·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 真实世界数据的替尔泊肽相关酮症酸中毒风险与特征分析及病例回顾

谭万里[1],李　丹[1],姚慧娟[2*]

(1 四川大学华西医院/四川大学华西医院广安医院/广安市人民医院药学部,广安 638000;
2 上海交通大学医学院附属新华医院临床药学部,上海 200092)

[**摘要**] **目的**:基于真实世界数据,探讨替尔泊肽所致酮症酸中毒的临床特征与危险因素,为临床安全用药提供参考。**方法**:系统检索建库至 2025 年 8 月 31 日的中英文文献数据库,收集替尔泊肽相关酮症酸中毒个案报告;并提取美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)2004 年 1 月—2025 年 6 月期间的相关数据。采用报告比值比法(reporting odds ratio,ROR)进行信号检测,并对人口学特征、用药信息、临床表现及转归进行描述性统计分析。**结果**:共纳入 14 篇个案报道及 FAERS 数据库中的 229 例报告。女性患者占比更高(个案报道中为 78.57%,FAERS 中为 51.96%)。酮症酸中毒多发生于用药初期(中位时间 5 周),临床表现主要为恶心、呕吐、腹痛、脱水及代谢性酸中毒。信号检测显示,替尔泊肽与各类酮症酸中毒均存在显著关联,尤其是饥饿性酮症酸中毒(ROR = 107.36,95% CI: 71.75 ~ 160.63)和正常血糖性糖尿病酮症酸中毒(ROR = 3.52,95% CI: 2.51 ~ 4.93)。联合用药中钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors,SGLT-2i)的使用频率最高(52 例)。多数患者经停药及对症支持治疗后预后良好,但 FAERS 数据库中报告了 4 例死亡事件。**结论**:替尔泊肽与酮症酸中毒之间存在明确关联性,尤其好发于女性、非糖尿病状态以及联用 SGLT-2i 的患者。建议在临床用药过程中加强监测与患者教育,早期识别高危人群并采取干预措施,以降低严重代谢不良事件的发生风险。

[**关键词**] 替尔泊肽;酮症酸中毒;药物不良反应;FAERS 数据库

[**中图分类号**] R969.3　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003 - 3734(2026)18 - 2009 - 08

Analysis of the risk and characteristics of tirzepatide-associated ketoacidosis based on FAERS database and real-world cases

TAN Wan-li[1], LI Dan[1], YAO Hui-juan[2*]

(1 *Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University/SichuanUniversity West China Hospital Guang'an Hospital/Guang'an People's Hospital, Guang'an* 638000, *China*; 2 *Department of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the clinical features and risk factors of tirzepatide-associated ketoacidosis using real-world data, thereby providing evidence for safer clinical use. **Methods**: A systematic literature search was conducted in both Chinese and English databases from inception until August 31, 2025, to identify case reports on tirzepatide-induced ketoacidosis. Data were also extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) spanning January 2004 to June 2025. Disproportionality analysis using the reporting odds ratio (ROR) was employed for signal detection, and descriptive statistics was applied to summarize the demographic, clinical, treatment, and outcome variables. **Results**: Fourteen published case reports and 229 cases from the FAERS were included. A higher proportion of cases occurred in females (78.57% in case reports; 51.96% in FAERS). Ketoacidosis often

[**作者简介**] 谭万里,男,主管药师,硕士研究生,主要从事内分泌疾病药物治疗管理。E-mail:1064043281@qq.com。

[**通讯作者**] *姚慧娟,女,主管药师,在读博士,主要从事内分泌代谢疾病的临床药学实践与研究。联系电话:(021)25077158,E-mail:hj_yao@163.com。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.013

developed early during treatment (median time: 5 weeks), with common clinical features including nausea, vomiting, abdominal pain, dehydration, and metabolic acidosis. Significant signals were detected linking tirzepatide to various forms of ketoacidosis, particularly starvation ketoacidosis (ROR = 107.36, 95% CI: 71.75 ~ 160.63) and euglycemic diabetic ketoacidosis (ROR = 3.52, 95% CI: 2.51 ~ 4.93). Concomitant use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2i) was most frequently reported (52 cases). Most patients recovered after drug discontinuation and supportive care, although four fatal cases were documented in FAERS. **Conclusion**: Tirzepatide is associated with a significant risk of ketoacidosis, particularly in female patients, non-diabetic state, and those using SGLT-2i concurrently. Enhanced vigilance, patient education, and early intervention are recommended to mitigate the risk of serious metabolic adverse events.

