

硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征国内外文献分析

梁乐¹, 鱼丽萍², 张迪³, 姚杨⁴, 朱琳^{1*}

1. 咸阳市第一人民医院 药学部, 陕西 咸阳 712000
2. 咸阳市第一人民医院 神经内科, 陕西 咸阳 712000
3. 西安交通大学第一附属医院 药学部, 陕西 西安 710061
4. 西安医学院第一附属医院, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征 (IAS) 的临床特点, 为临床安全用药提供依据。 **方法** 检索国内外数据库收集硫辛酸致 IAS 的病例报告类文献, 提取相关数据 (性别、国籍、年龄、原发疾病、联用药物、IAS 发生时间及相关实验室检查、主要症状、临床干预措施及转归) 进行描述性统计分析, 同时对相关厂家药品说明书进行查阅分析。 **结果** 纳入分析的 21 例患者, 男性 4 例, 女性 17 例; 年龄 32~77 岁, 平均 57.71 岁; 11 例患者合并其他药品, 其中 5 例患者合并使用胰岛素或胰岛素促泌剂格列齐特, 患者使用二甲双胍或阿卡波糖为 5 例; 4 例患者在用药过程中发生 IAS, 12 例患者为停用硫辛酸后发生 IAS; 患者低血糖发作时血糖平均为 2.46 mmol/L; 21 例患者血清胰岛素均高于正常水平且胰岛素自身抗体 (IAA) 均为阳性。对 14 例患者进行基因型检测, 中国、日本和韩国患者基因型均为 HLA-DRB1*0406, 非东亚患者基因型分别为 HLA-DRB1*0403 或 HLA-DRB1*0415。21 例患者均停用硫辛酸, 其中 6 例患者停药后未干预患者好转, 9 例患者同时给予糖皮质激素治疗, 1 例患者给予二氮嗪, 1 例患者给予糖皮质激素后仍未改善最终给予血浆置换治疗, 21 例患者均好转。 **结论** 糖尿病患者使用硫辛酸时发生低血糖症状应警惕硫辛酸所致 IAS, 临床用药过程中应加强用药监护, 同时相关企业应完善药品说明书, 确保患者安全用药。

关键词: 硫辛酸; 低血糖; 胰岛素自身免疫综合征; 病例分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)04-0882-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.038

Insulin autoimmune syndrome induced by lipoic acid: Analysis of literature in China and abroad

LIANG Le¹, YU Li-Ping², ZHANG Di³, YAO Yang⁴, ZHU Lin¹

1. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China
2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China
3. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
4. The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by lipoic acid. **Methods** Cases of insulin autoimmune syndrome caused by lipoic acid were collected and analyzed statistically in China and abroad, extracted literatures were analyzed statistically in respects of patient's gender, nationality, age, primary disease, combined drugs, insulin autoimmune syndrome occurrence time, insulin autoimmune syndrome related laboratory examination, main symptoms, clinical intervention measures and outcome. At the same time, the drug instructions of four domestic manufacturers were consulted and analyzed. **Results** The 21 patients included in the analysis were 4 males and 17 females. The age ranged from 32 to 77 years, with an average of 57.71 years. 11 patients were combined with other drugs, of which 5 patients were combined with insulin or insulin secretagogue such as gliclazide, 5 patients were treated with metformin or acarbose. IAS occurred in 4 patients and 12 patients after stopping lipoic acid, the average blood glucose was 2.46 mmol/L at the onset of hypoglycemia. The serum insulin level of 21 patients

收稿日期: 2020-02-10

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目 (2021SF-226); 陕西省重点研发计划一般项目 (2020SF-062)

