

糖尿病患者应用胰岛素过敏机制及治疗的研究进展

侯鑫楠, 成曦爽, 魏剑芬

华北理工大学附属医院, 河北 唐山

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月10日

摘要

随着全球糖尿病患者的日益增多, 胰岛素是最有效的方案, 糖尿病患者在胰岛素使用过程中, 发生过敏的情况也屡见不鲜, 引发了人们对于“胰岛素过敏”的关注。从胰岛素应用至今, 对于胰岛素过敏的研究也在进展。本文就目前胰岛素发生过敏机制的及治疗措施进展做一综述, 指导临床对于这部分人群的诊疗。

关键词

糖尿病, 胰岛素过敏, 脱敏

Research Progress on the Mechanism and Treatment of Insulin Hypersensitivity in Diabetic Patients

Xinnan Hou, Xishuang Cheng, Jianfen Wei

North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 10th, 2023

Abstract

With the increasing number of diabetic patients in the world, insulin is the most effective program, and it is also common for diabetic patients to have allergies during the use of insulin, which has aroused people's attention to "insulin allergy". Since the application of insulin, the research on insulin allergy is also progressing. This article reviews the current mechanism of insulin allergy

and the progress of treatment measures, and guides the clinical diagnosis and treatment of this group of people.

Keywords

Diabetes, Insulin Allergy, Desensitization

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

糖尿病是一种由遗传和环境因素共同引起的代谢紊乱，主要表现为胰岛素不敏感、胰岛素缺乏和生物功能受损[1]。糖尿病可以导致多种并发症，其中心脑血管并发症是导致患者死亡的主要原因，由于该病的高发病率和相关的残疾率和死亡率，它已成为世界范围内一个严重的健康问题[2]，一项多国的研究报告指出，糖尿病患者中微血管并发症的发生率约为 50%，大血管并发症的发生率约为 30%，糖尿病患者死亡病例中 60% 患者死因是心血管并发症[3]。依据 IDF 发布的数据显示至 2045 年全球将有 7 亿人将罹患糖尿病。我国最新流行病学研究显示中国当前糖尿病患者高达 1.14 亿并将在 2045 年升至 1.2 亿[4]。

胰岛素的问世，使糖尿病患者能够更好地控制血糖及缓解并发症的发生与发展，对糖尿病患者的生活产生了确实的影响，显著降低了死亡率[5]。临床上对于胰岛素的应用更加广泛，部分患者应用胰岛素过程中出现过敏等不良反应，影响血糖控制，因此当患者在使用胰岛素过程中出现不良反应，应当引起临床医生重视。

2. 胰岛素的应用

自 1932 年动物胰岛素被首次应用在糖尿病患者身上以来[6]，胰岛素已发展近百年，从最初的动物胰岛素到人胰岛素再到如今胰岛素类似物，胰岛素制剂越来越符合临床的用药需求[7]。

同时关于胰岛素的给药设备也在发展，一直到上世纪 70 年代，注射胰岛素标准方式为玻璃注射器、钢针以及用工业酒精来擦拭注射部位，随后发展为便捷的笔式注射器。40 年前由 Alberti [8] 等人提出了使用微型泵能够持续地为人体输送胰岛素，如今随着泵技术的进步，使其成为临床医生优先选择治疗糖尿病患者的方法[9]。

3. 胰岛素过敏

传统胰岛素和胰岛素类似物(以及它们的各种组合)以及胰高血糖素样肽-1 类似物(如利拉鲁肽、艾塞那肽等)都需要通过皮下注射给药[10]，虽然目前高提纯技术的普及，发生胰岛素过敏的概率已经降低，但仍有在 0.1%~3.0% 的接受胰岛素治疗的患者中，出现从轻微不适到危及生命的严重反应[11]。这一现象虽然罕见，但是对于临床医生来说具有重要意义。

3.1. 胰岛素过敏机制

对胰岛素的过敏反应主要有三种类型[12]。表现为即刻型免疫球蛋白 E (IgE) 介导的反应(1 型过敏)、3 型免疫复合物型(Arthus 局部反应或血清疾病 - 全身反应)或延迟型超敏反应(4 型反应)。

