

胰岛素的不良反应

【作者】 刘超¹ 王昆²

1 南京医科大学第一附属医院内分泌科 (南京 210029)

2 江苏省中西医结合研究院内分泌科 (南京 210028)

【摘要】 随着生物科学技术的进步,胰岛素已从单一的动物源性制品发展至目前的人源性及其胰岛素类似物等多种类型,注射方式也更为简单和人性化,为糖尿病治疗提供了极大的便捷。但是长期胰岛素治疗所带来的低血糖反应、体重增加、胰岛素水肿、胰岛素过敏等给患者造成了诸多不良影响。胰岛素类似物的使用在一定程度上减少了上述不良反应的发生,但其对肿瘤的影响仍未完全明确。

【关键词】 胰岛素; 胰岛素类似物; 不良反应; 致癌作用

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0005-04

胰岛素对于糖尿病患者的血糖控制及其并发症的预防具有极其重要的作用,临床应用广泛。自

- [15] Yoshida WB, El Dib RP, Yoshida RA, et al. Ximelagatran versus warfarin for prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: systematic review of randomized controlled trials [J]. Sao Paulo Med J, 2006, 124: 355-361.
- [16] Boos CJ, Lip GY. Ximelagatran: an eulogy [J]. Thromb Res, 2006, 118: 301-304.
- [17] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1139-1151.
- [18] Gage BF. Can we rely on RE-LY [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1200-1202.
- [19] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 2342-2352.
- [20] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2011, 123: 104-123.
- [21] Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2008, 371: 315-321.
- [22] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2765-2775.
- [23] Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2776-2786.
- [24] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial [J]. Lancet, 2009, 373: 1673-1680.
- [25] Mahaffey K. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). American Heart Association 2010 Scientific Sessions, November 15 2010, Chicago, IL (Late-breaking clinical trials II).
- [26] Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial [J]. Circulation, 2009, 119: 2877-2885.
- [27] Lassen MR, Raskob GE, Callus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 594-604.
- [28] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 364: 806-817.
- [29] Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment [J]. Am Heart J, 2010, 159: 348-353.

胰岛素应用于临床以来,其不良反应时见报道,从最常见的低血糖反应、过敏反应、胰岛素水肿到胰岛素所致体重增加等。人源性胰岛素及胰岛素类似物的临床使用,使得上述不良反应的发生率不断减少,但是随着胰岛素的广泛应用,发生不良反应的病例不断增加,同时,由于类似物结构的特异性,患者长期使用可能发生的诸如恶性肿瘤等仍未完全清楚。

1 低血糖反应

低血糖反应是胰岛素最常见的不良反应,其主要表现包括自主神经兴奋症状和低血糖中枢神经症状,严重低血糖还可能造成意识丧失,甚至死亡。临床实践中,多数表现为轻中度低血糖,对部分患者,特别是青少年和老年患者长期频发的低血糖未引起足够重视^[1]。

一项研究表明,304 例接受胰岛素治疗的门诊患者中,8.2%的 1 型糖尿病及 2.2%的 2 型糖尿病患者出现过血糖 $<4\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的情况,但几乎所有患者均未反映有低血糖症状,而问诊中则有 59% 的患者实际上出现过自主神经症状,12% 的患者出现过中枢神经症状。

在另一项研究中,对 1055 例诊断为 2 型糖尿病至少 2 个月的患者进行门诊随访,监测血糖。结果显示,12% 单纯饮食治疗者、16% 使用口服降糖药者,30% 使用各种类型胰岛素者诉有低血糖反应;其中 5 例出现严重低血糖反应。进一步研究表明,低血糖反应主要集中在糖化血红蛋白水平控制严格、发病初期有过低血糖反应以及儿童患者。

William 等在对 1992 - 2007 年 Medline 文献中 1 型糖尿病儿童血糖进行 Meta 分析发现,严重低血糖反应仍然是 1 型糖尿病有效治疗的主要障碍之一,目前的各种胰岛素治疗方案均不能完全避免低血糖的发生,但使用胰岛素类似物有助于减少低血糖的发生率。