作者简介: 梁乐, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 1623066884@qq.com

*通信作者: 朱琳, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 179559277@qq.com

was higher than normal, insulin autoantibody (IAA) was positive. Genotypes were detected in 14 patients, the genotypes of Chinese, Japanese and Korean patients were HLA-DRB1*0406, and those of non East Asian patients were HLA-DRB1*0403 or HLA-DRB1*0415. Lipoic acid was stopped in 21 patients, of which 6 patients did not interfere with the improvement after drug withdrawal, 9 patients were treated with glucocorticoid, 1 patient was treated with diazoxide, 1 patient was treated with glucocorticoid and did not improve, finally plasma exchange treatment was given, all patients were improved. **Conclusion** When lipoic acid is used to produce hypoglycemic symptoms, we should be alert to insulin autoimmune syndrome, strengthen medication monitoring in the process of clinical medication, and relevant enterprises should improve the drug instructions and ensure patients safety.

Key words: lipoic acid; hypoglycaemia; insulin autoimmune syndrome; literature analysis

胰岛素自身免疫综合征 (insulin autoimmune syndrome, IAS) 是导致低血糖的罕见病因, 其特征是未接触外源性胰岛素或胰岛素促泌剂的患者体内出现高滴度胰岛素自身抗体而引发高胰岛素血症性低血糖^[1]。自身免疫系统疾病、病毒感染以及含巯基药物的是引起 IAS 的三大原因, 含巯基的药物中报道最多的为甲巯咪唑, 2000 年以来随着硫辛酸在国外作为抗氧化剂及膳食补充剂的使用越来越多, 硫辛酸所致 IAS 也逐年增加。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[2]推荐硫辛酸用于治疗糖尿病神经病变, 糖尿病患者药物治疗过程中常见的不良反应为低血糖, 而同时使用硫辛酸所致的低血糖较易被忽视。本文通过收集国内外硫辛酸致 IAS 的病例进行汇总分析, 以期临床安全使用 ALA 提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“硫辛酸”“胰岛素自身免疫综合征”为中文检索词, 以“insulin autoimmune syndrome”或“IAS”和“alpha lipoic acid”“thioctic acid”或“thioctacid”为英文检索词, 检索检索 PubMed、Web of Science、Embase、维普、中国知网和万方数据库 (截至 2022 年 1 月), 收集硫辛酸相关 IAS 的病例报告类文献。

文献纳入标准: (1) 根据不良反应关联性评价判定 IAS 与硫辛酸相关; (2) 临床资料相对完整; (3) 文献语种限定为英文或中文。排除标准: (1) 重复报道及未公开发表的病例; (2) 文献类型非病例报告; (3) 临床资料不完整。

1.2 分析方法

由 2 名中级职称以上的临床药师独立进行文献筛选和资料提取, 交叉核对后选定纳入分析的文献, 详细阅读选中文献并按照纳排标准提取文献相关数据。提取患者如下信息: 性别、国籍、年龄、原发疾病、联用药物、IAS 发生时间、IAS 相关实验室检查、主要症状、临床干预措施及转归。对收

集到的上述资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献收集及患者基本信息

共收集到硫辛酸致 IAS 相关的病例报告类文献 124 篇, 其中中文文献 16 篇, 英文文献 108 篇。经筛选最终纳入文献 18 篇^[3-20], 共 21 例 ALA 所致 IAS 的患者纳入分析, 其中中国 10 例^[3-7, 15, 20], 意大利 4 例^[9, 12-13, 17], 日本 3 例^[16, 18-19], 斯里兰卡^[11]、韩国^[10]、阿根廷^[14]、印度^[8]各 1 例; 21 例患者中男性 4 例, 女性 17 例; 年龄 32~77 岁, 平均年龄 57.71 岁。21 例患者中原发疾病为 2 型糖尿病患者 10 例^[3-4, 6-7, 10, 13, 20], 骨性关节炎患者 1 例^[17], 肥胖患者 2 例^[12, 18], 痛风 1 例^[5], 三叉神经痛^[15]及骨关节痛^[14]各 1 例, 子宫内膜异位症^[11]及月经稀少^[19]各 1 例, 3 例患者无原发疾病仅将硫辛酸作为膳食补充剂, 见表 1。

