

引用本文:张星星,姜慧苗,马建梅.胰岛素自身免疫综合征3例报告及文献复习[J].安徽医药,2021,25(9):1762-1765.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.015.



◇临床医学◇

胰岛素自身免疫综合征3例报告及文献复习

张星星¹,姜慧苗²,马建梅¹

作者单位:¹西安医学院临床医学院诊断学教研室,陕西 西安 710021;

²西安高新医院内分泌科,陕西 西安 710075

基金项目:陕西省教育厅2018年度专项科学研究计划(18JK0678)

摘要: **目的** 总结分析国内胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)病人的临床资料,以期提高临床对IAS的认识。**方法** 对2013年6月至2018年12月于西安高新医院确诊为IAS的3例病人和2009年6月至2019年6月于各大数据库中检索到关于IAS的87例国内个案报道进行回顾性分析,总结其病史、临床表现、生化特点、治疗及预后等临床资料。**结果** 通过对90例IAS病例进行回顾性统计分析,数据显示IAS男女比例1:2,女性IAS病人比例高于男性病人($P<0.05$),且发病年龄主要集中在>39~59岁;甲巯咪唑所致IAS所占比例52.22%,高于其他诱发药物($P<0.001$);低血糖发作时VPG(2.05 ± 0.67)mmol/L,低血糖症状控制不佳时激素治疗有效,经治疗后随访3个月内低血糖未再发作者66例,其中29例IAS病人予以激素治疗,经激素治疗和非激素治疗胰岛素自身抗体(IAA)转阴的时间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IAS病人女性较多见,好发年龄段为>39~59岁,甲巯咪唑是诱发IAS的常见药物,治疗上必要时可予以小剂量激素。

关键词: 胰岛素自身免疫综合征; 低血糖; 胰岛素自身抗体

Three cases of insulin autoimmune syndrome and literature review

ZHANG Xingxing¹,JIANG Huimiao²,MA Jianmei¹

Author Affiliations:¹Education and Research Section of Diagnostics, College of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; ²Department of Endocrinology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: **Objective** To summarize and analyze the clinical data of patients with insulin autoimmune syndrome (IAS), so as to improve the clinician's understanding of IAS. **Methods** A retrospective analysis was made of 3 confirmed cases in Endocrinology Department of Xi'an Gaoxin Hospital from June 2013 to December 2018, and 87 cases reported in domestic literatureretrieval retrieved from respective databases from June 2009 to June 2019. Their medical history, clinical manifestations, biochemical parameters, treatment and prognosis were summarized and analyzed.**Results** Of the 90 IAS cases, the ratio of male to female patients was 1 : 2, which suggested that the incidence of female IAS patients was higher than male patients ($P<0.05$). The patients' age of onset was mainly in the group of >39-59 years old. The proportion of IAS induced by methimazole was 52.22%, higher than that induced by other drugs ($P<0.001$). The mean value of venous plasma glucose (VPG) during hypoglycemia onset was (2.05 ± 0.67) mmol/L. Glucocorticoid therapy was effective, when hypoglycemia symptom was poorly controlled. During the 3-month follow-up after treatment, the hypoglycemic episodes of 66 cases had disappeared. And among them, 29 IAS patients received glucocorticoid therapy. But there was no statistical difference in the time of IAA turning negative between glucocorticoid therapy and non-glucocorticoid therapy ($P>0.05$).**Conclusion** IAS is inclined to occur in female, and the age group of onset is mainly in the range of >39-59 years old. Methiazole is the most common drug that induces IAS. Therapeutically, a low dose of glucocorticoids can be used when necessary to achieve satisfactory treatment effect.

