

· 论 著 ·

胰岛素泵脱敏在治疗胰岛素过敏中的应用

张晓茹, 宋颖, 刘智平, 程庆丰[△]

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

摘要:目的 评价胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(CSII)的脱敏疗法在胰岛素过敏患者中的应用价值。方法 本研究纳入 2 例对胰岛素过敏且血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,采用 CSII 脱敏疗法进行治疗,脱敏后调整为睡前皮下注射甘精胰岛素联合口服降糖药治疗。结果 2 例患者在 CSII 脱敏治疗的整个过程中注射部位均未出现过敏反应,改为睡前皮下注射甘精胰岛素联合口服药治疗后亦无不良反应,血糖亦得到了良好控制。结论 胰岛素泵持续皮下输注胰岛素可用于对胰岛素过敏患者的脱敏治疗。

关键词:胰岛素;脱敏法;免疫;胰岛素泵持续皮下输注胰岛素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)19-1897-02

The practice of desensitization with continuous subcutaneous insulin infusion in insulin allergy

Zhang Xiaoru, Song Ying, Liu Zhiping, Cheng Qingfeng[△]

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the practice of desensitization with continuous subcutaneous insulin infusion(CSII) in insulin allergy. **Methods** 2 patients suffering type 2 diabetes mellitus who had allergy to insulin and poor glycaemic control were enrolled in this study. We performed a treatment of desensitization with CSII. At the end of desensitization we switched to subcutaneous insulin glargine injection at bedtime in addition to oral antihyperglycemics. **Results** During all process of desensitization with CSII, the 2 patients remained free of any symptom of allergy at the injection sites. Besides, after switching to subcutaneous insulin glargine injection at bedtime as well as oral antihyperglycemics, they had similar symptom and achieved a quite good glycaemic control. **Conclusion** In insulin allergy, desensitization can be successfully achieved with continuous subcutaneous insulin infusion(CSII).

Key words: insulin; desensitization; continuous subcutaneous insulin infusion(CSII)

胰岛素过敏现象是外源性胰岛素治疗糖尿病过程中一种少见的不良反应。有报道显示,对动物胰岛素过敏的发生率为 10%~30%,而对重组人胰岛素过敏的发生率不到 1%^[1-3]。尤其是 2 型糖尿病患者发生率更低^[4]。尽管如此,如果胰岛素过敏一旦发生,将严重影响患者的生活和糖尿病的治疗。本研究通过对 2 例胰岛素过敏患者的治疗来评价胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)的脱敏疗法在胰岛素过敏患者中的应用价值,为临床实践提供更多的参考依据。

1 资料与方法

病例 1:患者,女,60 岁,确诊 2 型糖尿病 14 年。先后予以二甲双胍、优降糖等口服降糖药治疗。入院前 3 年,患者因血糖控制不佳,遂改为精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液(优泌林 70/30)治疗 20 d 后,出现皮肤发红,散在多个大小不等的圆形红色皮疹,高出皮肤表面,周围无充血水肿,瘙痒不适,无心慌气短、呼吸困难等全身症状。先后换用 30/70 混合重组人胰岛素注射液(甘舒霖 30R)、门冬胰岛素 30 注射液(诺和锐 30)等治疗,仍有上述表现,并且在上肢以及背部等非注射部位反复出现大小不等的风团,空腹末梢毛细血管血糖波动于 16 mmol/L 左右。入院前 1 个月改为皮下注射甘精胰岛素(来得时)24 U/d,联合亚莫利 4 mg 1 次/天,格华止 850 mg 2 次/天降血糖。本次因门诊复查空腹末梢毛细血管血糖为 20 mmol/L,糖化血红蛋白为 9.8%,全身瘙痒收入本科。

入院后诊断为 2 型糖尿病,胰岛素过敏反应。立即停用甘精胰岛素,继续使用亚莫利 4 mg 1 次/天,格华止 850 mg 2 次/天,加用拜唐苹 50 mg 3 次/天,氯雷他定(开瑞坦)10 mg 1