2.2 患者用药情况

患者使用硫辛酸的日剂量为 200~900 mg, 其中 15 例患者硫辛酸使用日剂量为 200~600 mg, 2 例患者硫辛酸日剂量分别为 800、900 mg。11 例患者提及合并药品, 其中 5 例患者合并使用胰岛素或胰岛素促泌剂格列齐特^[3, 6-7, 10, 20], 5 例基础疾病为 2 型糖尿病患者使用二甲双胍或阿卡波糖^[3-4, 6, 13], 1 例患者合并使用非布司他和贝前列素^[5], 1 例患者合并使用格列齐特^[10]。

2.3 硫辛酸致 IAS 的潜伏期

15 例病例报告中记录患者硫辛酸致 IAS 的潜伏期, 2 例患者在用药后第 7 天发生 IAS^[17-18], 8 例患者在用药后第 10~20 天发生; 3 例患者 IAS 发生在用药后第 25~30 天, 2 例患者在用药后第 45 天发生 IAS。

2.4 硫辛酸致 IAS 发生情况

2.4.1 硫辛酸致低血糖发作时间及低血糖水平 4 例患者低血糖的发作时间在餐后 3~4 h, 6 例患者低血糖的发作时间为夜间, 2 例患者低血糖发生于

表 1 21 例硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征的临床资料
Table 1 Clinical data of 21 cases of lipoic acid-induced insulin autoimmune syndrome

文献	性别	日剂量/ mg	用药 疗程/d	发生时间	相关实验室指标			主要症状	干预措施
					最低血糖/ (mmol·L ⁻¹)	胰岛素/ (mIU·L ⁻¹)	C 肽/ (μg·L ⁻¹)		
邢倩等 ^[3]	女	300	14	用药后第 17 天	3.00	8 515.20	8.93	饥饿感、大汗、心慌	停药, 予阿卡波糖+泼尼松
	女	600	9	用药后第 16 天	2.95	264.25	11.39	心悸、大汗、乏力	停药
卢亚男等 ^[4]	女	600	10	用药后第 11 天	2.80	111.00	6.53	心悸、饥饿感	停药, 降糖方案调整为二甲双胍、阿卡波糖、西格列汀
	女	900	2	用药后第 17 天	2.66	4 300.00	13.37	心悸、大汗	停药, 予阿卡波糖+泼尼松
章开等 ^[5]	男	600	30	用药后第 30 天	2.68	1 000.00	12.62	心悸、大汗	停药, 予甲泼尼龙
胡靓等 ^[6]	女	300	14	用药后第 17 天	3.90	5 885.80	8.96	心悸、大汗	停药, 予阿卡波糖+泼尼松
	女	300	9	用药后第 25 天	2.29	2 554.30	10.62	心悸、大汗	停药
吴丽莉等 ^[7]	男	600	14	用药后第 16 天	2.70	1 000.00	16.50	心悸、大汗	停药, 停用胰岛素, 降糖方案调整为二甲双胍
	男	—	—	—	3.52	997.13	23.12	头晕、出汗、饥饿感	停药, 予泼尼松龙
Bresciani 等 ^[9]	女	600	—	—	1.30	57.00	11.90	出汗、疲劳、昏厥	停药, 予泼尼松
Bae 等 ^[10]	女	600	—	—	2.44	22.92	15.60	饥饿、手抖、冷汗、头晕	停药, 予泼尼松龙
Cappellani 等 ^[11]	女	—	14	用药后第 14 天	2.10	1 000.00	31.80	乏力、视物模糊、健忘、失忆	停药, 饮食改善
Veltroni 等 ^[12]	女	600	14	用药后第 29 天	1.17	1 000.00	18.40	视物模糊、乏力、出汗	停药, 饮食改善, 予泼尼松
Cambria 等 ^[13]	女	—	—	—	2.94	53.70	19.10	—	予二氮嗪
Lzzo 等 ^[14]	女	800	30	用药后第 45 天	2.39	160.30	5.44	—	停药
Sheng 等 ^[15]	女	600	30	用药后第 15 天	1.60	62 400.70	29.40	手抖、心悸、出汗、乏困	停药, 予泼尼松, 4 天后换为甲泼尼龙同时予以血浆置换
Ishida 等 ^[16]	女	200	—	—	2.40	2 180.00	8.60	乏困	停药
Gullo 等 ^[17]	女	600	7	用药后第 7 天	2.17	1 152.00	11.30	出汗、手抖、心悸	停药, 予泼尼松
	男	225	7	用药后第 7 天	1.50	191.60	13.20	心悸、饥饿感、出汗、震颤	停药
Takeuchi 等 ^[18]	男	225	7	用药后第 7 天	1.50	191.60	13.20	心悸、饥饿感、出汗、震颤	停药
Furukawa 等 ^[19]	女	200	—	用药后第 45 天	2.10	330.00	—	—	停药
马鸿伟等 ^[20]	女	—	—	—	3.00	55.18	2.76	—	停药, 停用胰岛素, 降糖方案调整为二甲双胍、阿卡波糖

