

氯吡格雷相关胰岛素自身免疫综合征的文献病例分析^Δ

王思文*,高欢,宋燕青,王相峰[#](吉林大学第一医院药学部,长春 130021)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1142-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.026

摘要 目的:探讨氯吡格雷相关胰岛素自身免疫综合征(IAS)的临床特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed和Embase等数据库(截至2021年4月),收集氯吡格雷相关IAS的病例报告类文献,提取患者相关信息[性别、年龄、发病时血糖水平、联合用药、胰岛素水平、C肽水平、干预措施、人类白细胞抗原(HLA)基因分型以及转归]进行描述性统计分析。结果:共收集到氯吡格雷相关IAS患者6例,包括澳大利亚1例、美国1例、日本2例和我国2例,均为男性患者,年龄63~84岁;其中单独应用氯吡格雷4例,氯吡格雷与其他药物联合应用2例。6例患者发病后,均停用氯吡格雷;其中2例患者停药并调整饮食结构后好转,3例患者停药并使用药物治疗(糖皮质激素、阿卡波糖)后好转,1例患者使用药物治疗无效而进行血浆置换后好转。6例患者在停药或治疗后5~10个月内进行随访或复查,均未再出现低血糖症状。结论:氯吡格雷相关IAS为氯吡格雷的罕见不良反应,与HLA-DR4密切相关,本研究中6例患者的基因型包括HLA-DRB1*04、HLA-DRB1*0404、HLA-DRB1*0406、HLA-DRB1*0404/0901、HLA-DRB1*0403与0701、HLA-DQB1*0302与0202;6例患者均在服用氯吡格雷至少2周后出现非糖尿病性低血糖症状,主要临床表现为高胰岛素血症、低血糖和胰岛素自身抗体水平升高,视病情程度给予治疗,预后良好。

关键词 氯吡格雷;胰岛素自身免疫综合征;人类白细胞抗原

Case Analysis in the Literature of Clopidogrel-Related Insulin Autoimmune Syndrome^Δ

WANG Siwen, GAO Huan, SONG Yanqing, WANG Xiangfeng (Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the clinical characteristics of clopidogrel-related insulin autoimmune syndrome (IAS), so as to provide reference for the rational drug use in clinic. METHODS: CNKI, VIP, Wanfang Data, PubMed and Embase databases were retrieved to collect the case report literature of clopidogrel-related IAS (till Apr. 2021). Relevant information of patients (gender, age, blood glucose level at onset, drug combination, insulin level, C-peptide level, intervention measures, HLA genotyping and outcome) were extracted for descriptive statistical analysis. RESULTS: A total of 6 patients with clopidogrel-related IAS were collected, including 1 case from Australia, 1 case from the United States, 2 cases from Japan and 2 cases from China. All patients were male, aged from 63 to 84 years old, 4 cases were treated with clopidogrel alone and 2 cases were used in combination with other drugs. Clopidogrel was discontinued in 6 patients after the onset. Among them, 2 patients were improved after drug withdrawal and dietary adjustment, 3 patients were improved after drug withdrawal and drug treatment (glucocorticoid and acarbose), and 1 patient was improved after plasma exchange due to ineffective drug treatment. Six patients were followed up or reexamined within 5 to 10 months after drug withdrawal or treatment, and no symptoms of hypoglycemia recurred. CONCLUSIONS: Clopidogrel-related IAS is a rare adverse drug reaction of clopidogrel and is closely related to HLA-DR4. The genotypes of the 6 patients in this study include HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0406, HLA-DRB1*0404/0901, HLA-DRB1*0403 and 0701, HLA-DQB1*0302 and 0202. Six patients develop non-diabetic hypoglycemia after taking clopidogrel for at least 2 weeks. The main clinical manifestations are hyperinsulinemia, hypoglycemia and elevated insulin autoantibody levels.

KEYWORDS Clopidogrel; Insulin autoimmune syndrome; Human leukocyte antigen

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)是一种以高胰岛素血症和低血糖为主要临床表现的免疫反应性胰岛素自身抗体水平升高的疾病,在临床诊断为血清

胰岛素水平降低,C肽和胰岛素原水平极度升高^[1]。与IAS相关的低血糖通常发生于餐后3~4h,可能是由于餐后抗体快速与胰岛素结合,导致激素生物活性降低,使胰岛素分泌延长,形成的复合物在餐后3~5h解离,导致胰岛素大量释放产生低血糖。IAS于1970年由Hirata等首次在日本杂志“*Tohoku Journal of Experimental Medicine*”上报道,可能由于该病诊断检查的困难和疾病自身的自限性,IAS在近10年里才逐渐被人们关注,其确切发病率目前仍存在争议^[2-4]。氯吡格

Δ 项目基金:吉林省卫生健康科技能力提升项目(No. 2021JC004)

