

胰岛素过敏脱敏治疗病例分析

徐 峥^{1,2*}, 路 敏¹, 周 颖¹, 崔一民^{1,2#} (1. 北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100083)

中图分类号 R977.1⁵; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0539-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.21

摘要 目的: 探讨胰岛素脱敏治疗的方法, 为临床处理胰岛素过敏提供参考。方法: 分析1例胰岛素过敏病例使用持续皮下胰岛素输注(CSII)脱敏治疗过程。结果: 该患者经过CSII胰岛素脱敏治疗后, 注射胰岛素部位未出现明显的红肿、瘙痒等不适, 遂开始正常强化胰岛素治疗。结论: 目前仍有少数患者对胰岛素过敏; CSII序贯脱敏治疗具有操作方便、计量精准易控制等优势, 且CSII为一种长期脱敏过程, 有助于提高脱敏治疗的成功率。

关键词 胰岛素过敏; 胰岛素脱敏治疗; 持续皮下胰岛素输注

Case Analysis of Insulin Allergy Desensitization Treatment

XU Zheng^{1,2}, LU Min¹, ZHOU Ying¹, CUI Yi-min^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate desensitization treatment method for insulin allergy in order to provide reference for clinical treatment of insulin allergy. METHODS: Treatment process of a case of insulin allergy receiving continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) was analyzed. RESULTS: In this case, after taking insulin desensitization therapy, the patient's insulin injection site hadn't obvious redness itching and discomfort, and then started a normal intensive insulin therapy. CONCLUSIONS: At present, there are still some patients having insulin allergy. CSII sequential desensitization therapy has the advantages of easy operation, accurate measurement to control; and CSII as a long-term desensitization process can help to improve success rate of desensitization treatment.

KEYWORDS Insulin allergy; Insulin desensitization therapy; Continuous subcutaneous insulin infusion

胰岛素制剂的常见不良反应有低血糖、胰岛素性水肿、屈光失常、皮下脂肪萎缩等。胰岛素过敏是一种罕见的不良反应, 一旦出现, 就是非常棘手的问题。本文报道对1例胰岛素过敏病例进行脱敏治疗, 为临床处理胰岛素过敏提供参考依据。

1 病例介绍

患者, 男性, 72岁, 主因“发现血糖升高13余年, 纳差2周, 血糖控制欠佳2 d”入院。身高1.74 m, 体质量70 kg。13年前, 患者体检发现空腹血糖升高(6~7 mmol/L, 具体不详), 无多饮、多尿、多食、消瘦表现, 行馒头餐试验, 空腹血糖10~11 mmol/L, 餐后12~13 mmol/L; 诊断为“2型糖尿病”先后予格列吡嗪(具体剂量不详)、二甲双胍(具体剂量不详, 因胃痛停用)、瑞格列奈(具体剂量不详, 因血糖控制欠佳换药)、阿卡波糖(100 mg, tid)联合格列美脲(6 mg, qd)降糖治疗; 监测空腹血糖波动于8~14 mmol/L, 餐后血糖波动于10~13 mmol/L。5年多前, 患者无明显诱因出现血糖波动, 空腹血糖10~14 mmol/L, 餐后血糖13~15 mmol/L, 调整降糖方案为精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混50 R)(早餐前14 u、晚餐前12 u)联合阿卡波糖(50 mg, tid)、格列美脲(2 mg, qd)降糖治疗。4

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 15866747195@sina.cn

通信作者: 主任药师, 博士研究生导师。研究方向: 国家1类新药和国际多中心临床试验的安全性、耐受性、药动学和药效学。电话: 010-66110987。E-mail: cuiymzy@126.com

年多前, 因前列腺癌行局部放疗联合内分泌治疗后, 再次注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混50 R)后, 注射部位局部出现红肿硬结伴明显瘙痒; 后改为门冬胰岛素30注射液降糖治疗, 硬结及瘙痒加重; 改为三餐前重组人胰岛素注射液联合睡前精蛋白锌重组人胰岛素注射液降糖治疗, 并予马来酸氯苯那敏抗过敏对症治疗, 硬结、瘙痒无明显改善; 查胰岛素抗体22.53%, 考虑胰岛素过敏不排除, 予停用胰岛素降糖治疗。后逐渐调整口服降糖方案为格列美脲4 mg, qd(早餐前), 2 mg, qd(晚餐前)联合阿卡波糖100 mg, tid, 曾服用二甲双胍500 mg, bid, 后因胃胀、胃痛停用; 监测空腹血糖波动于8~10 mmol/L, 餐后血糖波动于10~14 mmol/L。入院体格检查: 体温(T)36.8℃, 脉搏(P)66次/min, 呼吸(R)14次/min, 血压(BP)120/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa), 体质量指数(BMI)22.98 kg/m²。

