

布洛芬与对乙酰氨基酚的药品不良反应对比分析

谷彤彤^{1*}, 张航², 程楚豪³, 黄贝贝^{4#} (1. 复旦大学附属金山医院临床药学室, 上海 201508; 2. 上海交通大学医学院附属第一人民医院胸外科, 上海 201620; 3. 南京医科大学药学院, 南京 211166; 4. 徐州医科大学附属医院国家药物临床试验机构办公室, 江苏 徐州 221004)

中图分类号 R971⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1145-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.027

摘要 目的: 了解布洛芬、对乙酰氨基酚的药品不良反应(ADR)发生规律和临床特点。方法: 分别检索万方数据库、中国知网和PubMed等数据库(检索时间为2000年1月至2021年11月), 收集布洛芬、对乙酰氨基酚的ADR文献, 并进行统计分析。结果: 筛选得到文献135篇, 其中关于布洛芬的ADR文献51篇, 关于对乙酰氨基酚的ADR文献84篇。在布洛芬的51例ADR报告中, 患者年龄主要为 ≥ 70 岁(15例, 占29.4%); 原患疾病主要为关节炎及关节疼痛(22例, 占43.1%); ADR多发生于用药后 ≤ 1 d(30例, 占58.8%); ADR累及器官和(或)系统共128例次, 其中消化系统损害(37例次, 占总例次数的28.9%)、皮肤及其附件损害(36例次, 占总例次数的28.1%)多见; 恢复时间集中于0~3 d(19例, 占37.3%)。在对乙酰氨基酚的84例ADR报告中, 患者年龄主要为 < 10 岁(29例, 占34.5%); 原患疾病多为上呼吸道感染、发热(56例, 占66.7%); ADR多发生于用药后 $> 1 \sim 7$ d(45例, 占53.6%); ADR累及器官和(或)系统共258例次, 其中皮肤及其附件(109例次, 占总例次数的42.2%)和消化系统(49例次, 占总例次数的19.0%)的损害多见; 恢复时间集中于 $> 7 \sim 30$ d(42例, 占50.0%)。结论: 布洛芬与对乙酰氨基酚的ADR在年龄分布、原患疾病、ADR发生时间、脏器损害和恢复时间等方面存在差异。在严重的ADR方面, 药物过敏反应和急性肝损伤应引起临床重视。

关键词 布洛芬; 对乙酰氨基酚; 药品不良反应; 文献分析

Comparative Analysis on Adverse Drug Reactions Between Ibuprofen and Acetaminophen

GU Tongtong¹, ZHANG Hang², CHENG Chuhao³, HUANG Beibei⁴ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 4. Institution of National Drug Clinical Trails, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence regularity and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADR) of ibuprofen and acetaminophen. METHODS: Literature about ADR of ibuprofen and acetaminophen were retrieved from Wanfang Data, CNKI and PubMed (the search time: from Jan. 2000 to Nov. 2021), and then all literature were statistically analyzed. RESULTS: Totally 135 studies were screened, including 51 ADR studies about ibuprofen and 84 ADR studies about acetaminophen. Among the 51 ADR reports of ibuprofen, the patients were mainly aged ≥ 70 years old (15 cases, 29.4%); the primary diseases were mainly arthritis and joint pain (22 cases, 43.1%); ADR mainly occurred in ≤ 1 d after drug administration (30 cases, 58.8%); ADR had involved organs and (or) systems in 128 case-times, including digestive system damage (37 case-times, accounting for 28.9% of the total case-times), skin and its accessories damage (36 case-times, accounting for 28.1% of the total case-times); the recovery time was concentrated in 0 to 3 d (19 cases, 37.3%). Among the 84 ADR reports of acetaminophen, the patients were mainly aged < 10 years old (29 cases, 34.5%); the primary diseases were mainly upper respiratory tract infection and fever (56 cases, 66.7%); ADR mainly occurred more than 1 to 7 d after treatment (45 cases, 53.6%); ADR had involved organs and (or) systems in 258 case-times, of which the skin and its accessories (109 case-times, accounting for 42.2% of the total case-times) and digestive system (49 case-times, accounting for

* 药师。研究方向: 临床药学。E-mail: gutongtong456@163.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药理学。E-mail: bei_huang1993@163.com

19.0% of the total case-times) were more common; the recovery time was concentrated in >7 to 30 d (42 cases, 50.0%). **CONCLUSIONS:** There are differences in ADR between ibuprofen and acetaminophen in terms of age distribution, primary disease, ADR occurrence time, organ damage and recovery time. In severe ADR, drug anaphylaxis and acute liver injury should be paid attention to.

