

# 甘精胰岛素诱发的外源性胰岛素自身抗体综合征1例报告

杨琪儿, 冉建民\*, 谢彬, 刘建德

暨南大学附属广州红十字会医院内分泌内科, 广东 广州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

## 摘要

回顾我院收治的1例T2DM患者使用甘精胰岛素后诱发的自身免疫性综合征(EIAS), 分析其临床诊治过程, 包括实验室检查、鉴别诊断、治疗及预后。患者停用胰岛素后, 行24小时血糖监测, 示血糖波动大, 胰岛素和C-P浓度明显分离现象, IAA阳性。停用胰岛素后改用阿卡波糖、达格列净, 随诊3月, 低血糖发作减少至停止, 胰岛素及C-P水平明显下降, IAA仍为阳性。EIAS为较罕见的内分泌疾病, 其临床表现具有特异性。对于高胰岛素性低血糖的糖尿病患者, 检测IAA有助于提高诊断率及早诊断与正确治疗, 可避免误诊所造成的不必要手术及严重不良后果。即使IAA阴性, 也不能完全排除EIAS, 随访观察或通过不同方法检测亦可辅助诊断。

## 关键词

甘精胰岛素, 外源性胰岛素自身抗体综合征, 胰高血糖素

# A Case Report of Exogenous Insulin Autoimmune Syndrome Induced by Insulin Glargine

Qier Yang, Jianmin Ran\*, Bin Xie, Jiande Liu

Department of Endocrinology, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated with Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

## Abstract

**This is a review of a case of autoimmune insulin syndrome (EIAS) induced by insulin glargine in a**  
\*通讯作者。

文章引用: 杨琪儿, 冉建民, 谢彬, 刘建德. 甘精胰岛素诱发的外源性胰岛素自身抗体综合征 1 例报告[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2722-2727. DOI: 10.12677/acm.2026.162683

**T2DM patient admitted to our hospital, analyzing the clinical diagnosis and treatment process, including laboratory tests, differential diagnosis, treatment, and prognosis. After discontinuing insulin, the patient underwent 24-hour blood glucose monitoring, which showed significant blood glucose fluctuations and a marked dissociation between insulin and C-peptide levels, with IAA testing positive. Following the cessation of insulin therapy, the patient was switched to acarbose and dapagliflozin. Over a three-month follow-up, hypoglycemic episodes decreased and eventually stopped, insulin and C-peptide levels significantly declined, and IAA remained positive. EIAS is a relatively rare endocrine disorder with specific clinical manifestations. For diabetic patients with hyperinsulinemic hypoglycemia, testing for IAA can help improve diagnostic accuracy. Early diagnosis and appropriate treatment can prevent unnecessary surgeries and severe adverse outcomes resulting from misdiagnosis. Even if IAA is negative, EIAS cannot be completely ruled out; follow-up observation or testing via different methods can also aid in diagnosis.**

