外源性胰岛素自身免疫综合征的个案报道及文献分析Δ

王玉娟[1,2*],李全志[3],王　敬[4],朱梦原[1,2],郝晓飞[1,2],程　杰[1,2#](1.河北省中医院药学部,石家庄　050011;2.河北省中医药管理局中药评价及转化重点研究室,石家庄　050011;3.首都医科大学附属北京积水潭医院药学部,北京　100035;4.河北省中医院内分泌科,石家庄　050011)

中图分类号　R977.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)15-1921-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.18

摘　要　目的　通过1例外源性胰岛素自身免疫综合征(EIAS)的诊疗,结合文献报道资料的分析,探讨药学监护的意义。**方法**　临床药师参与1例EIAS的诊疗过程,结合病情特点,提出用药建议,制定药学监护措施。同时,检索胰岛素自身免疫综合征(IAS)和EIAS相关文献,提取数据(性别、年龄、发生时间、实验室检查、临床症状、干预及转归)并进行分析。**结果**　临床药师根据患者近3年的用药信息,判断EIAS很可能是由门冬胰岛素30引起的;临床医师采纳临床药师建议,停用胰岛素、换用口服药物降糖,该患者经治疗后好转。文献分析显示,报道的IAS共257例患者,212例由药物引起;其中硫辛酸致IAS 23例,外源性胰岛素致EIAS 56例,两组患者年龄、糖化血红蛋白、体重指数无显著性差异,硫辛酸组最低血糖明显低于外源性胰岛素组($P<0.05$),女性占比及空腹胰岛素≥1 000 μU/mL的占比明显高于外源性胰岛素组($P<0.05$)。**结论**　相比于EIAS,硫辛酸致IAS通常会引起更严重的低血糖,空腹胰岛素水平通常大于1 000 μU/mL,且更常见于女性患者。临床药师参与EIAS的诊疗,有助于提高同类罕见疾病的诊治水平,保障患者用药安全。

关键词　胰岛素自身免疫综合征;硫辛酸;胰岛素;低血糖

Care report and literature analysis of exogenous insulin autoimmune syndrome

WANG Yujuan[1,2], LI Quanzhi[3], WANG Jing[4], ZHU Mengyuan[1,2], HAO Xiaofei[1,2], CHENG Jie[1,2] (1. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 2. Key Laboratory of Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine Under Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100035, China; 4. Dept. of Endocrinology, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the significance of pharmaceutical care through the diagnosis and treatment of a patient with exogenous insulin autoimmune syndrome (EIAS), combined with the analysis of literature reports. **METHODS** Clinical pharmacist participated in the diagnosis and treatment process of one case of EIAS. Based on the characteristics of the patient's condition, the pharmacist provided medication suggestions and formulated pharmaceutical monitoring measures. At the same time, the pharmacist searched for relevant literature on insulin autoimmune syndrome (IAS) and EIAS, extracted data (gender, age, occurrence time, laboratory tests, clinical symptoms, intervention and outcome), and conducted analysis. **RESULTS** Based on the patient's medication information in the past 3 years, clinical pharmacist determined that the EIAS was likely caused by insulin aspartate 30. The clinician adopted the clinical pharmacist's suggestion to discontinue insulin and switch to oral hypoglycemic drugs. The patient improved after treatment. The literature analysis showed that among the 257 patients with IAS reported, 212 cases were caused by drugs; among them, 23 cases were caused by lipoic acid, and 56 cases were caused by exogenous insulin. There were no significant differences in age, glycosylated hemoglobin, and body mass index between the two groups. The lowest blood glucose level in the lipoic acid group was significantly lower than that in the exogenous insulin group ($P<0.05$). The proportion of females and the proportion of fasting insulin ≥ 1 000 μU/mL were significantly higher in the lipoic acid group than in the exogenous insulin group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with EIAS, lipoic acid-induced IAS usually causes more severe hypoglycemia, and the fasting insulin level is usually higher than 1 000 μU/mL, which is more common in female patients. The participation of clinical pharmacists in the diagnosis and treatment of EIAS can help improve the diagnosis and treatment level of similar rare diseases and