KEYWORDS Ibuprofen; Paracetamol; Adverse drug reactions; Literature analysis

布洛芬和对乙酰氨基酚是临床上常用的解热镇痛药,被广泛应用于各种原因引起的发热和疼痛。在药物作用机制方面,布洛芬和对乙酰氨基酚均通过抑制前列腺素的合成而发挥药理作用。不同的是,布洛芬主要通过对外周神经环氧合酶-2的抑制而减少前列腺素或炎症因子的合成,由此减轻组织充血、肿胀及降低神经痛觉的敏感性;对乙酰氨基酚则主要通过抑制中枢神经系统环氧合酶-3合成前列腺素而发挥作用。在症状控制方面,布洛芬和对乙酰氨基酚在解热、镇痛和抗炎方面的治疗侧重点不尽相同^[1-3]。此外,由于上述两药在我国仍按非处方药管理,导致药物滥用、超适应证使用的比例逐年升高,近年来有关其使用后并发严重且少见的药品不良反应(ADR)时有报道。基于此,本研究收集了近21年的布洛芬和对乙酰氨基酚相关ADR个案报道文献,从患者人口学资料、原发疾病、ADR发生时间及类型、累及器官和(或)系统以及预后转归5个方面,回顾性总结了两种药的ADR发生规律和临床特点,为相关ADR的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

中文以“布洛芬”“对乙酰氨基酚”“扑热息痛”和“不良反应”为关键词,检索万方数据库、维普数据库和中国知网;英文以“ibuprofen”“acetaminophen”“paracetamol”和“adverse reaction”为检索词,检索PubMed数据库。检索时间为2000年1月至2021年11月。逐篇查阅原文,剔除重复和描述不详细的报道,最终筛选出135篇文献,其中中文文献59篇,英文文献76篇;关于布洛芬的ADR文献51篇(51例),关于对乙酰氨基酚的ADR文献84篇(84例)。

1.2 方法

对患者的年龄、原患疾病、ADR发生时间及类型、ADR累及器官和(或)系统、临床表现、ADR恢复时间和转归等临床资料进行归纳与分析。

2 结果

2.1 原患疾病分布

发生ADR患者的原患疾病方面,使用布洛芬的患者以关节炎及关节疼痛居多(占43.1%),其次为上呼吸道感染、发热;使用对乙酰氨基酚的患者以上呼吸道感染、发热居多(占66.7%),其次为关节炎及关节疼痛,见表1。

2.2 患者年龄分布

在布洛芬的51例ADR报告中,≥70岁的老年患者多见(占29.4%),其次为<10岁的儿童患者(占19.6%);在对乙酰氨基酚的84例ADR报告中,<10岁儿童患者多见(占34.5%),≥70岁的老年患者次之,见表2。

表1 布洛芬、对乙酰氨基酚致ADR报告中患者的原患疾病分布

Tab 1 Distribution of primary diseases of patients in ADR reports induced by ibuprofen and acetaminophen

原患疾病	布洛芬		对乙酰氨基酚	
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%
上呼吸道感染、发热	16	31.4	56	66.7
关节炎及关节疼痛	22	43.1	7	8.3
腰部疼痛	2	3.9	5	6.0
术后镇痛	1	2.0	4	4.8
牙痛	4	7.8	4	4.8
胃肠道疼痛	1	2.0	1	1.2
痛经	3	5.9	1	1.2
误服及其他	2	3.9	6	7.1
合计	51	100.0	84	100.0

表2 布洛芬、对乙酰氨基酚致ADR报告中患者的年龄分布

Tab 2 Distribution of ages of patients in ADR reports induced by ibuprofen and acetaminophen