—原文献未提及

—Not mentioned in literature

每日晨起空腹, 1 例患者低血糖发生于午餐前或晚餐前, 有 2 例患者低血糖发作无规律。

2.4.2 实验室检查指标 患者低血糖发作时血糖最低水平为 1.3~3.9 mmol/L, 平均为 2.46 mmol/L。21 例患者血清胰岛素均显示升高, 21 例患者中仅 1 例患者 C 肽水平正常, 其余均提示升高; 21 例患者

胰岛素自身抗体均为阳性。14 例患者检测基因型, 中国、日本、韩国患者基因型均为 HLA-DRB1*0406^[3, 7, 10, 15-16, 18-19], 非东亚患者基因型为 HLA-DRB1*0403 或 HLA-DRB1*0415。

2.5 治疗及转归

发生 IAS 时, 21 例患者均停用硫辛酸, 其中 6

例患者停用硫辛酸后未给予其他干预自行好转；1 例患者停药后经饮食调整后好转；9 例患者同时给予糖皮质激素治疗后好转；1 例患者停药后给予糖皮质激素治疗患者低血糖症状仍未改善，同时予以血浆置换后患者逐渐好转；1 例患者给予二氮嗪后患者好转；3 例既往使用胰岛素的患者同时停用胰岛素，并将降糖方案调整为二甲双胍、二甲双胍联合阿卡波糖或二甲双胍联合西格列汀。

2.6 药品说明书

查阅国内 4 家企业硫辛酸药品说明书，结果表明，仅德国史达德大药厂和花园药业股份有限公司的硫辛酸注射液说明书在注意事项提到该药可增强胰岛素和口服降糖药的降血糖作用，不良反应中未提示胰岛素自身免疫综合征风险。

3 讨论

3.1 硫辛酸致 IAS 的机制

IAS 是导致高胰岛素血症性低血糖的原因之一，典型的 IAS 是指未接触外源性胰岛素或胰岛素促泌剂的患者体内出现高滴度胰岛素自身抗体，继而引发高胰岛素血症性低血糖。本研究 21 例患者中有 5 例患者既往有 2 型糖尿病病史，使用过胰岛素或胰岛素促泌剂时均未发生低血糖，给予硫辛酸后患者出现低血糖症状。IAS 所致低血糖若发生在非糖尿病患者则较容易被发现，然而当糖尿病患者发生低血糖时，应先怀疑是否是口服降糖药或胰岛素引起的，尤其是糖尿病患者治疗糖尿病周围神经病变给予硫辛酸后发生低血糖时，则需考虑硫辛酸引起低血糖的可能性，否则可能延误诊断或继续服用药物。根据不良反应关联性评价认为本研究中的 21 例患者均为硫辛酸所致 IAS。