Δ**基金项目** 河北省中医药管理局科研计划项目(No.2025247)

***第一作者** 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0311-69095398。E-mail:649612953@qq.com

\#**通信作者** 主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0311-69095316。E-mail:323240022@qq.com

ensure the safety of patients' medication.
KEYWORDS insulin autoimmune syndrome; lipoic acid; insulin; hypoglycemia

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome,IAS),又叫平田病,1972年由日本学者Yukimasa Hirata首次提出[1]。其特征是反复发作的严重低血糖、血清胰岛素显著升高和胰岛素自身抗体阳性,多数由结构中含有巯基的药物(如甲巯咪唑、硫辛酸等)引起[2]。外源性胰岛素也可诱导机体产生类似于IAS的症状,这被称为外源性胰岛素自身免疫综合征(exogenous insulin autoimmune syndrome,EIAS)[3]。IAS和EIAS的临床表现相似,常规生化检查难以区分,但二者的发病机制和临床处理原则却存在本质差异,因此确定诱发药物对疾病的诊治至关重要。本文报道了临床药师参与1例EIAS的诊疗过程,并检索相关文献,对检验指标进行统计分析,总结IAS和EIAS的临床特点,旨在为这两种疾病的精准治疗提供参考。

1 个案分析

1.1 病历资料

患者男性,65岁,身高165 cm,体重55 kg,主因自汗、反应迟钝、近半年体重明显下降就诊,2023年11月3日入河北省中医院内分泌科治疗。患者2021年6月确诊为"2型糖尿病",平时在饮食控制的基础上,应用精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)10 U或门冬胰岛素30注射液10 U联合阿卡波糖片控制血糖,自诉血糖控制尚可。

入院体格检查提示体温36.6 ℃、脉搏72次/min、呼吸19次/min、血压110/82 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),辅助检查提示糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c)为6.0%,血常规、肝肾功能、甲功三项、心肌酶正常,低密度脂蛋白胆固醇为3.90 mmol/L、总胆固醇为6.12 mmol/L;颈动脉彩超示双侧颈总动脉和颈内动脉的内膜、中膜增厚伴右侧颈总动脉和双侧颈内动脉斑块形成;心脏彩超示二、三尖瓣及肺动脉瓣关闭不全(轻度);上腹部CT示胰腺形态自然,密度未见异常。

入院诊断:(1)2型糖尿病;(2)2型糖尿病性周围神经病;(3)2型糖尿病性周围血管病。

1.2 主要治疗过程

2023年11月3日,临床医师调整精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)用量为6 U,早餐前皮下注射联合阿卡波糖咀嚼片50 mg,每天2次;甲钴胺片0.5 mg,每天3次;阿托伐他汀钙片20 mg,每晚1次。胰岛功能检测结果提示:血清胰岛素(空腹)为870.70 μU/mL(参考值2.60～24.90 μU/mL),血清C肽(空腹)为5.45 ng/mL(参考值0.78～1.89 ng/mL)。

11月4－5日,患者空腹血糖为3.4～3.7 mmol/L,餐后2 h血糖为4.2～9.6 mmol/L。患者血糖偏低,停用胰岛素,继续应用阿卡波糖咀嚼片控制血糖。

11月6－8日,患者空腹血糖为5.1～5.8 mmol/L,餐后2 h血糖为7.2～14.2 mmol/L。胰岛素抗体检测结果提示:血清抗人胰岛素抗体(anti-human insulin antibody,IAA)为142 IU/mL(参考值0～20 IU/mL),血清抗胰岛细胞抗体(anti-islet cell antibody,ICA)为4.11 U/mL,谷氨酸脱羧酶抗体为8.42 IU/mL,抗酪氨酸磷酸酶抗体IgG为2.5 U/mL。临床医师考虑为IAS,因患者2021年输注过硫辛酸,且近两年规律应用外源性胰岛素,不能确定可疑药物,咨询药师共同商讨治疗方案。临床药师查阅文献后考虑患者是由外源性胰岛素引起的EIAS可能性大,建议避免再次使用精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)或门冬胰岛素30注射液,采用口服药物控制血糖。临床医师采纳,调整为阿卡波糖咀嚼片50 mg,每天3次。