## Keywords

**Insulin Glargine, Exogenous Insulin Autoimmune Syndrome, Glucagon**

Copyright © 2026 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

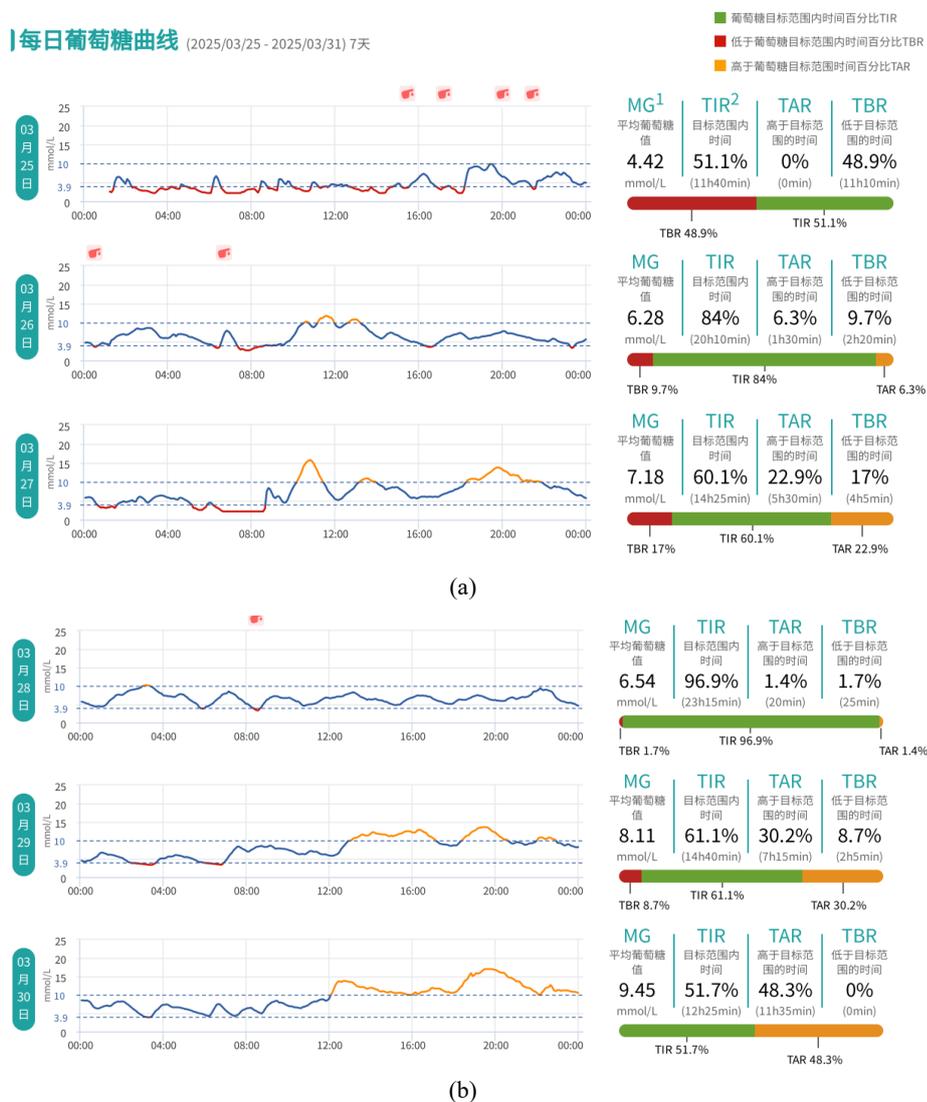
## 1. 引言

外源性胰岛素自身免疫综合征(Exogenous Insulin Autoimmune Syndrome, EIAS)是一种由外源性胰岛素或胰岛素类似物诱发机体产生胰岛素自身抗体(IAA 或 IA),进而导致反复发作的自发性低血糖的罕见疾病[1]。其核心机制是抗体与胰岛素结合形成复合物,并在解离时释放大量游离胰岛素,引发严重低血糖[2]。EIAS 在亚洲人群中报道较多,可能与特定 HLA 基因型(如 DRB1\*0406)的易感性相关[3]。近年来,随着胰岛素类似物的广泛应用,EIAS 发病率呈上升趋势,其中甘精胰岛素等长效类似物因结构修饰更具免疫原性[4]。临床诊断依赖三大特征:自发性低血糖、高免疫活性胰岛素血症、胰岛素自身抗体阳性,且需排除胰岛素瘤、B 型胰岛素抵抗等其他病因[3] [4]。本文报道了我院收治的 1 例甘精胰岛素诱发的 EIAS 患者的临床资料和诊治过程。

