

1 例老年 B 型胰岛素抵抗综合征的药学监护

张媛, 王冰

(威海市立医院 药剂科, 山东 威海 264200)

【摘要】 目的: 探讨临床药师在 B 型胰岛素抵抗综合征 (type B insulin resistance syndrom, TBIRS) 患者治疗过程中的作用。方法: 临床药师参与 1 例 TBIRS 患者的全部治疗过程, 临床药师运用药学知识为医生提供建议, 对患者进行药学监护, 提供用药教育。结果: 医生采纳药师建议, 经过治疗后, 患者血糖控制良好, 病情好转出院。结论: 临床药师可以协助医生完善个体化治疗方案, 促进患者合理用药。

【关键词】 B 型胰岛素抵抗综合征; 血糖; 免疫抑制; 临床药师

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)12-0055-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.015

Pharmaceutical care on patients with type B insulin resistance syndrome: a case report

ZHANG Yuan, WANG Bing

(Department of Pharmacy, Weihai Municipal Hospital, Shandong Weihai 264200, China)

【Abstract】 Objective: To explore the role of clinical pharmacists in treatment of a patient with type B insulin resistance syndrome. **Methods:** Advice was provided, medication monitoring with patient education were delivered by clinical pharmacists as participated in the whole process of medical treatment. **Results:** Advice coming from pharmacists were accepted by doctors. The patient discharged with a good blood glucose control. **Conclusion:** Clinical pharmacists can help doctors make individualized therapy plan and provide patients with pharmaceutical services, so as to promote rational drug use.

【Key words】 type B insulin resistance syndrome; blood sugar; immune suppression; clinical pharmacist

1 病例介绍

1.1 基本信息

患者, 女, 77 岁, 因“发现血糖升高 28 年”于 2015 年 12 月 10 日入院。患者 28 年前测空腹血糖 $18.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 当时无明显口干、多饮、多尿症状, 后监测空腹血糖 $> 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 $> 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 诊断为 2 型糖尿病, 开始服用格列本脲片早 1.25 mg、晚 2.5 mg, 后因血糖控制差逐渐加量至每日 12.5 mg, 服用约 20 年。4 年前患者因血糖控制差, 胰岛素剂量为门冬胰岛素 (诺和锐) 3 餐前: 早 40 u、中 35 u、晚 30 u, 甘精胰岛素 30 u qn, 血糖控制仍不佳。3 年前患者因糖尿病酮症酸中毒入院, 查胰岛素抗体 (insulin autoan, IAA)

阳性, 空腹及餐后胰岛素均 $> 1\,000.0 \mu \text{u} \cdot \text{mL}^{-1}$, 诊断为 2 型糖尿病、B 型胰岛素抵抗综合征、类风湿性关节炎、白癜风, 给予甲泼尼龙 1 g 每日 1 次冲击治疗后, 胰岛素减量至三餐前: 早 18 u、中 12 u、晚 10 u, 口服甲泼尼龙片治疗类风湿性关节炎。现患者用药方案: 门冬胰岛素三餐前: 早 18 u、中 12 u、晚 10 u, 甲泼尼龙片 4 mg qd, 血糖仍控制不佳。为调整治疗方案, 以“2 型糖尿病、B 型胰岛素抵抗综合征、类风湿性关节炎、白癜风”收入院。

体格检查: T 36.2°C , P 78 次 $\cdot \text{min}^{-1}$, R 20 次 $\cdot \text{min}^{-1}$, BP 150/63 mmHg, 身高 155 cm, 体重 42 kg, BMI $17.48 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。体型消瘦, 无其他特殊阳性体征。

[收稿日期] 2017-10-27

[作者简介] 张媛, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学及临床药学; Tel: (0631)5287569; E-mail: henry1310216@126.com

辅助检查：入院随机血糖： $22.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；糖化血红蛋白： 11.1% ；胰岛功能：空腹胰岛素 $92.28 \mu\text{u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，空腹C肽 $789.1 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后2 h胰岛素 $60.4 \mu\text{u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，餐后2 h C肽 $1288.0 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；胰岛相关抗体：抗胰岛素抗体(+)，胰岛细胞抗体(+)；免疫5项：IgE $563 \text{ u} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

