



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.019

## · 病例报告 ·

## 系统性红斑狼疮合并胰岛素自身免疫综合征一例

苏凤黏 薛痕 赵敏

[关键词] 系统性红斑狼疮; 胰岛素抵抗; 胰岛素自身免疫综合征

[中图分类号] R856.5

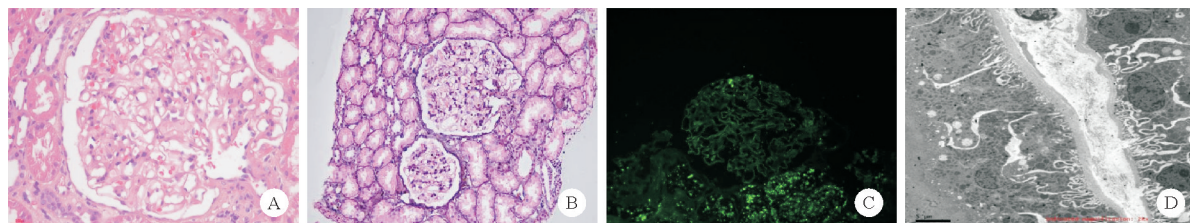
[文献标识码] B

患者,女,44岁,因“反复双下肢水肿1年余,再发1月”于2020年4月14日入院。1年前患者无明显诱因出现双下肢对称性凹陷性水肿,伴麻木,自觉有针刺样疼痛,伴四肢抽搐痉挛、全身皮肤瘙痒、脱发,曾于当地医院检查尿潜血+,尿蛋白+++ ,血清白蛋白26.1 g/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)3.39 mmol/L,Hb 91.00 g/L,予中药口服治疗后病情无好转。7个月前就诊于我院查抗核抗体谱:抗SSA/Ro 52 kD抗体(SSA/Ro 52 kD)+++;抗SSB/La抗体(SSB/La)抗体+++;抗SSA/Ro 60 kD抗体(SSA/Ro 60 kD)++ ,24 h尿蛋白定量:2 949.6 mg;肾穿刺活检提示:I期膜性肾病,抗磷脂酶A2受体抗体(PLA2R)、I型血小板反应蛋白7A域(THSD7A)阴性。考虑诊断:1.干燥综合征;2. I期膜性肾病(干燥综合征继发)。予糖皮质激素及环磷酰胺(累积剂量3.6 g)治疗后好转。1个月前患者再次出现双下肢浮肿,伴颜面部水肿、肩背部、腰部、双下肢疼痛,感口干,为进一步治疗入院。既往史:十余年前因不孕不育于华西医院诊断为盆腔结核;曾行试管婴儿但未成功。7个月前患者于我院住院期间查血压升高,考虑为高血压1级低危组,同期患者有眼干症状,眼科会诊考虑为双眼干眼症。5月前因皮肤疱疹就诊于我科,考虑带状疱疹,经治疗后好转。有长期白细胞减少症,其余无特殊。入院体格检查:颜面部及双下肢轻度水肿,余无异常。辅助检查:2020年4月于我院:IgG 21.8 g/L(7.0~16.0 g/L,括号内为正常值,以下相同),IgM 2.9 g/L(0.4~2.3 g/L),补体C3 0.65 g/L(0.9~1.8 g/L),补体C4 正常;SSA/Ro 52 kD +++;SSB/La +++;SSA/Ro 60 kD +++;抗双链DNA抗体(ds-DNA)及抗史密斯(Sm)抗体均为阴性;甲状腺功能、血管炎全套及输血前检查均未见异常;尿蛋白质+++;24 h尿蛋白定量2 949.6 mg;肾穿刺活检提示:I期膜性肾病;膜性肾病荧光6项筛查:PLA2R -, THSD7A -(图1)。2020年12月四川大学华西医院:Hb 96 g/L,PLT计数 $77 \times 10^9$ /L;白蛋白32.1 g/L,葡萄糖11.81 mmol/L;尿蛋白++,尿糖++++;24 h尿蛋白定量:1.03 g。2020年12月我院:WBC计数 $1.56 \times 10^9$ /L,HB 82 g/L,PLT计数 $76 \times 10^9$ /L,平均血红蛋白量(MCH)20.4 pg,平均血红蛋白体积(MCV)63.3 fL。白蛋白23.9 g/L;葡萄糖18.07 mmol/L;SSA/Ro 52 kD ++、SSA/Ro 60 kD ++、