## 2. 临床资料

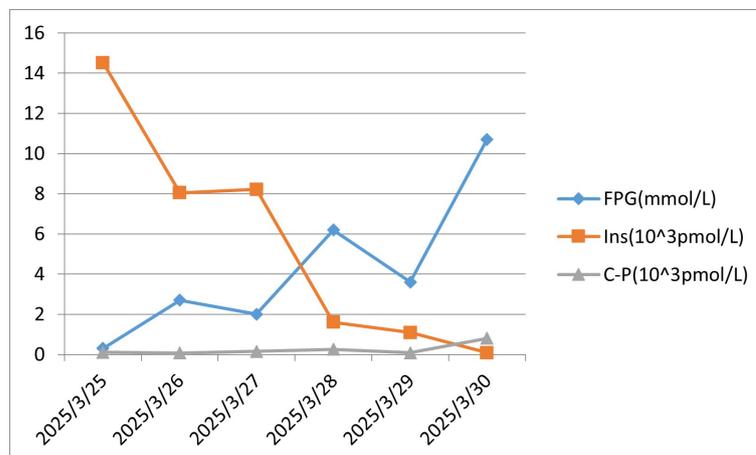
患者男性,53 岁,7 年前发现血糖升高,于外院诊断为 2 型糖尿病,近期降糖方案为“甘精胰岛素 16u+ 二甲双胍 0.5 g bid”。2025 年 3 月患者因“发现血糖升高 7 年,意识不清 2 次 12 小时”入住我院内分泌内科。患者 12 小时被家属发现意识不清,晕倒在地,伴心慌、手抖、脸色苍白、出冷汗,当时血糖测不出,家属予进食巧克力后复测血糖 1.1 mmol/L,120 急救医护人员予高糖静推后意识恢复,复测血糖为 10.3 mmol/L、6 小时前患者再次出现意识不清,呼之不应,家属再次呼叫 120 急救,当时测得血糖为 0.9 mmol/L,急诊予高糖静推 3 支及 10%葡萄糖 500 ml 滴注,家属诉近 1 周患者无明显咳嗽咳痰、无易饥、无头晕、无头痛、无胸闷、胸痛,无恶心、呕吐,无腹痛、腹胀,无四肢麻木感,无泡沫尿等不适。患者既往无高血压、冠心病等病史。否认特殊用药史(如巯基类、卡托普利等)。查体: T 36.5℃, P 85 次/分, R 20 次/分, BP 115/85 mmHg,神志嗜睡,对答切题,查体合作,双侧甲状腺未见肿大,心肺腹查体未见异常,双下肢无水肿,病理征未引出。辅助检查:血常规、离子、肝肾功能、血脂、肿瘤指标、谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)、胰岛细胞抗体未见异常。糖化血红蛋白 HbA1c 5.9%,胰岛素抗体(IAA 放射配

体法) 5.21% (0%~5%), 游离三碘甲状腺原氨酸 4.27 pmol/L (3.1~6.8 pmol/L), 游离甲状腺素 18.30 pmol/L (12~22 pmol/L), 超敏促甲状腺激素 0.19 mIU/L (0.27~4.21 mIU/L), 抗甲状腺球蛋白抗体 12.40 kIU/L (0~115 kIU/L), 抗甲状腺过氧化物酶抗体 < 9.00 kIU/L (0~34 kIU/L), 促肾上腺皮质激素(ACTH) 191.29 pg/mL (7.20~63.40 pg/ml)。心电图: 1) 窦性心律; 2) T波改变。上腹部 CT: 1) 肝 g4 段低密度结节, 不典型血管瘤? 建议先检查; 2) 慢性胆囊炎并胆囊结石; 3) 小副脾。诊治经过: 入院后立即予停用降糖药物及甘精胰岛素, 改为 24 小时动态血糖监测如图 1。



