

## • 病例报告 •

## 1 例胰岛素自身免疫综合征的中医诊治及思考

黄曼萍 刘永源 江伟强 周志华 张 薇 梁东辉

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), 是引起低血糖的重要原因之一。该病在 1970 年由日本学者平田(Hirata)首次报道, 其表现为反复发作的自发性低血糖, 血胰岛素、胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)水平明显升高, 常合并其他自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。至今, 全球关于 IAS 的病例报道仍较少, 且以亚洲人发病较多<sup>[2]</sup>。对于本病的治疗, 日本学者多以停用致病药物或饮食治疗为主, 而国内学者多选择激素治疗<sup>[3]</sup>。目前激素对 IAS 的疗效尚不明确, 且激素会给患者带来不同程度的不良反应, 因而有必要不断寻求新的治疗方法。IAS 病例在临床中很少见, 关于中医中药的治疗目前尚未见相关报道, 现将由南方医科大学珠江医院中医科梁东辉教授以中医方法治疗 IAS 的病例报道如下。

**病例简介** 2014 年 6 月 17 日初诊, 患者卫某, 女, 51 岁。主诉: 发作性心悸、多汗、头晕半年余, 加重 1 周。患者 6 个多月前无明显诱因下反复出现心悸, 呈阵发性, 尤易凌晨发作, 发作时伴汗出肢冷、四肢无力、头晕, 口干、多食, 无发热、寒战, 无胸痛、肩背部放射痛, 无下肢浮肿、夜间阵发性呼吸困难等, 症状发作时多次测得血糖波动在 1.7~3.8 mmol/L 之间, 自服糖果或口服糖水后症状可逐渐缓解。先后就诊于多家广州三甲医院, 皆考虑为胰岛素瘤, 先后多次行上腹部 MRI、全腹 CT 及全身 PET-CT 等检查均未发现胰岛素瘤, 诊断为“高胰岛素血症(胰岛素瘤可能性大)”; 后转普外科治疗, 建议行剖腹探查术以明确瘤体位置, 患者拒绝, 故诊断为不明原因性高胰岛素血症, 遂转往南方医科大学珠江医院进一步诊治。患者入住中医科后, 查体: T: 36.5 °C, BP: 130/80 mmHg, P: 70 次/min, R: 18 次/min; 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿性啰音, 腹部平软, 未触及包块及疼痛。血常规: HGB: 120 g/L; 血生化: ALT: 36 IU/L, AST: 40 IU/L, ALB: 41.4 g/L, TC: 4.44 mmol/L, LDL-C: 3.03, TG: 1.73 g/L, SCr: 88 μmol/L, AFP: 1.8 μg/L, CEA: 4.8 μg/L, CA-199: 27.7

kU/L。空腹血糖 1.7 mmol/L, 空腹胰岛素 2 505.00 mIU/L, 空腹 C-肽 34.36 μg/L; 75 g 糖负荷 2 h 后血糖 5.6 mmol/L, 胰岛素 2 959.36 mIU/L, C-肽 39.27 μg/L; 胰岛相关抗体: IAA-IgG 阳性。患者近 1 周来上述症状频繁发作, 伴全身出冷汗, 睡前及夜间尤甚, 测血糖最低为 2.2 mmol/L, 症见多食易饥, 极度疲乏, 口干多饮、口苦, 恶风, 怕冷, 肢冷, 劳累后腰膝酸软, 多汗, 时有手颤, 寐少, 大便溏。望之体型偏胖, 面色㿠白, 舌暗淡, 苔白, 诊之脉细弱。患者有“支气管哮喘”病史 5 年, 平素天气变化时易咳嗽、气促、喘息, 长期使用顺尔宁、舒利迭等药物治疗, 病情稳定。既往无“系统性红斑狼疮、黑棘皮病、Graves 病、甲状腺炎、类风湿关节炎、丙型肝炎、多发性肌炎、抗中性粒细胞相关性肾小球肾炎、系统性硬化病”等自身免疫性疾病史, 近 3 年来无使用含巯基药物如“硫普罗宁、甲巯咪唑、硫辛酸、卡托普利、谷胱甘肽、青霉胺”等药物史。