[**Key words**] tirzepatide; ketoacidosis; adverse drug reaction; FAERS database

替尔泊肽是全球首个葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)双受体激动剂。通过增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空并调控食欲中枢[1],具有显著的降糖和减重作用[2-3]。目前已用于2型糖尿病、肥胖症及肥胖合并中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停的治疗。在SURPASS系列临床试验中,替尔泊肽显示出良好的临床安全性,所报告的不良反应主要为胃肠道事件,且未发现酮症酸中毒病例[4]。然而,临床试验受限于样本量、研究期限及严格受试者筛选,往往难以识别罕见或长期用药后的不良事件。事实上,上市后监测对于发现此类潜在风险至关重要。以同类药物GLP-1受体激动剂为例,其上市后数据已提示与酮症酸中毒的潜在关联。例如,Yang等[5]基于FAERS数据库的分析发现,在不联合使用胰岛素的情况下,司美格鲁肽和利拉鲁肽等GLP-1受体激动剂与糖尿病酮症酸中毒的报告存在显著的比例失衡信号。随着替尔泊肽在临床中的广泛应用,其上市后安全性监测数据逐渐提示可能存在非预期风险。近年来的真实世界研究和个案报告提示,该药物可能与酮症酸中毒的发生存在关联,这一发现与前期临床试验结论形成显著对比,表明关于该药物此类风险的认知仍存在重要空白且证据有限。酮症酸中毒是一种危及生命的严重代谢并发症,若未及时识别与干预,可导致严重后果。因此,为系统评估替尔泊肽与酮症酸中毒之间的关联、阐明临床特征与发生规律,本研究基于2025年8月31日之前已发表的个案报告,并整合FAERS数据库中2004年1月—2025年6月的数据,旨在总结替尔泊肽相关酮症酸中毒的临床表现与潜在风险因素,为临床安全用药提供参考。

资料与方法

1 数据来源

本研究采用基于真实世界数据的回顾性研究设计,数据来源于以下两部分:① 系统文献检索:全面检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed和Embase数据库,收集建库至2025年8月31日期间发表的替尔泊肽相关酮症酸中毒个案报告;② 自发报告系统数据库:提取FAERS数据库从2004年第一季度至2025年第二季度的所有替尔泊肽相关药品不良事件(adverse drug event, ADE)报告。

2 检索策略

文献检索采用主题词与自由词相结合的策略。中文以“替尔泊肽”“GIP/GLP-1双重受体激动剂”“酮症酸中毒”“饥饿性酮症酸中毒”“糖尿病酮症酸中毒”“正常血糖性糖尿病酮症酸中毒”为关键词进行检索。英文以“Tirzepatide”“Mounjaro”“Zepbound”“diabetic ketoacidosis”“ketoacidosis”“euglycemic diabetic ketoacidosis”“starvation ketoacidosis”为关键词进行检索。

对FAERS数据库,通过其官方平台下载指定时间范围内的所有季度数据文件,包括:个人信息记录(DEMO)、药物使用记录(DRUG)、治疗结局信息记录(OUTC)、ADE信息记录(REAC)、报告来源信息记录(RPSR)、治疗时间信息记录(THER)。使用药品通用名“tirzepatide”及商品名“Mounjaro”“Zepbound”在drug $文件中识别所有相关报告。

3 数据清洗与处理

数据合并:将各季度数据文件按PRIMARYID(主ID)和CASEID(病例ID)合并,构建完整的数据集。

去重处理:识别并删除重复报告。保留同一CASEID中最新版本(即ISR编号最大或primaryid最大)的报告,以确保每个独立病例仅被分析1次。

不良事件标准化:使用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)第27.1版,将报告中所有不良事件术语映射至首选术语(preferred term,PT)。筛选出PT为"diabetic ketoacidosis""ketoacidosis""starvation ketoacidosis"及"euglycaemic diabetic ketoacidosis"的报告纳入分析。