一项交叉研究发现,赖脯胰岛素所致中度低血糖发生率比常规胰岛素减少 11%;其他一些研究也发现,门冬胰岛素具有相对较低的低血糖发生

率。然而,亦有研究表明,甘精胰岛素、地特胰岛素和中效胰岛素(NPH)的低血糖发生率分别高达 48%、27% 和 68%。

此外,低血糖的发生率还和患者受教育程度及自我管理水平相关。采用胰岛素泵持续皮下注射可有效减少低血糖发生,对胰岛素注射方式的改进,如闭环式胰岛素泵的设计将可能真正有效控制血糖^[2]。

2 体重增加

体重增加是胰岛素治疗时另一个重要的不良反应,多发生于 2 型糖尿病、血糖控制严格,或治疗前超重的患者。体重增加可引起患者情绪低落、降低依从性;部分学者认为,胰岛素所致增重亦可能增加大血管疾病的风险,甚至加重胰岛素抵抗。

UKPDS 研究发现,2 型糖尿病患者强化治疗所致体重增加的发生率远高于常规治疗组。其中,胰岛素所致体重增加平均为 4.0kg,而甲磺丁脲平均为 2.6kg,格列苯脲仅为 1.7kg;1 型糖尿病胰岛素强化治疗 5 年体重平均增加 4.6kg。

多数人认为,胰岛素致体重增加主要缘于胰岛素的合成代谢作用,特别存在胰岛素抵抗而使用胰岛素剂量较大的患者更为明显。同时胰岛素所致中度低血糖可增加患者食欲,亦是体重增加的原因之一。此外,随着血糖的控制,尿糖排泄减少致使热量消耗降低亦可导致体重的增加。有研究资料显示,治疗严重胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者每日胰岛素总剂量 $>100\text{U}$,6 个月平均增重 9kg。

Sinha 等报道,15 例 2 型糖尿病患者接受胰岛素治疗 6 个月之后,体重平均增加 4kg,多数表现为躯干脂肪的增加;而另一项 6 个月胰岛素治疗中,平均体重增加 3.2kg,脂肪和肌肉的增加量大致相同,其中,脂肪在躯干和四肢的分布量亦无明显区别。

日本一项研究表明,经胰岛素治疗 12 个月体重增加的 2 型糖尿病患者,其血压和低密度脂蛋白胆固醇水平亦明显增高,提示体重增加的分布与胰岛素抵抗和心血管疾病风险增加有关,而腹型肥胖

在其中扮演重要角色。因此,有人认为,胰岛素所致向心性肥胖可部分抵消严格控制血糖所带来的心血管疾病各种风险的减少。

Heller 等^[3]认为,针对胰岛素所致体重增加需采取有效的干预措施,包括改变患者的生活方式,鼓励适量康复运动和饮食控制;联合使用糖苷酶抑制剂或双胍类药物,甚至对体质指数(MBI) > 40kg·m⁻²者行减肥手术等。

3 胰岛素水肿

部分患者使用胰岛素后出现腿部或全身性水肿,这种现象称为胰岛素水肿。最早报道胰岛素水肿的是 Leifer,在对 1950 - 1977 年 17 例严重水肿病例研究时发现,多数水肿发生在血糖控制不佳的 1 型糖尿病患者或胰岛素治疗初始的 2 型糖尿病患者,水肿程度并不严重,且治疗几个月后水肿消失。传统的观念认为,胰岛素水肿主要缘于体内液体渗透压的改变,特别是组织间液糖原的沉积,而患者伴有的心力衰竭可能加重了水肿症状。Satoshi 等曾报道了 1 例无任何心肾基础疾病的 2 型糖尿病患者,在改用常规胰岛素和中效胰岛素治疗 1w 后出现严重的全身及双下肢凹陷性水肿,体重由 41.3kg 增至 47.8kg,胸片提示双侧胸腔积液,心胸比从 39.8% 增至 47.4%,使用呋塞米 20mg·d⁻¹ 治疗后,水肿逐渐消失,这类水肿的确切机制尚不得而知。