Key words: Insulin autoimmune syndrome; Hypoglycemia; Insulin autoantibody

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)是一种能够引起高胰岛素性低血糖的罕见疾病。其临床表现为显著低血糖和血浆高胰岛素和高胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)水平,且无外源性胰岛素使用史。IAS于1970年由Hirata在日本首次提出^[1],其主要发生于亚洲

国家,在日本IAS是导致严重低血糖的第3位因素,Woo等^[2]报道IAS在韩国的发病率约为6%,国内目前主要以病例报道为主,尚未有详细统计资料。本研究将通过3例IAS病例进行总结并结合国内87例病例报道,进而探讨IAS的临床特点及诊疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本组3例病例来自西安高新医院2013年6月至2018年12月内分泌科门诊及住院部。另87例检索自2009年6月至2019年6月中国知网(CNKI)检索平台、万方数据库、维普期刊数据库、PubMed检索平台及Medline数据库中发表的文獻。

1.2 研究方法 回顾性收集该院确诊为“胰岛素自身免疫综合征”病人的病史、实验室检查、诊断及治疗等临床资料,分析其临床特征。病人或其近亲属对所受治疗知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

检索中国知网、万方数据库、维普期刊数据库相关文献,检索关键词:“胰岛素自身免疫综合征”“自身免疫性低血糖”;检索PubMed检索平台和Medline数据库的相关国内研究文献,检索关键词:“Insulin autoimmune syndrome”“Autoimmune hypoglycemia”。纳入标准:纳入病例需有完整的病史、诊疗经过等资料,符合IAS诊断标准。排除标准:①“B型胰岛素抵抗综合征”资料;②病史不完整以及非国内病例资料的相关文献。

对共90例IAS病例进行汇总分析,分类统计病人的年龄、诱发因素、临床表现、治疗和预后情况。

1.3 统计学方法 选用SPSS 23.0对临床收集数据进行统计学软件处理,计量资料描述采用 $\bar{x} \pm s$,计量资料的比较用采用 t 检验,非正态分布资料组间比较采用非参数检验;计数资料的比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本组3例IAS病人临床资料 病人年龄平均40岁;其中2例女性,1例男性;2例病人有Graves病史,且间断服用“甲巯咪唑”,1例无明确诱因;3例IAS病人均表现典型低血糖症状,低血糖发作时血糖、胰岛素、C肽水平及抗体检测等见表1。入院后经停用诱发药物、饮食结构调整和醋酸泼尼松15 mg每日2次口服治疗后低血糖未再发作,其后激素逐渐减量,3月后复查口服糖耐量试验(OGTT)和IAA,IAA复查示2例病人转阴,1例IAA仍为阳性;OGTT的均值见表2。

表2 胰岛素自身免疫综合征(IAS)病人3例治疗前和治疗后口服糖耐量试验(OGTT)均值/(mmol/L)

项目	时间				
	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
治疗前OGTT血糖均值	3.19	7.82	11.06	7.28	3.12
治疗后OGTT血糖均值	4.34	7.43	8.94	6.72	4.53

2.2 文献病例统计结果

2.2.1 文献病例一般资料 初步检索相关文献104篇,根据纳入标准和排除标准,最终纳入63篇文献,其中中文文献53篇,外文文献10篇。共计纳入87例病例,再加入本组3例病例,共90例。病人年龄(47.27 ± 17.99)岁,范围为9~82岁,其中女性60例(66.67%),男性30例(33.33%),男女比值1:2,女性IAS病人比例高于男性病人($\chi^2=10.000, P=0.002$)。不同年龄段IAS病人男女比例分布见表3,年龄段>39~59岁所占比例达44.44%,高于其他相邻两年龄段($\chi^2=9.100, P=0.011$),且在该年龄段女性比例高于男性。病人低血糖病程1 d至2年,病程中位数为2个月。

表3 胰岛素自身免疫综合征(IAS)病人性别与年龄分布/例

性别	年龄						
	<20岁	20~29岁	>29~39岁	>39~49岁	>49~59岁	>59~69岁	>69岁
男性	2	4	4	4	6	5	5
女性	4	6	9	19	11	6	5

2.2.2 IAS诱发因素 90例病人IAS中75例有诱发药物使用史,其中47例由于服用抗甲状腺药物“甲巯咪唑”引起,所占比例最高52.22%(47/90),与其他诱发药物相比差异有统计学意义($\chi^2=272.145, P < 0.001$),47例甲巯咪唑致IAS病人中45例合并Graves病,2例合并桥本氏甲状腺炎。见表4。

