

谷赖胰岛素治疗 1 例多种胰岛素过敏病例分析

郑晓辉¹ 赵振营¹ 杨晨² 孙秀颖¹

(1. 天津市人民医院 天津 300121; 2. 天津医科大学总医院)

摘要 胰岛素过敏反应在临床中偶尔发生,严重过敏会导致患者血糖控制不佳以及生活质量下降。本文分析 1 例患者从妊娠到顺产后对多种胰岛素发生过敏反应,深入剖析患者胰岛素过敏原因,得出结论:患者自身及胰岛素制剂等多种因素均可能导致胰岛素过敏反应。患者使用胰岛素前及使用过程中,临床应密切关注,以免发生严重后果。

关键词 谷赖胰岛素; 1 型糖尿病; 胰岛素过敏; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2020)03-0190-03

Analysis of Insulin Glulisine in One Patient Allergic to Various Insulins

Zheng Xiaohui¹, Zhao Zhenying¹, Yang Chen², Sun Xiuying¹

1. Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China; 2. General Hospital, Tianjin Medical University

ABSTRACT Insulin allergy happens occasionally. But in severe cases, it can lead to poor blood sugar control and low quality of life. A case of allergic reaction of a patient to various insulins from pregnancy to natural labor was reported here and further analyzed the causes of insulin allergy. Through the analysis, it is concluded that the causes of insulin allergy include both patient physique and insulin preparations. Before and during insulin use, clinical pharmacists and medical staff should pay close attention to patients' reactions to avoid serious consequences.

KEY WORDS Insulin glulisine; Type 1 diabetes; Allergy; Pharmaceutical care

胰岛素注射液是治疗糖尿病非常常见的治疗药物。胰岛素过敏反应在临床中已不多见。根据患者的症状表现,胰岛素过敏可分为局部过敏反应和全身过敏反应。局部过敏表现为皮肤瘙痒,起红斑、硬结;全身过敏可出现荨麻疹、浮肿、麻木、瘙痒、呼吸困难、溶血性贫血,甚至出现过过敏性休克危及生命。一旦出现过敏反应,处理较为棘手。本文报道 1 例患者从妊娠到顺产后对多种胰岛素发生过敏反应,临床药师结合相关文献,分析患者胰岛素过敏原因,对治疗方案更改提出相关建议,供临床参考。

1 病例资料与治疗经过

1.1 病例资料

患者,女,27 岁,汉族,确诊妊娠期糖尿病 3 个月,产后血糖控制不佳 3 d。患者否认传染病史。否认输血史。有地特胰岛素过敏史,否认食物过敏史,否认家族史。入院前 3 个月(即妊娠 24 周时)患者经糖耐量检查诊断为妊娠期糖尿病,开始使用地特胰岛素治疗,注射部位出现皮肤红肿、瘙痒症状,考

虑为胰岛素过敏。妊娠 33 周时改用精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 N) 16 u 睡前皮下注射治疗,血糖控制尚可。患者孕 35 周+3 d 时,突然无明显诱因出现发热,体温 38.6℃,查随机血糖 8.9 mmol·L⁻¹,尿常规示尿糖阴性,尿酮体+++。予诺和灵 N 加量至 30 u 皮下注射,妊娠 36 周时发现患者对诺和灵 N 过敏。患者于孕 36 周+2 d 顺产。为求进一步治疗,2018 年 11 月 6 日转入天津医科大学总医院内分泌代谢科。

1.2 治疗经过

患者入住内分泌科后,急查尿常规示:尿糖+++、酮体++,于是进行补液纠酮治疗。第 2 天给予胰岛素泵降糖治疗,使用生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 R) 6-6-6 u 三餐前注射、同时给予基础量 20 u 皮下泵入。11 月 9 日(入院第 4 天)发现患者原来注射部位有硬结,表面皮肤微红,提示胰岛素吸收不良。于是停用胰岛素泵,改为口服瑞格列奈联合西格列汀进行治疗。治疗期间,多次查尿常规,患者尿酮体阳性反复发生,遂进行纠酮治疗,同时不断尝

通讯作者:孙秀颖 Tel:(022)27557161 E-mail: rmyyjk2096@126.com

杨晨 Tel:(022)60362090 E-mail: ychpharma@gmail.com

试其他降糖方案。

患者应用甘精胰岛素后,11月16日(入院第11天)发现注射部位有皮下硬结,考虑甘精胰岛素不耐受。由于患者11月14日(入院第9天)开始改用谷赖胰岛素,对谷赖胰岛素耐受尚可,于是未调整方案,继续观察1d。次日发现注射甘精胰岛素部位再次出现硬结,于是停用甘精胰岛素,同时患者再次出现尿糖阳性,11月17日(入院第12天)患者再次使用胰岛素泵,使用药物为谷赖胰岛素。观察2d,复查尿常规,酮体阴性,血糖控制尚可,病情平稳,11月21日患者出院。患者入院后降糖药物治疗方案调整情况见表1。

