

甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征一例 并文献复习

王东昕^{1,2*}, 孙 亮³, 彭妩妮^{1,4}, 陈雪梅⁵, 崔宇琨¹, 王 暄¹, 王潇悦¹, 张 芳¹, 吕文山¹,
杨利波^{6#}

¹青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

²临沂市荣军医院内分泌科, 山东 临沂

³山东理工大学交通与车辆工程学院, 山东 淄博

⁴青岛黄岛区第三人民医院内分泌科, 山东 青岛

⁵高密市市立医院内分泌科, 山东 潍坊

⁶青岛大学附属泰安市中心医院内分泌科, 山东 泰安

收稿日期: 2024年8月27日; 录用日期: 2024年9月21日; 发布日期: 2024年9月30日

摘 要

随访一例因使用甲巯咪唑诱发胰岛素自身免疫综合征(IAS)的患者, 分析患者临床资料及诊治过程, 并对相关文献进行复习。患者服用甲巯咪唑4月后反复出现“心悸、乏力、大汗”等表现, 伴有烦躁、易激动等焦虑情绪, 多次就诊于我院急诊科, 发作时血糖最低3.0 mmol/L, 进食或补充葡萄糖后症状好转, 持续葡萄糖监测示有反复低血糖发生。实验室检查示血清胰岛素自身抗体(IAA)阳性, 确诊为IAS。入院后停用甲巯咪唑, 改为丙硫氧嘧啶, 调整饮食结构, 予泼尼松30 mg/d, 低血糖发作逐渐缓解。随访2个月, 未再发生低血糖症状, 血清IAA水平明显降低。IAS是发生反复低血糖的病因之一, 可由服用含羟基药物诱发, 以甲巯咪唑最为常见。IAA检测为诊断该病的主要依据, 经治疗预后良好。

关键词

胰岛素自身免疫综合征, 胰岛素自身抗体, 甲巯咪唑, 低血糖

A Case of Methimazole-Induced Insulin Autoimmune Syndrome and Literature Review

Dongxin Wang^{1,2*}, Liang Sun³, Wuni Peng^{1,4}, Xuemei Chen⁵, Yukun Cui¹, Xuan Wang¹,
Xiaoyue Wang¹, Fang Zhang¹, Wenshan Lyu¹, Libo Yang^{6#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王东昕, 孙亮, 彭妩妮, 陈雪梅, 崔宇琨, 王暄, 王潇悦, 张芳, 吕文山, 杨利波. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 19-26. DOI: 10.12677/acm.2024.14102615

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Endocrinology, Linyi Rongjun Hospital, Linyi Shandong

³School of Transportation and Vehicle Engineering, Shandong University of Technology, Zibo Shandong

⁴Department of Endocrinology, Qingdao Huangdao District Third People's Hospital, Qingdao Shandong

⁵Department of Endocrinology, Gaomi Municipal Hospital, Weifang Shandong

⁶Department of Endocrinology, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Tai'an Shandong

Received: Aug. 27th, 2024; accepted: Sep. 21st, 2024; published: Sep. 30th, 2024

Abstract

A patient with methimazole-induced insulin autoimmune syndrome (IAS) was followed up with the analysis of his clinical data, diagnosis and treatment process, and a literature review was performed. After taking methimazole for 4 months, the patient repeatedly had "palpitations, fatigue, sweating", accompanied by irritability, irritability and other anxious emotions, and visited the emergency department of our hospital many times, and the blood glucose was as low as 3.0 mmol/L at the time of the attack, symptoms improve with food or glucose supplementation, and continuous glucose monitoring (CGM) showed repeated hypoglycemia. Laboratory tests show a positive serum insulin autoantibody (IAA) and confirm the diagnosis of IAS. After admission, methimazole was stopped, propylthiouracil was replaced, the dietary structure was adjusted, and prednisolone 30 mg/d was given, and the hypoglycemic attack was gradually relieved. After 2 months of follow-up, there were no more symptoms of hypoglycemia and serum IAA levels were significantly reduced. IAS is one of the causes of recurrent hypoglycemia and can be triggered by the use of hydroxyxyl-containing drugs, most commonly methimazole. IAA testing is the mainstay of diagnosis and has a good prognosis after treatment.