2.2.3 临床表现 90例IAS病人中2例以高血糖首发表现就诊,其余均以低血糖发作就诊,表现为心悸、手颤、出汗等,其中37例出现意识障碍,占41.11%。低血糖发作时静脉血浆葡萄糖(VPG)(2.05 ± 0.67) mmol/L,范围为1.20~4.39 mmol/L。空腹及低血糖时胰岛素水平中位数为847.49 mIU/L,C

表1 胰岛素自身免疫综合征(IAS)病人3例的一般临床资料

病例	年龄/岁	性别	病程	含巯基药物使用史	自身免疫疾病史	低血糖时血糖/(mmol/L)	低血糖时胰岛素/(mIU/L)	低血糖时C肽/(μ g/L)	IAA	ICA	GAD-Ab	入院后第1次OGTT试验时间	治疗时间
1	54	女	2周	甲巯咪唑	Graves病	2.42	>1 000	21.63	阳性	阴性	阴性	入院后第2天	30 d
2	43	男	2月	无	无	2.50	>1 000	5.10	阳性	阴性	阴性	入院后第4天	15 d
3	23	女	1月	甲巯咪唑	Graves病	2.30	>320	22.60	阳性	阴性	阴性	入院后第2天	27 d

注:IAA为胰岛素自身抗体,ICA为抗胰岛细胞抗体,GAD-Ab为抗谷氨酸脱氢酶抗体,OGTT为口服糖耐量试验。

表4 胰岛素自身免疫综合征(IAS)病人不同诱发药物统计

诱发药物	合并相关疾病	IAS病人例数		总数/例(%)
		男	女	
甲巯咪唑	Graves病/桥本氏甲状腺炎	10	37	47(52.22)
硫普罗宁	病毒性肝炎	4	2	6(6.67)
硫辛酸	糖尿病周围神经病变	1	3	4(4.44)
卡托普利	高血压病	2	4	6(6.67)
青霉胺	类风湿性关节炎/硬皮病	1	2	3(3.33)
乙酰半胱氨酸	类风湿性关节炎	1	1	2(2.22)
盐酸吡硫醇	脑血管疾病	0	1	1(1.11)
氯吡格雷	脑血管疾病	1	1	2(2.22)
氨氯地平	高血压病	1	0	1(1.11)
喹诺酮类药物	桥本氏甲状腺炎	1	1	2(2.22)
含硫酸氨基葡萄糖保健品	无	1	0	1(1.11)
无明确诱发药物	无	7	8	15(16.67)
合计		30	60	90(100.00)

肽水平中位数为12.85 $\mu\text{g/L}$ 。病人低血糖发作的时间于空腹、餐后及运动后均可出现。86例均为IAA阳性,56例病人同时检测了IAA、ICA、GAD-Ab三种抗体,10例ICA阳性,16例GAD-Ab阳性,IAA阳性率高于ICA和GAD-Ab($\chi^2=89.384, P<0.001$)。

2.2.4 治疗和预后 停用诱发药物,低血糖发作期间均予以升糖治疗,39例IAS病人因低血糖反复发作予以激素治疗,其中29例应用醋酸泼尼松(强的松),起始剂量10~30 mg/d口服,其后1~3月内逐渐减量至停;8例应用甲泼尼龙(甲强龙),起始剂量30~40 mg/d静脉滴注,其后调整为口服并逐渐减量至停;2例予以地塞米松0.75 mg,每日3次口服。6例口服阿卡波糖50~150 mg/d降低餐后高胰岛素的发生。其余予以饮食调整。

经积极药物治疗和饮食调整后病人低血糖多于1周至3个月内逐渐缓解,随访3个月内低血糖未再发作66例,8例低血糖发作次数减少,16例失访。随访半年至1年内IAA转阴共47例,其中经激素治疗29例,非激素治疗18例。激素治疗后IAA转阴时间为(4.64 \pm 3.52)月,非激素治疗后IAA转阴时间为(4.44 \pm 2.01)月,差异无统计学意义($t=0.243, P=0.809$)。

