

·基层用药·

编者按:在糖尿病患者的长期管理过程中经常出现各种问题,如糖尿病进展、并发症的出现等,其中药物长期应用的安全性值得关注。本文报导一例因个人原因误用大剂量胰岛素注射后出现低血糖昏迷的患者,抢救成功后医师与药师对患者后续管理进行了分析。从安全性角度考虑,本例患者应重新评估长期胰岛素治疗的必要性和安全性,可尝试调整口服药物治疗方案,医师和药师应共同参与到患者长期治疗和管理过程中,对患者及其家属实施必要的支持和教育,以保证患者用药安全。此患者拒绝医师和药师调整治疗方案的建议,依从性欠佳,需要长期的关注及随访,尽可能地改善患者长期治疗的依从性。

注射胰岛素过量致低血糖昏迷一例

魏波¹,陈玮婷²,刘腾³,马力^{2*}

1. 贵州遵义市红花岗深溪镇卫生院,贵州 遵义 563000;2. 首都医科大学附属北京天坛医院 全科医疗科,3. 药学部,北京 100070

【摘要】注射胰岛素过量导致低血糖昏迷是临床较少见的情况,2型糖尿病患者抢救成功后还涉及长期用药安全性的问题。本文报道1例43岁男性2型糖尿病患者,因未知原因注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N)600 U后出现低血糖昏迷,抢救成功后尊重患者及家属意愿恢复既往降糖药物治疗方案,但其诊疗中存在可探讨之处,故本文就胰岛素继续应用的必要性和安全性、其他可选药物治疗方案以及治疗中的支持策略等加以分析与探讨。

【关键词】胰岛素过量;低血糖昏迷;糖尿病

【中图分类号】R977.15;R587.1 **【文献标识码】**B **【文章编号】**1672-3384(2021)07-0075-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.016

A case of hypoglycemic coma caused by excessive insulin injection

WEI Bo¹, CHEN Wei-ting², LIU Teng³, MA Li^{2*}

1. Shenxizhen Community Health Service Center of Honghuagang, Guizhou Zunyi 563000, China; 2. Department of General Practice, 3. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

1 病例介绍

1.1 现病史

患者,男,43岁,主因“发现意识障碍14 h”于2020年10月16日收入院。患者14 h前正常入睡,睡前意识、精神、肢体活动、言语等均正常,17日晨7:20于家中被发现呼之不应、呼吸深大,伴流涎、呕吐2次,无呕吐咖啡样物及呕血,无喷射性呕吐,无口腔异味、大小便失禁,无口角歪斜、抽搐,家属为其测量血糖为

1.4 mmol/L,就诊于外院急诊,静脉输注葡萄糖治疗(具体不详)后12:00左右该患者意识略有恢复,呼之能应,查末梢血糖4.66 mmol/L,查头部CT平扫未见出血及梗死灶。为进一步诊治急诊以“意识障碍原因待查”于2020年10月17日收入北京天坛医院全科病房。

1.2 既往史、个人史及家族史

患者既往糖尿病5年,规律服用阿卡波糖100 mg tid、格列喹酮30 mg tid及精蛋白生物合成人胰岛素

*通信作者:马力, E-mail: mali_ttyy@126.com

注射液(诺和灵N) 14 U睡前皮下注射,血糖控制满意。否认高血压、冠心病、脑血管疾病病史,否认焦虑、抑郁等精神疾病病史及家族史。该患者已婚,夫妻关系和睦,此次发病前无明显不良生活事件及情绪异常。否认吸烟、嗜酒史。父亲患高血压,否认其他家族遗传性疾病。

1.3 检查结果

入院体格检查:体温36.5℃,脉搏72次,呼吸18次,血压128/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),身高170 cm,体重75 kg,体质指数25.95 kg/m²。嗜睡,呼之能应,双侧瞳孔直径3.0 mm,对光反射灵敏。口唇无发绀,颈软,无抵抗。双肺呼吸音清,心率72次,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软,无压痛,肝脾未触及。双下肢不肿。神经系统查体未见异常。