Atsuhito 等报道了不同胰岛素类似物对胰岛素水肿的影响。在报道中提及 1 例 33 岁 1 型糖尿病患者伴发轻度糖尿病肾病,但无心脏及神经病变,亦未服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻断药(ARB),使用赖脯胰岛素出现腿部及面部水肿,一直服用利尿药控制水肿症状,改为相同剂量的门冬胰岛素,并停用利尿药 3 个月后,水肿症状明显消退,体重由 57kg 降至 53kg。Atsuhito 等^[4]认为,不同胰岛素类似物对毛细血管通透性的影响不同是主要原因之一。

4 胰岛素过敏反应

长久以来,多数关于胰岛素过敏反应的报道都

是针对动物源性胰岛素,虽然从理论上讲人源性胰岛素并无免疫原性,然而,近年来对于其导致过敏反应的报道屡见不鲜。据一项统计,在所有使用胰岛素的患者中,出现局部过敏反应的比例为 5% ~ 10%;而全身性过敏反应的发生率仅 0.07%。亦有研究表明,胰岛素治疗的患者,有半数可能出现胰岛素特异性 IgE 或 IgG,局部过敏反应发生率为 15% ~ 55%,需要干预者仅占 5% ~ 15%。

接受低精蛋白锌胰岛素(NPH)治疗的患者除出现胰岛素特异性 IgE 之外,还可能出现精蛋白特异性 IgE 或 IgG,因而,增加了所谓精蛋白高敏感性风险。Weiss 等发现,NPH 治疗中,患者如出现精蛋白特异性 IgE,其严重过敏反应的发生概率将增加 95 倍;而出现精蛋白特异性 IgG 者,严重过敏反应的发生率增加 35 倍。

胰岛素过敏反应的诊断主要根据患者的临床表现,此外,血清胰岛素特异性 IgE 测定和皮肤试验亦可作为辅助手段。IgE 水平测定作为 CAP 系统标准被认为有助于胰岛素过敏的诊断,然而,40% 接受人源性胰岛素治疗的患者可出现 IgE,因此,其诊断价值值得商榷,但在脱敏治疗中将其作为观察指标仍值得推荐。而皮肤过敏试验由于可对不同胰岛素合成工艺及辅料作出反应,故被认为有一定的诊断价值,采用 1U 胰岛素皮下注射,观察 15min 和 1h 时皮肤红肿的直径,如使用优泌林 R 15min 后,直径 > 4.5cm 和(或) 1h > 3.5cm;诺和灵 R 15min > 3.5cm 和(或) 60min > 3.0cm,可视为阳性^[5]。

胰岛素过敏反应的治疗尚无统一规范,通常局部过敏反应时可将胰岛素分次注射、更换注射部位、服用抗过敏药物,或糖皮质激素等处理。使用糖皮质激素主要基于其减少细胞因子合成的作用,对于Ⅲ型或Ⅳ型过敏反应有一定的疗效,但对于Ⅰ型过敏反应并无效果。

上述治疗失败或遇到全身性过敏反应时,需考虑更换不同类型的胰岛素。更换前行皮肤过敏测试将有助于减少过敏反应的发生率。选用胰岛素

类似物是目前常用的方法,赖脯胰岛素和门冬胰岛素由于在注射部位单体类似物清除率增高,从而减少了其与肥大细胞的接触时间,因此,抗原性大大降低。然而,亦有一些对赖脯胰岛素或门冬胰岛素过敏,更换胰岛素类型而获得成功的报道。关于甘精胰岛素所致过敏反应的报道不一,有人发现更换为甘精胰岛素后,患者皮肤试验呈阴性,原因可解释为甘精胰岛素由于其结构可扩散活化接触面积,故能够减少其抗原性。