年龄/岁	布洛芬		对乙酰氨基酚	
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%
<10	10	19.6	29	34.5
10~<20	5	9.8	9	10.7
20~<30	3	5.9	4	4.8
30~<40	2	3.9	6	7.1
40~<50	4	7.8	3	3.6
50~<60	5	9.8	8	9.5
60~<70	7	13.7	11	13.1
≥70	15	29.4	14	16.7
合计	51	100.0	84	100.0

2.3 ADR的发生时间及类型

布洛芬、对乙酰氨基酚所致ADR的发生时间最短为用药后1d内,最长为超过用药后3个月;其中,布洛芬的ADR多发生于用药后≤1d(30例,占58.8%),其次为>1~7d(13例,占25.5%);对乙酰氨基酚的ADR多发生于用药后>1~7d(45例,占53.6%),其次为≤1d(29例,占34.5%),见表3。

2.4 ADR累及器官和(或)系统及临床表现

布洛芬所致ADR累及器官和(或)系统共128例次,以累及消化系统为主(37例次,占28.9%),其次为皮肤及其附件(36例次,占28.1%);对乙酰氨基酚所致ADR累及器官和(或)系统共258例次,以累及皮肤及其附件为主(109例次,占42.2%),其次为消化系统(49例次,占19.0%),见表4。

2.5 ADR的恢复时间

51例使用布洛芬发生ADR的患者均给予对症及支持治疗,恢复时间集中于0~3d(19例,占37.3%),其次为>7~30d(15例,占29.4%),其中死亡1例(死因为重症药疹);84例使用对乙酰氨基酚发生ADR的患者均给予对症支持治疗,恢复时间集中于>7~30d(42例,占50.0%),其次为>3~7d(13例,占15.5%),其中死亡4例(3例死于急性爆发性肝炎

表 3 布洛芬、对乙酰氨基酚所致 ADR 的发生时间分布及具体 ADR 类型

Tab 3 Distribution of occurrence time in ADR reports induced by ibuprofen and acetaminophen and its specific type

ADR 发生时间 (用药后)/d	布洛芬		对乙酰氨基酚	
	ADR/例(%)	ADR 类型(例)	ADR/例(%)	ADR 类型(例)
≤1	30 (58.8)	严重过敏 [△] (8); 脑膜炎(4); 急性胰腺炎(3); 过敏性鼻炎(3); 荨麻疹(3); 上消化道出血(1); 勃起功能异常(1); 急性胰腺炎(1); 消化不良(1); 急性肾衰竭(1); 重症红斑型药疹(1); 溶血(1); 重度贫血(1); 重度肝损伤合并急性肾衰竭(1)	29 (34.5)	严重过敏 [△] (11); 急性肾损伤(2); 多器官功能衰竭(2); 哮喘(1); 皮疹(1); 粒细胞缺乏症(1); Stevens-Johnson 综合征(1); 室上性心动过速(1); 腹泻(1); 色素沉着斑块(1); 泛发性脓疱病(1); 横纹肌溶解(1); 急性胰腺炎(1); 中毒性表皮坏死松解症(1); 过敏反应性血管神经性水肿合并肝损伤(1); 固定性药疹(1); 口腔多形性红斑(1)
>1-7	13 (25.5)	严重过敏 [△] (3); 药物性脑膜炎和肝炎(1); 高血压(1); 急性肾损伤(1); Stevens-Johnson 综合征(1); 食管溃疡(1); 大疱性表皮松解症(1); 急性溶血性黄疸(1); 中毒性表皮坏死松解症(1); 肝损伤(1); Stevens-Johnson 综合征合并肝损伤(1)	45 (53.6)	急性肝损伤(16); 重症药疹(8); Stevens-Johnson 综合征(4); 过敏性休克(4); 急性肾衰竭(2); 多器官衰竭(2); 白细胞减少(1); 血小板减少(1); 溶血性贫血(1); 上消化道出血(1); 胰腺腺性囊肿(1); 泛发性脓疱病(1); 佛佛综合征(1); Nicolau 综合征(1); Stevens-Johnson 综合征合并急性肝衰竭(1)
>7-30	3 (5.9)	急性胰腺炎(1); 高血压(1); 肾损伤及消化道出血(1)	7 (8.3)	急性肝衰竭(1); 急性肾小管间质性肾炎(1); 肝炎(1); 迟发型成人血管神经性水肿(1); 肝损伤(1); 固定性药疹(1); 中毒性表皮坏死松解症(1)
>30~60	3 (5.9)	急性胰腺炎(1); 药物依赖性(1); 急性肾衰竭(1)	1 (1.2)	急性胰腺炎(1)
>60	2 (3.9)	急性肝损伤(1); 横纹肌溶解综合征(1)	2 (2.4)	高铁血红蛋白血症(1); 嗜酸性粒细胞增多症(1)
合计	51 (100.0)		84 (100.0)	