IgE 介导的 1 型过敏反应是临床中最常见的,主要由嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放活性物质参与反应。主要症状是起始于注射部位的肿胀、红斑和瘙痒[13],并可以逐渐发展为全身反应,如荨麻疹和血管性水肿[14]。大部分患者表现为局部的轻症反应,此外还有部分患者会出现脚底及手掌瘙痒、全身潮红和瘙痒,极少数患者会出现过敏性休克[15]。1 型过敏反应通常在胰岛素注射后立即发生,无论是静脉注射还是皮下注射,症状通常在 1 个小时内结束。

3 型及 4 型超敏反应在临床上鲜有报道。其中 3 型超敏反应(Arthus 型)代表局部胰岛素-抗体复合物的反应,使得补体固定和白细胞的吸引,导致炎症的发生。对于胰岛素来说这种血清疾病类型是非常罕见的,并且被 IgG 抗体介导。皮肤反应包括注射部位小的局部皮下压痛和疼痛性非红斑性结节伴中央血肿,通常在胰岛素注射后 6~8 小时左右发生,48 小时后消退。3 型过敏反应的诊断在临床上没有进行正式的确证性皮肤试验,因为担心再次引入致敏胰岛素会导致不可预知的血清疾病。4 型超敏反应的皮肤结节可与 3 型超敏反应区分,通常发生在胰岛素注射后 24 小时或更长时间,持续 4~7 天[14]。

3.2. 胰岛素过敏原因

1970 年之前受限于提纯工艺,使用非纯化的猪或牛的动物胰岛素常常被报道引起过敏反应和脂肪萎缩,使患者发生过敏反应极有可能来自于那些杂质成分。自从高纯化动物胰岛素和人胰岛素应用以来,过敏反应已经很罕见[16]。近代以来胰岛素过敏的发生在排除了错误的使用方法,应该考虑胰岛素制剂中引起过敏的伴随成分如:间甲酚[17]、鱼精蛋白[18]等;同时某些与胰岛素相关的容器中含有的天然乳胶成分也会导致患者过敏[19]。有学者报道[20]大约 25%~50% 患者本身具有药物过敏史或是过敏体质。

3.3. 胰岛素过敏的诊断

发生胰岛素过敏时大部分患者首先是注射部位出现肿胀、红斑及瘙痒,随后可发展至全身,包括荨麻疹和血管性水肿。部分患者还可表现为全身不适、心悸、晕厥、感觉异常(手和口)、面色苍白、呼吸困难。严重的过敏反应可导致休克,甚至致命[21]。

关于胰岛素过敏的诊断,各方观点不一,目前并无相关指南。当怀疑患者胰岛素过敏时,应当仔细询问病史,同时给予皮肤试验和血清 IgE 测定。皮肤点刺试验(SPT)和皮内试验(ICT)是临床上用于评估这些过敏患者的两个基石[11],是目前临床上。然而,皮肤试验结果的可靠性一直受到质疑,原因包括假阴性试验、非特异性反应以及对添加剂的反应(如硫酸鱼精蛋白)[22]。特异性 IgE 的测量是近年来提出的新的诊断方式,但该方法也有局限性,主要是由于临床发现胰岛素过敏患者与 IgE 水平升高相关性较差[23]。Jacquier 在 2013 年[24]基于 3 例患者的病例提出了一种方法,建议除了使用 SPT 或 ICT 外,还可使用总 IgE、胰岛素特异性 IgE 和抗胰岛素抗体(IgG)的测量。有学者建议行嗜碱性粒细胞组胺(HR)释放试验[22],即过敏患者外周血中嗜碱性粒细胞高于正常人,提取患者外周血中纯化的嗜碱粒细胞应用胰岛制剂诱导释放。

3.4. 胰岛素过敏的治疗

根据程庆丰[25]、Hernzerling [23]、Leonet [26]等人的观点当代胰岛素过敏的治疗主要分为:1) 局部对症治疗;2) 更换胰岛素制剂,或者改用口服药物治疗;3) 重组人胰岛素脱敏治疗;4) 特异性免疫治疗;5) 胰岛素类似物 Lispro、Glargine 的使用脱敏;6) 多次皮下注射胰岛素和持续皮下胰岛素泵入诱导耐受;7) 在胰岛素使用过程中联合激素的使用;8) 胰腺移植等。