亦有文献认为,脱敏疗法对于必需胰岛素治疗的患者具有一定的效果,通过消耗细胞因子等免疫介质,使肥大细胞耐受增高,同时阻断 IgG 抗体,抑制 T 细胞活性,脱敏疗法对全身性过敏反应的有效性可达 90%。

5 致肿瘤作用

近年来,随着胰岛素类似物的临床应用,胰岛素可能导致肿瘤发生的争议不断被提及。事实上,大量研究亦证明了胰岛素类似物与肿瘤发生率增高的相关性。由于胰岛素与胰岛素样生长因子(IGF)在结构上具有同源性,而后者作为生长因子介质,可促进细胞的有丝分裂和分化,进而推测,胰岛素及其类似物可能在肿瘤的生物学中亦发挥一定的作用。

英国一项对 1987-2002 年 2 型糖尿病患者的研究中发现,使用胰岛素治疗和非胰岛素治疗的患者结肠癌年发病率分别为 197:100 000 和 124:100 000。而胰岛素类似物致肿瘤作用的争议始于 Hemkens 等对门冬胰岛素、赖脯胰岛素和甘精胰岛素等 3 种类似物与常规胰岛素的比较研究。研究发现,通过使用剂量对等转换后,门冬胰岛素和赖脯胰岛素的肿瘤发病率与人源性胰岛素比较无统计学意义,而甘精胰岛素在使用剂量为 $10\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ 时致癌风险为 1.09、 $30\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ 时为 1.19、而 $50\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ 时为 1.31;3 种使用剂量的肿瘤致死风险分别为 0.76、0.96、和 1.20,但多数人对使用剂量对等转换等统计方法提出异议。

另一项回顾性研究采用了健康信息网络

(THIN)数据,统计发现,联合二甲双胍治疗,磺脲类药物的致癌风险为 1.08;有磺脲类药物服用史的胰岛素使用人群的致癌风险为 1.42;而无磺脲类药物服用史的胰岛素使用者降为 0.54。在胰岛素类型的比较上,以甘精胰岛素为对照,人源性胰岛素的致癌风险为 0.88;类似物为 1.02。而在肿瘤发病种类上,结肠癌的发病风险为 1.69、胰腺癌为 4.63、乳腺癌为 1.07、前列腺癌为 $1.10^{[6]}$ 。

6 其他

此外,也有对胰岛素使用不同时间出现不同不良反应的报道,Alora 等曾统计 7 例使用超短效胰岛素类似物的糖尿病患者,在治疗早期和后期出现不同的不良反应。早期不良反应发生于赖脯胰岛素治疗 2~3d,患者出现皮疹、行走障碍以及全身乏力;后期不良反应出现在治疗 2~3 个月后,表现为双下肢水肿,更换为常规胰岛素后上述均症状消失,而这些症状均不能用血糖波动来解释。进一步分析发现这些患者中 6 例为女性,而 1 例男性伴有轻度肝硬化,因此,Alora 等考虑类似物诱导雌激素过度反应是其主要原因^[7]。

胰岛素治疗还可能导致急性脂肪肝的形成,Jolliet 等报道在使用大剂量胰岛素和葡萄糖注射后,患者出现肝酶增高,停止治疗后肝酶迅速恢复,有解释认为,过量胰岛素在肝细胞将葡萄糖转化为甘油三酯的过程在其中起着促进作用。

当然,胰岛素治疗还会导致局部皮肤营养不良,表现为注射部位脂肪萎缩或脂肪增生。

综上所述,胰岛素及其类似物在治疗中的不良反应主要表现为低血糖反应、体重增加、胰岛素水肿以及胰岛素过敏。胰岛素类似物由于其特殊结构在一定程度上减少上述不良反应的发生。迄今为止,并不能做到完全性预防胰岛素的不良反应。同时,随着胰岛素及其类似物的广泛应用,其隐性致癌作用亦被提出。因此,合成更为有效的胰岛素替代制药、革新胰岛素注射方式、加强糖尿病患者的自我管理,对于平稳控制血糖,减少不良反应的发生具有重要意义。