注:“[△]”,严重过敏表现为过敏性休克, 全身性荨麻疹或药物介导的速发型、迟发性超敏反应

Note:“[△]”,severe allergy manifested as anaphylactic shock, systemic urticaria or drug-mediated immediate and delayed hypersensitivity reactions

表 4 布洛芬、对乙酰氨基酚所致 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

Tab 4 ADR involved organs and (or) systems and its clinical manifestation induced by ibuprofen and acetaminophen

累及器官和 (或)系统	布洛芬		对乙酰氨基酚	
	例次数(%)	临床表现(例次)	例次数(%)	临床表现(例次)
呼吸系统	17 (13.3)	气促(6); 流涕(4); 咽喉肿痛(4); 胸闷(3)	28 (10.9)	气促(13); 咳嗽(6); 双肺哮鸣音(4); 咽喉肿痛(3); 发音困难(1); 喉痛痒(1)
心血管系统	4 (3.1)	心悸(2); 血压降低(1); 胸部 X 线检查提示左心室肥大(1)	10 (3.9)	心悸(6); 胸闷(2); 心脏骤停(1); 心动过速(1)
消化系统	37 (28.9)	呕吐(11); 腹痛(10); 恶心(8); 呕血(3); 腹泻(2); 黑便(2); 厌食(1)	49 (19.0)	黄疸(14); 呕吐(13); 恶心(11); 腹痛(8); 腹泻(2); 肝肿大(1)
神经系统	18 (14.1)	头晕(5); 视物模糊(3); 头痛(3); 昏迷(2); 烦躁(1); 神志模糊(1); 精神萎靡(1); 四肢麻木(1); 嗜睡(1)	32 (12.4)	躁动不安(7); 头晕(6); 意识障碍(5); 昏迷(4); 头痛(3); 惊厥(2); 神萎(1); 视力模糊(1); 神经性耳聋(1); 昏睡(1); 躁动(1)
泌尿系统	5 (3.9)	少尿(2); 勃起功能和性欲增强(1); 浓茶样小便(1); 酱油色尿液(1)	5 (1.9)	少尿(3); 尿黄(1); 大小便失禁(1)
运动系统	1 (0.8)	颈部僵硬(1)	—	—
皮肤及其附件	36 (28.1)	皮疹(10); 全身痒疹(6); 颜面部肿胀(5); 皮肤巩膜黄染(2); 发绀(2); 结膜充血(2); 面色苍白(1); 红肿(1); 水泡(1); 皮肤潮红(1); 下肢水肿(1); 红斑(1); 紫癜(1); 囊泡性皮疹(1); 脓疱疹(1)	109 (42.2)	皮疹(28); 红斑(19); 痒疹(16); 水泡(9); 糜烂(4); 灼热(3); 表皮脱落(4); 结膜充血(3); 肿胀(3); 紫绀(2); 发汗(2); 疱疹(2); 黄疸(2); 面色苍白(2); 褐色皮肤(2); 口腔黏膜溃疡(2); 双唇溃疡(2); 头面部及上肢水肿(1); 皮肤疼痛(1); 口唇大疱破溃(1); 面部水肿(1)
全身性	10 (7.8)	发热(5); 乏力(3); 休克(1); 全身疼痛(1)	25 (9.7)	乏力(8); 发热(7); 下肢水肿(4); 淋巴肿大(2); 体重减轻(1); 代谢性酸中毒(1); 溶血性贫血(1); 肌痛(1)
合计	128 (100.0)		258 (100.0)	