3.4.1. 一般治疗

当使用抗组胺药物治疗过敏症状时,大部分患者症状能够缓解,然而部分患者的敏化作用可能随着

治疗时间的推移而加重。当局部症状加重时，它们可能先于全身反应。当对症治疗不充分，胰岛素制剂的改变是不可行的，从前在严重的病例中曾合并使用强的松龙。因此当怀疑胰岛素过敏时需要内分泌科、变态反应科及皮肤科医师的跨学科合作进行诊治。在《新英格兰医学杂志》报道的病例中，一名疑似“胰岛素过敏”的患者接受了特异性免疫治疗取得良好的效果，包括强的松、硫唑嘌呤加甲氨喋呤、利妥昔单抗、霉酚酸酯和奥玛珠单抗[27]。虽然局部对症治疗有效果，但胰岛素过敏仍是持续存在的，因此某些患者需更换降糖口服药物治疗或更换胰岛素制剂。

3.4.2. 脱敏

某些患者调整胰岛素制剂症状可能改善，这可能与胰岛素制剂中某些成分有关。某些对胰岛素本身过敏又不得不使用胰岛素的患者需要脱敏，主要包括传统的胰岛素脱敏治疗和 CSII (持续皮下胰岛素泵入)，但是大多数患者(44%)最终需要 CSII，这应该是胰岛素过敏脱敏治疗的一线方案[11]。CSII 效益是双重的[22] [28]。首先，稀释后的胰岛素暴露限制了过敏原性；其次，CSII 通过提供持续的低剂量抗原暴露[29]，有利于胰岛素脱敏。

使用 CSII 来治疗胰岛素过敏可以追溯到 1987 年[13]，众多糖尿病患者也是选择 CSII 作为终身治疗方案[28]，然而胰岛素泵是非常昂贵的，因此找到合理的脱敏治疗方案是尤为重要的，有团队在持续 4 年的回顾性研究中制定了只需要三天的胰岛素泵脱敏流程[30]，这种方法不仅大大降低了患者的经济压力，同时也受到了科室护士们的推崇。目前国内针对胰岛素过敏治疗更多是选择 CSII 并取得良好的效果，并很少再次发生过敏[20]。在李理总[31]等人报道中提示患者由于患者基本情况及病情轻重不同，在进行 CSII 时需定制个体化的方案。

CSII 优点在于胰岛素泵可以模拟人体胰岛素的分泌，通过持续输注或者餐时胰岛素的增减，从而将血糖控制在理想范围内。使用 CSII 进行脱敏可通过调节泵速准确微量逐渐释放胰岛素以达到耐受效果，与传统的多次皮下注射胰岛素不同的是其输注剂量更为精确。胰岛素泵脱敏治疗的机制尚不清楚，有学者认为可能与诱导免疫球蛋白 G 抗体封闭以及抑制 T 细胞增殖有关[28]。

3.4.3. 其他治疗方案

胰腺移植在国内文献中鲜有报道，并且胰腺移植后对于患者后期的维护成本较高，所以当患者没有其他选择时，这是最后一种方法。

4. 展望

CSII 是现在治疗胰岛素过敏的最优方法，过敏患者经积极治疗能够较好地预后。但是不论何种治疗方案其过敏依然存在，关于胰岛素过敏的明确机制仍需进一步探究。相信随着相关过敏机制的研究，胰岛素过敏患者能够更加安全有效地应用胰岛素。

参考文献

- [1] Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., *et al.* (2016) Worldwide Trends in Diabetes Since 1980: A Pooled Analysis of 751 Population-Based Studies with 4.4 Million Participants. *The Lancet*, **387**, 1513-1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 328 Diseases and Injuries for 195 Countries, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, **390**, 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- [3] Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., *et al.* (2020) The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, **18**, 104-109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
- [4] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.