病例纳入:将替尔泊肽记录中role_cod为主要怀疑药物(PS)的报告判定为替尔泊肽相关不良事件并纳入最终分析。

4 统计分析

数据提取:采用统一设计的数据提取表收集个案报道中的信息,内容包括患者性别、年龄、原患疾病、联合用药情况、药物使用剂量、不良反应发生时间、临床表现、干预措施及转归等。文献数据由2名研究者独立筛选与提取,遇分歧时通过协商或由第3位研究者判断。所有数据录入Excel表格,并进行统计分析。

风险信号检测:采用报告比值比(reporting odds ratio,ROR)方法进行信号检测。该方法是基于比例失衡法的四格表原理,计算ROR值及其95%置信区间(95% CI),详见表1。具体计算公式为:$ROR = ad/bc$,$95\%\ CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$。当报告数$a \geqslant 3$且ROR的95% CI下限大于1时,认为存在风险信号。如果ROR值越大,表明目标药物与ADE之间的关联性越强。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$n=a+b+c+d$

结 果

1 文献基本情况

根据检索策略,共筛选出11篇与替尔泊肽相关酮症酸中毒的病例报道,所有文献均为英文文献。共计包含14例符合条件的患者,详见表2。

表2 14例替尔泊肽相关酮症酸中毒患者的主要临床资料

序号	性别	年龄/岁	用药剂量/mg·w^{-1}	用药原因	合并用药	不良反应名称	不良反应发生时间	临床表现	干预措施	转归
1[6]	女	29	2.5~5	肥胖	无	低血糖性酮症酸中毒	7周	全身性腹痛、呕吐、饱腹感、严重厌食。严重脱水、心动过速、血压偏低。血糖3.0 mmol·L^{-1},pH 7.24,HCO_3^- 16 mmol·L^{-1},血酮4.5 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
2[6]	女	34	2.5~5	肥胖	无	低血糖性酮症酸中毒	6周	腹痛、呕吐、腹泻,轻度脱水。血糖2.8 mmol·L^{-1},pH 7.30,HCO_3^- 20 mmol·L^{-1},血酮5.0 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
3[6]	女	17	2.5~5	肥胖	无	低血糖性酮症酸中毒	5周	腹痛、呕吐、腹泻,轻度脱水、心动过速、血压偏低,血糖2.9 mmol·L^{-1},pH 7.31,HCO_3^- 21.3 mmol·L^{-1},血酮1.2 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
4[6]	女	26	2.5~5	肥胖	无	低血糖性酮症酸中毒	6周	腹痛、频繁稀便、呕吐、轻度脱水、心动过速,血糖3.1 mmol·L^{-1},pH 7.30,HCO_3^- 20.3 mmol·L^{-1},血酮3.0 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
5[7]	女	29	5	肥胖	无	低血糖性酮症酸中毒	1周	严重腹痛、呕吐、严重脱水。pH 7.26,血糖3.0 mmol·L^{-1},HCO_3^- 8 mmol·L^{-1},脂肪酶1 109 U·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
6[8]	女	21	5	肥胖	泮托拉唑	正常血糖性酮症酸中毒	3周	腹痛、呕吐、腹泻、上腹部不适。心动过速,脱水体征明显。pH 7.22,AG 25 mmol·L^{-1},HCO_3^- 13.8 mmol·L^{-1},血酮5.2 mmol·L^{-1},血糖4.9 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转