* 药士。研究方向:临床药学,E-mail:wangsiwenww@163.com

[#] 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:wangxiangfeng@jlu.edu.cn

雷在临床上被广泛用于抗血小板聚集治疗,其主要的不良反应为消化道出血、中性粒细胞减少、腹痛和食欲减退等,由氯吡格雷诱发的 IAS 较罕见。本研究收集国内外文献报道的氯吡格雷相关 IAS 病例并进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“氯吡格雷”和“胰岛素自身免疫综合征”或“IAS”为中文检索词,以“Clopidogrel”和“insulin autoimmune syndrome”或“IAS”为英文检索词,分别检索中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed 和 Embase 等数据库(截至 2021 年 4 月),收集氯吡格雷相关 IAS 的病例报告类文献。文献纳入标准:报告的病例经作者诊断为 IAS,首先可疑致病药物为氯吡格雷;临床资料相对完整;文献语种限定为汉语和英语。排除标准:非病例报告类文献;氯吡格雷为非首要可疑致病药物;临床资料不完整。

表 1 6 例氯吡格雷相关 IAS 患者的主要临床资料

Tab 1 Clinical data of 6 patients with clopidogrel-related insulin autoimmune syndrome

序号	国家	性别	年龄/岁	发病时血糖水平/(mmol/L)	与氯吡格雷合用的药物	发病时胰岛素水平/(μ IU/mL)	发病时 C 肽水平	干预措施	HLA 基因分型	转归
1 ^[5]	澳大利亚	男性	67	1.9	阿司匹林、阿托伐他汀、培哚普利和尼可地尔	>600	5.88 pmol/L	停药;频繁进餐;地塞米松和二氮嗪无效后进行血浆置换	HLA-DRB1 * 04	好转
2 ^[6]	美国	男性	79	2.5	托拉塞米、氟替卡松(鼻喷雾剂)、别嘌醇、秋水仙碱、维生素 D、多沙唑嗪、美托洛尔、利伐沙班和多种维生素	4×10^7	40 ng/mL	停药;低碳水化合物饮食;接受地塞米松治疗	HLA-DRB1 * 0404	好转
3 ^[7]	日本	男性	72	2.5	未提及	45	4.17 ng/mL	停药;1 日 6 餐饮食	HLA-DRB1 * 0406	好转
4 ^[7]	日本	男性	84	3.0	未提及	243	10.7 ng/mL	停药;1 日 6 餐饮食	HLA-DRB1 * 0406	好转
5 ^[8]	中国	男性	63	2.3	未提及	>300	33.84 ng/mL	停药;接受泼尼松治疗	HLA-DRB1 * 0404/0901	好转
6 ^[9]	中国	男性	66	2.4	无	13 758.00	11.63 ng/mL	停药;低碳水化合物、高脂肪和高蛋白饮食;接受阿卡波糖治疗	HLA-DRB1 * 0403 与 0701、HLA-DQB1 * 0302 与 0202	好转

2.2 患者用药情况

6 例患者中,有 2 例患者提及联合用药情况,其中 1 例患者合用药物为 4 种,包括阿司匹林、阿托伐他汀、培哚普利和尼可地尔^[5];另外 1 例患者合用药物为 9 种,包括托拉塞米、氟替卡松(鼻喷雾剂)、别嘌醇、秋水仙碱、维生素 D、多沙唑嗪、美托洛尔、利伐沙班和多种维生素^[6]。

2.3 IAS 的临床表现及辅助检查结果

6 例患者均无糖尿病病史,在服用氯吡格雷 2~3 周后表现出低血糖症状;其中 4 例患者提及具体症状,主要表现为进行性意识混乱 1 例,头晕 2 例,虚脱 1 例,晃动 1 例,出汗 2 例,晕厥 1 例,心悸 1 例。6 例患者均记录了发病时血糖、血清胰岛素和 C 肽水平,见表 1。4 例记录糖化血红蛋白水平(HbA_{1c})的患者中,3 例患者 HbA_{1c} 水平在正常值范围(正常值范围为 0~6%);1 例患者 HbA_{1c} 水平略高于正常值(为 6.9%)^[8]。4 例记录胰岛素自身抗体水平的患者中,2 例患者胰岛素自身抗体水平均>5 000 nU/mL^[7];1 例患者胰岛素自身抗体水平>50 IU/mL(正常值参考范围为 0.00~0.40 IU/ml)^[8];1 例患者胰岛素自身抗体为“+”(2.41,正常值参考范围<1)^[9]。6 例患者的 HLA 基因分型分别为 HLA-DRB1 * 04 单倍型^[5]、HLA-DRB1 * 0404^[6]、HLA-DRB1 * 0406^[7]、HLA-DRB1 * 0406^[7]、HLA-DRB1 * 0404/0901^[8]、HLA-DRB1 * 0403 与 0701^[9] 以及