3 讨论

IAS是以非外源性胰岛素诱导产生高效价胰岛素抗体以及高浓度胰岛素而反复出现自发性低血糖的一种罕见疾病^[3]。IAS在亚洲人中更为常见,在日本IAS是除胰岛素瘤和胰腺外肿瘤之外的引起低血糖的第三大类原因^[4]。近年来由于与IAS高度相关的Graves病发病率升高,以及抗甲状腺药物的广泛应用,国内IAS的发病率呈上升趋势。本组数据显示女性IAS发生率高于男性($P<0.05$),年龄集中

于40~59岁,但国外研究显示性别在ISA的发病中并无明显差别^[5],考虑可能与Graves病女性患病率高于男性有关,本组数据中甲巯咪唑治疗Graves病而致IAS病人所占比例较大,进一步需大样本的流行病学资料调查证实^[6-7]。

该病发病机制尚未完全明确,目前认为可能是在易感基因的背景下,免疫缺陷和药物诱发起病^[8]。研究表明,IAS在日本人群中与HLA-DR4高度相关,编码谷氨酰胺的第74位DRB1分子和丝氨酸的第37位(DRB1*0406)明显增加了个体的易感性^[9-10]。DRB1*0406表达使得东亚人种患病率较高,其中中国达2.6%,日本达3.5%,朝鲜人则可达5.4%,而白种人主要表达等位基因HLA-DRB1*0403,故其IAS发病率较低^[11]。国内尚缺乏关于该病与HLA基因型相关性的大规模数据研究。IAS病人多合并有自身免疫疾病,包括Graves病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、黑棘皮病等^[12]。在自身免疫缺陷及诱发因素的作用下引起其发病,IAS的诱发因素包括病毒感染及药物,研究表明腮腺炎病毒、柯萨奇病毒B、丙型肝炎病毒、风疹、麻疹和水痘病毒等感染,作为超级抗原可触发机体产生IAA,从而导致IAS^[13]。除此之外,含巯基药物MTZ,硫普罗宁,青霉胺,谷胱甘肽,以及其他药物,包括氯丙嗪、普鲁卡因胺和异烟肼等^[14]。巯基类药物可能会裂解内源性胰岛素的二硫键,使得其免疫原性增强触T细胞增殖产生IAA,而非巯基类药物诱发IAS的机制尚不明确。本研究发现以甲巯咪唑诱发的IAS最为常见。

IAS可发生于诸多自身免疫疾病中,也可见于健康人,主要表现为空腹或餐后反应性低血糖,高胰岛素血症和高胰岛素抗体但无胰岛素注射史^[10]。

胰岛素和自身抗体之间的结合和分离阻止了血糖水平的调节,导致了反复的低血糖和高血糖^[15]。本研究中2例病人以高血糖首发入院,可能与胰岛素与抗体结合后不能发挥生理效应有关。本研究中病人低血糖发作的时间于空腹、餐后及运动后均可出现,其低血糖发作规律需要进一步大数据研究。IAS的治疗原则主要为减少胰岛素自身抗体,纠正和预防低血糖发作。由药物诱发者首先需要停用或替代该药物,同时调整饮食结构,延缓胰岛素的释放。通过低碳水化合物、高蛋白高纤维饮食,且少食多餐,大多数病人的病情可以在1~3个月内逐渐缓解^[16-18]。有报告示口服 α -糖苷酶抑制剂延缓肠道碳水化合物吸收可减少胰岛素分泌的刺激,进而缓解IAS餐后低血糖^[19-20],本研究中有6例使用了阿卡波糖。对于经饮食调整后低血糖仍反复发作的病人,可采用糖皮质激素,如醋酸泼尼松治疗剂量30~60 mg/d,病情稳定后逐渐减量,严重的情况下可以进行血浆置换术或部分胰腺切除^[18,19-23]。IAS病人预后较好,IAA可于1个月至1年后转阴,本研究中经激素治疗和非激素治疗病人IAA转阴的时间差异无统计学意义,仍需要多中心、大样本前瞻性研究进一步证实。