表1 患者入院期间降糖药物治疗方案

治疗时间	药物治疗方案	诊断及不良反应
d1	纠酮治疗(10%氯化钾注射液+0.9%氯化钠注射液+诺和灵R)	尿糖+++ ,酮体++
d2	胰岛素泵(诺和灵R 6-6-6 u,基础量20 u)	
d4	胰岛素泵(诺和灵R 8-8-8 u,基础量22 u)	注射部位有硬结
d5	胰岛素泵(诺和灵R 8-8-8 u,基础量22 u),二甲双胍0.5 g qd,阿卡波糖50 mg tid	注射部位硬结未消
d6	停用胰岛素泵,改用瑞格列奈2 mg tid,西格列汀100 mg qd,二甲双胍0.5 g qd,阿卡波糖50 mg tid	尿酮体+,尿糖+++
d7	纠酮治疗,西格列汀100 mg qd,二甲双胍0.5 g qd,阿卡波糖50 mg tid	尿酮体+,尿糖+++
d9	谷赖胰岛素8-8-8 u,甘精胰岛素14 u,二甲双胍0.5 g tid,阿卡波糖50 mg tid	
d11	谷赖胰岛素8-8-8 u,甘精胰岛素14 u,二甲双胍0.5 g tid,阿卡波糖50 mg tid	甘精胰岛素注射部位发现硬结,尿糖+++
d12	胰岛素泵(谷赖胰岛素8-8-8 u,基础量14 u),二甲双胍0.5 g tid,阿卡波糖50 mg tid	甘精胰岛素注射部位有硬结,观察后未消退
d13	胰岛素泵(谷赖胰岛素8-8-8 u,基础量15 u),二甲双胍0.5 g tid,阿卡波糖50 mg tid	

11月12日化验回报,患者的胰岛素自身抗体结果 $>50 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$,提示存在严重的胰岛素抵抗。同时患者在本院查抗胰岛细胞抗体(ICA)及谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)均为阴性。患者C肽释放试验结果:空腹葡萄糖 $7.95 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$,0.5 h葡萄糖 $12.50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,1 h葡萄糖 $18.02 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,2 h葡萄糖 $23.44 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,3 h葡萄糖 $25.16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;空腹C肽 $0.02 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \downarrow$,0.5 h C肽 $<0.05 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,1 h C肽 $<0.05 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,2 h C肽 $<0.05 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,3 h C肽 $<0.05 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。根据胰岛功能结果,该患者诊断为1型糖尿病。

2 胰岛素过敏分析

2.1 胰岛素过敏的判断

胰岛素过敏反应一般表现为患者注射胰岛素以后会出现发热、哮喘、红肿、瘙痒等反应,其过敏症状一般包括局部症状以及全身症状两种临床表现。局部反应主要表现为胰岛素注射部位出现硬结、水疱、皮疹等,这些症状通常发生在注射后数分钟或者数小时以内。也有少数患者会出现全身的过敏症状,表现为荨麻疹、瘙痒,严重者会有低血压、哮喘、呼吸困难,甚至可能会危及生命^[1]。该患者职业是护士,对胰岛素注射方式比较熟悉,可排除注射方式不当,且患者住院期间经过检查,排除局部感染因素。临床医生分析,患者使用胰岛素产生硬结,且胰岛素不易吸收,导致血糖控制不佳,在更换胰岛素后,硬结消失,所以判断患者应该为胰岛素过敏。

2.2 胰岛素过敏原因分析

2.2.1 患者自身体质及生活环境因素 患者平素身体状况良好,无食物药物过敏史,无有害物质接触史,自身并非过敏体质,其父母也非过敏体质,可排除遗传因素影响。患者日常生活中卫生习惯良好,饮食起居比较注意,无不良生活习惯。住院期间,其饮食结构与家中无差别。被褥均为自带,自诉医院环境与家中生活环境差别不大,住院期间不存在外界过敏原^[2]。

2.2.2 胰岛素及其辅料的影响 文献报道,在不同国家和地区,胰岛素过敏反应发生率约为0.5%~2%^[3]。患者初次使用胰岛素停用数周后,再次使用时发生过敏反应^[4]。基因重组人胰岛素制剂的出现使得胰岛素过敏反应变得不常见,随着胰岛素类似物的不断出现,过敏反应发生的越来越少^[5]。

本例患者入院前使用地特胰岛素、诺和灵N,均发生过敏反应,入院后使用诺和灵R及甘精胰岛素也出现过敏反应。这几种胰岛素均为重组人胰岛素注射液或胰岛素类似物。文献资料显示,胰岛素过敏原因有两种:①对胰岛素分子或者胰岛素类似物本身过敏;②对胰岛素制剂中的辅料(比如添加剂、鱼精蛋白、锌等)过敏。