11月9日,患者空腹血糖为5.6 mmol/L,餐后2 h血糖为3.7～12.4 mmol/L。患者空腹血糖稳定,餐后血糖波动较大,药师建议必要时可更换为谷赖胰岛素联合二肽基肽酶4抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitors,DPP-4i)控制血糖;对于反复发作严重低血糖的患者,药师建议可应用甲泼尼龙16～40 mg/d,至患者严重低血糖缓解为宜,以快速纠正低血糖症状。临床医师认可建议,考虑患者未出现严重低血糖,且餐后血糖可控,暂未应用糖皮质激素、DPP-4i等治疗。

11月10日,患者空腹血糖为6.4 mmol/L,餐后血糖为7.3～13.3 mmol/L;周身红斑、丘疹伴瘙痒,局部皮肤红肿。临床医师开具地奈德乳膏联合枸地氯雷他定抗过敏,药师建议加用莫匹罗星软膏抗感染,临床医师采纳。

11月13－17日,患者空腹血糖为4.0～7.0 mmol/L,餐后血糖为7.3～12.8 mmol/L,右下肢瘙痒。继续对症治疗,调整阿卡波糖咀嚼片剂量为早晚餐前各1片、午餐前2片。

11月20日,患者空腹血糖为7.0 mmol/L,餐后血糖为7.8～8.3 mmol/L。聚乙二醇沉淀实验检测结果提示:血清胰岛素(空腹)为77.77 μU/mL,血清胰岛素(餐后2 h)为116.80 μU/mL,血清C肽(空腹)为4.75 ng/mL,血清C肽(餐后2 h)为9.05 ng/mL。患者周身瘙痒明显减轻。

11月21日,患者空腹血糖为5.7 mmol/L,餐后血糖为7.8～9.5 mmol/L。血清胰岛素(空腹)为646.50 μU/mL,血清C肽(空腹)为5.61 ng/mL。患者血糖平稳,准备出院。临床药师对患者进行出院用药教育:第一,IAA尚未转阴,仍然有出现低血糖的可能;当出现心慌、出汗、手抖等不适症状时,应及时检测血糖,发现低

血糖应及时服用含糖饮料。患者规律服用阿卡波糖控制血糖，应食用含葡萄糖的食物纠正低血糖。第二，可采用饮食控制来减少餐后血糖波动，按照先蔬菜、再荤菜、后主食的顺序进食；主食尽量粗细搭配，减缓餐后血糖升高的速度；合理安排食用水果的时间，可选择两餐中间或者运动前后吃水果。

2024年6月随访，患者表示未再发生低血糖，辅助检查结果提示：HbA1c为6.6%，胰岛素（空腹）为15.01 μU/mL，血清C肽（空腹）为1.09 ng/mL，IAA下降至26.2 IU/mL。

1.3 不良反应关联性评价

患者上腹部CT显示胰腺未见异常，血清胰岛素＞100 μU/mL，超过了胰岛素瘤的水平，可排除胰岛素瘤；患者体重指数（body mass index，BMI）为20.20 kg/m^2，体形偏瘦，2021年诊断为糖尿病时胰岛素水平正常，治疗后出现胰岛素水平升高，与2型糖尿病所见胰岛素抵抗不符；患者无恶性肿瘤病史，无自身免疫病病史，血清IAA阳性，其余胰岛素抗体阴性，无黑棘皮病，不支持B型胰岛素抵抗；患者空腹血糖最低为3.4 mmol/L，停用胰岛素后仍有低血糖症状出现，空腹胰岛素异常升高，与C肽不平行，符合IAS特点。