硫辛酸致 IAS 的具体机制尚不清楚，现有研究表明硫辛酸为双硫五元环维生素^[21]，在体内可转化为二氢硫辛酸后含有 2 个巯基，产生的巯基破坏内源性胰岛素的二硫键使其具有免疫源性从而诱导胰岛素自身抗体产生。当进餐或口服葡萄糖后，血中葡萄糖浓度升高可持续刺激胰岛素分泌，由于 IAA 结合胰岛素形成抗原-抗体复合物，使内源性胰岛素无法发挥作用，同时 IAA 具有低亲和力的特点，导致已结合的胰岛素释放使游离胰岛素水平升高并发挥生物效应，呈现高胰岛素血症性低血糖。

3.2 硫辛酸使用日剂量与 IAS 发生的相关性

国内硫辛酸注射液说明书批准硫辛酸日剂量 300~600 mg 可用于严重糖尿病周围神经病变引起

感觉异常的患者，研究中 1 例中国患者使用硫辛酸的日剂量为 900 mg，超过国内说明书规定剂量。但本研究发现硫辛酸使用日剂量为 200~900mg 时均有可能发生 IAS，Foster 等^[22]研究发现硫辛酸日剂量为 1 200 mg 时可引起低血糖反应；Derosa 等^[23]对血糖正常及血糖异常患者使用不同日剂量（400、600、800、1 200 mg）硫辛酸为期 4 年的回顾性研究发现，血糖正常及血糖异常的患者使用硫辛酸日剂量为 800、1 200 mg 时均有低血糖事件发生，而使用日剂量为 400 或 600 mg 的患者无低血糖事件的发生。但硫辛酸使用的日剂量与 IAS 发生率的相关性还需要进一步大样本的研究。

3.3 IAS 患者低血糖发生的时间、实验室指标特点

本研究未发现硫辛酸致 IAS 时低血糖发生时间的规律性，低血糖可发生空腹、餐后或两者兼有。21 例患者胰岛素自身抗体均为阳性，建议患者使用硫辛酸时出现低血糖症状推荐 IAA 作为检测指标之一。IAS 的发生同时具有遗传易感性，对可能的遗传致病标志物的调查显示人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）-DR4（HLA-DR4）为最主要的血清型。有研究认为亚洲人群的主要易感基因为 DRB1*0406，而非亚洲人群的遗传易感性可能与 HLA-DRB1*0403 有关。本研究中国、日本患者的基因型均为 HLA-DRB1*0406，而斯里兰卡、意大利及阿根廷患者的检测的基因型为 HLA-DRB1*0403。另有研究^[10]表明 HLA-DRB1*0403 与 HLA-DRB1*0406 密切相关，其认为 HLA-DRB1*0403 是 HLA-DRB1*0406 的前身，2 个等位基因的核苷酸序列非常相似，仅在单个核苷酸密码的 37 位不同，HLA-DRB1*04:06 中产生丝氨酸，在 HLA-DRB1*04:03 中产生酪氨酸，暴露于硫辛酸等等还原性物质时胰岛素 A 链特定片段与其多肽结合位点具有高亲和性，从而刺激 T 细胞系增殖致 IAA 生成增多。

3.4 IAS 的治疗

21 例患者 IAS 的治疗均为停用硫辛酸，其中 11 例患者低血糖发生在停药后，最短时间为停药后 3 d 发生，最长时间为停药后 15 d。尽管部分患者停药后低血糖症状可缓解，恰当的治疗方法为少量多餐、低碳水化合物饮食可减少餐后高血糖导致的餐后胰岛素水平升高，必要时给予糖皮质激素。本研究中 1 例患者给予二氮嗪改善低血糖症状，二氮嗪为噻嗪类利尿剂的衍生物^[24]，使 β 细胞中的钾离子

通道开放,抑制胰岛素分泌,也可促进糖异生或减少外周葡萄糖的利用,进而升高血糖。此外免疫抑制剂、单抗隆抗体和血浆置换可用于低血糖严重的病例。同时采用持续葡萄糖监测对于 IAS 不同治疗方法的评估具有重要意义。

