

· 病例报告 ·

奈玛特韦/利托那韦引起急性高乳酸血症一例

姜辉, 欧阳青*

(中部战区总医院干部一科, 武汉 430070)

【关键词】 奈玛特韦/利托那韦; 高乳酸血症

【中图分类号】 R589.2

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.05.081

1 临床资料

患者男性, 96岁, 因“咳嗽、咳少量白痰2d, 发热1d”入院。既往史: 有“高血压、糖尿病”病史20年; 有膀胱癌和“胆囊切除史”。查体: 体温38.5℃, 脉搏90次/min, 血压150/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。双下肺听诊可闻及少许湿性啰音。心率90次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软, 无压痛、反跳痛。实验室检查: 新型冠状病毒基因核酸检测阳性。肺CT检查: 右中肺炎。

治疗经过: 患者诊断新冠肺炎后服用奈玛特韦/利托那韦, 体温逐渐降至正常。服用奈玛特韦/利托那韦第5天行全腹部增强CT扫描。当日上午查肝肾功能: 总胆红素12 μmol/L, 丙氨酸氨基转移酶9 U/L, 尿素3.5 mmol/L, 肌酐72 μmol/L, 乳酸1.3 mmol/L, 碳酸氢根18.9 mmol/L。下午(15:52)行动脉血气分析: pH 7.36, 二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 24 mmHg, 氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO₂) 92 mmHg, 乳酸6.2 mmol/L, HCO₃⁻ 13.6 mmol/L。查体: 患者神志清楚, 体温36.4℃, 脉搏67次/min, 呼吸32次/min, 血压110/70 mmHg。听诊心肺无异常。诊断: 高乳酸血症。因患者除呼吸频率偏快外, 生命体征尚平稳, 因此治疗主要给予补液。4h后复行动脉血气分析: pH 7.44, PaCO₂ 26 mmHg, PaO₂ 95 mmHg, 乳酸2.5 mmol/L, HCO₃⁻ 17.7 mmol/L。奈玛特韦/利托那韦停药1d后行动脉血气分析: pH 7.44, PaCO₂ 25 mmHg, PaO₂ 86 mmHg, 乳酸2.4 mmol/L, HCO₃⁻ 17.0 mmol/L。奈玛特韦/利托那韦停药2d后复查动脉血气分析: pH 7.45, PaCO₂ 28 mmHg, PaO₂ 79 mmHg, 乳酸1.1 mmol/L; HCO₃⁻ 19.5 mmol/L。乳酸变化曲线见图1。

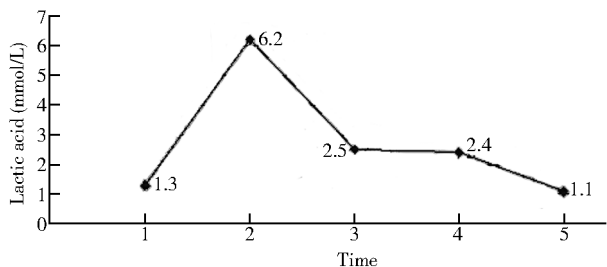


表1 乳酸变化曲线

Table 1 Curve of lactic acid concentration over time

2 讨论

乳酸是葡萄糖、氨基酸代谢过程中的中间产物, 正常人血液中的血乳酸水平为0.5~1.5 mmol/L。生理情况下, 人体红细胞等产生乳酸, 肝肾细胞通过糖异生途径清除乳酸 (以肝脏为主, 大约消耗乳酸产量的60%)^[1,2]。血乳酸水平超过2 mmol/L, 称为高乳酸血症。若血乳酸水平>4 mmol/L, 且血pH值<7.35、血碳酸氢盐含量<20 mEq/L, 称为乳酸酸中毒。乳酸水平升高往往是患者病情危重的一个重要指标, 如果血乳酸水平>10 mmol/L超过24 h, 患者的死亡率可达96.8%^[3]。