该患者使用的诺和灵R及诺和灵N为生物合成人胰岛素,地特、甘精及谷赖为胰岛素类似物。前两者药物为基因重组,结构与人类胰岛素相同,但由于人体的免疫反应,可能会产生特异性抗体;而胰岛素类似物是对人胰岛素进行修饰,得到功能与胰岛素相同,结构与胰岛素类似的物质。外源性胰岛素进

入人体后,机体可能会出现免疫原性。胰岛素单体易变性,易聚合并产生沉淀物,引发人体发生过敏反应。因此添加 Zn²⁺作稳定剂,在溶液中胰岛素主要以 Zn²⁺-六聚体和高阶聚合物存在^[5]。

谷赖胰岛素等电点低于人胰岛素,增加了生理 pH 下的可溶性^[6]。同时稳定剂聚山梨酯 20 使其更快地解离为单体分子,因此吸收快。由于单体相对分子质量低,所以单体比例较高的胰岛素制剂可能具有比其他胰岛素制剂更低的抗原性^[7,8]。

胰岛素制剂中的辅料包括鱼精蛋白、锌离子,同时也包含一些其他的稳定剂及防腐剂,不同制剂具体成分见表 2。

表 2 患者所用胰岛素中辅料成分

成分	功能	诺和灵 N	诺和灵 R	地特胰岛素	甘精胰岛素	谷赖胰岛素
硫酸鱼精蛋白	延缓胰岛素吸收	+	-	-	-	-
锌	络合剂	+	+	+	+	-
磷酸氢二钠	缓冲剂	+	-	+	-	-
间甲酚	防腐剂	+	+	+	-	+
苯酚	防腐剂	+	-	+	-	-
氢氧化钠	酸碱调节剂	+	+	+	+	+
盐酸	酸碱调节剂	+	+	+	+	+
注射用水	溶剂	+	+	+	+	+
M-甲酚	防腐剂	-	-	-	+	-
聚山梨酯 20	稳定剂	-	-	-	-	+

注:“+”药物中含有该物质;“-”药物中不含该物质。

表 2 提示谷赖胰岛素不含锌离子,采用聚山梨酯 20 作为稳定剂,该患者注射后观察没有过敏反应发生。而其他胰岛素均含有锌离子,推测患者可能是对锌离子过敏。

患者住院前使用地特胰岛素及诺和灵 N 都是在用药几天后出现过敏反应,而此次住院,患者使用谷赖胰岛素时间较短,短时间内血糖控制尚可,未发生过敏反应。谷赖胰岛素与其他胰岛素成分的不同之处是采用聚山梨酯 20。聚山梨酯 20 是亲水性非离子表面活性剂,在某些肌肉注射的注射液中含有该物质。表面活性剂长期应用或者高浓度使用也可能出现皮肤或黏膜损害,而关于聚山梨酯用于局部或者肌肉注射出现的过敏反应的报道少见^[4]。该患者后续的治疗情况与效果需要进一步观察。

3 临床药师体会

对于胰岛素可能过敏的高危患者,在询问患者

病史的时候,关注患者是否有食物药物过敏史,患者本身是不是过敏体质,有无家族性过敏史,之前是否使用过胰岛素,以及患者过敏反应的严重程度。比如容易发生皮肤瘙痒、红斑、皮疹的患者需要引起高度关注,在进行降糖治疗的过程中病情较轻的患者优先使用口服降糖药物。

由于胰岛素是生物制品,其生产厂家不同。如果患者对于某一厂家的胰岛素过敏,应该更换另一厂家的药品;不同厂家由于加入的辅料不一样,导致患者对胰岛素的反应不一样。

临床药师应该勤学习多交流。对于药学人员来讲,在平时的工作中应该多学习多积累,不仅要掌握药物的药理性质,更要了解药物制剂中的辅料对于治疗过程中的影响。同时应多参与临床查房,与医生互动交流,取长补短,才能更好地服务与临床。

志谢:感谢天津医科大学临床药学带教老师的悉心指导,感谢天津医科大学内分泌科老师教授临床知识。

参 考 文 献

- 1 马立萍. 胰岛素过敏的防治[J]. 药品评价, 2008, 5(12): 571-573
- 2 潘文杰, 黄鹏, 蔡啸静, 等. 临床药师参与 1 例胰岛素制剂过敏糖尿病患者的降糖方案制定[J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2114-2116
- 3 于向涛. 胰岛素过敏反应现状及处理策略[J]. 中国药师, 2017, 20(5): 907-910
- 4 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
- 5 舒筠然, 柯亭羽. 谷赖胰岛素治疗胰岛素过敏患者疗效与体会[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(4): 69-71
- 6 朱大龙, 张红. 谷赖胰岛素——一种新型速效人胰岛素类似物[J]. 药品评价, 2012, 9(22): 47-50
- 7 Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(5): 746-753
- 8 Arnolds S, Rave K, Hovelmann U, et al. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(9): 662-664

(2019-08-15 收稿 2020-01-19 修回)