(以上图中 MG 代表平均葡萄糖值, TIR 代表葡萄糖目标范围内时间百分比, TAR 代表高于葡萄糖目标范围内时间百分比, TBR 代表低于葡萄糖目标范围内时间百分比)。3月25日至3月29日患者 TBR 波动在 1.7%~48.9%, 静脉血糖最低至 0.3 mmol/l, 考虑患者血糖控制不理想, 予静脉推注 50%葡萄糖、小剂量葡萄糖静脉滴注维持、糖皮质激素拮抗胰岛素升血糖治疗, 后仍严重低血糖, 予肌注胰高血糖素 1 单位, 后患者低血糖事件减少, 血糖趋于安全范围。患者动态血糖变化特点: 餐前血糖偏低、餐后高血糖, 尤其空腹时容易出现低血糖。患者停用甘精胰岛素及口服降糖药物后, 予连续 5 天监测空腹胰岛素及 C-P (C 肽), 可见图 2, 胰岛素水平与 C-P 明显分离, 胰岛素值逐渐下降最终低于 C-P 值。

**Figure 1.** 24-Hour dynamic glucose monitoring  
**图 1.** 24 小时动态血糖监测



(以上表格中 FPG 代表空腹血糖, 正常值为 3.9~6.1 mmol/L; Ins 代表空腹血清胰岛素, 正常值为  $0.011\sim 0.138 \times 10^3$  pmol/L; C-P 代表空腹血清 C 肽, 正常值为  $0.37\sim 1.47 \times 10^3$  pmol/L。)

**Figure 2.** Dynamic changes in fasting blood glucose, insulin, and C-peptide

**图 2.** 空腹血糖、胰岛素、C-P 的动态变化

### 3. 讨论

EIAS 是外源性胰岛素诱导的一种免疫相关性的罕见疾病, 有明确胰岛素使用史, 不伴巯基药物用药史、自身免疫性疾病, 伴显著的高胰岛素血症, 胰岛素自身抗体强阳性, 并且排除胰岛素瘤及胰腺外肿瘤、B 型胰岛素抵抗等疾病导致的低血糖症。其典型的表现是反复低血糖、或者低血糖与高血糖交替, 临床易被误诊胰岛素使用不当或者胰岛素剂型不正确。如果没有监测胰岛素、C-P 及 IAA, 易被漏诊或误诊。

EIAS 多由重组人胰岛素或速效类似物(如诺和锐、优泌乐)诱发[3], 甘精胰岛素因结构修饰(如甘氨酸替换、脂肪酸链延长)可能增强抗原性[4]。而甘精胰岛素(长效类似物)诱发的报道极少。从文献来看, 外源性胰岛素诱导的胰岛素抗体在糖尿病患者中的发病率为 0.16% [5]。

目前 EIAS 的发病机制仍不明确, 目前被广泛接受的病理生理假说是: 大量胰岛素(Ins)与胰岛素诱导的 IAA 结合, 形成“胰岛素贮蓄池”, 而表现为胰岛素抵抗和餐后高血糖, 而由于某些原因促进免疫复合物突然解离, 释放胰岛素后引发低血糖[6]。在我们的患者中, 总胰岛素水平明显升高, c 肽水平低, 胰岛素抗体水平高, 同时在口服葡萄糖耐量试验中, 总胰岛素保持升高, 而血浆葡萄糖开始下降, 这表明胰岛素清除延迟, 显然是由于释放的结合胰岛素通过胰岛素结合抗体释放。

这与 EIAS 患者体内产生的 IAA 的特征有关, 为低亲和力且高结合容量型, 这类抗体可使胰岛素这类大分子结合在剩余空间上, 但结合力并不紧密, 易于解离, 因此造成了该类患者血糖的不稳定性[7]。如图 2 常表现为胰岛素与 C 肽明显分离、餐前低血糖与餐后高血糖并存。

目前 EIAS 的诊断无统一标准, 临床诊断应具备以下几个特征: 1) 有外源性胰岛素治疗史; 2) 停用胰岛素后仍出现自发性低血糖, 严重高血糖, 或者高血糖与低血糖相互交替; 3) 血中存在高活性的胰岛素自身抗体; 4) 严重高胰岛素血症(空腹胰岛素水平高 100 mIU/L); 5) 排除胰岛素瘤、B 型胰岛素抵抗综合征及其他原因导致的低血糖。胰岛素瘤患者胰岛素升高幅度通常  $< 100$  mIU/L, 且无 IAA 阳性[8]; B 型胰岛素抵抗综合征以严重胰岛素抵抗和高血糖为主, 可伴黑棘皮症, 胰岛素受体抗体阳性而 IAA 阴性[9]; 该患者基础疾病为 2 型糖尿病, 无甲状腺及自身免疫疾病史, 无如甲巯咪唑、硫辛酸等含巯基药物用药史, 排除药物诱导 IAS [10], 皮质醇、甲状腺激素正常排除升糖激素不足。行腹部 CT 排除胰岛素