次/天。空腹末梢毛细血管血糖 13~16 mmol/L,餐后末梢毛细血管血糖 12~19 mmol/L;入院 5 d 后局部皮疹和硬结消退,第 6 天开始 CSII 脱敏治疗。以门冬胰岛素(诺和锐)0.05 U/h 为开始剂量,以后每天剂量加倍,脱敏治疗第 5 天,诺和锐 0.8 U/h(0.05、0.1、0.2、0.4、0.8 U),空腹末梢毛细血管血糖降至 7.8 mmol/L,餐后波动于 11~13 mmol/L,皮下置管处以及周身未再出现皮疹与硬结,脱敏治疗第 6 天停用胰岛素泵,改为睡前甘精胰岛素(来得时)16 U 皮下注射,观察 2 d 后注射部位未出现皮疹与硬结,次晨空腹末梢毛细血管血糖 7.1 mmol/L,局部无不良反应,脱敏成功。出院方案:在注射甘精胰岛素的基础上继续口服亚莫利 2 mg 1 次/天,格华止 850 mg 2 次/天,拜唐苹 50 mg 3 次/天,随访 6 个月均无不良反应发生。

病例 2:患者,女,58 岁,确诊 2 型糖尿病 6 年,口服降糖药治疗,空腹末梢毛细血管血糖波动在 6~7 mmol/L。入院前 4 个月,空腹末梢毛细血管血糖波动在 10.9~16.1 mmol/L,糖化血红蛋白为 10.3%。予每晚睡前甘精胰岛素 10 U 皮下注射,患者使用后注射处周围皮肤出现散在多个大小不等的圆形红色皮疹,伴瘙痒,周围无充血水肿,无心慌气短、呼吸困难等全身症状。患者多次查空腹末梢毛细血管血糖均在 10 mmol/L 以上。3 个月前将甘精胰岛素改为门冬胰岛素(诺和锐 30),三餐前分别 12、6、12 U 皮下注射,患者注射处周围皮肤仍出现多处红色皮疹,瘙痒无法耐受,遂入院。

入院后诊断为 2 型糖尿病,胰岛素过敏反应。第 1 天晚上以门冬胰岛素(诺和锐)0.05 U/h 开始,以后每天剂量加倍,脱敏治疗第 5 天开始,诺和锐每天增加 0.1 U/h,至第 9 天诺和

[△] 通讯作者, Tel:13108946854; E-mail:cqf19760516@163.com.

锐泵入速度调为 0.9 U/h(0.05、0.1、0.2、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 U)。空腹末梢毛细血管血糖降至 6.5 mmol/L,餐后末梢毛细血管血糖波动于 8.2~10.7 mmol/L,皮下置管处以及周身未出现皮疹与硬结,胰岛素脱敏治疗有效。脱敏治疗第 10 天停胰岛素泵,改为睡前甘精胰岛素(来得时)8 U 皮下注射,观察 2 d 后注射部位未再出现皮疹与硬结,次晨空腹末梢毛细血管血糖 7.5 mmol/L,同意出院随访。出院治疗方案:睡前甘精胰岛素(来得时)8 U 皮下注射,同时口服诺和龙 2 mg 3 次/天,格华止 850 mg 2 次/天,随访 6 个月均无不良反应发生。

2 结 果

2 例胰岛素过敏患者在 CSII 脱敏治疗的起始及加量过程中均未出现皮肤瘙痒、红斑、硬结等症状,注射局部亦无风团出现。脱敏结束后改用睡前皮下注射长效胰岛素类似物甘精胰岛素(来得时)联合口服降糖药治疗后亦无上述症状出现,脱敏治疗成功。

3 讨 论

胰岛素过敏是由 IgE 介导的一种局部或全身速发型、迟发型过敏反应。根据患者的不同反应,主要分为局部过敏和全身过敏。前者表现为皮肤瘙痒、红斑、硬结;后者可出现荨麻疹、浮肿、麻木、瘙痒、呼吸困难、溶血性贫血,甚至出现过激性休克^[5-6]。

引起胰岛素过敏的原因包括:胰岛素制剂中包含的杂质、某些添加成分(如锌、鱼精蛋白)及胰岛素分子本身等。随着生产工艺的提高,由制剂中杂质成分引起的过敏反应已经非常少见。对于胰岛素过敏发生的机制,早期有学者认为是使用的动物胰岛素与人胰岛素之间氨基酸组成的差异所致。目前,认为制剂中高浓度的胰岛素可形成多聚体形式,在注射局部发生聚合物形成大分子而产生免疫原性^[7],促进抗体生成而发生过敏。此外,胰岛素过敏可能还与过敏体质及遗传因素有关^[8]。