2 胰岛素脱敏治疗

入院后给予患者格列美脲4 mg, qd(早餐前), 2 mg, qd(晚餐前)联合阿卡波糖100 mg, tid(餐中)降糖治疗。监测患者五点血糖, 空腹血糖在10~15 mmol/L, 餐后血糖在16~21 mmol/L, 糖化血红蛋白10.0%。患者血糖波动较大, 格列美脲已加至最大量, 考虑患者胰岛功能衰竭, 多种口服降糖药血糖控制欠佳, 需加用胰岛素注射控制血糖, 但患者既往对胰岛素过敏, 拟行持续皮下胰岛素输注(CSII)脱敏治疗。

2.1 皮试

给予患者生理盐水、生物合成人胰岛素注射液、门冬胰岛

素注射液、重组人胰岛素注射液、赖脯胰岛素、甘精胰岛素(均为稀释液 1 u/0.1 ml)皮试试验。在患者腹部皮肤标注出皮试区域,分别于 0、10、30 min,1、2、3、4 h 及 1 d 后观察各胰岛素注射部位有无局部过敏表现(包括荨麻疹、红肿、硬结、局部瘙痒等),皮试结果见表 1(“-”表示无过敏反应)。

表 1 胰岛素皮试结果

Tab 1 Results of insulin skin test

项目	0 min	10 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	1 d
生物合成人胰岛素注射液(1 u/0.1 ml)	-	-	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5 cm 局部硬结不伴瘙痒
重组人胰岛素注射液(1 u/0.1 ml)	-	-	-	-	-	-	-	-
门冬胰岛素注射液(1 u/0.1 ml)	-	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3 cm 局部硬结不伴瘙痒
赖脯胰岛素(1 u/0.1 ml)	-	-	-	-	-	-	-	-
甘精胰岛素(1 u/0.1 ml)	-	-	-	-	-	-	-	0.3 cm 局部硬结不伴瘙痒
生理盐水	-	-	-	-	-	-	-	-

2.2 胰岛素脱敏治疗方案

选择赖脯胰岛素进行脱敏治疗。采用胰岛素泵皮下持续输注胰岛素序贯脱敏治疗法。由于中、长、预混胰岛素不能用于胰岛素泵治疗,甘精胰岛素采用序贯皮下注射的方法进行脱敏治疗。患者经过赖脯胰岛素脱敏治疗后,注射部位皮肤未出现明显红肿瘙痒,遂停用胰岛素泵,改为常规三餐前皮下注射赖脯胰岛素 4 u,联合口服降糖药控制血糖,同时开始甘精胰岛素脱敏治疗,具体方案见表 2。

表 2 胰岛素脱敏方案

Tab 2 Insulin desensitization method

时间	胰岛素泵入方案	每日泵入胰岛素总量, u
第 1 天	起始 0.01 u/h 赖脯胰岛素皮下持续泵入,每小时泵速递增 0.01 u/h, 24 h 未泵速 0.24 u/h	3.0
第 2 天	起始 0.25 u/h 赖脯胰岛素皮下持续泵入,每小时泵速递增 0.05 u/h, 24 h 未泵速 1.45 u/h	19.8
第 3-4 天	赖脯胰岛素基础输注率方案 0:00-4:00 0.35 u/h 4:00-17:00 0.5 u/h 17:00-21:00 0.75 u/h 21:00-0:00 0.5 u/h	24.4
第 5 天	同时给予三餐前赖脯胰岛素注射液 4 u 皮下泵入 甘精胰岛素皮下注射 9:00 0.000 01 u 10:00 0.000 1 u 11:00 0.001 u 12:00 0.01 u 13:00 0.1 u 14:00 1.0 u	1(大约)
第 6 天	甘精胰岛素皮下注射 10:00 2 u 12:00 4 u 14:00 6 u	12

