

非动物源性胰岛素所致过敏反应的文献汇总与分析

陶依然, 黄琳, 李理总, 宋荣景, 封宇飞*

北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044

【摘要】目的 通过对国内外非动物源性胰岛素过敏现状及相关因素汇总分析,旨在为临床医护人员合理安全使用胰岛素制剂提供参考。**方法** 以“胰岛素”“过敏”“超敏”为检索词,检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库自2010年1月至2021年1月有关非动物源性胰岛素过敏的中英文文献,对非动物源性胰岛素引起的过敏反应病例进行统计分析。**结果** 共检索到符合要求的文献100篇,纳入133例病例。其中50~60岁患者居多(33.08%);使用胰岛素的原因以2型糖尿病居多,占比68.42%;胰岛素类似物引起的过敏反应最多,以门冬胰岛素30(20.22%)和甘精胰岛素(13.72%)为主;过敏反应类型大多是局部过敏反应(81.95%),过敏反应大多发生在半个月之内(54.87%)。**结论** 非动物源性胰岛素引起的过敏反应仍然存在,严重者可导致过敏性休克。使用时应考虑患者年龄、胰岛素类型及过敏史等各种因素,确保用药的安全性,减少过敏反应的发生,提高患者使用胰岛素的安全性和舒适性。

【关键词】 非动物源性胰岛素;过敏;文献分析

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)05-0021-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.005

Literature analysis on allergic reaction caused by non-animal derived insulin

TAO Yi-ran, HUANG Lin, LI Li-zong, SONG Rong-jing, FENG Yu-fei*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】Objective This study was designed to analyze the current situation and related factors of non-animal derived insulin allergy at home and abroad, and provide reference for clinical use of insulin preparations reasonably and safely. **Methods** Based on the key words of "insulin", "allergic" and "insulin", this paper searched the literatures on non-animal derived insulin allergy through the databases of CNKI, Wanfang, VIP and PubMed from January 2010 to January 2021. Allergic reactions caused by non-animal derived insulin were statistically analyzed. **Results** A total of 100 literatures were retrieved and 133 cases were included. The majority of patients aged 50-60 years (33.08%); the most common reason for using insulin is type 2 diabetes, accounting for 68.42%; the most allergic reactions caused by insulin analogues, mainly insulin aspart 30 (20.22%) and insulin glargine (13.72%). Mainly allergic reactions are mostly local allergic reactions (81.95%), and most allergic reactions occur within half a month (54.87%). **Conclusion** Allergic reactions caused by non-animal derived insulin still exist, and severe cases can lead to anaphylactic shock. Various factors including age, insulin type, allergy history should be considered to ensure medication safety, reduce the occurrence of allergic reactions and improve the safety and comfort of patients using insulin.

【Key words】 non-animal derived insulin; allergy; literature analysis

糖尿病是一种在全球流行的慢性病^[1-3],严重影响着人类健康和生活质量。在我国,一项全国性糖尿病流行病学调查显示中国18岁以上成年人糖尿病估

测患病率为11.6%^[4]。胰岛素是糖尿病的有效治疗手段之一,随着胰岛素的广泛应用,其产生的过敏反应随之而来,由于动物胰岛素与人胰岛素的种属差异

*通信作者:封宇飞,E-mail:fengyufei@126.com

导致过敏反应时有发生。自人胰岛素的成功合成,胰岛素产生的过敏率大大降低^[5],但过敏反应并未消除^[6],并且处理起来很困难^[7]。随着重组人胰岛素的广泛应用,其相关的过敏反应报道也不断出现^[8-10]。为进一步了解胰岛素过敏反应的临床特点以及用药特点,本研究通过检索文献搜集对非动物源性胰岛素过敏的病例,并进行统计分析,旨在提高用药安全,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