- [5] Rawshani, A., Rawshani, A. and Gudbjörnsdóttir, S. (2017) Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 300-301. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1706292>
- [6] March, C.A., Libman, I.M., Becker, D.J., et al. (2022) From Antiquity to Modern Times: A History of Diabetes Mellitus and Its Treatments. *Hormone Research in Paediatrics*, **95**, 593-607. <https://doi.org/10.1159/000526441>
- [7] 余学锋. 胰岛素的过去、现在和未来——胰岛素制剂发展与应用[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 4-8.
- [8] Pickup, J.C., Keen, H., Parsons, J.A., et al. (1978) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: An Approach to Achieving Normoglycaemia. *British Medical Journal*, **1**, 204-207. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6107.204>
- [9] Nimri, R., Nir, J. and Phillip, M. (2020) Insulin Pump Therapy. *American Journal of Therapeutics*, **27**, e30-e41. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001097>
- [10] National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines (2015) Type 2 Diabetes in Adults: Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London.
- [11] Haastrup, M.B., Henriksen, J.E., Mortz, C.G., et al. (2018) Insulin Allergy Can Be Successfully Managed by a Systematic Approach. *Clinical and Translational Allergy*, **8**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0223-x>
- [12] Richardson, T. and Kerr, D. (2003) Skin-Related Complications of Insulin Therapy: Epidemiology and Emerging Management Strategies. *American Journal of Clinical Dermatology*, **4**, 661-667. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304100-00001>
- [13] Aberumand, B. and Jeimy, S. (2021) The Complexities of Insulin Allergy: A Case and Approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **17**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00554-1>
- [14] Ghazavi, M.K. and Johnston, G.A. (2011) Insulin Allergy. *Clinics in Dermatology*, **29**, 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.11.009>
- [15] Baur, X., Bossert, J. and Koops, F. (2003) IgE-Mediated Allergy to Recombinant Human Insulin in a Diabetic. *Allergy*, **58**, 676-678. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00128.x>
- [16] Nagy, E., Komlósi, Z.I., Márton, D.F., et al. (2020) Inzulín-túlérzékenységi reakció vagy valami más? Tanulságok egy eset kapcsán. *Orvosi Hetilap*, **161**, 1483-1487. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31900>
- [17] Kim, D. and Baraniuk, J. (2007) Delayed-Type Hypersensitivity Reaction to the Meta-Cresol Component of Insulin. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **99**, 194-195. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60645-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60645-X)
- [18] Porsche, R. and Brenner, Z.R. (1999) Allergy to Protamine Sulfate. *Heart Lung*, **28**, 418-428. [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(99\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(99)70031-2)
- [19] Roest, M.A., Shaw, S. and Orton, D.I. (2003) Insulin-Injection-Site Reactions Associated with Type I Latex Allergy. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 265-266. <https://doi.org/10.1056/NEJM200301163480320>
- [20] 袁晓勇, 高莹, 张俊清, 等. 14 例胰岛素类似物过敏的病例报道及文献复习[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(9): 832-835.
- [21] Heinzerling, L. (2013) Insulin Allergy. *Diabetic Medicine*, **30**, 891-892. <https://doi.org/10.1111/dme.12233>
- [22] Akinci, B., Yener, S., Bayraktar, F., et al. (2010) Allergic Reactions to Human Insulin: A Review of Current Knowledge and Treatment Options. *Endocrine*, **37**, 33-39. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9256-1>
- [23] Heinzerling, L., Raile, K., Rochlitz, H., et al. (2008) Insulin Allergy: Clinical Manifestations and Management Strategies. *Allergy*, **63**, 148-155. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x>
- [24] Jacquier, J., Chik, C.L. and Senior, P.A. (2013) A Practical, Clinical Approach to the Assessment and Management of Suspected Insulin Allergy. *Diabetic Medicine*, **30**, 977-985. <https://doi.org/10.1111/dme.12194>
- [25] 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.
- [26] Léonet, J., Malaise, J., Goffin, E., et al. (2006) Solitary Pancreas Transplantation for Life-Threatening Allergy to Human Insulin. *Transplant International*, **19**, 474-477. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00282.x>
- [27] Yong, P.F., Malik, R., Arif, S., et al. (2009) Rituximab and Omalizumab in Severe, Refractory Insulin Allergy. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1045-1047. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0808282>
- [28] Radermecker, R.P. and Scheen, A.J. (2007) Allergy Reactions to Insulin: Effects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Insulin Analogues. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **23**, 348-355. <https://doi.org/10.1002/dmrr.714>
- [29] Krishna, M.T. and Huissoon, A.P. (2011) Clinical Immunology Review Series: An Approach to Desensitization. *Clinical & Experimental Immunology*, **163**, 131-146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04296.x>
- [30] Yuan, T., Zhao, W., Wang, L., et al. (2016) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion as an Effective Method of De-

sensitization Therapy for Diabetic Patients with Insulin Allergy: A 4-Year Single-Center Experience. *Clinical Therapeutics*, **38**, 2489-2494.e2481. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.018>

- [31] 李理总, 陶依然, 宋荣景, 等. 胰岛素过敏患者脱敏治疗文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(5): 26-31.