患者既往体健，未应用过甲巯咪唑、质子泵抑制剂、氯吡格雷等药物。2021年6月15日患者因口干、口苦、消瘦入院，测得空腹血糖为18.72 mmol/L，餐后2 h血糖为25 mmol/L，HbA1c为16.7%，确诊为2型糖尿病；当天应用硫辛酸注射液0.6 g（每日1次），静脉输注，疗程14 d。6月27日血清胰岛素未见异常，IAA阴性，血糖平稳后出院，院外继续注射门冬胰岛素30联合阿卡波糖控制血糖。2022年8月10日患者第2次入院，检测结果提示：HbA1c为6.0%，血清空腹胰岛素为462.10 μU/mL，聚乙二醇沉淀实验复测后为3.01 μU/mL，IAA阴性；停用胰岛素，加用瑞格列奈控制血糖，空腹血糖为4.7～6.5 mmol/L，餐后2 h血糖为3.8～14.2 mmol/L。患者血糖波动大，临床医师调整降糖方案为精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）联合阿卡波糖。出院后患者规律应用精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）或门冬胰岛素30注射液。2023年11月3日患者第3次住院，检测结果提示：HbA1c为6.0%，血清空腹胰岛素为809.00 μU/mL，聚乙二醇沉淀实验复测后为77.77 μU/mL；2023年11月9日IAA阳性。患者2021－2023年住院期间胰岛功能检测结果见表1、表2。

表1 2021年患者不同时间点的胰岛功能检测结果

检测项目	空腹	餐后1 h	餐后2 h	餐后3 h
血糖/(mmol/L)	7.48	14.04	18.77	19.09
胰岛素/(μU/mL)	1.41	7.56	10.36	10.00
C肽/(ng/mL)	0.83	1.76	2.82	3.35

表2 2022—2023年患者不同时间点的胰岛功能检测结果

年份	检测项目	空腹	空腹[a]	餐后2 h
2022年	血糖/(mmol/L)	6.2	－	11.5
	胰岛素/(μU/mL)	462.10	3.01[a]	15.93[a]
	C肽/(ng/mL)	3.85	4.35[a]	10.41[a]
2023年	血糖/(mmol/L)	5.6	－	12.4
	胰岛素/(μU/mL)	809.00	77.77[a]	116.80[a]
	C肽/(ng/mL)	5.61	4.75[a]	9.05[a]

a：为聚乙二醇沉淀实验检测结果。

临床药师根据《不良反应事件分析五项原则》和Naranjo法进行关联性分析[4]：（1）患者2021年6月应用过硫辛酸注射液，出院前空腹胰岛素、IAA未见异常；2021年6月至2022年8月应用门冬胰岛素30注射液，2022年8月血清胰岛素异常升高，伴低血糖症状；停用门冬胰岛素30注射液，加用瑞格列奈后血糖控制不佳，之后调整为精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）控制血糖。2023年11月患者空腹胰岛素进一步升高，不良反应发生时间和两种预混胰岛素更相关。（2）硫辛酸、预混胰岛素均有诱发IAS的报道，胰岛素类似物较人胰岛素更易诱发机体的免疫反应。（3）在停用预混胰岛素后，患者低血糖症状好转，后续随访发现空腹胰岛素水平、IAA滴度下降。（4）患者排除胰岛素瘤、免疫性疾病等，无其他诱发因素。（5）患者血清空腹胰岛素水平在462.10～870.70 μU/mL之间波动，未出现严重低血糖，与硫辛酸诱发的IAS不符；根据Naranjo评分，门冬胰岛素30注射液为7分（很可能），精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）为6分（很可能），硫辛酸为2分（有可能），因此考虑患者是门冬胰岛素30注射液引起的EIAS可能性更大。

2 文献分析

2.1 文献检索方法

笔者以“胰岛素自身免疫综合征”“外源性胰岛素自身免疫综合征”“胰岛素抗体”“自身免疫综合征”“insulin autoimmune syndrome”“insulin autoimmune syndrome”“case report”“case series”为中英文关键词，检索中国知网、万方数据、PubMed等数据库，检索时限均为建库起至2024年12月。文献纳入标准：（1）根据不良反应关联性评价判定IAS或EIAS与药物相关；（2）临床资料相对完整；（3）文献语种限定为英文或中文。文献排除标准：（1）重复报道及未公开发表的病例；（2）文献类型非病例报告；（3）临床资料不完整；（4）会议论文。