患者经过胰岛素脱敏治疗后,注射胰岛素部位未出现明显的红肿瘙痒等不适,遂开始正常强化胰岛素治疗:甘精胰岛素 6 u、qn,赖脯胰岛素 4 u(早)、4 u(午)、5 u(晚),同时联合口服降糖药阿卡波糖 100 mg、tid,格列美脲 4 mg、qd,血糖控制在空腹 6~8 mmol/L、餐后 8~10 mmol/L。

3 讨论

3.1 胰岛素过敏反应的类型

胰岛素过敏的临床表现可为从注射部位的局部反应到严重的全身性的过敏反应。胰岛素过敏最常见的类型是 IgE 介导的 I 型过敏反应^[1];其次是 III 型过敏反应(Arthus 反应或血清病^[2]);此外也有由 T 细胞介导的 IV 型过敏反应,但很罕见^[1];最后是由胰岛素制剂中的锌和鱼精蛋白引起的迟发型过敏反应^[2],通常在 8~12 h 后发生^[3]。本文中患者胰岛素过敏的临床

表现为注射胰岛素后 30 min 内注射部位局部出现红肿硬结伴明显瘙痒。虽未对患者进行特异性 IgE 抗体的测定,但根据患者的胰岛素过敏反应的临床表现、皮试结果以及病史,可诊断患者为 I 型过敏反应。

3.2 胰岛素脱敏治疗

胰岛素过敏处理的一线治疗为胰岛素脱敏治疗^[4]。常规的脱敏治疗一般用稀释至胰岛素原液的 10^{-4} ~ 10^{-6} 作为起始剂量,然后以每 15~30 min 逐渐增加浓度的方式进行皮下注射,也可使用 CSII 序贯脱敏治疗。CSII 序贯脱敏治疗具有操作方便、计量精准易控制等优势,且 CSII 为一种长期脱敏过程,有助于提高脱敏治疗的成功率^[5],并且可能减少胰岛素的用量。张宝玉等^[6]报道了 2 例胰岛素脱敏治疗的病例,1 例通过常规脱敏治疗成功,另一例常规脱敏治疗失败后用 CSII 治疗成功。Matheu V 等^[7]报道了 1 例胰岛素脱敏治疗的病例,患者在使用 CSII 治疗成功后,所需胰岛素的用量较以前减少。本文患者因血糖波动较大(最高达 21 mmol/L)且口服降糖药物不能良好地控制血糖,必须使用胰岛素控制血糖,但患者对多种胰岛素过敏,经过皮试后,选择了赖脯胰岛素和甘精胰岛素进行 CSII 序贯脱敏治疗。赖脯胰岛素为胰岛素类似物,其改变了人胰岛素 B 链第 28 位脯氨酸和第 29 位赖氨酸的顺序,由于速效胰岛素类似物经结构改造后可在皮下形成六聚体,皮下停留时间缩短使其免疫原性减弱^[8],增加了胰岛素脱敏成功的可能性,所以首先选择赖脯胰岛素进行脱敏治疗,成功后再进行甘精胰岛素脱敏治疗。

目前仍有少数患者对胰岛素过敏。注射胰岛素的患者体内通常会少量产生少量的胰岛素抗体,但极少数的患者(<3%)注射人胰岛素会发生局部过敏反应,只有 0.01% 的患者发生全身过敏反应^[3]。因胰岛素在一部分患者的治疗过程中尤其是在 1 型糖尿病患者的治疗中有着不可替代的作用,所以胰岛素过敏的诊疗是很重要的。

参考文献

- [1] Pföhler C, Müller CS, Hasselmann DO, et al. Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2008(2):283.
- [2] Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies[J]. *Allergy*, 2008, 63(2):148.
- [3] Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4(10):661.
- [4] 李乃适. 胰岛素过敏的诊断与处理对策[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6(3):163.
- [5] 张宁, 杨华. 1 例胰岛素过敏的 2 型糖尿病患者脱敏治疗[J]. *江苏医药*, 2010, 36(14):1 740.
- [6] 张宝玉, 赵冬, 王旭红, 等. 人胰岛素过敏患者脱敏治疗 2 例及文献回顾[J]. *首都医药*, 2011(20):37.
- [7] 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.
- [8] 张晓茹, 宋颖, 刘智平, 等. 胰岛素泵脱敏在治疗胰岛素过敏中的应用[J]. *重庆医学*, 2011, 40(19):1 897.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2013-11-08)