续表 2

序号	性别	年龄/岁	用药剂量/mg·w^{-1}	用药原因	合并用药	不良反应名称	不良反应发生时间	临床表现	干预措施	转归
7[9]	女	29	2.5	肥胖	无	正常血糖性酮症酸中毒	3 周	恶心、呕吐,食欲下降,血压 27 mmHg,HCO_3^- 11.6 mmol·L^{-1},血糖 4.8 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
8[10]	女	48	2.5~5	肥胖	未提及	正常血糖性酮症酸中毒	7 周	持续性水样泻,显著食欲减退,恶心,全身性腹部不适,进行性疲劳,低血压,脱水。pH 7.27,HCO_3^- 17 mmol·L^{-1},酮体 5.4 mmol·L^{-1},血糖 5.6 mmol·L^{-1},AG 18 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
9[11]	男	36	2.5~5	1 型糖尿病、肥胖	胰岛素泵	1 型糖尿病酮症酸中毒	具体不详(末次注射后 7 d)	嗜睡、腹痛、脱水,恶心,血糖 21 mmol·L^{-1},血酮 5.7 mmol·L^{-1},pH 7.06,血钾 5.8 mmol·L^{-1},乳酸 6.8 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
10[12]	女	36	未提及	1 型糖尿病、肥胖	胰岛素泵	1 型糖尿病酮症酸中毒	具体不详(末次给药后 4 d 急性恶化并诱发酮症酸中毒)	恶心、呕吐、胃灼热、无法进食,脱水体征,心动过速、呼吸急促、口腔黏膜干燥。血糖 17.9 mmol·L^{-1},HCO_3^- 12 mmol·L^{-1},AG 21 mmol·L^{-1},尿酮阳性	停药、住院治疗	好转
11[13]	男	35	2.5	2 型糖尿病	恩格列净	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	5 周	食欲下降、恶心、呕吐、便秘,心动过速、低氧血症和严重不适。尿酮体 >15.7 mmol·L^{-1},pH 7.17,血糖 4.9 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
12[14]	女	57	2.5~7.5	2 型糖尿病、肥胖	二甲双胍、达格列净、兰索拉唑、瑞舒伐他汀	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	具体不详(剂量增加到7.5 mg 的 4 d 后)	腹痛、严重恶心呕吐、腹泻、左侧胸痛、晕厥,窦性心动过速,弥漫性腹部压痛;pH 7.012,酮体 5.7 mmol·L^{-1},葡萄糖 10.3 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转
13[15]	女	36	未提及	2 型糖尿病、肥胖	二甲双胍、恩格列净	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	1 d	食欲减退、腹痛和呕吐	停药、住院治疗	好转
14[16]	男	72	未提及	2 型糖尿病、肥胖	恩格列净、二甲双胍	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	2 d	食欲减退、恶心、呕吐,且无法耐受进食。pH 7.24,HCO_3^- 11.8 mmol·L^{-1},$PaCO_2$ 27.4 mmHg,AG 20 mmol·L^{-1},血糖 8.1 mmol·L^{-1}	停药、住院治疗	好转

2 数据库收集基本情况

共检索到 229 例与替尔泊肽相关的酮症酸中毒事件报告,其中糖尿病酮症酸中毒 106 例、正常血糖性糖尿病酮症酸中毒 34 例、酮症酸中毒 59 例以及饥饿性酮症酸中毒 31 例。信号检测结果显示,替尔泊肽与各类酮症酸中毒均存在显著关联(见表 3)。其中,饥饿性酮症酸中毒的信号强度最为突出(ROR = 107.36,95% CI: 71.75 ~ 160.63),这表明替尔泊肽使用者报告该事件的比例远高于背景水平,提示存在显著关联。其次,正常血糖性糖尿病酮症酸中毒也检测到明确的阳性信号(ROR = 3.52,95% CI: 2.51 ~ 4.93)。此外,替尔泊肽与广义的酮症酸中毒(ROR = 2.95)及糖尿病酮症酸中毒(ROR = 1.65)的关联性也具有统计学意义。详见表 3 和表 4。

表 3 替尔泊肽相关酮症酸中毒事件信号检测结果

ADE	例数/例	ROR(95% CI)
酮症酸中毒	59	2.95(2.29 ~ 3.82)
饥饿性酮症酸中毒	31	107.36(71.75 ~ 160.63)
糖尿病酮症酸中毒	106	1.65(1.36 ~ 1.99)
正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	34	3.52(2.51 ~ 4.93)

