

D乳酸中毒

張祐銘 楊垂勳

台北國泰綜合醫院 腎臟內科

摘要

D乳酸中毒(D-lactic acidosis)是一種不常見但容易被忽略的酸中毒，會造成高陰離子隙的代謝性酸血症(high anion gap metabolic acidosis)。D乳酸中毒會發生在小腸切除或小腸吸收不良的病人，尤其是在口服大量的碳水化合物(carbohydrate)之後。常會有運動失調，步態不穩與意識改變等症狀。治療主要是停止口服碳水化合物，使用可殺死產酸菌的抗生素和靜脈輸液。由於大部分的實驗室無法檢測 D乳酸，因此臨床醫師的高度警覺對於診斷是很重要的。本篇文章主要回顧D乳酸中毒之機轉，臨床表現，診斷與治療。

關鍵詞：D乳酸中毒(D-lactic acidosis)
D乳酸腦病變(D-lactic encephalopathy)
短腸症候群(Short bowel syndrome)

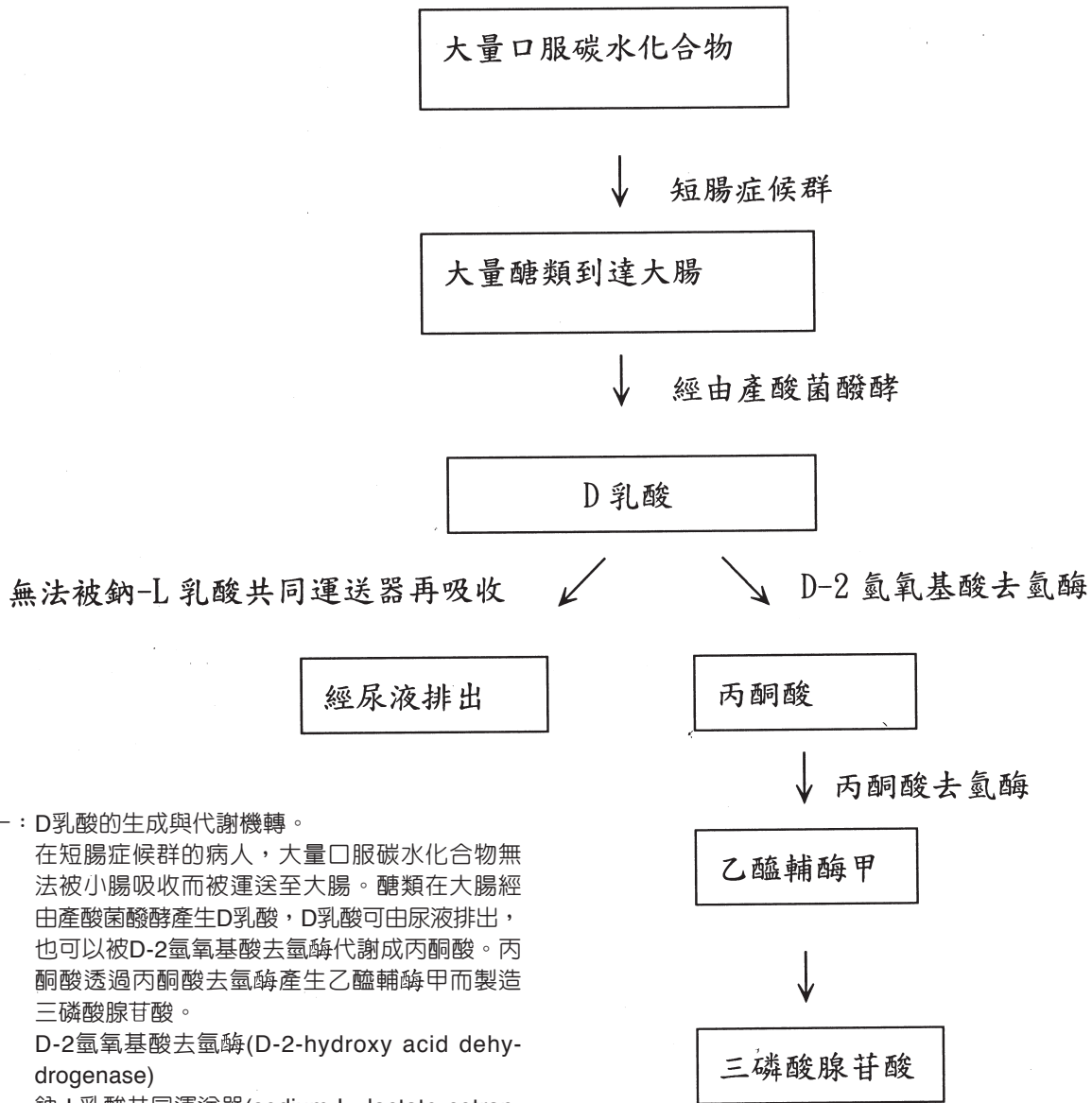
前言

D-乳酸中毒(D-lactic acidosis)是一種特殊的代謝性酸中毒，常發生於小腸切除或繞道手術後產生短腸症候群(short bowel syndrome)的病患。D-乳酸中毒的發生率可能比想像中高，尤其是在無明顯代謝性酸血症的原因之下。和其它代謝性酸中毒不同的是，D-乳酸中毒常會有不尋常神經學方面的異常表現，因此又稱為D乳酸腦病變(D-lactic encephalopathy)。在這類患者，其促發因子包括有口服大量之碳水化合物，某些特殊耐酸腸道菌增生和D乳酸代謝異常。一般情況下，碳水化合物大多會在小腸被吸收，如果有小腸吸收不良的情形配合大腸內某些產酸菌的增生，碳水化合物會在大腸內被轉化成D乳酸，D乳酸會由腸道吸收至血液中與腦中，造成D乳酸中毒與神經學症狀。D乳酸中毒很早就被

知道會發生於反芻動物，第一個被報導的人類病例是在1979年，病患是一位成年人，孩童的第一位被發現病例則是在1980年，兩例都有短腸症候群^{1,2}。治療主要是以口服抗生素和限制碳水化合物攝取，急性期可使用碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)來矯正酸血症，嚴重的話，可用血液透析治療。

D乳酸的堆積與代謝機轉

D乳酸與L乳酸為同分異構物，兩者會經由D乳酸去氫酶(D-lactate dehydrogenase)及L乳酸去氫酶(L-lactate dehydrogenase)代謝成丙酮酸(pyruvate)，而人類並不具有D乳酸去氫酶，人體是經由D-2氫氧基酸去氫酶(D-2-hydroxy acid dehydrogenase)將D乳酸代謝成丙酮酸(圖一)。在正常人體內D乳酸之生成非常有限，內源性是