注:“—”表示未累及该系统

Note:“—” means the system is not involved

竭, 1 例死于重症药疹), 见表 5。

表 5 布洛芬、对乙酰氨基酚所致 ADR 的恢复时间分布

Tab 5 Distribution of recovery time in ADR reports induced by ibuprofen and acetaminophen

恢复时间/d	布洛芬		对乙酰氨基酚	
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%
0~3	19	37.3	7	8.3
>3~7	4	7.8	13	15.5
>7~30	15	29.4	42	50.0
>30~60	4	7.8	3	3.6
>60	0	0	8	9.5
死亡	1	2.0	4	4.8
不详	8	15.7	7	8.3
合计	51	100.0	84	100.0

3 讨论

3.1 重点关注特殊患者用药

本研究中,布洛芬和对乙酰氨基酚所致 ADR,在发病年龄

上以≥70 岁的高龄患者和<10 岁的儿童患者多见,呈现出两头高、中间低的趋势。高龄患者和儿童患者是两类特殊群体。即使是老年健康人群,机体对药物的代谢能力(吸收、分布和排泄)也会因生理功能的减退而降低^[4]。高龄患者常合并多种心脑血管疾病及慢性病,基础用药种类多,容易发生药物之间的相互作用,增加 ADR 发生风险^[5]。当前我国社会的老龄化程度加重,高龄群体的用药安全应引起临床医师重视。ADR 在儿童患者中的高发生率可能与布洛芬和对乙酰氨基酚的广泛应用相关。对于婴幼儿患者,其肝肾等器官尚未发育完全,对药物的代谢能力弱,容易出现药物蓄积,产生不良反应^[6]。因此,对于高龄患者和儿童患者,应充分考虑人群特点和影响药物代谢的因素,制定个体化给药方案,并加强用药监护。

3.2 ADR 发生时间及与原患疾病的关系

临床上,布洛芬和对乙酰氨基酚应用的初始目的多为解

热、镇痛,很少单纯用于抗炎治疗。对乙酰氨基酚常用于控制各种原因引起的发热;而布洛芬在解热的同时,更侧重于外伤、关节炎性疼痛等疼痛的管理^[7-9]。本研究中,因上呼吸道感染、发热而服用布洛芬后发生 ADR 的患者所占比例为 31.4%,用于控制疼痛的患者占 64.7%;因上呼吸道感染、发热而服用对乙酰氨基酚后发生 ADR 的患者所占比例高达 66.7%。合理的初始治疗目前在一定程度上可以规避 ADR 的发生风险。一方面,布洛芬和对乙酰氨基酚的应用多为控制症状,临床在对症治疗的同时,应尽快查找病因,避免一味追求对症。频繁使用解热镇痛药不仅容易产生蓄积效应,而且容易掩盖原发病情,不利于临床诊疗。另一方面,由于两药在国内均按非处方药管理,临床药师应加强患者的用药教育,使其充分了解退热药的治疗指征,针对原患疾病引起的疼痛,应根据国家药品监督管理局发布的专业药物使用剂量和用法进行。布洛芬和对乙酰氨基酚的药品说明书中明确指出,治疗发热不超过 3 d,镇痛不超过 5 d。本研究总结了两药的 ADR 发生时间,发现布洛芬的 ADR 发生时间多集中于用药后 1 d 内,而对乙酰氨基酚集中于用药后 >1~7 d。相较于对乙酰氨基酚,布洛芬出现 ADR 更早。两药的 ADR 基本在用药后 1 周内发生,提示临床医师在用药初始即需密切关注 ADR 发生情况,如需长时间用药,则应密切监测机体内环境和脏器功能,以免发生严重的、不可逆的不良事件^[10-11]。

