

病例报告 ·

外源性胰岛素抗体综合征一例

李进¹ 倪学健¹ 狄红杰² 刘超²¹ 苏州市相城区太平街道社区卫生服务中心糖尿病科, 苏州 215137; ² 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区, 南京 210028

通信作者: 狄红杰, Email: dihongjie@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.016

A case of exogenous insulin antibody syndrome Li Jin¹, Ni Xuejian¹, Di Hongjie², Liu Chao².¹ Department of Diabetes, Taiping Street Health Center of Xiangcheng District of Suzhou City, Suzhou 2151371, China; ² Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Di Hongjie, Email: dihongjie@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.016

胰岛素注射是糖尿病治疗的重要手段之一,外源性胰岛素常常诱发体内的免疫反应。糖尿病患者在使用外源性胰岛素后产生胰岛素自身抗体(IAA),出现高胰岛素血症,表现为血糖波动大、反复低血糖症和明显胰岛素抵抗等一组临床综合征,称为外源性胰岛素抗体综合征(Exogenous insulin antibody syndrome, EIAS)^[1]。此病临床罕见,现报道苏州市相城区太平街道社区卫生服务中心糖尿病科近期诊治的 1 例 EIAS,旨在提高对本病的认识。

1 病例介绍

患者,男性,55 岁,因“反复口干多饮 10 年,间断饥饿、多汗 5 个月”于 2018 年 2 月 18 日入院。2008 年 5 月患者因口干、多饮,空腹血糖 20.1 mmol/L,血清 IAA、胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)均阴性,诊断为“2 型糖尿病”,予格列齐特缓释片 30 mg qd 口服。2014 年 8 月因“股骨颈骨折”手术改为门冬胰岛素 30 早 18 U、晚 12 U 皮下注射,血糖控制尚可。2016 年 3 月出现视物模糊。2017 年 9 月开始间断出现夜间及中餐前饥饿、多汗症状,发作时测末梢血糖 2.1~3.8 mmol/L,进食后好转。监测血糖波动大,空腹血糖 4~6 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hPBG) 17~28.3 mmol/L,外院查空腹胰岛素(FINS) > 1 000 mU/L,空腹 C 肽(FC-P)为 2.59 μg/L,IAA 抗体阳性,继续予以门冬胰岛素 30 早、晚皮下注射,最高日剂量 73 U。2018 年 1 月起低血糖发作频繁,逐渐减少胰岛素剂量后仍有发作。2018 年 2 月 10 日夜再次出现低血糖反应,末梢血糖 2.9 mmol/L,自停用胰岛素后

仍有低血糖发生,为进一步治疗入院。既往体健,否认服用巯基类药物。查体:血压 120/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),身高 168 cm,体重 70 kg,体重指数 24.81 kg/m²,腰围 95 cm。神志清,精神稍软,体型适中,无多毛、黑棘皮征。心、肺、腹(-),双下肢无水肿。辅助检查:空腹血糖 6.53 mmol/L; HbA1c 10.6%;电化学发光法测 FINS > 1 000 mU/L (2.60~24.90 mU/L)、FC-P 7.29 μg/L (1.1~4.4 μg/L); IAA(+), ICA(-), GADA(-); 肝肾功能、肿瘤指标、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、血皮质醇、血生长激素、性激素六项及胰腺 CT 均未见异常。超声:双侧颈动脉窦-颈内动脉起始段内膜区和双侧股总-腘动脉粥样硬化伴硬斑块形成。眼底摄片:双眼轻度糖尿病视网膜病变。治疗:停用胰岛素,监测七点血糖。其中 3:00、11:00 两次低血糖发生时,相应的空腹血糖、FINS、FC-P 分别为 2.7 mmol/L、> 1 000 mU/L、6.37 μg/L 和 3.2 mmol/L、> 1 000 mU/L、6.19 μg/L。2 月 22 日行 3 h 口服葡萄糖耐量试验检查(表 1),复查 IAA 阳性,考虑 EIAS。2 月 23 日予调整饮食结构,减少淀粉类食物摄入,二甲双胍 0.5 g tid、阿卡波糖 100 mg tid、达格列净 10 mg qd 口服。患者无低血糖发生,4 个月复查 IAA 阴性,出院后随访情况见表 2。

表 1 3 h OGTT 试验结果(2018 年 2 月 22 日)

项目	0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h
血糖(mmol/L)	4.20	18.61	21.52	23.37	24.68
胰岛素(mU/L)	837.20	843.20	894.10	902.40	965.90
C 肽(μg/L)	4.06	4.33	4.78	5.57	5.68

注:OGTT:口服葡萄糖耐量试验

表 2 血糖监测、胰岛素和 C 肽动态变化

日期	FBG (mmol/L)	2 h PBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	2 h INS (mU/L)	FC-P (μg/L)	2 h C-P (μg/L)
2018-2-28	4.3	22.4	>1 000	>1 000	5.03	5.49
2018-3-15	5.7	15.6	756.23	824.31	4.16	4.88
2018-5-17	4.6	12.8	225.78	274.04	4.02	4.72
2018-7-20	6.4	9.5	13.48	20.89	3.13	4.27