本研究资料显示我国以抗甲状腺药物甲硫咪唑诱发的IAS最为常见,且女性发病率高于男性,IAS发病以>39~59岁年龄段多见。本病预后较好,积极治疗后低血糖发作多在3个月内缓解。

参考文献

- [1] UCHIGATA Y, HIRATA Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease)[J]. *Ann Med Interne (Paris)*, 1999, 150(3):245-253.
- [2] WOO CY, JEONG JY, JANG JE, et al. Clinical features and causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Korea [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(2): 126-131.
- [3] 金丽霞,肖建中. 胰岛素自身免疫综合征研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(4):399-403.
- [4] TAKAYAMA-HASUMI S, EGUCHI Y, SATO A, et al. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1990, 10(3):211-214.
- [5] CENSI S, MIAN C, BETTERLE C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(17):335-350.
- [6] 汪洪,章杰,王涤宇,等. 鄂东地区儿童呼吸道感染病原体流行病学特征分析[J]. *安徽医药*, 2018, 22(3):483-486.
- [7] 王旭方,陈继红,江燕,等. 慢性肾脏病流行病学合作工作组在慢性肾脏病2~3期老年患者肾功能评估中的意义[J]. *安徽医药*, 2018, 22(6):1046-1050.
- [8] CHEN FY, YANG JM, LIU YQ, et al. Insulin autoimmune syndrome: Three case reports [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(51):e13486. DOI: 10.1097/MD.00000000000013486.
- [9] DEGUCHI A, OKAUCHI Y, SUEHARA S, et al. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia [J]. *Intern Med*, 2013, 52(3):369-372.
- [10] ROH E, KIM YA, KU EJ, et al. Two cases of methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2013, 28(1):55-60.
- [11] UCHIGATA Y, HIRATA Y, OMORI Y, et al. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles [J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(2):154-157.
- [12] 袁涛,夏维波,赵维纲,等. 胰岛素自身免疫综合征5例诊治分析并文献复习[J]. *北京医学*, 2013, 35(2):94-98.
- [13] ISMAIL AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11):1715-1724.
- [14] UCHIGATA Y, HIRATA Y, IWAMOTO Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): e19-e20. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.015.
- [15] NASU T, SUZUKI R, OKAMOTO Y, et al. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome [J]. *Internal Med*, 2011, 50(4):339-343.
- [16] LECHNER K, AULINGER B, BRAND S, et al. Hydrothermally modified slow release corn starch: a potential new therapeutic option for treating hypoglycemia in autoimmune hypoglycemia (Hirata's disease) [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(12):1369-1370.
- [17] LANAS A, PAREDES A, ESPINOSA C, et al. Insulin autoimmune syndrome: report of two cases [J]. *Rev Med Chil*, 2015, 143(7):938-942.
- [18] CHU JP, ZHENG XW, LU J, et al. Insulin-induced autoimmune syndrome: a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5):3359-3362.
- [19] CHURCH D, CARDOSO L, KAY RG, et al. Assessment and management of anti-insulin autoantibodies in varying presentations of insulin autoimmune syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10):3845-3855.
- [20] 陈敏,庄晓明,窦京涛,等. 胰岛素自身免疫综合征的临床特征比较分析[J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(3):409-413.
- [21] YUAN T, LI J, LI M, et al. Insulin autoimmune syndrome diagnosis and therapy in a single Chinese center [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(5):920-928.
- [22] 沈俊芬,黄静. Graves病合并胰岛素自身免疫综合征2例[J]. *实用临床医学*, 2012, 13(4):48-49.
- [23] ZHANG Q, CHEN SG, SHENG CJ, et al. Insulin autoimmune syndrome: a case associated with HLA-DRB1 polymorphism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(7):568-569.

(收稿日期:2019-09-24,修回日期:2020-02-03)