1.2 方法

由 2 名研究者按纳入与排除标准独立筛选文献,应用自行设计的 Excel 表格提取资料并交叉核对,提取的内容包括患者的性别、年龄、发病时血糖水平、联合用药、胰岛素水平、C 肽水平、干预措施、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因分型以及 IAS 的治疗与转归情况。对收集到的资料和数据描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与患者基本情况

共收集到氯吡格雷相关 IAS 患者 6 例,来自 5 篇病例报告类文献^[5-9],包括 1 篇中文文献,4 篇英文文献。6 例患者中,澳大利亚 1 例,美国 1 例,日本 2 例,我国 2 例;均为男性患者,年龄 63~84 岁;3 例患者提及原发病,为心肌梗死、冠状动脉疾病、高血压、高尿酸血症、颈动脉斑块和脑腔隙性梗死。6 例氯吡格雷相关 IAS 患者的主要临床资料见表 1。

HLA-DQB1 * 0302 与 0202^[9]。

2.4 治疗与转归

6 例患者在诊断为 IAS 后均停用氯吡格雷,并在接受相关治疗后均好转。2 例患者调整饮食结构为 1 日 6 餐,4 例患者在对饮食进行调整的同时接受相关治疗^[7]。4 例接受治疗的患者中,2 例患者接受糖皮质激素治疗(1 例患者接受地塞米松治疗 7 d 内好转,1 例患者接受泼尼松治疗)^[7,9];1 例患者接受阿卡波糖治疗^[5];1 例患者在接受地塞米松和二氮嗪治疗无效后,进行血浆置换,13 d 内经历了 7 个血浆置换期,血糖水平恢复正常^[8]。6 例患者停药或接受相关治疗后,分别在 6 个月内(2 例)、5 个月内(2 例)、7 个月内(1 例)和 10 个月内(1 例)进行随访或复查,均没有出现任何低血糖事件。

3 讨论

IAS 发病的原因之一是由于血清中天然胰岛素自身抗体水平升高,胰岛素自身抗体分为单克隆抗体和多克隆抗体,目前大多数 IAS 病例的胰岛素自身抗体为多克隆抗体,而没有预先暴露于胰岛素或胰岛的病理异常^[10]。从 20 世纪 90 年代初开始,研究者对 IAS 的遗传背景进行了广泛研究,在 HLA 系统的基因中发现了 IAS 的免疫遗传决定因素^[11]。研究结果显示,IAS 与 HLA-DR4 密切相关(主要与 HLA-DRB1 * 0406 有关,有时与 HLA-DRB1 * 0403 和 HLA-DRB1 * 0407 有关),表明

HLA 分子中第 74 位的谷氨酰胺被认为是 IAS 中多克隆胰岛素自身抗体产生的必要条件,而第 37 位的丝氨酸(*HLA-DRB1 * 0406* 所独有)极大地增加了该病的易感性,*HLA-DRB1 * 0406* 的基因产物是人类胰岛素表达的主要限制因素^[3,12-13]。大多数 IAS 病例出现在日本和其他东亚国家,可能是由于 *HLA-DRB1 * 0406* 等位基因较高频率地出现在该类人群中,而欧美人群中 *HLA-DRB1 * 0406* 等位基因较为罕见^[14]。Uchigata 等^[12,15]的研究结果表明,当自身抗原暴露于人类胰岛素时,IAS 患者具有的 HLA II 类等位基因 *HLA-DRB1 * 0406*、*HLA-DQA1 * 0301* 和 *HLA-DQB1 * 0302* 会导致 T-细胞增殖。但无论 *HLA-DR4* 等位基因是否存在差异,均存在 *HLA-DQA1 * 0301/DQB1 * 0302*^[15]。近年来有学者报道,*HLA-DRB1 * 0415*、*HLA-DRB1 * 0404* 等基因也可能是 IAS 的易感基因^[8,16]。在我国人群中,*HLA-DR4* 的患病率尚未可知。本研究中,氯吡格雷相关 IAS 患者的 HAL 基因分型包括 *HLA-DRB1 * 04*、*HLA-DRB1 * 0404*、*HLA-DRB1 * 0406*、*HLA-DRB1 * 0404/0901*、*HLA-DRB1 * 0403* 与 *0701* 和 *HLA-DQB1 * 0302* 与 *0202*,与上述报道一致。