圖一：D-乳酸的生成與代謝機轉。
 在短腸症候群的病人，大量口服碳水化合物無法被小腸吸收而被運送到大腸。醣類在大腸經由產酸菌發酵產生D-乳酸，D-乳酸可由尿液排出，也可以被D-2-氫氧基酸去氫酶代謝成丙酮酸。丙酮酸透過丙酮酸去氫酶產生乙醯輔酶甲而製造三磷酸腺苷酸。
 D-2-氫氧基酸去氫酶(D-2-hydroxy acid dehydrogenase)
 鈉-L-乳酸共同運送器(sodium-L- lactate cotransporter)
 丙酮酸(pyruvate)
 丙酮酸去氫酶(pyruvate dehydrogenase)
 乙醯輔酶甲(acetyl CoA)
 三磷酸腺苷酸(ATP)

經由丙酮醛化的途徑(methylglyoxal pathway)來生成D-乳酸，但某些腸道菌異常增生時，可將腸內的碳水化合物發酵而產生D-乳酸。其他外源性的D-乳酸可來自腹膜透析的透析液、林格氏液、優格及一些醃製食品。丙二醇(propylene glycol)則可藉由腸道菌發酵或是組織中丙酮醛化的途徑來生成D-乳酸，因此有丙二醇中毒的病

例報告，其血中D-乳酸高達110 mmol/L³。當D-乳酸產生時，人體在肝、腎有D-2-氫氧基酸去氫酶(D-2-hydroxy acid dehydrogenase)將D-乳酸代謝成丙酮酸。D-2-氫氧基酸去氫酶在肝腎功能異常者會減少，也會被草酸(oxalate)與酸性環境抑制。正常腸道菌會將乳酸轉化成短鏈脂肪酸，但在腸道pH值較低時，乳酸產生會增加而短鏈

脂肪酸會減少，加重腸道pH值之下降，而一些會製造D乳酸之菌種如醱酵性乳酸菌(lactobacillus fermenti)，嗜酸性乳酸菌(lactobacillus acidophilus)與鏈球菌(streptococcus)在酸性環境也較會增生。另外某些口服抗生素與益生菌素(probiotics)，會減少一般腸道菌而增加乳酸菌，如Trimethoprim/Sulfamethoxazole, doxycycline和會產生D乳酸的益生菌都有在短腸症候群病患產生D乳酸中毒的病例^{4,5}。醋酸(acetate)與丁酸(butyrate)這類有機酸會直接代謝成乙醯輔酶甲(acetyl CoA)而抑制丙酮酸去氫酶(pyruvate dehydrogenase)，造成丙酮酸堆積，丙酮酸是乳酸之前身，因而增加血中L與D乳酸。維他命B1(thiamine)缺乏時也會降低丙酮酸去氫酶的功能，影響代丙酮酸代謝而增加血中乳酸。