乳酸有两种同分异构体, 即L型和D型乳酸。临床上将高乳酸血症分为3种类型, 即A型、B型和D型。D型乳酸由肠道内微生物合成, 含量很低, 在短肠综合征、空回肠吻合术患者中其血液浓度会有所升高。临床常见的高乳酸血症是L型乳酸升高, A型高乳酸血症见于各种原因引起的休克, 而B型高乳酸血症又分为B1、B2和B3型^[3]。本例患者无休克, 也无空回肠吻合术、短肠综合征病史, 所以其乳酸水平升高不属于A型和D型高乳酸血症, 应该是B型高乳酸血症中的一种。

B3型高乳酸血症与乳酸代谢异常有关。如酗酒时, 肝脏中的乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶参与酒精代谢, 若产生的乳酸量超过肝脏糖异生消耗的乳酸量, 血乳酸水平升高, 如果此时患者又合并硫胺素缺乏, 就很容易发生高乳酸血症^[3]。本例患者无此病史, 可以排除。

B1型高乳酸血症与某些疾病有关。(1)恶性肿瘤, 尤其是血液系统恶性肿瘤, 肿瘤细胞大量繁殖, 产生大量乳酸。(2)糖尿病酮症酸中毒, 高血糖和高酮体会引起血乳酸水平升高^[3]。本例患者没有恶性肿瘤病史, 尽管患有糖尿病, 但乳酸升高当天, 血酮体、血糖在正常范围, 所以该患者乳酸水平升高不是由糖尿病引起。

新冠病毒感染有发生高乳酸血症的病理生理基础。(1)新冠病毒感染患者存在强烈的炎症反应, 代谢活跃的炎症细胞能量来源主要是无氧酵解, 因此炎症局部乳酸生成增多。(2)重型新冠病毒感染患者往往存在凝血功能障碍, 肺血管中有微血栓形成, 这会损害气体交换, 加重体内缺氧, 无氧酵解增强^[1,4]。(3)新冠肺炎合并糖尿病有较高的比例

发生严重缺氧甚至急性呼吸窘迫综合症,很容易发生高乳酸血症^[5]。但有研究发现,新冠病毒感染最常发生的酸碱失衡是代谢性碱中毒,占 33.6%左右,代谢性酸中毒的发生率较低,仅占 2.8%,而且大多数是肾小管性代谢性酸中毒,乳酸酸中毒在新冠病毒感染中发生率很低^[6,7]。本例患者的新冠病毒感染属于普通型,动脉血气分析氧分压正常,因此患者的血乳酸升高也不是由新冠感染引起。

与药物相关的高乳酸血症属于 B2 型。二甲双胍、利奈唑胺、丙泊酚、抗逆转录病毒药物等都会引起高乳酸血症,它们的主要发生机制是干扰了患者的线粒体功能,使血乳酸水平升高^[3,8]。本例患者出现的高乳酸血症原因,曾经怀疑是否是碘造影剂引起,因为该患者在 28 日曾行腹部增强 CT 扫描。有文献报道碘造影剂会激活糖酵解通路,在合并肾功能损伤的老年人群中,会引起乳酸水平轻度升高^[9]。本例患者在使用碘造影剂之前,血乳酸水平即升高,且本例患者血乳酸升高幅度也高于文献报道水平,患者的肝肾功能又正常,因此考虑碘造影剂不是引起该患者乳酸升高的原因。

患者因为新冠病毒感染而服用奈玛特韦/利托那韦治疗,该药在老年人群中观察到的不良反应主要是腹泻和味觉异常^[10]。利托那韦主要在肝脏被细胞色素的同工酶所代谢^[11],它可以抑制肝脏对奈玛特韦的代谢,提高奈玛特韦的血药浓度。近年来在应用利托那韦治疗的患者中有发生 B 型高乳酸血症,甚至是重度乳酸酸中毒的报道^[12,13]。对其机制的研究目前认为,利托那韦有线粒体毒性,可以直接引起人血管内皮细胞线粒体 DNA 损伤^[14]。线粒体损伤会引起能量代谢异常,这可能是导致乳酸升高的原因。本例患者出现的高乳酸血症可能也属于这个机制。一般药物引起的乳酸升高平均在给药后第 3 天出现^[1,3],本例患者是用药第 4 天检查发现血乳酸轻度升高,用药第 5 天血乳酸明显升高。基本符合药物引起乳酸升高的规律。