3.3 警惕严重的 ADR

布洛芬和对乙酰氨基酚所致 ADR 主要累及皮肤及其附件、消化系统。使用对乙酰氨基酚后皮肤及其附件的 ADR 发生率高于布洛芬(42.2% vs. 28.1%)。皮损属于过敏反应的外在表现,常表现为皮疹、瘙痒、肿胀和水疱等。轻症皮损经停药或对症治疗,短时间内可恢复;急性重症皮损是病情的严重阶段,常由速发型超敏反应介导,预后极差,该类变态反应是药源性死亡的重要原因之一。本研究中,2 例患者死于严重过敏反应(重症药疹)。提示虽然布洛芬和对乙酰氨基酚作为传统的、安全性较好的解热镇痛药,但在极少数患者中,两药可作为免疫原,激活机体变态反应,导致药疹发生。严重过敏反应具有不可预见性,可能与自身遗传基因多态性、代谢组学等密切相关^[12-13]。因此,临床工作者应仔细询问患者的用药史和过敏史,善于识别“特殊患者”。对于确有指征者,应从低剂量开始给药,并密切观察患者的用药反应,避免联合用药,最大程度保证用药安全。在消化系统损害中,对乙酰氨基酚对肝脏的损害应引起临床医师重视。对乙酰氨基酚主要在肝脏中代谢,更易出现药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)^[14]。本研究中,3 例患者死于服用乙酰氨基酚后出现的急性爆发性

肝衰竭,提示乙酰氨基酚引发的急性肝衰竭并非少见。DILI 是美国、英国等国家急性肝损伤的首要病因,占比为 50%~60%^[15-16]。国外学者报道,对乙酰氨基酚是导致约 50% 的急性肝损伤发生的“元凶”^[17]。大多数 DILI 与对乙酰氨基酚服用过量相关,其毒性呈现出剂量依赖性^[18-19]。DILI 在病理生理学上表现为药物介导的无菌性炎症,炎症细胞浸润和肝中心小叶坏死^[20-21]。关于对乙酰氨基酚致 DILI 的分子机制仍在不断探索中。肝衰竭是 DILI 的终末阶段,致死率极高,一旦发生,治疗成本大、手段有限且疗效不确切(治疗方式包括病因治疗、肝移植、人工肝及并发症治疗)。因此,合理用药成为预防对乙酰氨基酚相关 DILI 的关键措施。除上述 2 种严重并发症外,两药对消化道、肾脏等也有一定的影响。发生 ADR 后,经对症支持治疗,多数患者在 1 个月内好转,少部分重症患者因长期或多次用药导致住院时间延长或死亡。对乙酰氨基酚的 ADR 多在 >7~30 d 内恢复(占 50.0%),而布洛芬的 ADR 恢复时间更快,3 d 内恢复者占 37.3%。

3.4 临床应重视用药监护

非甾体抗炎药的 ADR 防治过程重在药学监测与管理,临床药师应与医师、护士一起组成医、药、护协作网络,充分参与患者的诊疗过程中。临床应严格按照药品说明书,并根据患者的疾病特点进行选药,以降低 ADR 发生率,发挥最大的药物治疗效果。由于本研究纳入的案例样本量较少,存在一定的局限性,需进一步积累临床数据,为临床合理用药提供参考。

参考文献

- [1] NARAYAN K, COOPER S, MORPHET J, et al. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review[J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53(8): 800-807.
- [2] KANABAR D J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 1-9.
- [3] MOORE R A, DERRY S, WIFFEN P J, et al. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions[J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(9): 1213-1223.
- [4] KLOTZ U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2): 67-76.
- [5] DAVIES E A, O'MAHONY M S. Adverse drug reactions in special populations—the elderly[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4): 796-807.

(下转第 1152 页)

(上接第 1144 页)

- [16] UCHIGATA Y, HIRATA Y, OMORI Y, et al. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles[J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(2): 154-157.
- [17] ISMAIL A A. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical

investigations and diagnosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1715-1724.

- [18] KAMEI S, KANETO H, SHIGEMOTO R, et al. Human serum albumin: possible cause of insulin autoimmune syndrome[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6): 919-920.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-06-18)