辅助检查:心电图、血常规、凝血功能、甲功、粪便常规、尿常规、糖化血红蛋白、肝功能、肾功能、脑钠肽、心肌坏死标志物均正常。心脏超声:左室舒张功能减低。颈部血管超声:双侧颈动脉内-中膜增厚。急诊血气分析:氧分压77.7 mm Hg。血脂:甘油三酯6.07 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇:2.65 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇:1.14 mmol/L,总胆固醇:4.98 mmol/L。血清钾:2.3 mmol/L(10月16日)、3.0 mmol/L(10月17日)、3.49 mmol/L(10月18日)、4.16 mmol/L(10月20日)。头部CT:未见明显异常。

C肽释放试验:空腹1.63 ng/mL;30 min 2.33 ng/mL;60 min 3.5 ng/mL;120 min 5.79 ng/mL;180 min 7.64 ng/mL;胰岛素释放试验:空腹13.57 μU/mL;30 min 19.19 μU/mL;60 min 42.44 μU/mL;120 min 58.73 μU/mL;180 min 55.94 μU/mL。

2 治疗经过

患者入院时呈嗜睡状态,追问病史患者于入院前1日晚饭后皮下注射诺和灵N 600 U,结合入院当日清晨自测血糖1.4 mmol/L、急诊静脉持续输注葡萄糖后意识有好转、急诊头颅CT平扫未见明显异常,考虑低血糖性昏迷诊断成立,入院后继续予高渗糖(50%葡萄糖40 mL+10%葡萄糖溶液500 mL)持续静滴,根据血糖水平间断静脉推注50%葡萄糖,维持血糖于10 mmol/L左右。10月16日17:00至17日

8:00共输注葡萄糖540 g(平均36 g/h),10月17日患者神志清,对答流利,活动自如,24 h共输注葡萄糖550 g(平均22.9 g/h),10月18日患者血糖监测趋向稳定,持续>10 mmol/L,24 h共输注葡萄糖250 g(平均10.42 g/h),10月19日停止葡萄糖静脉持续输注,逐渐恢复糖尿病饮食,末梢随机血糖波动于7~10 mmol/L之间,启动高压氧治疗;10月20日测空腹血糖10.4 mmol/L,餐后2 h血糖11.7 mmol/L,患者要求继续既往降糖药物,故恢复格列喹酮30 mg tid、阿卡波糖50 mg tid及诺和灵N皮下注射,根据监测的空腹血糖及餐后血糖情况调整药物治疗方案。患者入院前急诊查血钾2.3 mmol/L,补钾后逐渐恢复正常范围。10月21日查C肽释放试验示胰岛素分泌高峰延迟。10月22日患者要求出院,出院时空腹血糖波动于6~7 mmol/L,餐后血糖波动于9~10 mmol/L之间。

3 目前用药情况

格列喹酮30 mg tid,阿卡波糖100 mg tid,诺和灵N 14 U睡前皮下注射,非诺贝特200 mg qd。

4 用药管理问题

患者既往糖尿病病史,此次发病前无明显不良生活事件及情绪异常,注射大剂量胰岛素后出现低血糖昏迷,经治疗后好转。鉴于患者及其家属坚决拒绝进行心理测评,要求继续应用原有降糖方案,因此未对患者降糖治疗方案进行调整。该患者自行注射大剂量胰岛素原因不详,后续的长期降糖治疗过程中如何在良好控制血糖、减少糖尿病相关并发症、改善预后的基础上,最大限度地保证患者用药安全,防止再次出现此类事件值得思考。

5 医师点评

大剂量注射胰岛素后引起胰岛素过量多为个案报道^[1-3],由于脑细胞需糖量高而没有储糖能力,当胰岛素过量导致低血糖时,容易通过对糖的剥夺造成神经元“饥饿”,进而引发神经元水肿、坏死,造成脑损害。大脑能量代谢障碍、兴奋性神经毒作用、氧化应

激损伤等在低血糖脑病的发生、发展中也有重要的作用^[4]。低血糖脑损害主要引起大脑皮质神经元出现缺血缺氧改变,尤其是大脑皮质浅层神经元坏死、海马齿状回神经元坏死^[5]。孙世安等^[6]报道低血糖伴意识障碍持续时间多为(7.4±4.2)h,也有既往合并脑血管病的老年患者注射门冬胰岛素30注射液约200 U后出现长达17 h意识障碍的情况^[1]。早期发现、及时静脉内补糖为胰岛素过量主要的治疗方案^[7],为将患者血糖水平维持在10 mmol/L左右,本例患者入院当日补充葡萄糖平均36 g/h,并持续静脉补充高渗糖3 d方使得血糖稳定。