Keywords

Insulin Autoimmune Syndrome, Insulin Autoantibody, Methimazole, Hypoglycemia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)又称自身免疫性低血糖(autoimmune hypoglycemia, AIH), 是指胰岛素自身抗体引起的自发性低血糖症, 特征是血清胰岛素和胰岛素自身抗体显著升高[1] [2]。本文报道一例甲状腺功能亢进患者因使用甲巯咪唑而导致的胰岛素自身免疫综合征病例, 结合国内外文献复习, 对此患者进行讨论, 以期提高临床医师对 IAS 的诊疗水平, 减少漏诊、误诊。

2. 病史资料及诊疗经过

2.1. 现病史

患者, 男, 38 岁, 汉族, 因“心悸、双下肢乏力半年, 碘-131 治疗后 3 周”于 2024 年 5 月 7 日我院

核医学科住院治疗。患者半年前无明显诱因出现心悸、双下肢乏力,伴一过性黑矇、晕厥,持续 30 s,无恶心、呕吐,无咳嗽、咳痰,无耳鸣、耳聋,无口吐白沫、肢体功能障碍,就诊于我院,测甲状腺相关激素(具体数值不详),诊断为“原发性甲状腺功能亢进”,给予“甲巯咪唑、倍他乐克”治疗,症状较前缓解,后遵医嘱逐渐减量。1 月余前出现“手抖、心悸加重,伴恶心”于我院代谢科住院治疗。患者自诉经常感到心慌等不适,服用含糖饮料后有所减轻。考虑与低血糖有关,予以完善 OGTT 实验,结合患者抗胰岛素抗体阳性,诊为胰岛素自身免疫综合征。考虑与患者应用甲巯咪唑有关,建议患者停用甲巯咪唑,择期行碘 131 治疗,患者表示拒绝,并继续应用甲巯咪唑治疗。患者 3 周前因“甲状腺功能亢进症合并周期性麻痹”于核医学科行碘-131 治疗,剂量 15 mCi,同时辅以控制心室率、补钾治疗。2 周前无明显诱因出现心悸、乏力、大汗,持续约 1 分钟,于我院急诊就诊,急查甲功五项:促甲状腺激素 <0.005 uIU/mL,游离甲状腺素 59.300 pmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸 27.200 pmol/L,电解质:钾 4.40 mmol/L, D-二聚体测定: D-二聚体 320 ng/mL,给予心电监护,静脉泵入艾司洛尔治疗。核医学科会诊后考虑为服碘后甲状腺毒症暂时加重,急诊收入院,给予比索洛尔控制心室率,复方碘溶液抑制甲状腺激素释放及补钾,症状好转后出院。出院后口服氯化钾缓释片补钾治疗,间断出现全身无力,1 天前再次出现无力,伴心慌、憋气、黑矇,就诊于青岛市第八人民医院急诊科,血钾 4.06 mmol/L,不除外甲亢所致低钾周麻,予门冬氨酸钾镁注射液静滴,后家属要求转院,就诊于我院急诊,急诊以“甲状腺功能亢进症”收入核医学科。

2.2. 既往史

“过敏性哮喘”病史,否认肝炎、结核病史,否认高血压、心脏病史,否认糖尿病、脑血管疾病、精神疾病史,否认手术史,无外伤史,无输血史,否认食物药物过敏史。无降糖药物、胰岛素使用史。

2.3. 体格检查

体温 36.3°C ,脉搏 65 次/min,呼吸 16 次/min,血压 134/76 mmHg,身高: 175 cm,体重 73 kg,体重指数: 25.26 kg/m² 神志清楚,正常步态,语言清晰,查体合作。眼突(-),瞳孔等大等圆,对光调节反射正常。双手震颤(+),甲状腺弥漫性肿大 II 度,无压痛,质软,未触及结节,未闻及血管杂音。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音。心率 74 次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,无心包摩擦音。腹软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未及,双肾区无叩击痛。肠鸣音正常。双下肢无水肿。神经系统查体未见异常。