2.2 数据提取方法

对所有诱发IAS的药品进行占比分析，分别提取硫辛酸诱发IAS和外源性胰岛素诱发EIAS的患者基本信息和实验室检查指标，包括患者年龄、性别、BMI、HbA1c、最低血糖、空腹胰岛素水平。血糖检测采用葡萄糖氧化酶法，胰岛素及C肽检测采用免疫化学发光法。对于胰岛素水平大于检测值上限的，按上限值计算。

2.3 统计学方法

统计分析使用SPSS 27统计软件。计数数据使用χ^2检验，样本量小于40、最小理论值T小于5时使用Fisher检验。计量数据符合正态分布使用t检验，不符合正态分布采用中位数（四分位距）描述，组间比较使用Mann-Whitney检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2.4 结果

2.4.1 诱发IAS的药品及占比

检索到IAS相关报道共210篇，剔除不符合要求文献后共纳入201篇，共报道了257例患者，其中中国243例，印度3例，巴西、意大利、日本各2例，阿根廷、拉丁美洲、斯里兰卡、尼泊尔、韩国各1例；平均年龄（53.17±17.90）岁，最小的6岁，最大的105岁；女性137例，占比53.31%，男性120例，占比46.69%；其中非药物诱发的45例，药物诱发的212例。各类药品占比见表3。

表3 诱发IAS的药品及占比

分类	药品	例数	占比/%
抗甲状腺药物	甲巯咪唑	92	43.40
	丙硫氧嘧啶	3	1.42
	卡比马唑	2	0.94
维生素类药物	硫辛酸	23	10.85
保肝药	硫普罗宁	9	4.25
	还原性谷胱甘肽	1	0.47
血管紧张素转化酶抑制剂	卡托普利	5	2.36
	雷米普利	1	0.47
抗血小板药	氯吡格雷	7	3.30
中药	汤剂	2	0.94
	骨刺消增丸	1	0.47
质子泵抑制剂	奥美拉唑	2	0.94
	埃索美拉唑	1	0.47
	雷贝拉唑	1	0.47
祛痰药	乙酰半胱氨酸	1	0.47
降糖药	格列齐特	1	0.47
脑代谢改善药	吡硫醇	1	0.47
免疫抑制剂	来氟米特	1	0.47
抗菌药物	异烟肼	1	0.47
	青霉胺	1	0.47
胰岛素制剂	门冬胰岛素30注射液	26	12.26
	精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）（诺和灵30R）	4	1.89
	精蛋白人胰岛素混合注射液30R（优泌林70/30）	4	1.89
	精蛋白生物合成人胰岛素注射液（诺和灵N）	2	0.94
	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（50R）	2	0.94
	门冬胰岛素50注射液	1	0.47
	赖脯胰岛素	1	0.47
	精蛋白人胰岛素注射液（重合林N）	1	0.47
	甘精胰岛素	1	0.47
	精蛋白人胰岛素混合注射液（30R）（甘舒霖30R）	1	0.47
	精蛋白人胰岛素混合注射液（50R）（甘舒霖50R）	1	0.47
	谷赖胰岛素	1	0.47
	同时应用2种胰岛素	11	5.19
合计		212	

2.4.2 患者基本信息及实验室指标比较

检索到硫辛酸诱发IAS（硫辛酸组）共20篇文献，共报道了23例患者；外源性胰岛素诱发EIAS（外源性胰岛素组）共25篇文献，报道了56例患者。硫辛酸组和外源性胰岛素组患者的年龄、BMI、HbA1c差异无统计学意义（$P>0.05$）；硫辛酸组女性占比明显高于外源性胰岛素组（$P<0.05$），最低血糖明显低于外源性胰岛素组（$P<0.05$）；两组空腹胰岛素水平差异无统计学意义（$P>0.05$），但硫辛酸组空腹胰岛素≥1 000 μU/mL的占比明显高于外源性胰岛素组（$P<0.05$），具体结果见表4。