注:FBG:空腹血糖;2 h PBG:餐后 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;2 h INS:餐后 2 h 胰岛素;FC-P:空腹 C 肽;2 h C-P:餐后 2 h C 肽

2 讨论

EIAS 目前尚无统一的诊断标准,临床上对于糖尿病患者使用外源性胰岛素一段时间后出现反复夜间或餐后晚期低血糖;餐后高血糖,血糖波动大,与低血糖呈交替现象;血 IAA 阳性;高胰岛素血症,血清胰岛素水平远超过 C 肽水平,胰岛素、C 肽分离;排除其他原因低血糖则考虑 EIAS。本患者完全符合 EIAS 的临床特点,排除其他原因低血糖,停用胰岛素改口服降糖药物后无低血糖发生,故诊断为 EIAS。

EIAS 发生低血糖及血糖波动大可能与高亲和力低容量型胰岛素抗体有关^[2];进食刺激分泌的胰岛素与体内大量血清 IAA 结合,不能发挥生理效应,导致餐后高血糖;当餐后血糖高峰过后,结合的胰岛素逐渐解离,发挥生物活性,产生夜间或餐后晚期低血糖。此种机制类似于经典的胰岛素自身免疫综合征(IAS),IAS 是针对自身胰岛素产生的抗体,具有低亲和力高容量型特点,低血糖发作通常较 EIAS 频繁、严重;而 EIAS 是针对于外源性胰岛素产生的抗体,具有高亲和力低容量型特点,胰岛素抵抗更为明显。低血糖发作时血清胰岛素水平远超过 C 肽水平,可能是因为测定的胰岛素包括游离胰岛素、与抗体结合的胰岛素以及部分胰岛素原的浓度,而 C 肽则是游离 C 肽与自身抗体结合的胰岛素原的浓度,由于血中胰岛素原所占比例低,故 C 肽水平远低于胰岛素水平。

EIAS 主要与异常胰岛素病、经典 IAS 和胰岛素瘤鉴别。(1)异常胰岛素病:由胰岛素基因突变引起的高胰岛素血症或高胰岛素原血症称为异常胰岛素病^[3]。多见于糖耐量异常或仅需饮食控制即可达标的糖尿病患者,空腹胰岛素水平可达 70~100 mU/L;对外源性胰岛素反应正常。该患者临床表现不符合异常胰岛素病。(2)经典 IAS:由血中非外源性胰岛素诱导的高浓度免疫活性胰岛素和高效价

IAA 所引起的反复发作的自发性低血糖症^[4]。该患者临床表现和 IAS 非常相似,但胰岛素抗体由外源性胰岛素诱导产生,不符合经典 IAS。(3)胰岛素瘤:主要区别在于:①胰岛素瘤导致的低血糖多发生在空腹,而 EIAS 导致的低血糖在空腹、夜间和餐后晚期均可发生。②进行口服葡萄糖耐量试验,胰岛素瘤患者血糖浓度呈低平曲线,而 EIAS 患者表现为餐后显著高血糖。③胰岛素瘤的胰岛素升高水平一般不超过正常值 10 倍,且与 C 肽升高水平基本平行;而 EIAS 的胰岛素升高水平常高于正常值 10 倍,且与 C 肽不平行,呈分离现象。④影像学检查如胰腺 CT、MRI 等在胰岛素瘤者常可发现占位病变,而 EIAS 患者多为阴性,本病患者胰腺 CT 未见异常,且随访至今患者病情逐渐好转。以上临床特点均与胰岛素瘤不符。

EIAS 的治疗除生活方式改变外,还有停用胰岛素改口服降糖药物或替换胰岛素制剂以及糖皮质激素、血浆置换、免疫抑制剂等治疗。本患者停胰岛素改口服降糖药物后,未再发生低血糖,复查 IAA 抗体阴性,血糖平稳达标。

本病预后良好,由于临床罕见且容易漏诊,平时工作中对于使用胰岛素一段时间后反复出现夜间或餐前低血糖,餐后高血糖,血糖波动大,单纯增减胰岛素剂量或更换胰岛素剂型效果不佳的患者要考虑 EIAS 的可能,尽早完善 IAA、血清免疫活性胰岛素和 C 肽检测明确诊断,提高临床诊疗能力。

参 考 文 献

- [1] Hu X, Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients [J]. Endocr Connect, 2018, 7 (1): R47-R55. DOI: 10.1530/EC-17-0309.
- [2] Zhao TY, Li F, Xiong ZY. Frequent reoccurrence of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with insulin antibodies [J]. Mol Diagn Ther, 2010, 14 (4): 237-241. DOI: 10.2165/11538490-000000000-00000.
- [3] 刘丽梅. 异常胰岛素病//项坤三. 特殊类型糖尿病 [M]. 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 197-202.
- [4] Hirata Y, Ishizu H, Ouchi H, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia [J]. Japan Diabetes Soc 1970, 13: 312-320.

(收稿日期: 2018-08-27)

(本文编辑: 刘欣)