

## 1例发生严重胰岛素抗药性的ICU患者的血糖管理

杨梅<sup>1</sup>, 王晓玲<sup>1</sup>, 卜一珊<sup>2\*</sup>

(1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 北京 100045; 2. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192)

**【摘要】** 1例90岁老年女性患者, 2型糖尿病史6年, 出现严重胰岛素抗药性且伴有昏迷, 机械通气, 持续肠内营养支持治疗。综合考虑这些问题, 评估药物治疗的疗效与安全性, 临床药师协助医生制定治疗方案并根据患者情况适时调整, 从而使患者血糖控制, HbA1c达标。在治疗过程中, 临床药师作为多学科治疗团队中的一员, 协助医生提高药物疗效, 促进药物合理应用。

**【关键词】** 血糖管理; 抗药性; 糖尿病; 临床药师

**【中图分类号】** R977.15

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2018)08-0086-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.021

### Glycemic management on a severe insulin resistance patient in intensive care unit: a case report

YANG Mei<sup>1</sup>, WANG Xiao-ling<sup>1</sup>, BU Yi-shan<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Department of Pharmacy, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

**【Abstract】** An 90-year-old Chinese woman with a 6-year history of T2DM following severe insulin resistance, presented with coma, mechanical ventilation and enteral nutrition support treatment. Considering the complexity of these issues and evaluating the efficacy and safety of drug therapy, the clinical pharmacist give a suggestion of medication therapy modification to assist clinicians in achieving goals of blood glucose and HbA1c. The participation of clinical pharmacists, as an integral member of the multidisciplinary team, can help clinicians improve the efficacy and promote rational drug use.

**【Key words】** glycemic management; insulin resistance; diabetes mellitus; clinical pharmacist

胰岛素抗药性是胰岛素抵抗的一种特殊类型<sup>[1]</sup>, 主要指糖尿病(DM)患者在使用胰岛素治疗过程中, 机体对外源性胰岛素产生耐药性, 患者往往需要注射大剂量的胰岛素方能将血糖维持在基本正常的水平。胰岛素抗药性只能发生在使用胰岛素治疗的DM患者<sup>[2]</sup>。现将1例昏迷, 气管切开呼吸机辅助通气且持续肠内营养支持治疗中发生严重胰岛素抗药性的患者报道如下。

### 1 病例简介及诊疗过程

患者, 女, 90岁, 主因“意识不清, 呼吸困难1年余”入院。入院前3年患者因脑梗死昏迷, 呼吸

衰竭入ICU治疗。现患者仍昏迷, 呼之不应, 气管切开呼吸机辅助通气, 鼻肠管喂养。2型糖尿病(T2DM)史6年, Scr > 120  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 静脉持续给予生物合成人胰岛素(诺和灵R, 4~6  $\text{u} \cdot \text{h}^{-1}$ , 静脉滴注)控制血糖, 联合吡格列酮(艾可拓, 22.5 mg, 每日1次, 鼻肠管入)改善胰岛素抵抗, 患者血糖控制在8~10  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。后无明显诱因血糖升高至15  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 联用利拉鲁肽(诺和力, 0.6 mg, 每日1次, 皮下注射), 甘精胰岛素(来得时, 16  $\text{u}$ , 每日1次, 皮下注射)。血糖控制仍不佳, 将甘精胰岛素换为地特胰岛素(诺和平, 16  $\text{u}$ , 每日1次, 皮下注射), 后又将剂量逐渐增至24  $\text{u}$ , 停用利拉鲁肽加用

**【收稿日期】** 2018-01-05

**【作者简介】** 杨梅, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)59616767; E-mail: yangmei910@163.com

**【通讯作者】** \*卜一珊, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (022)23626417; E-mail: buyishan@sina.com

格列美脲(亚莫利, 1 mg, 每日 1 次, 鼻肠管入)。血糖控制仍不佳时, 临时皮下注射生物合成人胰岛素(诺和灵 R, 6~8 u, 皮下注射, 必要时)以控制血糖。经上述治疗, 患者血糖并无明显下降, 且有上升趋势, HbA1c 8.5%。每日胰岛素用量超过 100 u, 并联合多种降糖药物, 但仍不能使血糖良好控制, 考虑发生胰岛素抗药性。并且患者体重增加, BMI 为  $31.25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。遂将生物合成人胰岛素换为赖脯胰岛素(优泌乐,  $6 \sim 8 \text{ u} \cdot \text{h}^{-1}$ , 静脉滴注), 其他治疗未变, 血糖下降至  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  左右。24 d 后, 血糖再次升高至  $16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 将赖脯胰岛素更换为重组人胰岛素(优泌林 R,  $4 \sim 6 \text{ u} \cdot \text{h}^{-1}$ , 静脉滴注), 停用格列美脲, 加用伏格列波糖(倍欣, 0.2 mg, 每 8 小时 1 次, 鼻肠管入)和利格列汀(欧唐宁, 5 mg, 每日 1 次, 鼻肠管入), 20 d 后血糖逐渐下降。患者血糖平稳, 停用伏格列波糖和利格列汀, 吡格列酮减量至 15 mg, 重组人胰岛素减量至  $0 \sim 2 \text{ u} \cdot \text{h}^{-1}$ 。患者降糖方案为地特胰岛素(诺和平, 24 u, 每日 1 次, 皮下注射) + 重组人胰岛素(优泌林 R,  $0 \sim 2 \text{ u} \cdot \text{h}^{-1}$ , 静脉滴注) + 吡格列酮(艾可拓, 15 mg, 每日 1 次, 鼻肠管入)。经过上述治疗, 患者血糖水平下降至  $8 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , HbA1c 6.9%, BMI  $28.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 治疗期间患者耐受性良好, 未出现低血糖等不良反应。