有些學者認為D乳酸中毒的產生需要較慢的大腸蠕動，讓腸道菌有足夠的時間將醱類發酵成D乳酸，但不少病例報告並不完全支持此理論，有些病例在合併有腹瀉的情形下發生⁶。正常人代謝D乳酸的速率為1.5 mmol/kg/h，因此一個小腸吸收不良70公斤的人，在24小時內仍可代謝430公克的醱類(1720 kcal)，但若相同數量的醱類在短時間內進入大腸，則代謝速率會不夠，而產生D乳酸中毒。因此少量多餐，不要在短時間內食用大量醱類，也可避免短腸症候群的病人產生D乳酸中毒。

促發因子

由以上機轉可了解，D乳酸堆積的促發因子包括⁷：

- 一、產生D乳酸之腸道菌存在
- 二、小腸對於易發酵的醱類吸收不良，使其大量的存在大腸中而發酵成D乳酸
- 三、將D乳酸轉化成短鏈脂肪酸的正常腸道菌減少(例如大腸桿菌減少)
- 四、某些抗生素(如Trimethoprim/Sulfamethoxazole)或益生菌素(如含有乳酸菌的表飛鳴)
- 五、腸道中的酸性環境
- 六、外來的D乳酸，例如食物、林格氏液、腹膜透析的透析液
- 七、D-2氫氨基酸去氫酶減少或被抑制，使

得D乳酸不易被代謝

八、腎臟功能不全及體液容積不足

九、維他命B1(thiamine)缺乏

臨床表現與診斷

在短腸症候群或小腸吸收不良的病人，如果出現不明原因的高陰離子隙(anion gap)代謝性酸中毒，同時又併有神經學症狀時(例如意識狀態改變、運動失調、說話含糊不清、步態不穩、注意集中力降低甚至昏迷)，必須強烈懷疑D乳酸中毒。其表現類似喝醉酒的樣子，但是血中酒精濃度是正常的。當然還是要先排除其他原因造成的高陰離子隙代謝性酸中毒和其他神經學症狀的成因，例如檢測血中的乳酸與酮體，看是否有乳酸中毒或酮酸中毒。急性或慢性腎衰竭造成的尿毒症也要考慮，若血中滲透壓隙(osmolal gap)升高，須小心甲醇(methanol)或乙二醇(ethylene glycol)中毒。也要詢問病史是否有使用水楊酸(salicylate)或三聚乙醛(paraldehyde)。

至於血中的D乳酸濃度到底要多高，才符合D乳酸中毒，目前並沒有定論，不過血中D乳酸大於3 mmol/L是大多數人接受的標準⁶。血中D乳酸濃度常在有神經症狀時才升高，神經症狀緩解後則快速下降，因此抽血的時間點也很重要。D乳酸濃度通常在晚餐後最高而在早餐前最低。D乳酸必須用D乳酸去氫酶試劑(D-lactate dehydrogenase assay)來檢驗，一般的檢驗室無法提供此試劑，因此臨床診斷及懷疑是很重要的。有時D乳酸中毒會造成正常陰離子隙，因為近端腎小管的鈉-L乳酸共同運送器(Sodium-L-lactate cotransporter)無法將D乳酸重新吸收，導致D乳酸快速的排至尿液，類似吸膠(glue-sniffing)造成的酸中毒。D乳酸也會排至糞便中造成正常陰離子隙。也有文獻認為尿中D乳酸升高及血中D乳酸正常的病患，若有典型臨床表現，亦可診斷D乳酸中毒⁷。

神經學異常的可能機轉

一般代謝性酸中毒即使在pH值很低時，通常也不會有神經學症狀。D乳酸中毒神經學異常

的機轉，目前有幾個理論。首先，D-乳酸可穿過血腦障蔽(blood-brain barrier)進而影響腦部，另外腦中的D-2-氫氧基酸去氫酶(人體代謝D-乳酸的酵素)含量較低，使得D-乳酸不易代謝。由於D-乳酸之濃度與神經學症狀的嚴重度不成比例，而且正常人注射D-乳酸使血中濃度上升時，並不會產生神經學異常，所以有人認為醣類在大腸內發酵產生大量D-乳酸，同時會產生其他毒素，例如硫醇(mercaptans)，乙醛(aldehydes)，乙醇(alcohol)及胺(amines)等等，在大腸中一起被吸收，而造成神經學症狀。丙酮酸去氫酶會被酸性環境抑制而讓丙酮酸無法產生乙醯輔酶甲(Acetyl CoA)與三磷酸腺苷酸(ATP)，進而影響神經傳導物質的製造，小腦中只有少量的丙酮酸去氫酶，會讓丙酮酸堆積，丙酮酸會負回饋抑制D-2-氫氧基酸去氫酶，造成D-乳酸不易代謝，因此使得小腦相關的症狀特別明顯^{7,8}。