表 4 替尔泊肽相关酮症酸中毒事件报告的基本信息

报告信息	酮症酸中毒（n=59）/例（%）	饥饿性酮症酸中毒（n=31）/例（%）	糖尿病酮症酸中毒（n=106）/例（%）	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒（n=34）/例（%）
性别				
男	9(15.25)	2(6.45)	39(36.79)	17(50.00)
女	43(72.88)	25(80.65)	40(37.74)	12(35.29)
未知	7(11.86)	4(12.90)	27(25.47)	5(14.71)
年龄				
<18 岁	1(1.69)	0(0.00)	1(0.94)	0(0.00)
18 ~64 岁	33(55.93)	21(67.74)	40(37.74)	18(52.94)
65 ~85 岁	8(13.56)	0(0.00)	13(12.26)	3(8.82)
>85 岁	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.94)
未知	17(28.81)	10(32.26)	52(49.06)	12(35.29)
上报国家				
美国	12(20.34)	8(25.81)	62(58.49)	13(38.34)
英国	11(18.86)	12(38.71)	13(12.26)	9(26.47)
日本	11(18.64)	0(0.00)	16(15.09)	6(17.65)
其他国家	25(42.37)	11(35.48)	15(14.15)	6(17.65)
上报人职业				
医生	8(13.56)	5(16.13)	17(16.04)	4(11.76)
药师	1(1.69)	2(6.45)	0(0.00)	4(11.76)
其他卫生专业人员	8(13.56)	1(3.23)	2(1.89)	4(11.76)
消费者	42(71.19)	23(74.19)	86(81.13)	22(64.71)
未知	0(0.00)	0(0.00)	1(0.94)	0(0.00)
结局				
死亡	1(1.69)	0(0.00)	3(2.83)	0(0.00)
住院治疗	36(61.02)	21(67.74)	64(60.38)	21(61.76)
危及生命	9(15.25)	6(19.35)	7(6.60)	8(23.53)
未知	13(22.03)	4(12.90)	32(30.19)	5(14.71)
获取数据年份				
2022	3(5.08)	0(0.00)	3(2.83)	2(5.88)
2023	29(49.15)	2(6.45)	29(27.36)	4(11.76)
2024	42(71.19)	13(41.94)	42(39.62)	19(55.88)
2025	32(54.24)	16(51.61)	32(30.19)	9(26.47)

3 患者基本情况

14 例患者中，女性 11 例（78.57%），男性 3 例（21.43%）。患者年龄分布范围较广，介于 17 ~72 岁之间。基础疾病包括单纯肥胖 7 例，1 型糖尿病伴肥胖 2 例，2 型糖尿病伴肥胖 3 例，以及 2 型糖尿病不伴肥胖 1 例。

FAERS 数据库中的 229 例不良事件报告同样显示女性占比更高，女性 119 例（51.96%），男性 67 例（29.26%），其余 43 例（18.78%）性别信息未知。年龄方面，分布于 18 ~85 岁之间各年龄段，无显著的年龄聚集性。

4 联合用药情况

FAERS 数据库中的联合用药数据显示，联合用药方案以降糖药物为主。其中，SGLT-2i 的使用频率最高，共报告 52 例，以恩格列净最为常见；其次为胰岛素类药物，共 38 例，以甘精胰岛素和门冬胰岛素为主；二甲双胍也有较多应用，共 27 例。此外，降脂药和抗抑郁药也占有一定比例，分别为 14 和 11 例，主要以瑞舒伐他汀和舍曲林为代表，提示患者常合并血脂异常或情绪障碍等共病情况，见表 5。

表 5 FAERS 数据库中联合用药分布

药物类别	药名	例次/次	合计/例
SGLT-2i	恩格列净	32	52
	达格列净	13	
	伊格列净	4	
	卡格列净	3	
二甲双胍类	二甲双胍	27	27
胰岛素类	甘精胰岛素	12	38
	门冬胰岛素	9	
	胰岛素	7	
	德谷胰岛素	5	
	赖脯胰岛素	3	
	地特胰岛素	2	
噻唑烷二酮	吡格列酮	4	4
磺酰脲类	格列齐特	2	4
	格列吡嗪	2	

续表 5

药物类别	药名	例次/次	合计/例
降脂药	瑞舒伐他汀	6	14
	阿托伐他汀	3	
	培马贝特	3	
	依折麦布	2	
抗抑郁药	舍曲林	3	11
	丁螺环酮	2	
	西酞普兰	2	
	米氮平	2	
	曲唑酮	2	

5 不良反应出现时间

替尔泊肽相关酮症酸中毒的发生时间相对较早,且在不同类型间存在差异。文献报道的 14 例病例中,不良反应出现时间的中位数为 5 周,范围在 1 d 至 7 周之内。FAERS 数据库中有明确时间记录的 26 例报告显示,其中位时间为 40.5 d(约 5.8 周),76.9%(20/26)的事件发生在开始治疗后的 3 个月内。见表 6。