利用中国知网、万方、维普、PubMed等国内外数据库,对2010年1月至2021年1月发表的中英文文献进行检索。中文检索词为“胰岛素”“过敏”“超敏”;英文检索词为“allergy”“hypersensitivity”“insulin”。纳入标准:①数据库中发表有关非动物源性胰岛素过敏临床病例研究,并在文中注明了胰岛素类型和过敏反应情况;②患者年龄、性别等信息明确记录的文献。排除标准:①文中明确指出患者因使用动物源性胰岛素而引起过敏的文献;②重复报道;③资料不完整的文献;④综述或其他文献。

1.2 方法

分别对中英文文献中符合要求病例的患者年龄、性别、过敏胰岛素类型、过敏发生时间、临床症状、过敏反应类型等信息进行描述性分析,用Microsoft Excel 2016对有关数据进行统计和分析。

2 结果

2.1 患者性别和年龄分布

本研究共检索到了67篇有关胰岛素过敏的中文文献和33篇英文文献,其中包括病例报道及分析,共涉及133例病例。在133例病例中,共纳入男性患者73例(54.89%),女性患者60例(45.11%);年龄最小的患者8岁,年龄最大的患者86岁,平均年龄(53.09±15.21)岁;年龄段在50~60岁的患者最多,有44例,占比33.08%;其次是60~70岁年龄段的患者,占比19.55%。

2.2 胰岛素用药原因分析

本研究中使用胰岛素的患者所患糖尿病类型以2

型糖尿病居多,共有91例,占比68.42%;1型糖尿病(5.26%)和妊娠糖尿病(3.76%)也占有一定的比例,其他包括未分型的糖尿病病例和成人隐匿性自身免疫性糖尿病等共有30例,占比22.56%。

2.3 引起过敏反应的胰岛素类型分布情况

由于部分患者对多种胰岛素过敏,故胰岛素过敏总例次数大于总病例数,共计277例次患者过敏。在超短效胰岛素中,以门冬胰岛素和赖脯胰岛素过敏病例居多,分别占比8.30%和7.94%;短效胰岛素和中效胰岛素占比略少,整体占比分别为9.03%和7.94%;长效胰岛素类似物中甘精胰岛素和地特胰岛素引起过敏反应所占的比例为13.72%和7.94%。本研究中预混胰岛素导致过敏反应的例数居多,其中预混人胰岛素占比19.49%,预混胰岛素类似物占比25.27%,以门冬胰岛素30居多,占比20.22%。引起过敏反应的胰岛素分布情况见表1。

在本研究中,有52例患者(39.10%)对1种胰岛素过敏,有37例患者(27.82%)对2种胰岛素过敏,

表1 277例次发生过敏反应的胰岛素分布情况

作用特点	药品	例次*	构成比(%)
超短效	门冬胰岛素注射液*	23	8.30
	赖脯胰岛素*	22	7.94
	谷赖胰岛素*	1	0.36
短效	生物合成人胰岛素*	14	5.05
	基因重组人胰岛素*	9	3.25
	常规重组人胰岛素*	2	0.72
中效	低精蛋白生物合成人胰岛素 [△]	15	5.42
	精蛋白锌重组人胰岛素 [△]	7	2.53
长效	甘精胰岛素*	38	13.72
	地特胰岛素*	22	7.94
预混	重组人胰岛素预混 [△]	33	11.91
	预混精蛋白锌重组人胰岛素 [△]	14	5.05
	30/70混合重组人胰岛素注射液 [△]	5	1.81
	50/50混合重组人胰岛素注射液 [△]	1	0.36
	精蛋白重组人胰岛素注射液(预混30/70) [△]	1	0.36
	门冬胰岛素30*	56	20.22
	预混精蛋白锌重组赖脯胰岛素(25)*	12	4.33
	预混精蛋白锌重组赖脯胰岛素(50)*	2	0.72

注:*表示由于部分患者对多种胰岛素过敏,故总例次数大于总病例数;[△]表示胰岛素类似物;#表示基因重组人胰岛素;[△]表示人胰岛素

有44例患者(33.08%)对3种及以上胰岛素过敏。

2.4 过敏反应类型及发生时间

在本研究中,过敏反应类型以局部反应为主,共109例,占比81.95%,主要临床表现为注射部位出现红斑、风团、皮疹、硬结、红肿伴瘙痒等。全身反应有17例,占比12.78%,以全身性荨麻疹较为常见,并伴有全身症状如胸闷、气喘等,严重者可导致过敏性休克(3例)。局部反应伴全身反应主要指使用胰岛素后先是注射部位出现红肿和瘙痒等,随后发展为全身性的荨麻疹。详见表2。