治療

首先要停止口服或管灌的碳水化合物(特別是單醣類)，將D-乳酸的來源移除，優格及泡菜等富含D-乳酸的食物也要避免，醣類可由靜脈補充，直到神經學症狀緩解。補充碳酸氫鈉與點滴注射來矯正酸血症，及足量的容積補充以增加腎臟排出D-乳酸，但須避免使用林格式液，因為其中含有L與D-乳酸。某些口服抗生素不被腸道吸收，但可殺死產生D-乳酸的耐酸性腸道菌，一般會使用neomycin 500mg tid，vancomycin 125mg qid，clindamycin 300mg tid 或 tetracycline 500mg tid，可配合糞便培養菌種的敏感性試驗來決定，但要使用多久則無定論^{8,9}。補充維他命B1(thiamine)則可幫助丙酮酸去氫酶的功能正常發揮。在非常嚴重的D-乳酸中毒，用血液透析治療在病例報告中有很好的效果^{3,10}。

另外草酸會抑制D-2-氫氧基酸去氫酶而減低D-乳酸代謝，許多短腸症候群的病人大腸吸收草酸的量會增加，易產生草酸鈣結石與傷害腎功能，造成D-乳酸排除減少，所以低草酸飲食也是被建議的。會產生D-乳酸的益生菌要停用，例如Biofermin與Infloran Berna皆含有嗜酸性乳酸菌。至於Lactobacillus caseirhamnosus (LGG)只

會產生L-乳酸，被認為應可使用。若是飲食控制與藥物治療後，D-乳酸中毒仍然常常復發，則可能要考慮手術介入^{11,12}。

結論

D-乳酸中毒雖然不常見，但實際的發生率可能要比想像中的高。在短腸症候群的病患，如果發生無法解釋的代謝性酸中毒及併發神經學症狀，尤其是小腦的症狀，應要警覺到D-乳酸中毒的可能。在短腸症候群的病人，不要食用大量碳水化合物，可避免D-乳酸中毒的發生。其他的促發因子包括腸道中的產酸菌增加，某些抗生素與益生菌素，肝腎功能不良與缺乏維他命B1。由於大部分的實驗室沒有提供檢測D-乳酸的試劑，了解其臨床表現和相關的危險因子，才能幫助我們早期診斷與治療，並預防其復發。

參考文獻

1. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-lactic acidosis in a man with the short bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 249-52.
2. Schoorel EP, Giesberts MAH, Blom W, Van Gelderen HH. D-lactic acidosis in a boy with short bowel syndrome. *Arch Dis Child* 1980; 55: 810-2.
3. Jorens PG, Demey HE, Schepens PJ, et al. Unusual D-lactic acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *Clin Toxicol* 2004; 42: 163-9.
4. Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 839-42.
5. WH Ku, DCY Lau, KF Huen. Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome: case report and literature review. *HK J Paediatr* 2006; 11: 246-54.
6. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactate acidosis: a review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77: 73-82.
7. Halperin MI, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49: 1-8.
8. Vella A, Farrugia G. D-lactic acidosis: pathologic consequence of saprophytism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 451-6.
9. Al Chekatie MO, AlKotoub ML. 53-years-old with mental status changes. *Comp Ther* 2004; 30: 87-92.
10. Hingorani AD, Macdougall IC, Browne Margaret, Walker RWH, Tomson CRV. Successful treatment of acute D-lactate encephalopathy by hemodialysis. *Nephro Dial Transplant* 1993; 8: 1283-5.
11. Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA, et al. Long-term morbidity following jejunioileal bypass: the continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995; 130: 318-25.
12. Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 320-30.

D Lactic Acidosis

Yu-Ming Chang, and Chwei-Shiun Yang

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Cathay General Hospital, Taipei Medical University, Taiwan*

D-lactic acidosis is a kind of uncommon high anion gap metabolic acidosis and may be easily overlooked. D-lactic acidosis occurs in patients with small bowel resection or malabsorption after high carbohydrate loading. Ataxia, gait disturbance and altered mental status could be found. Most laboratories do not perform the test to measure D-lactate and clinician's alertness is important for making the diagnosis. Treatment includes withholding enteral intake of carbohydrate, oral antibiotics against acid-producing bacteria and IV fluid. This article reviews the mechanism, clinical manifestations, diagnosis and managements of D-lactic acidosis. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 192-196)