SSB/La ++;抗核抗体(ANA):1:320;糖化血红蛋白(HbA1C)8.9%(4.0%~6.2%);补体C3 0.22 g/L、C4 0.06 g/L、直接抗人球蛋白试验(Coombs)+;地中海贫血基因监测: $\beta$ 地中海贫血基因突变,CD41-42杂合;空腹胰岛素774.43 mIU/L(2.20~2.50 mIU/L),餐后2 h胰岛素873.60 mIU/L,空腹C肽9.4 ng/ml(1.0~4.8 ng/ml);餐后2 h C肽12.18 ng/ml;胰岛素抗体3项:胰岛细胞抗体(ICA)及血清抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)均为阴性,胰岛素自身抗体(IAA)阳性;性激素5项、肿瘤标志物未见异常;尿蛋白++,尿潜血+-,尿糖++++;24 h尿蛋白定量2 486.37 mg;腹部彩超及胸部CT均无异常;骨髓涂片:有核细胞增生活跃偏低下,粒红比例减少,成熟粒细胞比例偏低,骨髓内外铁正常,散在PLT不多见;骨髓活检:三系增生,红系伴部分幼红细胞体小、浆少。患者入院空腹血糖18.5 mmol/L,餐后2 h血糖20.0~32.6 mmol/L,据患者血糖水平逐渐增加胰岛素剂量至甘精胰岛素34 U及赖脯胰岛素18 U三餐前皮下注射后,患者空腹血糖仍波动在15~18 mmol/L,餐后血糖波动在17~25 mmol/L,考虑存在胰岛素抵抗。完善胰岛素相关抗体提示IAA阳性,遂停用胰岛素,加用二甲双胍及利格列汀治疗。患者最初因肾穿刺结果不符合典型狼疮性肾炎(LN)而未被诊断为系统性红斑狼疮(SLE)。然而,随着病情发展和多系统受累的临床表现,考虑为SLE,且疾病活动度高(2020年12月SLEDAI评分为12分)。因此,患者接受了甲泼尼龙琥珀酸钠250mg的冲击治疗,并在三天后转为40mg维持,同时联合使用环孢素50mg每日两次以抑制免疫反应。经上述强化免疫治疗后患者血糖逐渐好转,空腹血糖4~6 mmol/L,餐后血糖7~14 mmol/L。后期患者就诊于四川省人民医院调整方案为甲泼尼龙联合倍力尤单抗及吗替麦考酚酯抑制免疫,2021年11月患者血糖恢复正常,并停用降糖药物,复查IAA阴性。2023年3月复查胰岛素抗体3项:ICA、GAD-Ab、IAA均为阴性。

## 讨 论

SLE是一种全身多系统、多器官受累的自身免疫性疾病,其临床表现多样、预后较差<sup>[1]</sup>。本例患者初次就诊时查抗核抗体谱仅抗SSA、SSB抗体阳性,肾穿刺结果提示I期膜性肾病,光镜下病变轻微,以基底膜病变为主,免疫荧光未见LN典型的“满堂亮”征象,且无SLE全身受累表现,故临床上很难考虑到LN。因患者抗SSA、SSB抗体阳性,合并干眼症,故考虑干燥综合征引起的继发性膜性肾病,予激素及免疫抑制剂治疗后患者尿蛋白定量逐渐减少,血清白蛋白有所升高。但随着疾病进



**图 1** 2020 年 4 月 14 日患者肾脏病理活检结果(A:肾小球系膜细胞和基质轻度增生,肾小球体积轻度增大,HE 染色,×400;B:光镜见肾小球系膜细胞和基质轻度增生,基底膜明显增厚,PASM 染色,×400;C:IgG(1+),IgM(1+);IgA、C3、C1q、Fib 及 Alb(-);PLA2R、THSD7A(-),免疫荧光染色,×400;D:电镜下可见基底膜呈轻度不规则增厚,足突弥漫融合,上皮皮下可见少量电子致密物沉积;肾小球系膜细胞和基质轻度增生,系膜区可见较多电子致密物沉积,甲苯胺蓝染色,×2 000)

展,患者后期合并病毒感染,暂停用环磷酰胺,致环磷酰胺累积量少而出现病情反复,再次查抗核抗体 1:320,伴补体 C3、C4 下降、三系减少、蛋白尿、Coombs 试验阳性,根据患者临床经过及病理表现及 2019 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)及美国风湿病学会(ACR)分类标准<sup>[2]</sup>,考虑患者首次就诊时即存在血清学阴性的 SLE<sup>[3]</sup>。研究发现,SLE 合并肾脏受累时肾活检几乎 100% 可见肾小球病变<sup>[4]</sup>,而本例患者在起病初期 SLE 症状不典型,第 1 次住院时无典型特异性抗体,肾穿刺结果无 LN 的典型表现,但仍然不能排除存在早期 SLE 可能。