表4 患者基本信息及实验室检查指标

项目	硫辛酸组（$n=23$）	外源性胰岛素组（$n=56$）	$\chi^2/t/Z$	P
性别			6.732	0.009
男/例（占比/%）	7（30.43）	35（62.50）		
女/例（占比/%）	16（69.57）	21（37.50）		
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	62.570±9.769	66.290±13.474	−1.199	0.234
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m²）	25.453±5.384	23.736±3.894	1.243	0.219
HbA1c（$\bar{x}\pm s$）/%	7.869±2.572	8.407±1.730	−0.924	0.359
最低血糖（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	2.634±0.541	3.241±1.392	−1.978	0.008
空腹胰岛素[$M(P_{25},P_{75})$]/（μU/mL）	645.765（120.83，2 990.73）	485.600（202.76，995.34）	−0.763	0.445
空腹胰岛素/（μU/mL）			5.320	0.021
≥1 000（占比/%）	11（50.00）[a]	13（23.21）		
<1 000（占比/%）	11（50.00）	43（76.79）		

a：1例硫辛酸组患者无空腹胰岛素数据。

2.4.3 临床特点比较

检索到硫辛酸诱发的IAS共23例，其中16例是糖尿病患者。硫辛酸每日用量为300～900 mg，低血糖发生时间为用药后的3～60 d，10例患者发生在用药后14 d内；低血糖多发生于凌晨及晨起时，有4例患者表现为初始高血糖，其中2例患者因酮症酸中毒起病，之后出现低血糖；患者空腹胰岛素水平波动较大，介于55.4～48 070 μU/mL。外源性胰岛素引起的EIAS共56例，均是糖尿病患者，每日胰岛素用量不超过50 U，低血糖发生时间为用药后的10 d～14年，有28例患者发生在用药后1～3年；多表现为晨起低血糖和餐前低血糖；患者空腹胰岛素水平介于29.98～1 000 μU/mL。硫辛酸组和外源性胰岛素组均有部分患者合并出现皮疹、瘙痒等症状；大部分患者在停用可疑药物后1个月～1年未再出现低血糖症状，IAA滴度、空腹胰岛素水平下降；严重低血糖患者在接受糖皮质激素治疗后，症状均好转。

3 讨论

IAS是一种罕见的内分泌疾病，特指在未曾暴露于外源性胰岛素的情况下，体内存在高滴度的胰岛素自身抗体而导致的高胰岛素血症性低血糖或高低血糖波动的临床综合征。IAS特征为：严重的自发性低血糖、血清胰岛素-C肽分离、IAA阳性。但IAA阴性不能完全排除IAS，此种情况下需进行聚乙二醇沉淀实验或凝胶层析分离实验来协助诊断[5]。由于3种疾病均会引起高胰岛素血症，临床中IAS需与胰岛素瘤、B型胰岛素抵抗相鉴别。目前IAS尚无确切的流行病学数据，常见报道于亚裔人群。根据有无外源性胰岛素注射史，IAS分为经典和非经典两种。硫辛酸等含巯基类药物引起的IAS称

为经典的IAS，外源性胰岛素引起的称为非经典IAS，又叫EIAS[6]。文献研究表明，IAS通常表现为严重的自发性低血糖，并伴有显著升高的空腹胰岛素水平[7]。然而，EIAS的临床表现存在较大异质性：其低血糖严重程度及空腹胰岛素水平在个体间差异显著，现有文献报道的数据存在不一致性[8—9]。

本案例患者为老年男性，2021年输注过硫辛酸，但出院前胰岛素未见异常。2021年6月开始应用门冬胰岛素30注射液，2022年8月血清胰岛素异常升高，伴低血糖症状，但IAA阴性；之后调整为以精蛋白生物合成人胰岛素注射液（预混30R）为主，偶尔联用门冬胰岛素30注射液控制血糖。2023年11月患者空腹胰岛素水平进一步升高，IAA阳性。在停用预混胰岛素7个月后，患者低血糖症状消失，空腹胰岛素水平恢复正常，IAA滴度下降。