2.4. 辅助检查

2.4.1. 实验室检查

(1) 血糖指标: 糖化血红蛋白 5.70% (参考值 3.6%~6.0%),空腹血糖 5.15 mmol/L (参考值 3.90~6.10 mmol/L),持续葡萄糖监测(见图 1)。(2) 葡萄糖耐量及胰岛素、C 肽释放试验(见表 1)。(3) 甲状腺功能指标: 抗过氧化物酶抗体 55.4 IU/mL (参考值 0~34),促甲状腺激素 <0.005 uIU/mL (参考值 0.75~5.60),游离甲状腺素 23.6 pmol/L (参考值 12.8~21.3),游离三碘甲状腺原氨酸 19 pmol/L (参考值 3.10~6.80),促甲状腺激素受体抗体 >40.00 IU/L (参考值 0~1.75)。(4) 胰岛素自身抗体(见图 2) (参考值 0~20 IU/ml)。(5) 性激素六项: 促卵泡生成素 3.27 mIU/mL (参考值 1.5~12.4)、促黄体生成素 5.08 mIU/mL (参考值 1.7~8.6)、泌乳素 423.6 mIU/L (参考值 86~324)、睾酮 33.08 nmol/L (参考值 8.64~29.0)、雌二醇 179.9 pmol/L (参考值 41.4~159)、孕酮 2.1 nmol/L (参考值 <0.159 ~0.474)。(6) 风湿免疫检查: 抗核糖核酸蛋白抗体阳性、抗 Sm 抗体阳性、抗核抗体阳性,免疫球蛋白 E 阳性。(7) 其他: 血常规、肝肾功能、血脂、电解质、凝血功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇均未见明显异常。

Table 1. Glucose tolerance, insulin and C-peptide release test results
表 1. 葡萄糖耐量、胰岛素及 C 肽释放试验

	空腹	60 min	120 min	180 min
血糖(mmol/L)	4.42	9.45	6.36	3.1
C 肽(ng/mL)	2.09	11.3	11.7	3.36
胰岛素(uIU/mL)	9.26	122	92.9	7.9