本研究中,6 例患者均为携带 *HLA-DRB1 * 04* 基因的无糖尿病的老年男性。有研究结果显示,约 47% 的 IAS 患者接触过含巯基的药物,如卡托普利、青霉素、吡啶醇、卡比唑、亚胺培南、丙硫氧嘧啶、胍、普鲁卡因胺、异烟肼和青霉素等^[10,17]。巯基能够结合并减少链接胰岛素链 A 和 B 的巯基键,使内源性胰岛素更具有免疫原性,虽然氯吡格雷的分子中不含有巯基,但其经细胞色素 P450 酶系激活后的活性代谢物与胰岛素分子中的二硫键结合,使胰岛素分子产生免疫原性,从而导致低血糖发生^[6]。目前越来越多的研究表明,药物的代谢物也是导致 IAS 的原因之一。有研究结果表明,白蛋白分子中的半胱氨酸残基(Cys34)具有很强的还原能力,可导致 IAS 发生^[18]。此外,IAS 患者发生低血糖的其他机制包括:(1)胰岛素自身抗体使胰岛素-胰岛素受体复合物交联,从而增强和延长胰岛素的作用;(2)胰岛素抗体的产生,导致胰岛素受体的直接激活;(3)胰岛素抗体与抗胰岛素抗体结合^[5]。

药物诱导的 IAS 通常在 3~6 个月内缓解,80% 非药物诱导的病例在 3 个月自行缓解^[6]。尽管相关文献报道,停用含有巯基的药物,大多数患者少量多次地摄入碳水化合物以降低餐后高血糖和增加胰岛素分泌,IAS 的症状可自行改善,但目前对于 IAS 没有标准化的治疗方案,不同研究者根据病情的严重程度和自然病史选用不同的治疗方案^[5-9,18]。本研究中,6 例氯吡格雷相关 IAS 患者的干预措施包括调整饮食结构、少食多餐、减少碳水化合物的摄入、高蛋白饮食,使用糖皮质激素、二氮嗪和阿卡波糖等药物,其中 1 例患者使用药物治疗无效后,进行血浆置换。

综上,即使没有使用已知可导致 IAS 的药物,若健康个体出现内源性高胰岛素血症性低血糖时,血清胰岛素水平过高而游离胰岛素水平相对较低时,应怀疑是 IAS 引起的^[15]。氯吡格雷相关 IAS 多在用药 2~3 周后出现头晕、虚脱、出汗、心悸和昏厥等典型低血糖症状,但较容易被忽视是由氯吡格雷引起的,在停药或进行相关治疗后恢复正常。对于服用氯吡格雷的

人群,应注意防范 IAS 的发生,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] CAPPELLANI D, MACCHIA E, FALORNI A, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): a comprehensive review fifty years after its first description[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 963-978.
- [2] YUAN T, LI J P, LI M, et al. Insulin autoimmune syndrome diagnosis and therapy in a single Chinese center[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(5): 920-928.
- [3] OKUROGLU N, SERTBAS M, AKKOZ C, et al. Insulin autoimmune syndrome-time to remember[J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(2): 204-205.
- [4] LI Z J, SU Y H, YI D, et al. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by alpha-lipoic acid[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(5): 1295-1300.
- [5] CALDER G L, WARD G M, SACHITHANANDAN N, et al. Insulin autoimmune syndrome: a case of clopidogrel-induced auto-immune hypoglycemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): dgz301.
- [6] RAJPAL A, KASSEM L S, MOSCOSO-CORDERO M, et al. Clopidogrel-Induced insulin autoimmune syndrome: a newly recognized cause of hypoglycemia in a patient without diabetes [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(9): 1217-1223.
- [7] JIANG Y H, WANG L H, SHI F H, et al. Insulin autoimmune syndrome after exposure to clopidogrel: a case report [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(8): 1355-1362.
- [8] YAMADA E, OKADA S, SAITO T, et al. Insulin autoimmune syndrome during the administration of clopidogrel [J]. *J Diabetes*, 2016, 8(4): 588-589.
- [9] 杨彩彩, 谷伟军, 吕朝晖, 等. 氯吡格雷致胰岛素自身免疫综合征一例[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(1): 55-57.
- [10] ZENG X X, TANG Y L, HU K X, et al. Insulin autoimmune syndrome in a pregnant female: a rare case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9213.
- [11] LICHTMAN M A, BALDERMAN S R. Unusual manifestations of essential monoclonal gammopathy. II. Simulation of the insulin autoimmune syndrome [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2015, 6(3): e0027.
- [12] UCHIGATA Y, KUWATA S, TOKUNAGA K, et al. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4 [J]. *Lancet*, 1992, 339(8790): 393-394.
- [13] 邢倩, 杨郁, 刘媛媛, 等. α -硫辛酸诱导胰岛素自身免疫综合征二例及其一级亲属 HLA-DRB1 等位基因检测 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(8): 641-644.
- [14] CENSI S, ALBERGONI M P, GALLO N, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(6): 889-895.
- [15] UCHIGATA Y, TOKUNAGA K, NEPOM G, et al. Differential immunogenetic determinants of polyclonal insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) and monoclonal insulin autoimmune syndrome [J]. *Diabetes*, 1995, 44(10): 1227-1232.

(下转第 1148 页)