瘤。伴有胰岛素与 C 肽分离现象, IAA 阳性, 停用胰岛素后仍出现低血糖, 支持 EIAS 诊断。

EIAS 的预后良好, 大部分患者可痊愈; 其治疗主要是消除胰岛素自身抗体, 纠正并预防低血糖发作, 减少血糖波动[11]。EIAS 治疗核心是减少抗原刺激并阻断抗体介导的病理过程, 首先停用外源性胰岛素。80%患者停药后 1~3 个月内低血糖自行缓解[3]。也可以选择替代降糖方案, 常用  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖), 延缓碳水吸收, 减少餐后高血糖及后续胰岛素释放波动; 其他如 GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽)、二肽基肽酶-4 抑制剂(如西格列汀)均有良好的效果[12]。顽固性病例可选用糖皮质激素(如泼尼松 30 mg/d)或利妥昔单抗, 通过抑制抗体生成快速缓解症状[13][14]。此病例中患者停用胰岛素后低血糖频率下降不明显, 患者仍多次严重低血糖发作, 在积极使用静脉注射高糖及糖皮质激素均不能很好控制血糖, 最终使用胰高血糖素来升糖, 这在已报道的病例中是非常罕见的。

本例患者 IAA 初诊于 2025 年 3 月 25 日 IAA (放射配体法) 5.21%为阳性, 经停用胰岛素减少抗原刺激后, 2025 年 4 月 2 号复测 IAA (化学发光免疫分析法) 1.78COI (正常值 < 1COI), 出院 3 月后门诊随访, 2025 年 6 月 26 日 IAA (放射配体法) 12.21%, IAA 值较初诊上升, 可见血清胰岛素水平下降早于抗体滴度变化。本例患者经上述治疗后血糖控制在安全范围, 但 IAA 值未见明显下降, 多项研究报道, HLA 等位基因与自身抗体的产生有关, 且 HLA-DRB1\*04:06 等位基因携带者停药后抗体清除延迟[15], 但由于我院未开展此项基因检测项目且该患者拒绝行基因检测, 未进行基因分型, 故无法明确 IAA 值未能转阴的机制, 这也是本例不足之处, 如患者后续仍反复低血糖发作, 可鼓励患者明确基因分型, 这对治疗及预测复发风险有一定的帮助。值得注意的是, EIAS 的 IAA 检测可能存在假阴性。朱凌云等报道一例患者初始采用免疫蛋白印迹法检测 IAA 为阴性, 10 个月后经微量平板放射免疫法复测转为阳性[16]。这提示不同检测方法(ELISA、放射免疫法)的敏感性不同, 阴性结果不能完全排除诊断, 抗体滴度随病程波动。故需长期随访 IAA、胰岛素/C 肽水平, 警惕复发。

## 4. 结论

EIAS 是外源性胰岛素治疗中罕见的免疫并发症, 以“严重低血糖、高胰岛素血症、胰岛素/C 肽分离”为特征。本例为甘精胰岛素诱发 EIAS 提供了新证据, 提示临床需关注长效类似物的免疫原性风险, 尽量选用低免疫原性的人胰岛素, 避免类似物(尤其甘精胰岛素) [4]。对胰岛素治疗后出现反常低血糖或血糖波动者, 应筛查胰岛素抗体; 治疗上首选停用胰岛素并换用口服降糖药(如  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂)或 GLP-1 受体激动剂; 难治性病例可采用胰高血糖素、糖皮质激素及免疫抑制剂, 推动个体化降糖方案。