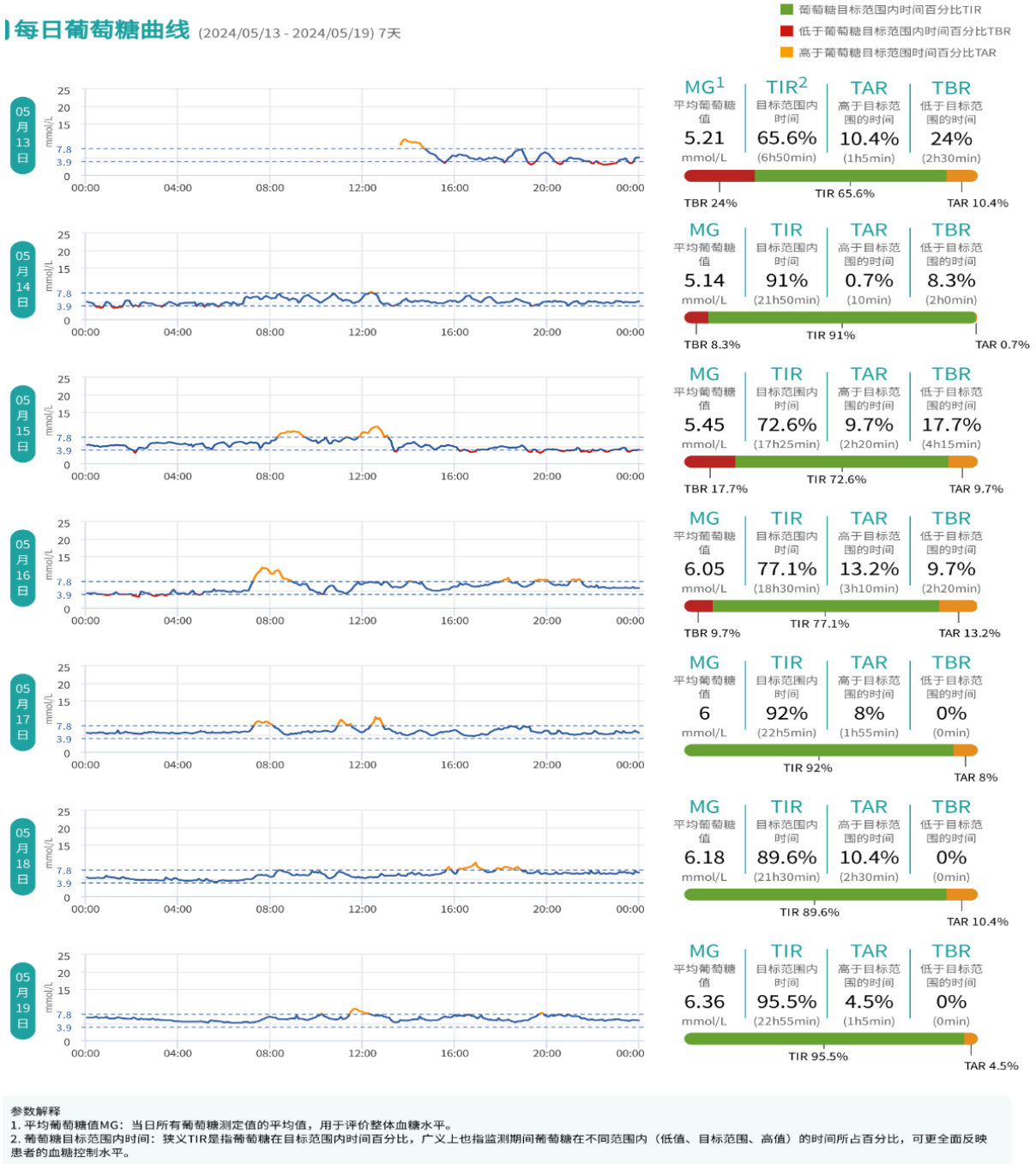


Figure 1. Continuous glucose monitoring
图 1. 持续葡萄糖监测

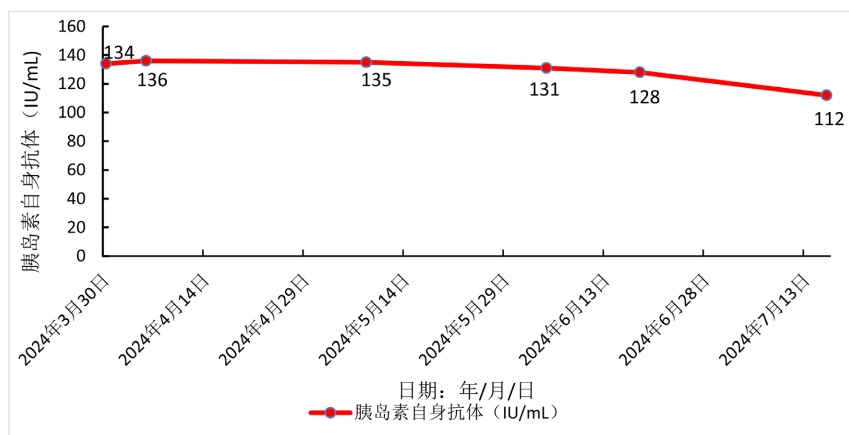


Figure 2. Changes in insulin antibody levels

图 2. 胰岛素抗体水平变化

2.4.2. 影像学检查

甲状腺超声显示: 甲状腺右叶横断面 2.6×2.4 cm, 左叶横断面 2.5×2.1 cm, 峡部厚 0.5 cm, 内回声减低, 分布不均匀, 散在小片状低回声区, 左叶见 2 个囊性结节, 大者 0.6×0.5 cm, 透声可, 右叶及峡部未探及具体结节, CDFI: 余腺体内血流信号较丰富。双侧颈部未见明显有意义肿大淋巴结, 未见明显囊实性肿物。甲状腺弥漫性病变; 甲状腺左叶囊性结节(TI-RADS2 类); 胸部 CT 平扫未见明显异常。肾上腺 CT 薄层平扫(轴位)未见明显异常。颈部血管、下肢血管超声未见明显异常。乳腺彩色多普勒超声检查示双侧男性乳腺发育。心脏超声检查心脏结构、血流及功能未见异常。颅脑 MR 平扫成像符合幕上脑白质血管源性异常信号灶(Fazekas 分级 1 级)表现鼻窦炎(双侧筛窦、右侧上颌窦)。脑动脉 MR 血管成像(MRA)左侧大脑中动脉 M1 段起始部局部轻中度狭窄, 左侧胚胎性大脑后动脉。