**诊治经过** 患者见面色㿠白, 恶风, 怕冷, 腰膝酸软等一派阳虚之证, 而夜间表现为多汗、极度疲乏等症状, 此乃营卫失和, 阴不内守, 阳不外固, 津液走泄所致, 夜间心悸时作, 此乃心液不足, 心阴阳亏虚使心神不养所致; 多食易饥, 伴口干多饮、口苦, 此乃胃中有热, 津伤内热之象。综合以上分析, 本案辨证为阴阳俱虚, 津伤内热, 治以通阳固阴, 调和营卫, 清热生津, 方以桂枝加龙骨牡蛎汤合白虎汤以治之。处方: 桂枝 10 g 白芍 10 g 大枣 10 g 煅龙骨 20 g(先煎) 煅牡蛎 20 g(先煎) 制附子 10 g(先煎) 党参 25 g 生石膏 30 g 知母 15 g 葛根 30 g 炙甘草 10 g, 7 剂, 水煎服, 每日 1 剂。嘱其每剂药煎煮 2 次, 早、晚各服 1 次。

二诊(2014 年 6 月 24 日): 诉服药后, 病情好转, 症状明显改善, 近 1 周来低血糖症状未再发作, 夜间血糖波动于 4.8~5.6 mmol/L, 白天血糖波动于 3.9~8.7 mmol/L, 精神体力好转, 多食易饥症状好转, 口不干苦, 仍有肢冷之症, 大便正常, 舌脉同前。知药已对证, 以前方加减续服。处方: 桂枝 10 g 白芍 10 g 大枣 15 g 干姜 6 g 煅龙骨 20 g(先煎) 煅牡蛎 20 g(先煎) 制附子 10 g(先煎) 党参 15 g 生石膏 30 g 黄芪 30 g 知母 15 g 葛根 30 g 炙甘草 6 g, 7 剂, 水煎服, 每日 1 剂。每剂药煎煮 2 次, 早、晚各服 1 次。

作者单位: 南方医科大学珠江医院中医科(广州 510280)

通讯作者: 梁东辉, Tel: 020-61643457, E-mail: 927963885@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191206.261

三诊(2014 年 7 月 01 日):病情好转,近 1 周凌晨低血糖现象发作 2 次,多食易饥症状已好转,口不干苦,肢冷现象改善,仍觉疲乏,舌脉同前。考虑患者胃热已清,津液已复,以营卫失调,脾气亏损为主,故以桂枝加龙骨牡蛎汤合益气健脾之药以治之。处方:桂枝 10 g 白芍 10 g 大枣 15 g 干姜 6 g 煅龙骨 20 g(先煎) 煅牡蛎 20 g(先煎) 制附子 10 g(先煎) 党参 15 g 五爪龙 30 g 淮山药 30 g 黄芪 30 g 炙甘草 6 g,7 剂,水煎服,每日 1 剂。每剂药煎煮 2 次,早、晚各服 1 次。

四诊(2014 年 7 月 8 日):病情稳定,近 1 周末出现低血糖发作,晨起空腹血糖波动于 3.4~4.7 mmol/L,餐后血糖波动于 3.8~6.5 mmol/L,精神体力好转,偶有头晕,汗出减少,口不干苦,大便正常,舌暗淡苔白,脉沉细,较前有力。续以前方加减以治之。处方:桂枝 10 g 白芍 10 g 大枣 15 g 干姜 10 g 煅龙骨 20 g(煎) 煅牡蛎 20 g(先煎) 制附子 10 g(先煎) 党参 15 g 白术 10 g 淮山药 30 g 黄芪 30 g 炙甘草 6 g,7 剂,水煎服,每日 1 剂。嘱其每剂药煎煮 2 次,早、晚各服 1 次。