入院诊断：①2型糖尿病；②B型胰岛素抵抗综合征；③类风湿性关节炎；④白癜风。

1.2 治疗过程

患者入院随机血糖高，第1天晚餐前血糖 $10.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，晚餐后血糖 $16.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，睡前血糖 $12.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，给予门冬胰岛素三餐前：早18u、中12u、晚10u，皮下注射，根据血糖调整胰岛素用量。患者TBIRS诊断明确，同时合并白癜风、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病，口服甲泼尼龙片 4 mg qd ，同时评估胰岛功能、查胰岛自身抗体。第3天，患者胰岛功能示胰岛素抵抗，第2~3天空腹血糖波动在 $4.6 \sim 12.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖波动在 $12.8 \sim 23.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，第4天调整胰岛素剂量为早20u、中14u、晚12u。第4~6天，患者空腹血糖波动在 $8.8 \sim 13.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖波动在 $12.0 \sim 22.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，第7天医师将甲泼尼龙剂量增加为 8 mg qd ，胰岛素剂量调整为早24u、中16u、晚14u。患者胰岛素日剂量达到54u，空腹血糖波动在 $7.5 \sim 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖波动在 $17.8 \sim 24.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2 治疗过程中的药学监护及用药指导

临床药师积极查阅相关资料，分析患者经大剂量胰岛素治疗血糖仍难以控制与自身免疫系统疾病相关，目前普遍认为型胰岛素抵抗主要是自身免疫紊乱导致了胰岛素受体自身多克隆IgG抗体(insulin receptor autoantibody,IRA)的产生而抑制胰岛素与其受体结合，使胰岛素清除障碍，造成胰岛素抵抗，因此建议增强免疫抑制治疗^[1-2]。医师参考药师建议，并经免疫科会诊后，第8天加用硫酸羟氯喹 100 mg bid po 和甲氨蝶呤 5 mg qw po 。第11天，患者空腹血糖波动在 $4.8 \sim 10.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖波动在 $15.1 \sim 17.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。综合治疗13d，患者空腹血糖波动在 $4.1 \sim 10.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖波动在 $6.2 \sim 16.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，予以出院，出院后降糖方案不变，同时继续甲泼尼龙 8 mg qd po 、甲氨

蝶呤 5 mg qw po 、硫酸羟氯喹 100 mg bid 抑制免疫。患者出院后1个月，临床药师对其进行随访：患者血糖已较为稳定，激素已经调整为泼尼松 5 mg qd po ，门冬胰岛素剂量已调整为三餐前：早18u、中14u、晚12u，其余治疗不变，空腹血糖波动在 $5.0 \sim 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后2 h血糖波动在 $14.0 \sim 17.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，期间未发生严重低血糖反应。

3 分析与讨论

患者入院后随着胰岛素和糖皮质激素剂量增加，血糖仍控制不佳。医师和临床药师考虑，单纯增加胰岛素剂量并不能改善患者血糖水平，需要进一步增强免疫抑制。治疗过程中，临床药师注意到：糖皮质激素会增加胰岛素抵抗，导致葡萄糖代谢异常，从而引起血糖升高，对该患者来说，无论是大剂量的短暂冲击治疗，还是低剂量的长期维持治疗，对血糖均存在一定负面影响。因此，甲泼尼龙剂量增加之后，对患者血糖的影响值得注意。糖皮质激素能促进糖异生，减少外周组织对葡萄糖的摄取和利用，从而使血糖升高，同时还可使肝糖原、肌糖原合成增加。有文献指出，糖皮质激素每日1次给药时，其诱导的血糖升高主要表现为日间高血糖，其中以早餐后和午餐后血糖升高最为显著，晚至夜间则逐渐下降，而空腹血糖往往正常，胰岛素剂量呈晚>中>早^[3-5]。根据该患者的血糖水平和胰岛素剂量设定来看，餐后血糖较空腹血糖高，早餐时胰岛素剂量最大，午餐时其次，晚餐时最少，说明患者的血糖以日间偏高为主。其空腹血糖波动较大，并非一直在达标的范围内，不完全符合糖皮质激素诱导的血糖升高特点。临床药师考虑，患者入院后血糖难以控制可能综合了自身胰岛素抵抗和糖皮质激素诱导两方面的原因，在处置方法上，胰岛素是针对糖皮质激素诱导血糖升高的安全有效的手段。文献同时指出，糖皮质激素诱导的高血糖患者日间血糖水平的升高提示特异性餐时胰岛素分泌减少，这种情况则需要采用餐时胰岛素治疗^[5]。

根据该患者的症状和相关检查结果，TBIRS诊断明确。该病的特点是患者体内存在的大量胰岛素受体抗体阻止胰岛素和相应的受体结合，常与其他自身免疫性疾病伴随出现^[2,6]。临床药师查阅文献后分析：①该病的治疗措施主要包括减轻胰岛素抵