## 2 讨论

本例为入住 ICU 的高龄、昏迷、持续肠内喂养的 DM 患者, 且治疗过程中出现胰岛素抗药性。治疗过程中多种药物联用, 改善病情的同时更要关注用药安全性。

### 2.1 危重症患者的血糖管理

对于 ICU 患者的血糖管理, 根据《中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识》和《成人危重患者血糖监测和血糖控制评价》, 血糖控制目标应为  $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。控制方案主要是在合理营养摄入的基础上, 静脉给予胰岛素治疗。血糖过高、过低或高低的剧烈波动均会对患者的器官功能造成损害, 因此维持血糖水平在理想而稳定的状态是非常重要的, 尤其对这样一个高龄、昏迷、机械通气、持续肠内营养的患者。

该患者昏迷卧床, 无法自主进食、主动运动, 只能由护士对其进行被动运动, 医生的肠内营养处方控制其热量摄入, 因此与通常的糖尿病患者不同, 该患者无空腹及餐后血糖之分, 我们采取每天

6 次测定血糖以进行监测, 根据血糖情况调整治疗方案, 并保障用药安全性。

### 2.2 胰岛素抗药性及治疗

患者降血糖治疗过程中, 胰岛素每日用量  $> 100 \text{ u}$ , 但并没有出现其他使胰岛素用量显著增加的情况。患者血糖持续升高, 排除其他可引起血糖升高的因素, 考虑发生严重胰岛素抗药性。胰岛素抗药性的概念是: 在没有其他引起胰岛素用量显著增加的原因的前提下, 成人患者每日胰岛素需要量超过  $200 \text{ u}$ , 或 14 岁以下儿童每日每千克体质量胰岛素需要量超过  $3 \text{ u}$ , 并且持续时间超过 48 h 以上者<sup>[3]</sup>或胰岛素每日剂量  $> 2 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[4]</sup>。发生机制尚不明确, 可能与以下因素有关: ①免疫机制障碍, 例如患者体内存在胰岛素抗体, 这种情况与使用纯度不高的胰岛素, 或者使用与人胰岛素不同的牛或猪胰岛素有关; ②与胰岛素的作用对象-靶细胞缺陷有关; ③属于胰岛素免疫反应, 产生 IgG 类胰岛素抗体。

胰岛素抗药性可持续数周或数月, 而后自行缓解, 但也可能持续 10 余年之久, 必须予以处理。方法包括: ①增加胰岛素剂量, 或选用高纯度或者人胰岛素制剂, 也可尝试更换剂型或给药方式<sup>[5]</sup>; ②加用糖皮质激素或者使用免疫抑制剂等<sup>[6-7]</sup>; ③合用口服降糖药物<sup>[8-10]</sup>; ④血浆置换术<sup>[8,10]</sup>; ⑤注射免疫球蛋白<sup>[11]</sup>。

患者目前 BMI  $31.25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , ICU 医生对使用更大剂量胰岛素可导致体重进一步增加有顾虑。而且患者家属要求首先考虑治疗的安全性, 所以必须要评估大剂量胰岛素治疗的获益与风险。临床药师查阅文献, 对于严重胰岛素抵抗的患者, 使用大剂量胰岛素治疗在使血糖得到良好控制的同时, 并没有增加低血糖风险, 未明显增加体重, 而且可以改善患者的胰岛素抵抗, 从而使胰岛素用量降低<sup>[11-17]</sup>。

Greenfield 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 68 岁女性患者, T2DM 史 20 年, 出现胰岛素抗药性, 使用赖脯胰岛素 + 甘精胰岛素  $> 300 \text{ u} \cdot \text{d}^{-1}$  联合二甲双胍的治疗, 患者血糖控制且安全性较好, 未出现低血糖现象。Kampmann 等<sup>[14]</sup>研究表明, 即使在剂量非常大的情况下, 胰岛素仍保持剂量效应关系。因此作者建议, 为了达到最佳的 HbA1c、预防并发症同时提高生存质量, 在严重胰岛素抗药性的患者中增加胰岛素的剂量似乎是合理的。Pouwels 等<sup>[15]</sup>研究了静脉输注胰岛素 4 周后, 对胰岛素敏感性的影响。结果表明大剂量胰岛素可逆转胰岛素抗药性, 增加机体

