

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.038

## 甲硫咪唑致胰岛素自身免疫综合征 1 例\*

邓玉凤, 王贺元, 王海民, 彭若萱, 张红, 冯亚坤, 孙成林<sup>△</sup>

(吉林大学第一医院内分泌代谢科, 长春 130021)

[中图分类号] R442.8 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)13-1836-02

胰岛素自身免疫综合征(IAS)是一种罕见类型的低血糖症,甲硫咪唑致 IAS 更是少见,临床易漏诊、误诊。本文报道 1 例甲硫咪唑致 IAS 患者,增强对该病的认识,有利于提高临床诊断的准确性。

### 1 临床资料

患者,女,46 岁,因“乏力、心悸、颈部肿大 3 个月余,反复低血糖 7 d”于 2016 年 9 月 26 日就诊于吉林大学第一医院门诊。3 个月余前因乏力、心悸、颈部肿大当地医院明确诊断为甲状腺功能亢进症(甲亢),规律口服甲硫咪唑抗甲亢治疗,至来本院时维持每天 2 次 10 mg 口服。7 d 前患者无明显诱因出现心悸、多汗、全身不自主抖动、反应迟钝、言语模糊,于当地医院测指尖血糖为 1.9 mmol/L,给予浓糖后患者神志改善,症状明显好转。后上述症状反复发作 7 次,指尖血糖在 1.4~2.3 mmol/L,均给予浓糖后患者症状好转。既往史:否认糖尿病病史,否认其他自身免疫性疾病,否认胰岛素及其他降糖药物应用史,否认服用 ACEI、ARB 类药物史,其母亲为甲亢,行甲状腺大部分切除术。查体:体温 36℃,心率 92 次/分,呼吸频率 17 次/分,血压 120/80 mm Hg,体质量指数 24.5 kg/m<sup>2</sup>。神志清楚,无突眼,两侧甲状腺 II 度肿大,质地中等,双手平举有震颤,查体无明显异常。辅助检查:促甲状腺激素(TSH)0.005 IU/L,血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)9.74 pmol/L,血清游离甲状腺素(FT4)38.41 pmol/L。口服葡萄糖耐量实验(OGTT)示糖耐量异常。胰岛素释放实验:0、60、120 min 均大于 6 945 pmol/L;C 肽明显升高;胰岛素释放指数小于 0.3(表 1)。糖尿病相关抗体:胰岛素自身抗体阳性,抗胰岛细胞抗体、抗酪氨酸磷酸酶抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体均阴性。头 CT 未见明显异常;腹部 CT 未见胰腺病变,可排除胰腺肿瘤。诊断“甲硫咪唑致 IAS”,治疗上停用甲硫咪唑,同时给予泼尼松 5 mg,每天 2 次口服,期间偶有低血糖,至 20 d 后患者再未出现低血糖,自行停用激素。2016 年 11 月复诊 OGTT 示胰岛素水平显著下降、C 肽水平正常,糖化

血红蛋白水平正常(表 2),糖尿病相关抗体均为阴性。患者病情好转,自身抗体转阴,胰岛素水平显著下降,血糖水平大致正常,考虑 IAS 临床治愈,目前患者处于随访中。

表 1 患者初诊时 OGTT 实验结果

指标	0 min	60 min	120 min
血糖(mmol/L)	3.76	13.18	10.15
C 肽(mmol/L)	6.64	8.94	9.08
胰岛素(pmol/L)	>6 945	>6 945	>6 945
胰岛素释放指数	0.015	0.042	0.05
胰岛素释放修正指数	2.65	0.48	0.65

胰岛素释放指数 = [血浆胰岛素( $\mu$ U/mL)]/[血浆葡萄糖(mg/dL)];胰岛素释放修正指数 = [血浆胰岛素( $\mu$ U/mL)×100]/[血浆葡萄糖(mg/dL) - 30]

表 2 患者治疗期间复查 OGTT 实验结果

指标	0 min	60 min	120 min
血糖(mmol/L)	4.99	9.95	8.12
C 肽(mmol/L)	0.85	2.78	2.87
胰岛素(pmol/L)	581.80	2 335.00	1 994.00

### 2 讨论

IAS 由日本学者 HIRATA<sup>[1]</sup>于 1970 年首次报道,主要临床表现为反复发作低血糖、高胰岛素血症及胰岛素自身抗体(IAA)或胰岛素受体抗体阳性,是除胰腺肿瘤及胰岛素瘤外自发性低血糖症的第三大病因<sup>[2]</sup>。陈敏等<sup>[3]</sup>研究发现,IAS 可发病于各年龄段,40 岁以上多见,发病高峰为 60~69 岁。