本例患者在治疗过程中逐渐出现血糖及尿糖水平升高,曾于外院就诊考虑类固醇性糖尿病。研究发现,类固醇性糖尿病以餐后血糖升高为主,空腹血糖往往正常<sup>[5]</sup>,但本例患者空腹血糖水平仍较高,不完全符合类固醇性糖尿病所致血糖升高的特点,且患者使用激素治疗时间短,起始治疗时予醋酸泼尼松 35 mg 每日 1 次,后期逐渐减量,激素用量较小。另一方面,患者在后期疾病缓解时仍持续使用激素,但血糖恢复正常,故类固醇性糖尿病依据不足。患者住院期间予胰岛素强化治疗后血糖控制仍差,但体内胰岛素及 C 肽水平平均升高,考虑存在胰岛素抵抗。完善胰岛素抗体检测后发现 IAA 阳性,结合患者病史,患者血糖升高及血糖控制不佳等原因考虑胰岛素自身免疫综合征(IAS),遂停用胰岛素,加用胰岛素增敏剂二甲双胍及利格列汀降糖治疗,同时因合并 SLE,且评估病情活跃,予激素冲击治疗,后期加用生物制剂及免疫抑制剂后患者 SLE 活动性降低,血糖逐渐恢复正常,并停用降糖药物,复查 IAA 阴性。因此,本例患者高血糖与 SLE 活动性显著相关,对免疫抑制治疗有显著反应,表明胰岛素抵抗综合征与自身免疫有关。

国内外研究均有 SLE 患者合并 IAS 的报道<sup>[6-7]</sup>。研究发现,80% 的 SLE 患者血清中可检测到 IAA<sup>[8]</sup>,IAA 的存在与 IAS 的发生显著相关。IAS 是指无外源性胰岛素应用史的患者发生自发性低血糖、严重高胰岛素血症及血糖显著升高,常与自身免疫性疾病相关<sup>[9]</sup>。但本例患者在住院期间无低血糖事件发生,可能与血糖时间监测有关,在临床工作中我们不能因为未监测到低血糖而否定 IAS 的可能<sup>[10]</sup>。另一方面,本例患者胰岛素抵抗需与 B 型胰岛素抵抗综合征(TBIRS)相鉴别。TBIRS 是一种罕见的自身免疫性疾病,主要表现为严重的胰岛素抵抗、高雄激素血症及黑棘皮、毳毛增多等<sup>[11]</sup>。IRA 阳性是诊断的金标准,通常不会合并 IAA 阳性,但由于 IRA 检测存在一定局限性,临床中难以检测,因此本例患者未能进一步检测是否存在 IRA。但其 IAA 阳性,无高雄激素血症,与 TBIRS 特点不符。其次,因本例患者在检测胰岛素相关抗体前已使用胰岛素

治疗,故需警惕是否为外源性胰岛素抗体综合征(EIAS)<sup>[12]</sup>。研究发现,40% 接受胰岛素注射的糖尿病患者血清胰岛素抗体均呈阳性,但这些抗体对血糖几乎没有影响<sup>[13]</sup>。结合患者病史及临床特点更符合 IAS 的胰岛素抵抗特点。

综上,SLE 早期临床表现不典型,在疾病进展中或疾病活跃时可出现多系统损害,对于有多系统损害而无特异性抗体时,若肾穿刺提示肾脏损伤也应考虑 LN,当出现不能解释的蛋白尿增多及多系统损害时应考虑重复肾活检。此外,若糖尿病患者对大剂量外源性胰岛素不敏感,尤其是合并自身免疫性疾病时,需警惕自身免疫性疾病的活跃,同时均应检测胰岛素相关抗体、胰岛素及 C 肽水平,以排除胰岛素抵抗综合征的可能。

## 参 考 文 献

- [1] 王俾榕,任立敏,李茹,等. 系统性红斑狼疮 20 年生存率及预后因素分析[J]. 中华医学杂志,2019,99(3):178-182.
- [2] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(9):1151-1159.
- [3] McHardy KC, Horne CH, Rennie J. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus-how common? [J]. J Clin Pathol,1982,35(10):1118-1121.
- [4] Anders HJ, Saxena R, Zhao MH. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers,2020,6(1):7.
- [5] 徐志芳,刘长梅. 类固醇性糖尿病诊治进展[J]. 青岛医药卫生,2014,46(6):452-454.
- [6] Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia[J]. Medicine(Baltimore),2009,88(3):141-153.
- [7] 茅雅倩,温俊平,陈刚. 胰岛素自身免疫综合征一例[J]. 中华风湿病学杂志,2017,21(12):845-847.
- [8] Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in a patient with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia symptoms[J]. Lupus,2005,14(6):486-488.
- [9] Lin M, Chen Y, Ning J. Insulin Autoimmune Syndrome: A Systematic Review[J]. Int J Endocrinol,2023,2023:1225676.
- [10] 杨丽娟,关杨,赵怡. 胰岛素自身免疫综合征临床特点分析及文献复习[J]. 中国综合临床,2022,38(6):481-487.
- [11] Zhang S, Wang G, Wang J. Type B insulin resistance syndrome induced by systemic lupus erythematosus and successfully treated with intravenous immunoglobulin: case report and systematic review[J]. Clin Rheumatol,2013,32(2):181-188.
- [12] Su CT, Lin YC. Hyperinsulinemic hypoglycemia associated with insulin antibodies caused by exogenous insulin analog[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep,2016,2016:16-0079.
- [13] Shen Y, Song X, Ren Y. Insulin autoimmune syndrome induced by exogenous insulin injection: a four-case series[J]. BMC Endocr Disord,2019,19(1):148.

(收稿日期:2023-05-12)

(本文编辑:李昊阳)