对胰岛素的敏感性。Biesenbach 等<sup>[9]</sup>报道, 在伴有慢性胰岛素抗药性, 胰岛素治疗效果不佳的 T2DM 患者中, 持续静脉输注胰岛素 3~5 d, 可减少患者的胰岛素用量且使血糖控制得以改善。但是, 这种作用仅维持数月, 且无反应者比例较高。胰岛素静脉输注可促使 HbA1c 改善和胰岛素用量减少, 而格列酮类药物可使这种作用持续 6 个月以上。

### 2.3 药师建议

根据上述文献, 结合目前情况, 换用胰岛素品种, 给予大剂量胰岛素是主要的治疗方法。药师和医师共同讨论, 并向医师建议更换静脉用胰岛素及皮下长效胰岛素的品种并提高剂量, 同时联合多种不同类的口服降糖药。测定患者目前状态下的能量需求, 合理给予肠内营养以更好地控制血糖。若治疗效果不佳或患者无法耐受, 再考虑其他治疗方法, 同时密切监测患者血糖、HbA1c 及体重变化。

医师接受了药师建议, 更换静脉用胰岛素及皮下长效胰岛素的品种并提高剂量, 联合多种不同类的口服降糖药, 用代谢车测定了患者的能量需求, 同时将患者的病床更换为可测量体重床, 以监测患者体重变化, 评估药物疗效与安全性。经过 40 余天治疗后, 患者血糖控制达标 ( $8 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), HbA1c 6.9%, 耐受良好而且 BMI 下降至  $28.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。遂调整治疗方案, 降低静脉胰岛素剂量, 减少口服药剂量和种类。

### 3 小结

针对本例患者, 临床药师应从以下几方面考虑, 协助医师制定治疗方案: ①增加胰岛素用量, 主要是静脉输注速效/短效胰岛素的剂量; ②更换胰岛素品种; ③结合饮食控制, 合理联用降糖药; ④治疗过程中密切监测患者血糖、HbA1c、C 肽及体重变化。了解疾病特点, 查找解决方案, 发挥专业特长, 积极沟通协调。通过与医师、护师的有效互补和协作, 临床药师才能真正被认可和接受, 融入治疗团队并成为重要一员。

#### 【参考文献】

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl.): S81-S90.  
[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl.): S14-S80.  
[3] Lane W S, Cochran E K, Jackson J A, et al. High dose insulin

therapy: is it time for U-500 insulin[J]. Endocr Pract, 2009, 15(1):71-79.  
[4] Fineberg S E, Huang J, Brunelle R, et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(1): 89-96.  
[5] Asai M, Kodera T, Ishizeki K, et al. Insulin lispro reduces insulin antibodies in a patient with type 2 diabetes with immunological insulin resistance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 61(2): 89-92.  
[6] Jones P, Idris I. The use of U-500 regular insulin in the management of patients with obesity and insulin resistance[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(10):882-887.  
[7] Matsuyoshi A, Shimoda S, Tsuruzoe K, et al. A case of slowly progressive type 1 diabetes with unstable glycemic control caused by unusual insulin antibody and successfully treated with steroid therapy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 72(3): 238-243.  
[8] Micić D, Brkić S, Kendereski A, et al. Immunological resistance to human biosynthetic insulin-effects of immunosuppression and plasmapheresis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1993, 19(1): 83-89.  
[9] Biesenbach G, Grafinger P, Raml A. Improvement of glycemic control after a 3-5 day insulin infusion in type 2-diabetic patients with insulin resistance can be maintained with glitazone therapy [J]. Wien Klin Wochenschr, 2006, 118(17/18):543-548.  
[10] Koyama R, Nakanishi K, Kato M, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone[J]. Am J Med Sci, 2005, 329(5): 259-264.  
[11] Greenfield J R, Tuthill A, Soos M A, et al. Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy [J]. Diabet Med, 2009, 26(1): 79-82.  
[12] 彭妙官, 邓雪峰, 叶慧玲, 等. 胰岛素抗药性 1 例及文献复习 [J]. 广州医学院学报, 2011, 39(1):77-79.  
[13] Langouche L, Vander Perre S, Wouters P J, et al. Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10): 3890-3897.  
[14] Kampmann U, Hoeyem P, Mengel A, et al. Insulin dose-response studies in severely insulin-resistant type 2 diabetes-evidence for effectiveness of very high insulin doses [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(6):511-516.  
[15] Pouwels M J, Tack C J, Hermus A R, et al. Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant Type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2003, 20(1): 76-79.  
[16] Dailey A M, Gibert J A, Tannock L R. Durability of glycemic control using U-500 insulin[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(3): 340-344.  
[17] Mendez-Figueroa H, Maggio L, Dahlke J D, et al. Treatment of severe insulin resistance in pregnancy with 500 units per milliliter of concentrated insulin[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(1): 99-104.