IAS 存在遗传免疫缺陷基础,人类白细胞抗原(HLA)的 HLA-DR4 及 HLA-DRB1\*0406 等位基因可能是主要的易感基因<sup>[4]</sup>。IAS 常发生于有 Graves 病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中。高效价的 IAA 是 IAS 产生严重低血糖的关键,且 IAA 多数是由某些药物免疫反应诱发,常见的

\* 基金项目:吉林省教育厅科学技术项目(JJKH20170842KJ)。

作者简介:邓玉凤(1991—),在读硕士,主要从事糖尿病方面的研究。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:clsun213@163.com。

药物为含巯基药物,近年来也有不含巯基的药物引起 IAS 的报道,发病机制有待进一步研究阐明<sup>[5]</sup>。1992 年 UCHIGATA 等<sup>[6]</sup>已经研究了人胰岛素  $\alpha$  链的“TSICSLYQLE”基序使用其 IXXLXQ 基序以高亲和力和力结合 DRB1 \* 0406。因为二硫键的存在,这个片段在正常生理条件下存在很低的浓度,而巯基可以切割胰岛素分子的二硫键,留下线性片段,暴露于 DR $\alpha$ -DRB1 \* 0406 的  $\alpha$  链上,以高亲和力结合抗原呈递细胞。这种相互作用触发了自身胰岛素特异性 T 辅助细胞的生成,从而产生 IAA。有研究显示,IAS 患者的 IAA 具有低亲和力及高容量结合的特点 IAA 与胰岛素复合体的解体导致循环胰岛素激增,产生低血糖。停用药物可缓解,而恢复药物则导致低血糖复发。胰岛素与 IAA 的结合与解离如何调控目前尚不清楚。当循环中的抗体消失后,血糖逐渐恢复正常<sup>[7]</sup>。

本文患者支持含有巯基的药物导致 IAS。在 IAS 中,胰岛素总量显著升高,通常高于  $100 \mu\text{U}/\text{mL}$  ( $717.5 \text{ pmol}/\text{L}$ )<sup>[8]</sup>,此患者突出特点是胰岛素水平极高。胰岛素升高程度可考虑外源性胰岛素、胰岛素瘤、自身免疫综合征,包括 IAS 和抗胰岛素受体抗体(B型胰岛素抵抗综合征)。虽然胰岛素受体抗体没有检测,B型胰岛素抵抗不太可能,几乎没有胰岛素抗体和胰岛素受体抗体同时存在的报道<sup>[7]</sup>。

IAS 的治疗以停用诱发药物为主,同时可加用阿卡波糖、少量多餐、低碳水化合物饮食,大多数患者可以得到不同程度的缓解,不能缓解者可加用小剂量糖皮质激素或免疫抑制剂,严重者可进行血浆置换甚至胰腺部分切除<sup>[9]</sup>。病程呈自限性,预后良好,80%患者停用诱发药物后 1 个月内可自行缓解<sup>[6]</sup>。本例患者反复出现低血糖症状,停用甲巯咪唑并予以少量泼尼松口服后,未再出现低血糖症状。泼尼松的潜在益处包括(1)通过胰岛素升高血糖抵抗性;(2)抑制自身免疫;(3)抑制 T4 转化为 T3<sup>[8]</sup>。复查 C 肽水平正常,胰岛素仍处于高水平,血糖水平大致正常,考虑部分胰岛素仍处于结合状态。

由于 IAS 发病率低,临床少见,故容易漏诊。本例治疗及时,避免了严重并发症,因此在甲亢患者使用甲巯咪唑治疗期间出现反复低血糖时应警惕该病。治疗后应严格禁止再服用同类药物,以免再次诱发低血糖。

## 参考文献

- [1] HIRATA Y. Insulin autoimmune syndrome[J]. *nihon Rinsho*, 1973, 31(7): 2227-2231.
- [2] 杨晓平,李芳萍. 胰岛素自身免疫综合征的诊治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(10): 857-858.
- [3] 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.
- [4] JAIN N, SAVANI M, AGARWAL M, et al. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(4): 96.
- [5] TORIMOTO K, OKADA Y, MORI H, et al. Two sisters with Graves disease and similar clinical features who tested positive for anti-insulin antibodies after thiamazole treatment[J]. *Int Med*, 2016, 55(9): 1125-1129.
- [6] UCHIGATA Y, HIRATA Y, IWAMOTO Y. Insulin autoimmune syndrome(Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan[J]. *Diabetol Int*, 2010, 1(1): 21-25.
- [7] ZHANG Y Y, ZHAO T Y. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1581-1584.
- [8] LEE S H, OH S H, CHUNG W Y. Insulin autoimmune syndrome induced by methimazole in a Korean girl with Graves' disease[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18(1): 32-35.
- [9] QUAN H, TAN H, LI Q, et al. Immunological hypoglycemia associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in 11 Chinese patients with diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 1-9.

(收稿日期:2017-10-21 修回日期:2017-12-28)