既往临床研究提示,胰岛素过量导致急性毒性反应患者的平均年龄为44.7岁,其中89.4%为自杀相关^[8],本例患者自行大量注射胰岛素的原因不详,在后续的治疗中如何避免再次出现类似事件成为选择治疗方案中的重点与难点。

该患者病情稳定后查C肽胰岛素释放试验提示胰岛素分泌高峰延迟,按照2型糖尿病治疗简易路径^[9],在调整生活方式的基础上,单药治疗可首选二甲双胍或阿卡波糖。由于中国人群的饮食特征,中国2型糖尿病患者普遍具有餐后高血糖、 β 细胞功能缺陷相对明显等特点,因此中国2型糖尿病患者更需要适时启动胰岛素治疗^[10]。对于高血糖[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)>11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)>9%]或伴明显高血糖症状的新诊断2型糖尿病患者,或是口服 ≥ 1 种降糖药规范治疗3个月以上HbA1c仍未达标者,可口服降糖药联合基础胰岛素治疗,以进一步控制血糖^[11]。患者既往因二甲双胍出现胃肠道反应故未应用,长期应用格列喹酮、阿卡波糖和诺和灵N治疗,血糖控制满意,治疗方案尚合理。根据患者及其家属意愿延续既往治疗方案未尝不可,但是在降糖目标值、患者综合评估和支持策略等方面需要注意。

第一,可采用相对宽松的降糖目标值以避免应用更大剂量的胰岛素并增加患者心理负担。研究证实,胰岛素治疗与糖尿病相关心理痛苦相关^[12],相对宽松的降糖目标值意味着使用相对小剂量的胰岛素。本例患者为青年男性,无其他器质性疾病及影响生存的疾病,从尽量减少患者糖尿病相关心理痛苦角度出发,根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[13],

血糖控制目标为HbA1c<7%、FPG 4.4~7.0 mmol/L即可。第二,在患者能接受的情况下,对患者进行包括心理、家庭支持等在内的综合评估,包括糖尿病问题量表(Problem Areas in Diabetes Scales, PAID)和糖尿病痛苦量表(Diabetes Distress Scale, DDS)、焦虑抑郁量表、家庭支持量表(Perceived Social Support from Family Scale, PSS-Fa)等。第三,应进行长期规范的健康教育、辅导与随访,包括心理适应、自我血糖监测、低血糖识别、预防和自救等多个方面^[14]。

6 药师点评

超大剂量胰岛素应用临床上比较少见,目的性的使用多见于自杀、误注等^[15-16]。注射用胰岛素的作用时间和吸收率与注射部位、胰岛素类型、皮下血流情况、局部肌肉活动性、注射深度等因素有关,一次性大剂量注射胰岛素后可在体内形成储库,导致血糖水平的波动^[2],应根据注射胰岛素的种类及药物体内代谢特点酌情静脉补充葡萄糖。诺和灵N属于中效胰岛素制剂,半衰期4 h,峰值时间5~7 h,持续时间13~16 h,大剂量皮下注射后释放入血的速度相对较慢,因此为维持血糖的稳定,常需持续静脉补充葡萄糖,必要时可通过监测血清胰岛素及C肽变化来指导治疗。该患者入院后共静脉补充葡萄糖1340 g(10.42~36.00 g/h),将血糖维持在较平稳状态。此外,在抢救大剂量注射胰岛素的患者时还需注意电解质紊乱、肺水肿、脂肪肝变性等并发症,应密切监测并适当补充电解质,同时注意监测肝功能变化。治疗中避免或减少使用有降低血糖作用的药物,如水杨酸类、非选择性 β 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等。

本例患者大剂量注射胰岛素的原因不详,从安全性角度考虑,本例患者应重新评估长期胰岛素治疗的必要性和安全性。

常用口服降糖药主要为双胍类、磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂等。在长期药物治疗方案中,二甲双胍是2型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药,与主

