,加强临床医生对 MALA 的诊疗认知,严格监控高风险患者,在出现相关症状时及时采取有效的医疗行动。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 KIM S, SARWAL A, YEE X T, et al. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Is it an underestimated entity? A retrospective, single-center case series [J]. *Hemodial Int*, 2024, 28 (1): 32–39. DOI: 10.1111/hdi.13113.
- 2 de BOER I H, KHUNTI K, SADUSKY T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45 (12): 3075–3090.
- 3 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识 (2023 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62 (6): 619–630. DOI: 10.3760/ema.j.cn112138-20230305-00131.
- 4 熊亚丹, 杨前勇. 二甲双胍致乳酸性酸中毒 2 例报道 [J]. *江西医药*, 2014, 49 (1): 46–47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2014.01.020.
- 5 TEBAR M T, de LUIS N, SANCHEZ I, et al. Metformin-associated lactic acidosis in the intensive care unit [J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2014, 61 (8): 466–467.
- 6 DYATLOVA N, TOBARRAN N V, KANNAN L, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA) [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025.
- 7 赵昔良, 叶益聪, 张抒扬. 美国糖尿病学会新版糖尿病诊断标准对择期冠状动脉造影患者糖代谢异常的筛查意义 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (4): 302–306. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2015.04.006.
- 8 REGOLISTI G, ANTONIOTTI R, FANI F, et al. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: the role of prolonged intermittent hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70 (2): 290–296. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.010.
- 9 SCHADLE P, TSCHRITTER O, KELLERER M. Metformin associated lactic acidosis in clinical practice: a case series [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129 (11): 842–847. DOI: 10.1055/a-1149-9030.
- 10 HANATANI T, SAI K, TOHKIN M, et al. Impact of Japanese

- regulatory action on metformin-associated lactic acidosis in type II diabetes patients [J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37 (3): 537–545. DOI: 10.1007/s11096-015-0097-0.
- 11 ZHANG Q C, HASTINGS C, JOHNSON K, et al. Metformin-associated lactic acidosis presenting like acute mesenteric ischemia [J]. *J Emerg Med*, 2019, 57 (5): 720–722. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.04.024.
 - 12 PROTTI A, RUSSO R, TAGLIABUE P, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (1): R22. DOI: 10.1186/cc8885.
 - 13 于占彪, 黄煜湘, 崔娜, 等. 限制性补充碳酸氢钠对二甲双胍相关糖尿病乳酸酸中毒患者的救治 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (21): 2458–2460. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.07.112.
 - 14 朱禧星. 现代糖尿病学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 196–198.
 - 15 LALAU J D. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention [J]. *Drug Saf*, 2010, 33 (9): 727–740. DOI: 10.2165/11536790-000000000-00000.
 - 16 YUSIM D, TIRU B, ABDULLIN M, et al. Treatment of severe metformin-associated lactic acidosis with renal replacement therapy and tris-hydroxymethyl aminomethane: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17 (1): 462. DOI: 10.1186/s13256-023-04201-8.
 - 17 KALANTAR-ZADEH K, RHEE C M. Metformin in chronic kidney disease: more harm than help? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (8): 579–581. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00133-3.
 - 18 FINKLE S N. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (1): 110. DOI: 10.1186/cc7161.
 - 19 REGOLISTI G, ANTONIOTTI R, FANI F, et al. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: the role of prolonged intermittent hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70 (2): 290–296. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.010.
 - 20 UUSALO P, JARVISALO M J. Mortality and renal prognosis in isolated metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy and citrate-calcium-anticoagulation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64 (9): 1305–1311. DOI: 10.1111/aas.13659.
 - 21 LIU S, XU L, MA J, et al. High-volume continuous venovenous hemodiafiltration plus resin hemoperfusion improves severe metformin-associated toxicity [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9 (4): 975–978.
 - 22 YOUNG T, CEVALLOS J, NAPIER J, et al. Metformin poisoning treated with high dose insulin dextrose therapy: a case series. *Acta Med Litu*. 2019, 26 (1): 72–78. DOI: 10.6001/actamedica.v26i1.3958.
 - 23 St-ONGE M, AJMO I, POIRIER D, et al. L-Carnitine for the treatment of a calcium channel blocker and metformin poisoning [J]. *J Med Toxicol*, 2013, 9 (3): 266–269. DOI: 10.1007/s13181-013-0301-3.
 - 24 GALIERO F, CONSANI G, BIANCOFIORE G, et al. Metformin intoxication: vasopressin's key role in the management of severe lactic acidosis [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (2): 341.e5–341.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.10.057.
 - 25 DAVIS B J, XIE Z, VIOLETT B, et al. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (2): 496–505. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064.
 - 26 WARRICK B J, TATARU A P, SMOLINSKE S. A systematic analysis of methylene blue for drug-induced shock [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54 (7): 547–555. DOI: 10.1080/15563650.2016.1180390.
 - 27 IVES TALLMAN C, ZHANG Y, BLACK N, et al. Refractory vasodilatory shock secondary to metformin overdose supported with VA ECMO [J]. *Toxicol Rep*, 2021, 9: 64–67. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.12.010.
 - 28 CHEN T, ZHU C, LIU B. Extracorporeal membrane oxygenation with continuous renal replacement therapy to treat metformin-associated lactic acidosis: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (26): e20990. DOI: 10.1097/MD.00000000000020990.

(收稿日期: 2024-12-06)

(本文编辑: 邵文)