表 6 26 例替尔泊肽相关酮症酸中毒事件发生时间分布 例

ADE 类型	0 ~ 7 d	8 ~ 14 d	15 ~ 30 d	31 ~ 60 d	61 ~ 90 d	91 ~ 120 d	121 ~ 150 d
酮症酸中毒	0	0	0	2	0	1	1
糖尿病酮症酸中毒	6	2	1	1	1	0	1
饥饿性酮症酸中毒	0	0	0	2	1	0	2
正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	1	0	1	0	2	1	0

6 不良反应临床表现

本研究汇总的病例表现出高度一致的酮症酸中毒临床特征。症状方面,恶心、呕吐是最普遍的表现(13/14),其次是腹痛(9/14)和食欲显著减退(7/14)。体征方面,脱水(如皮肤干燥、黏膜干燥)和心动过速是最常见的生理异常,部分患者出现低血压及呼吸急促。实验室检查是确诊的关键。所有病例均存在严重代谢性酸中毒、碳酸氢根水平显著降低以及血酮或尿酮体阳性。另外,血糖水平并非诊断的必需指标:非糖尿病患者多表现为血糖正常或偏低,而糖尿病患者则可从正常范围到明显高血糖不等。

7 不良反应治疗与转归

本研究中,所有文献报道的 14 例患者均因替尔泊肽相关酮症酸中毒而接受住院治疗。干预措施的核心包括停用替尔泊肽以及针对酮症酸中毒的标准治疗方案,经积极干预后,所有患者均好转出院。然而 FAERS 数据库的数据表明,该不良反应有更严重的潜在后果。在 229 例报告中,绝大多数患者需要住院治疗,部分病例被评估为危及生命。数据库中共报告了 4 例死亡事件,包括 1 例酮症酸中毒、3 例糖尿病酮症酸中毒。

讨 论

本研究基于 FAERS 真实世界数据与已发表的个案报告,系统评估了替尔泊肽相关酮症酸中毒的风险与临床特征。此类风险并非孤例。近年来对同类药物 GLP-1 受体激动剂的监测已显示其糖尿病酮症酸中毒风险信号呈上升趋势。例如,Thaibah 等[17] 2025 年基于 FAERS 的最新分析表明,GLP-1 受体激动剂的糖尿病酮症酸中毒 ROR 从 2019—2021 年的 2.88 上升至 2022—2023 年的 4.64,提示其风险关联正在持续增强。作为作用机制覆盖更广、效力更强的 GIP/GLP-1 双受体激动剂,替尔泊肽的酮症酸中毒风险亟须得到系统评估。

本研究信号检测结果显示,替尔泊肽与各类酮症酸中毒均存在明确关联,其中与饥饿性酮症酸中毒的关联信号最强(ROR = 107.36),与正常血糖性糖尿病酮症酸中毒的关联也尤为显著(ROR = 3.52)。病例分析揭示了明确的性别倾向,女性患者占比更高(文献病例中为 78.57%,FAERS 数据库中为 51.96%),该趋势与 GLP-1 受体激动剂的相关报告相似[5]。这可能与女性更倾向于寻求减肥治疗、体脂分布及激素水平等生理差异有关。

本研究还发现,替尔泊肽相关酮症酸中毒既可发生于 2 型糖尿病患者,也可出现于以体重管理为目的用药的非糖尿病人群。尽管替尔泊肽未获批用于 1 型糖尿病,但文献中已报告了相关案例[11-12],随着其超说明书使用范围的扩大[18-19],临床实践中需高度警惕由此引发的酮症酸中毒风险。从时间上看,该事件多发生于用药初期,病例数据中位时间为 5 周,FAERS 数据库中有时间记录的病例中位时间

为 40.5 d,其中 76.9%(20/26)发生于开始治疗后的 3 个月内,提示临床在整个治疗早期阶段均需保持高度警惕。

替尔泊肽在糖尿病患者与非糖尿病人群中引发酮症酸中毒的机制存在差异。在非糖尿病人群中,其主要诱因是药物强效抑制食欲所致的热量摄入骤减,伴随恶心、呕吐等胃肠道反应,使机体进入饥饿状态,进而引发饥饿性酮症酸中毒[20]。其核心在于葡萄糖可用性降低触发胰岛素水平下降与胰高血糖素升高,从而促进脂肪分解与酮体生成。而在糖尿病患者中,其机制更为复杂,现有研究提示可能与碳水化合物摄入减少、胰腺炎风险、脂质代谢改变、肾脏钠氢交换体 3 抑制以及胰岛素/胰高血糖素平衡失调等多条通路相关[21]。