2.4.3. 心电图检查

心电图检查示窦性心律, 大致正常心电图。十二通道心电图检查示: 1) 窦性心律; 2) 窦性心动过速(活动后); 3) 窦性心动过缓(休息时); 4) 偶发性房性早搏, 短阵房性心动过速。

2.4.4. 诊断

1) 甲状腺功能亢进症; 2) 甲状腺功能亢进症合并周期性麻痹; 3) 胰岛素自身免疫综合征。

2.4.5. 诊疗经过

患者经甲状腺功能检查诊断为甲状腺功能亢进症。入院查胰岛素抗体(IAA)阳性, 葡萄糖耐量实验 180 min 血糖 3.1 mmol/L, 有低血糖出现, 胰岛素、C 肽释放试验基本正常, 持续葡萄糖监测(CGM), 存在空腹低血糖及进食后高血糖, 血糖波动于 3.0~11.7 mmol/L (见图 1)。口服葡萄糖后症状缓解, 无胰岛素瘤病史, 无糖尿病病史及胰岛素应用史, 诊断为甲硫咪唑导致的胰岛素自身免疫综合征(IAS)。患者频繁出现心悸、乏力、大汗, 并伴有烦躁、易激等焦虑情绪, 大多未行血糖监测, 口服葡萄糖后症状缓解, 有一次出现症状后抽静脉血测血糖 3.36 mmol/L, 给予口服糖水后症状缓解。考虑胰岛素自身免疫综合征(IAS)引起的低血糖反应, 遂停用甲硫咪唑, 给予丙硫氧嘧啶 100 mg bid 治疗甲状腺功能亢进, 改善饮食结构(高纤维、高蛋白、低碳水化合物), 少食多餐(每日六次)。继续给予持续葡萄糖监测系统监测患者血糖变化, 5 月 15 日动态血糖监测最低血糖 3.0 mmol/L。5 月 17 日始给予醋酸泼尼松片(30 mg/d), 服用三天后动态血糖监测未出现低血糖(见图 1), 双下肢乏力较前明显好转后出院。院外继续口服泼尼松治疗并逐渐减量, 6 月 18 日减至 10 mg bid。7 月 16 日复查, 血清 IAA 水平 112 IU/mL, 较前降低(见图 1)。由于应

用糖皮质激素治疗,患者还出现了面部浮肿、痤疮等表现。随访 2 个月未再发生低血糖事件,应用 3 个月泼尼松停用。

该图显示了 2024 年 5 月 13 日~2024 年 5 月 16 日有多次低血糖发作,自 5 月 17 日以后低血糖发生次数明显减少。

3. 文献复习及讨论

胰岛素自身免疫综合征(IAS)是一种罕见的内分泌疾病,其特点为反复低血糖发作或餐后低血糖、胰岛素自身抗体(IAA)阳性以及血清胰岛素升高[3]。本综合征多见于东亚地区,日本报道得最多[4] [5]。

胰岛素自身免疫综合征的病因尚不明确,可能是在易感基因的基础上,自身免疫缺陷及服用相关药物诱发产生 IAA 等共同引起[2]。有研究表明,胰岛素自身免疫综合征是一种与 HLA 密切相关的疾病,具有 HLA-DRB1*0406 和 HLA-DQA1*0301/HLA-DQB1*0302 单倍型的患者更有 IAS 遗传易感性[6] [7]。该病常继发于自身免疫性疾病,以 Graves 病最为常见[8]。目前研究认为,含硫/巯基药物(如甲巯咪唑、卡托普利、氯吡格雷、亚胺培南等)可触发免疫反应,从而产生 IAA [6]。甲巯咪唑作为抗甲状腺药物之一,已被证实可引起 IAS [9]。中国数据库显示,IAS 的患者 86.7%的患者有服用巯基药物史,其中甲巯咪唑占 64.5% [10]。其作用机制可能与巯基与二硫键相互作用产生胰岛素自身免疫性抗体有关[2] [5]。这些抗体与胰岛素结合后,胰岛素含量降低,血糖升高,进一步刺激胰岛细胞分泌胰岛素,当血糖高峰过后,与抗体结合的胰岛素逐渐解离,出现高游离胰岛素血症,出现低血糖反应[5]。