要心血管事件的显著下降相关^[17]。胰岛素分泌高峰延迟的患者二联用药可首选胰岛素增敏剂如TZD或SGLT-2抑制剂,或不同作用机制的促泌剂如格列奈类药物、DPP-4抑制剂,也可选择注射类如胰岛素(每日1~2次)或胰高糖素样肽-1受体激动剂。如血糖控制不满意,三联用药根据可及性原则,在二甲双胍的基础上选用2种不同作用机制的口服药物。本例患者既往应用二甲双胍片曾出现胃肠反应而停用,研究证实,缓释剂型具有更好的胃肠道耐受性和依从性^[18-19],如患者同意可尝试应用缓释剂型的二甲双胍治疗。同时,本例患者较年轻、超重、肾功能正常,用于长期治疗的口服药物选择余地较大,除已应用的磺脲类、 α -糖苷酶抑制剂之外,格列奈类、TZD、DPP-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、GLP-1受体激动剂均可考虑应用。

鉴于患者此次大剂量注射胰岛素的原因不清,因此无法开展具有针对性的措施预防此类事件的再次出现。但在患者的长期随访管理过程中,临床药师也应参与到患者的管理团队中,对患者进行全面的综合评估,根据患者年龄、病程、预期寿命、病情严重程度等,与医师、患者共同制定和调整药物治疗方案,并配合治疗团队加强患者及家属的用药教育,提供相关药物知识,尤其是针对胰岛素的保存与安全使用。

7 药物调整建议

本案例尊重了患者及家属意愿,恢复既往降糖方案,患者血糖控制良好后出院。在临床工作中应加强对患者的随访与健康教育,定期进行患者生理、心理、家庭支持等方面的综合评估,根据病情调整治疗方案,由医师、药师和护师在内的综合管理团队为患者提供长期管理过程中的支持。在征求患者同意的基础上,建议重新评估长期胰岛素治疗的必要性和安全性,以缓释剂型的二甲双胍为基础(如可耐受胃肠反应),选择不同作用机制的口服降糖药物联合应用,必要时可选用其他注射类药物如GLP-1受体激动剂。

【参考文献】

- [1] 董金叶. 严重胰岛素过量致低血糖性昏迷抢救成功1例[J]. 甘肃医药, 2020, 39(6): 575-576.
- [2] 王晓旋, 王钰莹, 刘映聪, 等. 1例注射超大剂量胰岛素致严重低血糖患者的药学监护[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 82-84.
- [3] 张敏莉, 戎健, 顾小红, 等. 成功抢救因胰岛素泵操作错误致大剂量胰岛素皮下注射1例[J]. 中国医药导报, 2009, 6(24): 116.
- [4] 童昉, 杨怡, 梁悦, 等. 胰岛素过量致低血糖脑损伤神经病理学研究进展[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 99-103.
- [5] Amador-Alvarado L, Montiel T, Massieu L. Differential production of reactive oxygen species in distinct brain regions of hypoglycemic mice[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(3): 711-719.
- [6] 孙世安, 严利君, 刘俊平, 等. 低血糖伴意识障碍92例临床分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(19): 17-18.
- [7] Debnath C R, Debnath M R, Alam M M, et al. A case of acute insulin poisoning with attempt to suicide [J]. Myensingh Med J, 2014, 23(4): 800-802.
- [8] von Mach M A, Meyer S, Omogbehin B, et al. Epidemiological assessment of 160 cases of insulin overdose recorded in a regional poisons unit. [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004, 42(5): 277.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818.
- [10] 母义明, 陈康. 成人2型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(3): 52-53.
- [11] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 721-728.
- [12] 陈玉凤, 杨圣楠, 楼青青. 糖尿病相关心理痛苦的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(3): 354-359.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [14] 纪立农, 郭晓蕙, 黄金, 等. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25: 79105.
- [15] Koponen H, Kautiainen H, Leppänen E, et al. Association between suicidal behaviour and impaired glucose metabolism in depressive disorders[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15(1): 1-8.
- [16] Birngruber C G, Krüll R, Dettmeyer R, et al. Alleged suicide by insulin[J]. Arch Kriminol, 2015, 235(1): 43.
- [17] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1304-1311.
- [18] Donnelly L A, Morris A D, Pearson E R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(4): 338-342.
- [19] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)[J]. 糖尿病临床, 2016, 10(11): 481-491.

收稿日期: 2021-02-03

本文编辑: 蒋少薇