## 伦理说明

该病例报道已获得患者的知情同意。

## 参考文献

- [1] Obata, Y., Takayama, K., Nishikubo, H., Tobimatsu, A., Matsuda, I., Uehara, Y., *et al.* (2022) Exogenous Insulin Antibody Syndrome in a Patient with Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy. *Diabetology International*, **14**, 211-216. <https://doi.org/10.1007/s13340-022-00611-z>
- [2] Kaneko, K., Satake, C., Izumi, T., Tanaka, M., Yamamoto, J., Asai, Y., *et al.* (2019) Enhancement of Postprandial Endogenous Insulin Secretion Rather than Exogenous Insulin Injection Ameliorated Insulin Antibody-Induced Unstable Diabetes: A Case Report. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0326-3>
- [3] Liu, Y., Ping, F., Yu, J., Lv, L., Zhao, Y., Qi, M., *et al.* (2022) Hypoglycemia Caused by Exogenous Insulin Antibody Syndrome: A Large Single-Center Case Series from China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 713-717. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac578>
- [4] Hattori, N., Duhita, M.R., Mukai, A., Matsueda, M. and Shimatsu, A. (2014) Development of Insulin Antibodies and

- Changes in Titers over a Long-Term Period in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinica Chimica Acta*, **433**, 135-138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.008>
- [5] Van Haeften, T.W. (1989) Clinical Significance of Insulin Antibodies in Insulin-Treated Diabetic Patients. *Diabetes Care*, **12**, 641-648. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.9.641>
- [6] 吕然然, 王淑敏, 肖燕, 等. 胰岛素自身免疫综合征研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(7): 1281-1284.
- [7] 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>
- [8] Redmon, J.B. and Nuttall, F.Q. (1999) Autoimmune Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **28**, 603-618. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70090-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70090-6)
- [9] 黄惠彬, 林纬, 王春花, 等. 质B型胰岛素抵抗临床应对[C]//中华医学会糖尿病学分会第十六次全国学术会议论文集. 2026: 117.
- [10] Uchigata, Y., Tokunaga, K., Nepom, G., Bannai, M., Kuwata, S., Dozio, N., *et al.* (1995) Differential Immunogenetic Determinants of Polyclonal Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata's Disease) and Monoclonal Insulin Autoimmune Syndrome. *Diabetes*, **44**, 1227-1232. <https://doi.org/10.2337/diab.44.10.1227>
- [11] 贺钰梅, 李一君, 王先令, 等. 外源性胰岛素导致胰岛素自身免疫综合征的临床特点分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12): 834-836.
- [12] 吕川, 孙媛媛, 焦悦, 等. 外源性胰岛素诱发胰岛素自身免疫综合征1例报道并文献复习[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(3): 278-281.
- [13] Yang, H., Zhao, J., Li, Y., Lv, F., Zhang, S. and Li, Y. (2017) Successful Treatment of Type B Insulin Resistance with Mixed Connective Tissue Disease by Pulse Glucocorticoids and Cyclophosphamide. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 626-628. <https://doi.org/10.1111/jdi.12619>
- [14] Koga, M., Inada, S., Taniguchi, J., Nakatani, Y., Yoshino, H., Yoshino, G., *et al.* (2016) High Glycated Albumin (GA) Levels and the Ga/hbA1c Ratio in Patients with Insulin Autoimmune Syndrome. *Diabetology International*, **8**, 199-204. <https://doi.org/10.1007/s13340-016-0294-7>
- [15] Ito, H., Miyake, T., Nakashima, K., Ito, Y., Tanahashi, C. and Uchigata, Y. (2016) Insulin Autoimmune Syndrome Accompanied by Multiple Myeloma. *Internal Medicine*, **55**, 2219-2224. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6267>
- [16] 朱凌云, 朱余蓉, 孙侃, 等. 外源性胰岛素诱发的胰岛素自身免疫综合征一例诊治分析并文献复习[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(8): 743-747.