抗、纠正糖代谢紊乱和免疫调节几个方面^[7]。免疫调节很大程度上依赖临床经验,主要强调早期足量治疗。其中,糖皮质激素是基础治疗手段^[8]。②患者此次入院血糖控制差,提示胰岛自身抗体继续大量产生,使胰岛素无法与受体结合,从而导致胰岛素抵抗。因此,清除患者体内的大量胰岛素受体抗体、阻止抗体进一步产生是治疗的关键。糖皮质激素能够抑制患者体内大量胰岛素受体抗体的活性,从而阻止抗体进一步与胰岛素受体结合,使胰岛素与相应的受体结合发挥作用^[6]。虽然糖皮质激素引起血糖升高,但其带来的负面作用相比抑制胰岛素受体抗体活性后的获益来说较小,并不足以限制糖皮质激素的使用。③TBIRS患者通常需要胰岛素剂量较大,为减轻胰岛素抵抗,也可加用改善胰岛素抵抗的药物如二甲双胍、噻唑烷二酮类等^[2]。由于患者为77岁老年女性,轻度肝肾功能不全,肾功能: $150 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿酸 $405.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;肝功能:总胆红素 $25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,直接胆红素 $8.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,谷丙转氨酶 $40 \text{u}\cdot\text{L}^{-1}$,谷氨酰转肽酶 $25 \text{u}\cdot\text{L}^{-1}$,谷草转氨酶 $50 \text{u}\cdot\text{L}^{-1}$ 。曾服用口服降糖药控制血糖不佳,因此这些药物不适合该患者。④对于顽固的高血糖状态,除了大剂量的胰岛素或口服降糖药治疗外,也可加用其他免疫抑制剂或细胞毒类药物如环磷酰胺、环孢素、硫唑嘌呤等改善胰岛素抵抗^[1-2,7-9]。

综合以上观点,临床药师和医师对患者下一步治疗方案进行探讨:①第1天予胰岛素 40u 同时联合甲泼尼龙 4mg qd 口服,并根据血糖波动情况调整胰岛素剂量。第7天患者胰岛素用量继续增加,但血糖仍控制差,提示胰岛素受体抗体仍在大量产生。为进一步抑制抗原抗体反应,予增加甲泼尼龙剂量。甲泼尼龙可能刺激血糖进一步升高,但由于该药在治疗上的必要性,临床药师需要对患者在此期间的血糖变化进行监护,及时建议医师调整胰岛素剂量。②目前患者胰岛素日剂量较大,在合并多种自身免疫性疾病的情况下,单用糖皮质激素并继续增加胰岛素剂量治疗效果可能欠佳,可加用其他免疫抑制剂或细胞毒类药物增强免疫抑制。③患者自身情况不适宜使用二甲双胍、噻唑烷二酮类药物,因此降糖治疗仍以胰岛素为宜。

根据以上治疗方案,第7天医师将患者甲泼尼龙和胰岛素的剂量进行调整,同时经免疫科会诊后

加用免疫调节剂硫酸羟氯喹和细胞毒类药物甲氨蝶呤进一步治疗。综合治疗13d后,患者血糖较入院前有所改善,予以出院。出院后1月,患者激素和胰岛素剂量均减少,血糖整体稳定。

4 总结与建议

通过本例老年TBIRS患者的治疗分析,总结如下:①TBIRS常与自身免疫因素密切相关,治疗上除了常规降糖外,对患者的进行免疫调节也十分重要。②在TBIRS的治疗中,糖皮质激素为必要的基础治疗手段。由于激素的升血糖效应,在治疗过程中,临床药师应加强对患者血糖的监护。在糖皮质激素治疗的基础上,可给予其他免疫抑制剂或细胞毒类药物,常用硫唑嘌呤、环磷酰胺、羟氯喹等。③目前TBIRS尚无标准的治疗指南和原则,但经验性治疗也具有较好的疗效。临床上该类患者常常合并其他自身免疫性疾病,对于年龄较大且血糖较难控制的患者来说,大剂量胰岛素+糖皮质激素+免疫调节剂联合应用仍是比较有效的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 曾映娟. B型胰岛素抵抗综合征[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(4): 234-237.
- [2] 匡红宇. B型胰岛素抵抗综合征的机制及其临床处理[J]. 实用糖尿病杂志, 2014, 10(4): 10-11.
- [3] 王波, 朱曼, 郭代红, 等. 从糖皮质激素对血糖的影响探讨临床药师药学监护服务内容[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(5): 316-318.
- [4] 张青. 22例2型糖尿病患者应用糖皮质激素期间的血糖管理体会[J]. 医药前沿, 2017(28): 320.
- [5] Kwon S, Hermayer K L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(4): 274-277.
- [6] Malek R, Chong A Y, Lupsa B C, et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8): 3641-3647.
- [7] 黄惠彬, 林伟, 王春花, 等. B型胰岛素抵抗的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(11): 938-940.
- [8] 朱旅云. B型胰岛素抵抗综合征及其临床处理[J]. 实用糖尿病杂志, 2014, 10(5): 11-12.
- [9] Page K A, Dejardin S, Kahn C R, et al. A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(12): 835-840.