表2 133例患者胰岛素过敏反应类型及症状

过敏类型	例数(%)	临床症状
局部反应	109(81.95)	注射部位出现红斑、风团、皮疹、硬结、红肿伴瘙痒等
全身反应	17(12.78)	全身性荨麻疹,并伴有全身症状(胸闷、气喘、视力模糊、呼吸困难等),严重者可导致过敏性休克
局部反应伴全身反应	6(4.51)	注射部位硬化、肿胀,出现红斑和剧烈瘙痒,随后发展为全身性荨麻疹等
过敏反应伴其他反应	1(0.75)	酮症酸中毒

对过敏反应发生时间的统计结果显示,超过半数的过敏反应发生在用药半个月之内,其中在1 d内发生过敏反应的有39例次,占比29.32%;2~15 d内发生过敏反应的有45例次,占比33.83%。详见表3。

表3 133例患者胰岛素用药后过敏反应发生时间分布

过敏反应发生时间(d)	例数	构成比(%)
≤1	39	29.32
2~15	45	33.83
16~30	10	7.52
31~90	13	9.77
>90	16	12.03
不详	10	7.52

2.5 治疗措施及转归

本研究所涉及的治疗措施中,纯胰岛素脱敏治疗有28例(21.05%);纯胰岛素泵脱敏治疗有34例(25.56%);有17例患者更换胰岛素(12.78%);单纯抗过敏治疗有14例(10.53%);换用口服降糖药有11例(8.27%)。治疗措施及转归见表4。

表4 133例患者胰岛素脱敏治疗措施及转归情况

治疗措施	例数(%)	转归情况(%)
①	28(21.05)	脱敏成功(89.29),症状好转或减轻(7.14),血糖控制尚可(3.57)
②	34(25.56)	脱敏成功(85.29),症状减轻(5.88),脱敏失败(5.88),基本痊愈(2.95)
③	17(12.78)	症状好转或减轻(47.06),血糖控制尚可(41.18),病情稳定(5.88),未知(5.88)
④	14(10.53)	症状好转或消失(92.86),血糖控制尚可(7.14)
⑤	2(1.50)	症状缓解(50.00),未知(50.00)
⑥	1(0.75)	症状消失(100.00)
⑦	11(8.27)	血糖控制尚可(63.64),症状缓解或消失(27.27),未知(9.09)
⑧	6(4.51)	症状消失(40.00),未知(40.00),血糖控制尚可(20.00)
③+⑦	6(4.51)	血糖控制尚可(66.67),症状好转(33.33)
③+④	4(3.01)	症状消失或未加重(75.00),血糖控制尚可(25.00)
②+⑦	2(1.50)	脱敏成功(100.00)
②+④	5(3.76)	症状好转或未加重(60.00),脱敏成功(20.00),血糖控制尚可(20.00)
①+④	3(2.26)	脱敏成功(33.33),症状好转(33.33),病情稳定(33.33)

注:①表示传统脱敏治疗;②表示胰岛素泵脱敏治疗;③表示更换胰岛素;④表示抗过敏治疗;⑤表示停用胰岛素;⑥表示改变注射技术;⑦表示换用口服降糖药;⑧表示其他

3 讨论

全世界约有4.15亿人患有糖尿病,并且糖尿病的患病率和发病率仍在增加^[11-12]。一项糖尿病的流行病学调查显示,在18~44岁、45~59岁、60岁及以上城市人群中糖尿病患病率分别为2.96%、4.41%和13.13%^[13],2型糖尿病实际上呈现出随年龄递增的一个趋势^[14]。这与本研究统计的年龄分布和使用胰岛素的原因基本一致。胰岛素是一种蛋白质激素,动物胰岛素的纯化和重组人胰岛素的使用大大降低了胰岛素过敏反应的发生率,从1950年的50%下降到1990年的3%以下^[15-16]。由于目前临床上使用动物胰岛素较少^[17],故本研究重点就非动物源性胰岛素导致的过敏反应进行了分析和讨论。按照《中国糖尿