通过此次文献分析发现，在已报道的IAS病例中，82.49%有明确的诱发药物，其中占比最大的是抗甲状腺药物，其次为外源性胰岛素、硫辛酸。门冬胰岛素30注射液是诱发EIAS最常见的胰岛素制剂，其原因可能包括：胰岛素类似物的临床使用更广泛；含锌类似物在体内停留时间长，抗原呈递更充分；预混胰岛素中的鱼精蛋白具有强免疫原性。笔者进一步对硫辛酸组和外源性胰岛素组的病例进行分析，发现两组在流行病学特征和临床表现上存在显著差异：硫辛酸组以女性患者多见，与文献[10—11]研究一致，可能与雌激素介导的自身抗体增多有关，外源性胰岛素组以男性患者多见。硫辛酸组IAS多发生于用药后14 d内，最低血糖均小于3.9 mmol/L；外源性胰岛素组发病较晚，多在用药后1～3年出现，有8例（占比14.29%）未发生低血糖，且空腹胰岛素≥1 000 μU/mL的占比明显低于硫辛酸组。两组胰岛素和血糖水平差异较大的原因可能是：经典的IAS是针对内源性胰岛素产生的抗体，抗原抗体结合容量高，但是亲和力低，容易发生解离；EIAS患者体内的抗体是外源性胰岛素诱导产生，其特点是与胰岛素抗体结合容量低但是亲和力较高，不易解离，因此无法产生剧烈的胰岛素水平升高和血糖波动[12]。本研究两组空腹胰岛素平均值差异无统计学意义，可能和样本量较少有关，后续有待进一步研究。

综上所述，临床药师通过广泛且深入的文献调研，对IAS、EIAS的临床表现特点进行了初步总结：相比于EIAS，硫辛酸致IAS的发病时间通常更短，低血糖情况更严重，空腹胰岛素水平通常大于1 000 μU/mL，更常见于女性患者。另外，IAA阳性可能滞后于高胰岛素血症出现，当不能排除IAS时，应进行聚乙二醇沉淀实验。本研究为IAS、EIAS的鉴别诊断提供了参考依据，但在今后的工作中还需要进一步考证、完善。

参考文献

[1] HIRATA Y，ISHIZU H. Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin[J]. Tohoku J Exp Med，1972，107(3)：277-286.

[2] LIN M X，CHEN Y H，NING J. Insulin autoimmune syndrome：a systematic review[J]. Int J Endocrinol，2023，2023：1225676.

[3] QUAN H，TAN H W，LI Q R，et al. Immunological hypoglycemia associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in 11 Chinese patients with diabetes[J]. J Diabetes Res，2015，2015：746271.

[4] NARANJO C A，BUSTO U，SELLERS E M，et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther，1981，30(2)：239-245.

[5] 刘艺文，余洁，马池发，等. 胰岛素自身免疫综合征诊治专家共识：2024版[J]. 中国医学前沿杂志（电子版），2024，16(12)：1-15.

[6] SHEN Y M，SONG X X，REN Y Z. Insulin autoimmune syndrome induced by exogenous insulin injection：a four-case series[J]. BMC Endocr Disord，2019，19(1)：148.

[7] 梁乐，鱼丽萍，张迪，等. 硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征国内外文献分析 [J]. 现代药物与临床，2022，37 (4)：882-887.

[8] 云素芳，赵艳雪，闫朝丽. 外源性胰岛素自身免疫综合征十例临床分析[J]. 中国全科医学，2020，23(12)：1555-1558.

[9] 欧倩滢，林乐，韦华，等. 无低血糖症的外源性胰岛素自身免疫综合征1例[J]. 疑难病杂志，2022，21(5)：534-535.

[10] UCHIGATA Y，EGUCHI Y，TAKAYAMA-HASUMI S，et al. Insulin autoimmune syndrome（Hirata disease）：clinical features and epidemiology in Japan[J]. Diabetes Res Clin Pract，1994，22(2/3)：89-94.

[11] BAE J H，KIM S K，JUNG J，et al. Clinical and laboratory characteristics of insulin autoimmune syndrome in Korea [J]. Endocrinol Metab（Seoul），2021，36(2)：410-418.

[12] 程运杰，王晓丽，张培培，等. 胰岛素致外源性胰岛素抗体综合征患者的临床特点[J]. 医药导报，2021，40(2)：219-224.

（收稿日期：2024-12-23　修回日期：2025-06-16）

（编辑：刘明伟）