IAS 诊断目前没有统一标准,符合以下几点有助于诊断[2]: (1) 自发性低血糖,发作时血糖多低于 2.8 mmol/L; (2) 血浆 C 肽及免疫活性胰岛素水平显著增高,IAS 患者血清胰岛素浓度异常升高; (3) 胰岛素抗体(IAA)阳性; (4) 排除胰岛素瘤等其他导致低血糖的疾病。

低血糖发作是胰岛素自身免疫综合征最常见的表现,在进餐或口服葡萄糖激发后可发生高血糖,少数胰岛素自身免疫综合征病例表现为糖尿病酮症酸中毒,印小蓉等人报道了一例胰岛素自身免疫综合征合并糖尿病酮症酸中毒的患者[11],马鸿伟等人报道了一例 T2DM 患者使用硫辛酸导致的 IAS 病例[12]。本文报道的患者也存在从低血糖到高血糖的血糖水平波动,但他的血红蛋白 A1c 在正常范围内,口服葡萄糖耐量试验正常,该患者 C 肽和胰岛素水平升高不显著。

动态血糖监测(CGM)是指通过葡萄糖感应器监测皮下组织间液葡萄糖浓度从而间接反映血糖水平的血糖监测技术,可以了解血糖波动趋势,提供连续、全面的血糖信息,发现传统监测方法不易发现的隐匿性高血糖和低血糖,在 T1DM、初发或控制不佳的 T2DM、脆性糖尿病、激素或化疗药物使用期间等血糖波动较大的糖尿病患者中使用 CGM,具有显著优势[13]。随着 CGM 技术的发展,它已成为血糖管理的重要手段。IAS 表现为反复发作的低血糖,传统监测方法不易及时发现。使用动态血糖监测系统进行连续血糖监测是管理 IAS 的绝佳工具。它可以减少对患者的刺伤次数,还给出了低于目标范围时间(TBR)、高于目标范围时间(TAR)和目标范围内时间(TIR)的值。TIR 和低血糖时间可指导医生选择适当的 IAS 管理方法[2]。目前动态血糖监测用于 IAS 的诊断和治疗不多,Saxon、Batra 等人也通过动态血糖监测葡萄糖系统管理 IAS [14] [15]。

本例患者采用的动态血糖监测系统,它可以通过扫描检测仪实时监测血糖变化,每 5 min 获得 1 次血糖值,且无需指尖血校准,获得的血糖值与毛细血管血糖值相比具有同样准确性,可连续提供 14 天完整的动态葡萄糖图谱,并可在出现高血糖和低血糖时报警提示,能够及时发现低血糖并给予治疗。本例患者将血糖目标范围设置为 3.9~7.8 mmol/L。动态血糖监测显示患者第一天最低血糖 3.0 mmol/L,血糖低于目标范围的时间占 24%,考虑可能与第一天监测血糖探头未完全浸润有一定影响,第二天、第三天、第四天血糖低于目标范围时间分别为 8.3%、17.7%、9.7%,提示患者多次发生低血糖,5 月 17 日始给予

醋酸泼尼松片 30 mg/d 口服, 低血糖发生次数明显减少, 心悸、乏力症状逐渐改善, 患者 5 月 25 日 5 时~6 时出现低血糖, 血糖 3.4 mmol/L, 追问患者病史, 患者自诉当时有饥饿感, 考虑血糖低可能与饥饿有关。IAS 低血糖发作时, 血糖多在 2.8 mmol/L 以下, 本例患者低血糖时血糖多在 3.0~3.9 mmol/L, 但低血糖症状表现较明显。