患者定期在门诊治疗,随访至今(2018 年 8 月 10 日),病情稳定,无低血糖症状发作,自测血糖均在正常范围,诸症好转,监测空腹胰岛素水平波动在 80~160 mIU/L,空腹 C 肽水平波动在 8~12  $\mu$ g/L,餐后 2 h 胰岛素水平波动在 90~300 mIU/L,餐后 2 小时 C 肽水平波动在 11~19  $\mu$ g/L,2018 年 8 月 7 日复查 IAA-IgG 阴性。

**讨论** 本案患者主要以低血糖为主要临床表现,且无应用外源性胰岛素病史,经多处医院检查未发现胰岛素瘤等其他引起高胰岛素血症的病因,结合 IAS 临床以反复低血糖发作,伴 IAA 阳性的特征,诊断为 IAS。IAS 的特征:(1)患者的临床症状和体征符合 Whipple 三联症,在临床中能够被确诊低血糖症;(2)对患者详细询问病史,他们都很明确没有服用任何外源性胰岛素和降糖药物;(3)对患者进行相应的辅助检查,发现其胰岛素水平有着较为显著的升高,有些患者可达到 1 000 mIU/L,但是往往发现与患者的 C 肽水平和胰岛素水平的升高常不相称;(4)IAA 检查结果往往显示阳性;(5)部分患者都伴有其他自身免疫病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等<sup>[4]</sup>。患者见面色苍白、恶风、怕冷、腰膝酸软等阳虚之证,而夜间表现出多汗、极度疲乏等症,此乃营卫失和,阴不内守、阳不外固、津液走泄所致。夜间心悸时作,此乃心液不足,心阴阳亏虚使心神不养所致;多食易饥,伴口干多饮、口苦,此乃胃中有热,津伤内热之象。治以通阳固阴、调和营卫、清热生津,方以桂枝加龙骨牡蛎汤合白虎汤以治之。白虎汤出自《伤寒论》,主治阳明经气分热证,具有

清热生津之功效。本案患者具有多汗、怕风、恶寒、口干口苦、多食易饥,以及阵发性低血糖发作等症状,辨证为阴阳俱虚,津伤内热,故取以上两方合方加减以治之。方中以桂枝、芍药通阳固阴,调和营卫,加煅龙骨、煅牡蛎以安肾宁心,收敛散漫之阳气,潜阳敛阴,并起固表敛汗且宁心神治心悸之功。制附子振复元阳,防止虚阳外浮,因患者伴有口干口苦,多食易饥等津伤内热之证,故加用葛根生津清热。知母、石膏清胃热而除烦渴,并以炙甘草、大枣益气生津,养胃和中,全方有通阳固阴,调和营卫,清热生津之功效,药以对症,故病情迅速好转。患者三诊中胃热之症已除,脾气虚之症更为显露,故去白虎汤而重用黄芪、党参、五爪龙等健脾益气之药以治之。

本案为罕见病例,患者多处就诊未能明确诊断,且治疗效果不佳,入住本科后明确诊断并运用中医治疗为主,谨守病机,以经方辨证论治,患者在 2 周时间内未再出现 Whipple 三联症发作,血糖波动在合适范围,胰岛素及 C-肽水平明显下降,且随访至今无低血糖症状发作,自测血糖均在正常范围。此外,虽然研究发现 IAS 与多种自身免疫性疾病相关<sup>[5]</sup>,而本病例患者无自身免疫性疾病病史,但有“支气管哮喘”病史多年,通过查阅国内外文献未发现关于 IAS 伴有“支气管哮喘”疾病的报道,由于支气管哮喘与自身免疫功能密切相关,因而关于 IAS 与支气管哮喘疾病的关系有待于进一步的临床观察与研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycemia[J]. Lancet, 1983, 2(8357): 1037-1038.
- [2] Ismail AA. 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.
- [3] 陈敏, 奚京涛, 王先令, 等. 胰岛素自身免疫综合征临床特征及随访资料分析并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 813-816.
- [4] Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(17): 335.
- [5] Eisenbarth GS. Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects, contemporary endocrinology[M]. New York: Humana Press, 2011: 343-367.

(收稿: 2018-05-27 在线: 2019-12-31)

责任编辑: 汤 静