联合用药分析揭示了一个关键风险信号:在 FAERS 数据库中,与 SGLT-2i 联用的病例最多,共计 52 例次。且文献中亦有 4 例相关病例报告[13-16]。这提示该联合方案可能显著增加风险。尽管多项临床试验在联合使用替尔泊肽与 SGLT-2i 的患者中未报告酮症酸中毒病例[22-23]。但由于样本量有限及试验条件严格,这些结果尚不能完全排除真实世界中此类罕见风险。从机制上看,两药联用存在明确的协同风险。SGLT-2i 本身可引起正常血糖性糖尿病酮症酸中毒,其机制主要源于该药物通过促进尿糖排泄降低血糖,同时抑制胰岛素分泌并提高胰高血糖素水平,引发激素失衡。这一代谢转换促使机体从糖利用转向脂肪分解,酮体生成增加。而由于血糖经尿液大量排出,患者常维持正常血糖水平,从而掩盖了酮症酸中毒的早期表现[24]。而替尔泊肽的常见不良反应包括腹泻、呕吐和食欲减退,这些症状可能进一步导致血容量不足和碳水化合物摄入减少。二者叠加,显著增加了正常血糖性糖尿病酮症酸中毒的发生风险。尽管如此,SGLT-2i 与替尔泊肽联合治疗在体重控制与代谢改善方面表现出显著的叠加效益,甚至有望部分逆转 2 型糖尿病进程[25]。在临床应用中不应因噎废食,而应通过加强监测与患者教育来管理风险。在积极推进联合治疗的同时,也需高度重视其潜在风险。

临床表现方面,无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者,其酮症酸中毒的典型症状均包括恶心、呕吐,部分患者伴心动过速、脱水体征、血压偏低、腹痛、腹泻等症状,实验室检查均符合酸中毒表现。关键区别在于血糖水平,非糖尿病患者血糖水平可为正常或偏低,而糖尿病患者血糖可为正常或偏高。这表明,在使用替尔泊肽的患者中,即使血糖不高,一旦出现严重胃肠道症状,必须高度警惕酮症酸中毒的可能,并立即检测血酮、尿酮。

一旦怀疑或确诊为替尔泊肽相关酮症酸中毒,应立即停用该药物。治疗方案需个体化:合并糖尿病的患者应遵循标准糖尿病酮症酸中毒处理原则(静脉胰岛素、补液、纠正电解质);对于非糖尿病患者,治疗则以充分补液、纠正电解质、对症处理及营养支持为主,通常无须胰岛素,若经上述处理后症状无明显改善或出现高血糖,则可考虑加用静脉胰岛素[26]。尽管多数患者经积极治疗后可好转,但其潜在严重性不容忽视:本研究中所有文献病例均需住院,FAERS 数据库更报告了 4 例死亡事件,凸显了早期识别与紧急处理的重要性。

综上所述,替尔泊肽相关酮症酸中毒是一种严重且可能危及生命的不良反应。其危险因素包括女性、非糖尿病状态、与 SGLT-2i 联用以及治疗早期。因此,临床预防至关重要。医生应充分认识此风险,对高危人群加强监测,并明确告知患者,如出现持续而严重的胃肠道症状并影响进食,须立即就医评估。维持充足的水分和碳水化合物摄入是重要的预防策略。通过提高警惕、早期识别和规范管理,才能在使用这一有效药物的同时,最大程度地保障患者安全。

[参 考 文 献]

[1] SYED YY. Tirzepatide: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(11): 1213-1220.

[2] ARONNE LJ, HORN DB, LE ROUX CW, *et al*. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(1): 26-36.

[3] MALHOTRA A, GRUNSTEIN RR, FIETZE I, *et al*. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(13): 1193-1205.

[4] LINGVAY I, CHENG AY, LEVINE JA, *et al*. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: a post hoc analysis of the SURPASS-1 to-5 studies[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(4): 965-974.

[5] YANG Z, YU M, MEI M, *et al*. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 504-510.