患者一旦发生乳酸性酸中毒,要及时给予处理,因为高乳酸血症对器官功能尤其是心血管系统有明显影响,它会降低心脏收缩功能、减少心输出量,同时引起动脉血管舒张,血压下降^[6]。对于由药物引起的高乳酸血症,治疗首先是停用可疑药物,其次是支持治疗,静脉给予碱性药物纠正酸碱失衡要慎重,因为碱性药物中和酸后会产生二氧化碳,后者弥散入细胞后,会引起细胞内酸中毒,因此,对于是否需要使用碱性药物,要根据患者的病情以及代酸严重程度综合考虑^[6]。支持治疗的目的是维护好患者的肝肾功能,加速乳酸代谢,同时要每隔 2~6 h 监测动静脉血中的乳酸水平,直至患者的血乳酸水平恢复正常,对于严重酸中毒伴高钾血症者,可以考虑开展连续性血液滤过治疗,以纠正酸碱与电解质失衡,加速药物和乳酸的排泄^[3]。本例患者通过补液、严密观察患者血乳酸水平等措施,血乳酸水平逐渐下降直至恢复正常。

【参考文献】

- [1] Gupta GS. The lactate and the lactate dehydrogenase in inflammatory diseases and major risk factors in COVID-19 patients[J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2091–2123. DOI: 10.1007/s10753-022-01680-7.
- [2] Iepsen UW, Plovsing RR, Tjelle K, *et al.* The role of lactate in sepsis and COVID-19: perspective from contracting skeletal muscle metabolism[J]. *Exp Physiol*, 2022, 107(7): 665–673. DOI: 10.1113/EP089474.
- [3] Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, *et al.* Lactic acidosis related to pharmacotherapy and human diseases[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12): 1496. DOI: 10.3390/ph15121496.
- [4] Nechipurenko YD, Semyonov DA, Lavrinenko IA, *et al.* The role of acidosis in the pathogenesis of severe forms of COVID-19[J]. *Biology*, 2021, 10(9): 852. DOI: 10.3390/biology10090852.
- [5] Randhawa G, Syed KA, Singh K, *et al.* The relationship between obesity, hemoglobin A1c and the severity of COVID-19 at an urban tertiary care center in New York City: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1): e044526. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044526.
- [6] Alfano G, Fontana F, Mori G, *et al.* Acid base disorders in patients with COVID-19[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(2): 405–410. DOI: 10.1007/s11255-021-02855-1.
- [7] Carpena G, Onorato D, Nocini R, *et al.* Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(3): 332–337. DOI: 10.1515/cclm-2021-1115.
- [8] Bailey CJ, Gwilt M. Diabetes, metformin and the clinical course of COVID-19: outcomes, mechanisms and suggestions on the therapeutic use of metformin[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 784459. DOI: 10.3389/fphar.2022.784459.
- [9] Du Q, Jiang T, Yuan Q, *et al.* NMR-based metabolomic analysis of plasma from elderly patients with CVD before and after using contrast media[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30434. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30434.
- [10] Xiang Z, Wang Y, Qu Y, *et al.* The efficacy and safety of mirmatrelvir/ritonavir against COVID-19 in elderly patients[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 297–304. DOI: 10.2147/IJGM.S446335.
- [11] Wang XF, Yu YH, Wang P, *et al.* Long noncoding RNAs hepatocyte nuclear factor 4A antisense RNA1 and hepatocyte nuclear factor 1A antisense RNA1 are involved in ritonavir-induced cytotoxicity in hepatoma cells[J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50: 704–715. DOI: 10.1124/dmd.121.000693.
- [12] Huynh TK, Lüttichau HR, Roge RT, *et al.* Natural history of hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-1-infected patients during highly active antiretroviral therapy[J]. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(1): 62–66. DOI: 10.1080/0036554021000026992.
- [13] Oberg CL, Hiensch RJ, Poor HD. Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir (Viekra Pak)-induced lactic acidosis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): e321–e325. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002086.
- [14] Zhong DS, Lu XH, Conklin BS, *et al.* HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(10): 1560–1566. DOI: 10.1161/01.ATV.0000034707.40046.02.