美沙拉嗪对溃疡性结肠炎相关结直肠癌变的化学预防作用

【作者】 童锦禄 冉志华

上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所 (上海 200001)

【摘要】 溃疡性结肠炎发生癌变为其最为严重的并发症。虽然肠镜监测作为二级预防能够发现异型增生和早期癌,然而当前数据尚未显示该策略可减少相应的死亡率。因此化学预防药物更为人们所青睐,其中较为明确和相关研究较多的为美沙拉嗪。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 结直肠癌; 美沙拉嗪; 化学预防

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0009-05

自 1925 年 Crohn 和 Rosenberg 报道了第 1 例溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 并发结直肠癌患者以来,人们一直在试图确认溃疡性结肠炎癌变的机制,并据此制定相应的抗癌和化学预防策略。肿瘤化学预防指的是用特定制剂去抑制或逆转癌的发生,从而阻止癌的发展。相关数据提示溃疡性结肠炎癌变只占有所有结直肠癌的 1%,但却占有所有溃疡性结肠炎死亡病例的 1/6^[1]。因此,化学预防在溃疡性结肠炎相关结直肠癌变中扮演的重要角色,迫切需要引起临床医师的注意。目前用于溃疡性结肠炎相关结直肠癌变的化学预防的药物有 5-ASA,叶酸,熊去氧胆酸 (UDCA) 和钙制剂等。本文综述美沙拉嗪在溃疡性结肠炎相关结直肠癌变中的应用进展。

1 溃疡性结肠炎相关结直肠癌的流行病学

炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患

者患癌风险增加的概念已被人们广为接受。Eaden 等^[2]荟萃分析 116 项研究,共纳入 54 478 患者,研究发现溃疡性结肠炎合并结直肠癌的总患病率为 3.7% (95% CI: 3.2% ~ 4.2%),10 年累计发病率为 2%,20 年为 8%,30 年为 18%。然而来自丹麦的一项研究表明该国溃疡性结肠炎合并结直肠癌的总患病率相对较低 ($n = 1161$):10 年累计发病率为 0.2%,20 年为 1.4%,30 年为 3.1%。需要强调的是其中的大部分 IBD 患者 (70%) 都接受过常规抗炎治疗,并且他们同时也发现较低的癌变率可能与较高的手术切除率有关。一般说来,炎性肠病癌变者的死亡率高于散发性结直肠癌患者,且从发病年龄来看,也早于散发性结直肠癌 15 ~ 20 年。目前相关流行病学资料提示影响炎性肠病发生癌变的因素众多,主要有发病年龄 (发病年龄 < 30 岁, $RR = 20$),病变累及程度 (直肠炎 $RR = 1.7$,左侧病变

【参考文献】

- [1] Gunst J, Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks [J]. *Semin Dial*, 2010, 23: 157-162.
- [2] Rana O, Byrne CD, Greaves K. Intensive insulin therapy in the intensive care unit, hypoglycemia, and cardiovascular mortality [J]. *Hosp Pract*, 2010, 38: 59-66.
- [3] Lau DC. Diabetes and weight management [J]. *Prim Care Diabetes*, 2010, 4: S24-S30.
- [4] Kawashima S, Kaneto H, Sakamoto K, et al. Acute progression of severe insulin edema accompanied by pericardial and pleural effusion in a patient with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81: e18-19.
- [5] Castéra V, Dutour-Meyer A, Koepffel M, et al. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion [J]. *Diabetes Metab*, 2005, 31(4 Pt 1): 391-400.
- [6] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16: 1103-1123.
- [7] Kuroe A, Taniuguchi A, Fukushima M, et al. Early and late onset side effects of short-acting insulin analogue in seven Japanese diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77: 412-413.