对于胰岛素过敏但必须使用胰岛素治疗的重症糖尿病患者可采用胰岛素脱敏治疗。在排除胰岛素注射技术问题的前提下,可更换胰岛素的种类、多次、多部位注射、加用抗组胺药或糖皮质激素等。但传统的脱敏方法不仅耗时费力,而且效果亦不理想。自 1988 年国际上开始出现用胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(CSII)治疗糖尿病患者胰岛素过敏的报道之后^[9],胰岛素泵的使用越来越多。同时,随着胰岛素类似物的出现,CSII 脱敏治疗 1 型或 2 型糖尿病患者胰岛素过敏的方案也越来越多,并取得了较好的效果^[4,9]。由于速效胰岛素类似物经结构改造后不易在皮下形成六聚体,皮下停留时间缩短使其免疫原性减弱,故近年来,CSII 治疗胰岛素过敏大多采用速效胰岛素类似物泵入^[4]。

根据患者的实际情况,CSII 脱敏治疗的方案需因人而异。Matheu 等^[10]以 0.001 U/h 为起始泵速,如无过敏表现每隔 15~30 min 将泵速加倍,每日调整 6~7 次,直至治疗剂量。亦有研究从 0.01~0.1 U/h 起始,逐渐增加泵速以达到脱敏治疗效果^[11-12]。本研究中 2 例患者的初始剂量均为 0.05 U/h。第 1 例采用每天剂量加倍的方法,第 2 例从脱敏治疗的第 5 天开始,胰岛素每天增加 0.1 U/h,至第 9 天达患者需要的最大基础量。因此,用 CSII 进行脱敏治疗的方案需因人而异。过敏反应越重起始剂量越小,加量过程越慢。

虽然国内外已有不少应用 CSII 进行胰岛素脱敏的成功经验^[4,11-14],但并非对所有胰岛素过敏患者,CSII 的脱敏效果都相同。Durand 等^[15]报道,对胰岛素过敏的妊娠期糖尿病患者应用 CSII 脱敏后,大约 7 周后过敏反应复发。可见,并不是

所有胰岛素过敏患者在应用 CSII 脱敏后都能完全缓解。

CSII 脱敏治疗机制目前尚不清楚,推测可能是 CSII 导致了 IgG 抗体封闭;另外,持续、小剂量胰岛素的输注,使胰岛素迅速吸收,从而减少了局部过敏反应的时间。因此,CSII 可降低过敏反应的强度和速度^[4]。

参考文献:

- [1] 张明文. 2 型糖尿病患者应用胰岛素过敏反应现状调查[J]. 中国医药导报, 2010, 7(3): 159-160.
- [2] 刘智平, 张素华. 人胰岛素过敏 1 例[J]. 重庆医学, 2006, 35(9): 810-812.
- [3] 于桂贤. 人胰岛素过敏 6 例治疗体会[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(2): 63-64.
- [4] Moyes V, Driver R, Croom A, et al. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion[J]. Diabet Med, 2006, 23(2): 204-206.
- [5] 常京平, 王瑾, 李洋, 等. 12 例胰岛素过敏患者皮肤试验和脱敏疗法的护理[J]. 中华护理杂志, 2006, 41(2): 128-130.
- [6] 程庆丰, 张素华, 任伟, 等. 胰岛素泵脱敏治疗多种胰岛素制剂过敏患者 1 例[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(11): 876-877.
- [7] Grammer L. Insulin allergy[J]. Clin Rev Allergy, 1986, 4(2): 189-200.
- [8] Wonders J, Eckhoff EM, Heine R, et al. Insulin allergy: background, diagnosis and treatment[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2005, 149(50): 2783-2788.
- [9] Valentini U, Cimino A, Rocca L, et al. CSII in management of insulin allergy[J]. Diabetes Care, 1988, 11(1): 97-98.
- [10] Matheu V, Perez E, Hernández M, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with aspart insulin[J]. Clin Mol Allergy, 2005, 3: 16-19.
- [11] Eapen SS, Connor EL, Gern JE, et al. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 85(5): 395-397.
- [12] Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin[J]. Diabetes Care, 2002, 25(3): 634-635.
- [13] Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23: 348-355.
- [14] 李乃适, 赵维纲, 阳洪波, 等. 持续皮下胰岛素输注在人胰岛素过敏患者脱敏治疗中的应用[J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(2): 84-86.
- [15] Durand KN, Guillausseau N, Anciaux ML, et al. Allergy to insulin in a woman with gestational diabetes mellitus: transient efficiency of continuous subcutaneous insulin lispro infusion[J]. Diabetes Metab, 2003, 29(4Pt1): 432-434.