病药物注射技术指南》^[18]中胰岛素的作用特点将本研究中涉及的胰岛素分为超短效、短效、中效、长效和预混胰岛素。

引起患者胰岛素过敏的原因有很多,如患者高敏体质,本研究中有18.56%的患者曾对多种药物或食物过敏;此外,糖尿病的生理病理机制可能改变皮肤代谢和稳态,促进糖尿病相关的皮肤病并发症;胰岛素生产过程中的一些赋形剂和辅料也会是引起过敏的原因,如间甲酚、锌、甘油等。有学者推测用于合成重组人胰岛素或胰岛素类似物的酵母或细菌的微生物成分可能是过敏原^[19];在胰岛素的制造和纯化过程中,蛋白质的错误折叠也可能是过敏原因之一;一些胰岛素小瓶的瓶塞含有乳胶^[20],当胰岛素被提取时,乳胶会污染针头,许多针头使用硅酮或其他润滑剂,也可能是过敏原;在一些使用胰岛素泵的患者中,不排除因胰岛素泵的原因导致的过敏或加重过敏的可能性,例如FreeStyle-Libre型葡萄糖传感器引起了许多过敏性接触性皮炎,其中丙烯酸异冰片酯被认为是过敏原之一;注射方式不正确也会导致过敏的发生^[21];此外,表皮中存在大量的抗原呈递朗格汉斯细胞,这些细胞可增强人胰岛素抗原成分的呈递,如间甲酚和苯酚,其作为半抗原可介导局部免疫反应^[22]。胰岛素引起的过敏反应,从轻微的局部反应到严重的全身反应不等,本研究胰岛素过敏反应类型以局部皮肤反应为主,与袁晓勇等^[23]报道的结果类似。

胰岛素的超敏反应根据其病理生理机制的不同可分为3种类型:I型为免疫球蛋白E介导的快速反应,Ⅲ型为免疫复合物反应,由免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)介导,而Ⅳ型是T细胞介导的延迟反应。其中I型是最常见的,通常可以通过使用某种类型的胰岛素或胰岛素泵脱敏来成功治疗。初期治疗包括使用抗组胺药,并改用其他的胰岛素制剂。在更严重的过敏反应中,可以联合使用1种以上的抗组胺药。有些单克隆抗体也可以用于胰岛素的抗过敏治疗^[24]。对于2型糖尿病患者,可以考虑停用胰岛素,改用口服降糖药或胰高血糖素样肽1激动剂。脱敏治疗可以选用传统皮下注射胰岛素或胰岛素泵进行治疗,根据皮试结果选择过敏程度小的胰岛素种类进行脱敏,以小剂量、低浓度起始,逐渐增加胰岛素的剂量^[25],如

果出现过敏反应则重复最后一剂胰岛素,直到过敏反应消退^[26]。持续皮下胰岛素输注避免了重复注射,但其治疗费用相对较高。本研究中大部分患者采用了传统胰岛素或胰岛素泵脱敏治疗,大部分脱敏成功,少数患者脱敏失败。有报道称奥马利珠单抗可能是胰岛素过敏控制不充分的理想治疗方法^[27],这种药物的不良反应发生率很低,即使在过敏反应的情况下,脱敏方案也得到了成功的应用^[28],然而目前还没有标准化的奥马利珠单抗治疗胰岛素过敏的方案。

综上所述,随着人胰岛素和胰岛素类似物的出现及制剂技术的发展,胰岛素产生的过敏率大大降低,但过敏现象仍然存在,不同程度的过敏会影响患者的生活质量,降低用药依从性,严重者会危及生命。本研究通过汇总分析近10年国内外人胰岛素及其类似物的过敏反应病例,为临床个体化用药和合理用药提供参考。多种脱敏治疗方法及抗过敏治疗手段为医师和患者带来更多的选择,医护人员需要根据患者的实际情况选择胰岛素及脱敏治疗方法。