[6] BITAR Z, ABDELRAOUF HM, MAIG RA, *et al*. Exploring hypoglycemic ketoacidosis in nondiabetic patients on tirzepatide: is starvation the culprit?[J]. *Am J Case Rep*, 2024, 25: e946133.

[7] ALI SALLAM A, ALENEZI BA, ALBUGAMI MM. Tirzepatide (Mounjaro)-induced acute pancreatitis and ketoacidosis in an adult nondiabetic patient[J]. *Saudi J Health Sci*, 2025, 14(1): 104-106.

[8] IQBAL PMR, MAADARANI OS, BITAR ZI. Tirzepatide-induced ketoacidosis in non-diabetic patients[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(4): 004357.

[9] MERCER J, LIPSCOMB J, LIPSCOMBA J, *et al*. Tirzepatide-associated starvation ketoacidosis[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2023, 61(12): 1064 – 1065.
[10] SINGH R. Euglycemic ketoacidosis in a non-diabetic patient after tirzepatide use: a cautionary tale[J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e83187.
[11] ROCHE E, CHAPON J, BOGENMANN L, *et al*. Diabetic ketoacidosis in a patient with type I diabetes treated with tirzepatide[J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(10): 1825 – 1826.
[12] SHARMA PP, RAMIREZ-BERLIOZ AM, WEISZ AD. Diabetic ketoacidosis in a patient with type I diabetes treated with a closed-loop sensor-augmented insulin infusion system[J]. *AACE Clin Case Rep*, 2023, 9(4): 116 – 121.
[13] LOUWAGIE EJ, DIEGO JN, FAROOQI CS, *et al*. Euglycemic ketoacidosis following coadministration of an SGLT2 inhibitor and tirzepatide[J]. *JCEM Case Rep*, 2025, 3(3): luaf028.
[14] CHAUDHURY N, BASLAS R, BHAMRA K. A case of euglycaemic diabetic ketoacidosis in a T2DM patient using Tirzepatide[J]. *Postgrad Med J*, 2025, 101(1198): 775 – 776.
[15] SYED U, FRETES OVIEDO NE, VARIAR V. 12621 convergence of Sglt2 inhibitors and Glp1 agonists: unveiling the recipe for euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *J Endocr Soc*, 2024, 8(Supplement_1): bvae163.720.
[16] GUREL K, MATHEW S, ZEIDAN M, *et al*. 6660 euglycemic DKA induced by SGLT-2 inhibitor following administration ofTirzepatide[J]. *J Endocr Soc*, 2024, 8(Supplement_1): bvae163.765.
[17] THAIBAH HA, BANJI OJF, BANJI D, *et al*. Diabetic ketoacidosis and the use of new hypoglycemic groups: real-world evidence utilizing the food and drug administration adverse event reporting system[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(2): 214.
[18] AKTURK HK, DONG F, SNELL-BERGEON JK, *et al*. Efficacy and safety of tirzepatide in adults with type 1 diabetes: a proof of concept observational study[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2025, 19(2): 292 – 296.
[19] JASTREBOFF AM, LE ROUX CW, STEFANSKI A, *et al*. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(10): 958 – 971.
[20] SOOD N, BUDDHAVARAPU V, GARG R. GLP-1 receptor agonists causing euglycemic ketoacidosis in patients without diabetes: a brief review[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2025, 49(6): 977 – 979.
[21] FOROUZANMEHR B, HEMMATI MA, ATKIN SL, *et al*. GLP-1 mimetics and diabetic ketoacidosis: possible interactions and clinical consequences[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(1): 351 – 362.
[22] LUDVIK B, GIORGINO F, JÓDAR E, *et al*. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 583 – 598.
[23] KADOWAKI T, CHIN R, OZEKI A, *et al*. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 634 – 644.
[24] MALHERBE J, DU CHEYRON D, VALETTE X. Understanding the disease: euglycemic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors[J]. *Intensive Care Med*, 2025, 51(4): 779 – 782.
[25] VALE C, LOURENÇO IM, JORDAN G, *et al*. Early combination therapy with SGLT2i and GLP-1 RA or dual GIP/GLP-1 RA in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(2): 468 – 481.
[26] HAMMERBECK H, HOLLAND MR. Starvation ketoacidosis: treatment pitfalls[J]. *J Intensive Care Soc*, 2017, 18(3): 265.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 11 – 08