IAS 的治疗原则有以下几方面: (1) 消除诱因, 停用诱发 IAS 的药物。IAS 预后较好, 在避免药物暴露之后, 约 80% 的胰岛素自身免疫综合征患者在不到 3 个月后低血糖自发缓解, 但也有少数患者观察到持续低血糖[16]。 (2) 调整饮食结构, 予低碳水化合物、高纤维和高蛋白饮食, 并少食多餐(每日 6 次), 可使多数患者症状可逐渐缓解[2]。 (3) 应用 α -糖苷酶抑制剂治疗可预防餐后高血糖[2]。 (4) 停用诱发药物并调整饮食结构后, 仍频发低血糖的患者, 可应用糖皮质激素抗免疫治疗[17]。糖皮质激素多选择泼尼松口服, 起始剂量为 10~30 mg/d, 据病情逐步减量, 总疗程为 2~12 周, 绝大多数 IAS 患者在 2~12 周低血糖症状消失[18]。 (5) 严重病例可行利妥昔单抗、血浆置换、胰腺部分切除等治疗[2][14][15][19]。当 Graves 病合并 IAS 时, 多主张行碘 131 治疗[17]。IAA 下降速度缓慢, 从停用甲巯咪唑后 1 个月到 12 个月不等[20]。

本例患者因甲状腺功能亢进症服用甲巯咪唑治疗, 4 月后反复出现低血糖症状, 血液中检出高水平 IAA, 诊断为 IAS。治疗上给予停用甲巯咪唑, 给予丙硫氧嘧啶 100 mg bid 和 I131 治疗。患者反复出现低血糖症状, 给予醋酸泼尼松 10 mg tid 治疗, 低血糖症状发生明显减少, 并逐渐减量, IAA 浓度逐渐降低, 低血糖症状缓解。本例患者低血糖症状缓解, IAA 滴度虽较前降低, 但仍为阳性。患者已应用泼尼松片 3 月余, 监测血糖未再发生低血糖, 且出现面部浮肿、痤疮等副反应, 遂给予逐渐停用泼尼松片。

综上所述, 甲巯咪唑可导致胰岛素自身免疫综合征的发生。临床工作中在使用甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进时, 应注意检测患者的血糖变化, 一旦出现低血糖症状, 应及时检测 IAA 抗体、血清胰岛素水平及影像学检查等, 诊断是否为 IAS, 避免漏诊、误诊。动态血糖监测可作为 IAS 血糖监测方法, 协助诊断和治疗。同时, 对于已诊断为 IAS 的患者, 应采取积极的治疗措施予以控制。对于停用诱发药物并调整饮食结构后, 仍频发低血糖的患者, 可应用糖皮质激素抗免疫治疗, 但要注意糖皮质激素的用药剂量和疗程, 患者反复低血糖症状缓解后或用药 1~3 月要逐渐停药, 并注意糖皮质激素引起的副反应, 而不一定等到 IAA 转阴之后, 有的患者存在高滴度的 IAA, 而且即使停用药物和应用糖皮质激素之后, IAA 滴度下降较慢, 在很长一段时间仍然会维持在较高水平, 而患者低血糖症状明显缓解, 停用糖皮质激素后, 患者未再反复出现低血糖反应。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

山东省老年医学学会: 课题编号: LKJGG2024Z003, 基于四高共管诊疗体系的慢病虚拟病房构建和应用, 吕文山青岛大学附属医院重点项目。

参考文献

- [1] Du, W., Wang, H., Liu, Y. and Hong, T. (2023) Recurrent Hypoglycemia Induced by Clopidogrel: A Case Report and Mini Review. *Journal of Diabetes Investigation*, **15**, 275-281. <https://doi.org/10.1111/jdi.14110>
- [2] Cappellani, D., Macchia, E., Falorni, A. and Marchetti, P. (2020) insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years after Its First Description. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 963-978. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s219438>