【参考文献】

- [1] Pradeepa R, Mohan V. Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(7):816-824.
- [2] Hitzegrad A, Kallinich T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(5):263-275.
- [3] Tekola-Ayele F, Adeyemo A A, Rotimi C N. Genetic epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Africa [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(3):251-260.
- [4] Ji L, Su Q, Feng B, et al. Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: results from COM-PASS [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(5): 495-501.
- [5] Hamza E, Faten H, Mouna E, et al. Successful treatment of insulin allergy with desensitization therapy: a case report and literature review [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(5): 572-583.
- [6] Rodrigues A T, Ensina L F C, Garro L S, et al. Human insulin allergy: four case reports [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2010, 42(6):221-223.
- [7] Hasani-Ranjbar S, Fazlollahi M R, Mehri A, et al. Allergy to human insulin and specific immunotherapy with glargine; case report with review of literature [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(1): 69-73.
- [8] Belge K I, Fischer J, Glatthaar G, et al. Diagnosis and treatment of IgE-mediated insulin hypersensitivity: two case reports [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019, 17(5): 543-545.
- [9] Fujishiro M, Izumida Y, Takemiya S, et al. A case of insulin allergy successfully managed using multihexamer-forming insu-

- lin degludec combined with liraglutide[J].Diabet Med, 2016, 33(11): e26-e29.
- [10] Shuster S, Borici-Mazi R, Awad S, et al. Rapid desensitization with intravenous insulin in a patient with diabetic ketoacidosis and insulin allergy[J].AAACE Clin Case Rep, 2020, 6(4): e147-e150.
- [11] Jaacks L M, Siegel K R, Gujral U P, et al. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(3): 331-343.
- [12] Glovaci D, Fan W, Wong N D. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(4):21.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [14] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39, 57.
- [15] Mastorilli C, Rizzuti L, Cangelosi A M, et al. Long-acting insulin allergy in a diabetic child[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(2): 174-177.
- [16] Waton J. L'allergie à l'insuline : mise au point[J].Revue Française D'allergologie, 2011, 51(3): 336-342.
- [17] 于向涛, 宋霞, 商淑婉, 等. 胰岛素过敏反应现状及处理策略[J]. 中国药师, 2017, 20(5): 907-910.
- [18] 纪立农, 郭晓惠, 黄金, 等. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017(2): 79-105.
- [19] Bzowickij A S, Stahnke A M. Hypersensitivity reactions to human insulin analogs in insulin-naïve patients: a systematic review[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018, 9(2): 53-65.
- [20] Roest M A B, Shaw S, Orton D I. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy [J]. N Engl J Med, 2003, 348(3): 265-266.
- [21] Sanyal T, Ghosh S, Chowdhury S, et al. Can a faulty injection technique lead to a localized insulin allergy? [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(Suppl): S358-S359.
- [22] Cumberbatch M, Dearman R J, Griffiths C E, et al. Epidermal langerhans cell migration and sensitisation to chemical allergens[J]. APMIS, 2003, 111(7/8): 797-804.
- [23] 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.
- [24] Baybek S, Lee M J. Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: insulin and monoclonal antibodies[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2017, 37(4): 761-771.
- [25] 李嘉佩, 李乃适, 顾建青, 等. 难治性胰岛素过敏临床特征及治疗对策分析[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(9): 836-840.
- [26] Lijesh K U, Gupta R D, Senthilraja M, et al. Exogenous recombinant human insulin-induced severe hypersensitivity reaction precipitating hyperglycemic crisis: a clinical conundrum[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(8): 4470.
- [27] Mishra S, Connors L, Tugwell B. Role of omalizumab in insulin hypersensitivity: a case report and review of the literature[J]. Diabet Med, 2018, 35(5): 663-666.
- [28] Kim H L, Leigh R, Becker A. Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2010, 6(1): 32.

收稿日期: 2021-02-01

本文编辑: 蒋少薇