- [3] Chen, F., Yang, J., Liu, Y., Wang, W., Zhu, L., Wang, W., *et al.* (2018) Insulin Autoimmune Syndrome: Three Case Reports. *Medicine*, **97**, e13486. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013486>
- [4] He, Y., Xu, A., Yu, D., Lv, S. and Xu, H. (2023) Hypoglycemic Coma Caused by Methimazole-Induced Insulin Autoimmune Syndrome, a Case Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 1149-1154. <https://doi.org/10.2147/dmso.s406290>
- [5] Sun, Y., Tian, L., Du, X., Wang, H., Li, Y. and Li, Y. (2023) Long-Term Follow-Up of Methimazole-Associated Insulin Autoimmune Syndrome: A Rare Case Report. *Journal of International Medical Research*, **51**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/03000605221122749>
- [6] Uchigata, Y., Eguchi, Y., Takayama-Hasumi, S., Omon, Y., Hirata, Y., Kuwata, S., *et al.* (1992) Strong Association of Insulin Autoimmune Syndrome with HLA-DR4. *The Lancet*, **339**, 393-394. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90080-m](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90080-m)
- [7] Calder, G.L., Ward, G.M., Sachithanandan, N. and MacIsaac, R.J. (2020) Insulin Autoimmune Syndrome: A Case of Clopidogrel-Induced Autoimmune Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 996-999. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz301>
- [8] Zhao, L., He, J., Ye, S., Chen, C., Zhu, J., Xiao, C., *et al.* (2023) Long-Term Follow-Up after Discharge Witnesses a Slow Decline of Insulin Autoantibodies in Patients with Insulin Autoimmune Syndrome Complicated with Grave's Disease: A Report of Two Cases. *BMC Endocrine Disorders*, **23**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01410-6>
- [9] Ismail, A.A.A. (2016) The Insulin Autoimmune Syndrome (IAS) as a Cause of Hypoglycaemia: An Update on the Pathophysiology, Biochemical Investigations and Diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **54**, 1715-1724. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1255>
- [10] Zeng, X.X., Tang, Y.L., Hu, K.X., Wang, J., Zhu, L.Y., Liu, J.Y., *et al.* (2017) Insulin Autoimmune Syndrome in a Pregnant Female: A Rare Case Report. *Medicine*, **96**, e9213. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009213>
- [11] 印小蓉, 黄沁仪, 胡秀娟, 等. 胰岛素自身免疫综合征合并糖尿病酮症酸中毒一例报道[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(10): 783-786.
- [12] 马鸿伟, 谷君, 胡利梅, 等. 硫辛酸诱发以酮症酸中毒为表现的胰岛素自身免疫综合征一例[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 467-469.
- [13] 周敏, 李雪芹, 涂娜, 等. 动态血糖监测系统在2型糖尿病管理中的应用[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 700-702. <http://doi.org/10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2021.09.014>
- [14] Saxon, D.R., McDermott, M.T. and Michels, A.W. (2016) Novel Management of Insulin Autoimmune Syndrome with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 1931-1934. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1097>
- [15] Batra, C.M., Kumar, K. and Goyal, M. (2021) Steroid-Refractory Insulin Autoimmune Syndrome Treated with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *Cureus*, **13**, e16513. <https://doi.org/10.7759/cureus.16513>
- [16] Roh, E., Kim, Y.A., Ku, E.J., Bae, J.H., Kim, H.M., Cho, Y.M., *et al.* (2013) Two Cases of Methimazole-Induced Insulin Autoimmune Syndrome in Graves' Disease. *Endocrinology and Metabolism*, **28**, 55-60. <https://doi.org/10.3803/enm.2013.28.1.55>
- [17] Han, R. and Jiang, X. (2020) Methimazole-Induced Insulin Autoimmune Syndrome in Graves' Disease with Hypokalemia: A Case Report and Literature Review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, Article No. 93. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9221>
- [18] Yuan, T., Li, J., Li, M., Li, N., Duan, L., Ping, F., *et al.* (2019) Insulin Autoimmune Syndrome Diagnosis and Therapy in a Single Chinese Center. *Clinical Therapeutics*, **41**, 920-928. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.03.009>
- [19] 张晓梅, 王玉楠, 祝立梅, 等. 甲巯咪唑致相关的高胰岛素血症并低血糖一例报告[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 761-762.
- [20] Sun, L., Fang, W., Yi, D., Sun, W. and Wang, C. (2020) Analysis of the Clinical Characteristics of Insulin Autoimmune Syndrome Induced by Methimazole. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **46**, 470-475. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13307>