3.5 完善药品说明书

药品说明书是药品生产企业经国家药品监督管理部门批准,用以指导安全、合理使用药品的技术性资料。对比国内 4 个厂家药品说明书,其中 2 个厂家说明书提到硫辛酸能增强胰岛素和口服降糖药的降血糖作用,本研究资料表明硫辛酸在单独使用时仍存在低血糖发生的风险,而 4 个说明书均未见单独使用硫辛酸时会导致胰岛素自身免疫综合征的风险提示,内容存在缺陷。

3.6 本研究的局限性

本研究为回顾性研究,所纳入的均为公开发表的中英文病例报道,而病例报道中相关实验室检查指标、硫辛酸使用日剂量、低血糖发生时主要症状等临床资料统计时可能有缺失。

胰岛素自身免疫综合征是一种非糖尿病性低血糖,遗传因素是 IAS 发生的关键决定因素,并与外部触发因素相结合。在国外硫辛酸被广泛用作饮食和抗衰老的补充剂,或作为糖尿病周围神经病变的辅助治疗,在我国硫辛酸适应症仅为糖尿病周围神经病变,IAS 的发生并不像以前认为的那么罕见,为提高硫辛酸临床用药安全,建议在使用硫辛酸后发生低血糖时应尽早行胰岛素自身抗体检测,给予停药及相应的治疗措施防止不良反应加重,加强用药监护。同时建议药品监督部门对硫辛酸临床应用的安全性进行研究并完善药品说明书,指导医生合理用药,确保患者的生命安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cappellani D, Macchia E, Falorni A, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): A comprehensive review fifty years after its first description [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 963-978.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [3] 邢倩, 杨郁, 刘媛媛, 等. α -硫辛酸诱导胰岛素自身免疫综合征二例及其一级亲属 HLA-DRB1 等位基因检测 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(8): 641-644.
- [4] 卢亚男, 李伟, 李玉秀, 等. 硫辛酸介导的 2 型糖尿病患者胰岛素自身免疫综合征二例 [J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(5): 702-705.
- [5] 章开, 汤智慧, 田英超. 硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征 1 例 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(5): 151-152.
- [6] 胡靓. 硫辛酸致胰岛素自身免疫综合征 2 例及文献复习 [D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [7] 吴丽莉, 孔晓牧, 李世蕊, 等. 糖尿病患者使用 α -硫辛酸诱发胰岛素自身免疫综合征一例 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(8): 523-525.
- [8] Maheshwari T M, Sharma A, Maheshwari B B. Insulin autoimmune syndrome: A rare cause of hypoglycemia [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(9): 5046-5048.
- [9] Bresciani E, Bussi A, Bazzigaluppi E, et al. Insulin autoimmune syndrome induced by α -lipoic acid in a Caucasian woman: Case report [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): e146.
- [10] Bae S M, Bae M N, Kim E Y, et al. Recurrent insulin autoimmune syndrome caused by α -lipoic acid in type 2 diabetes [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2013, 28(4): 326-330.
- [11] Cappellani D, Sardella C, Campopiano M C. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018: 18-0122.
- [12] Veltroni A, Zambon G, Cingarlini S, et al. Autoimmune hypoglycaemia caused by alpha-lipoic acid: A rare condition in Caucasian patients [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018: 18-0011.
- [13] Cambria V, Beccuti G, Gatti F, et al. HLA DRB1*0415: A new possible genetic susceptibility factor for Hirata's disease [J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 729-732.
- [14] Lzzo V, Greco C, Corradini D, et al. Insulin autoimmune syndrome in an Argentine woman taking α -lipoic acid: A case report and review of the literature [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2018, 6: 2050313X18819601.
- [15] Sheng X, Ye X H, Shi X Q, et al. A combination of plasma exchange and steroids in the treatment of α -lipoic acid-induced insulin autoimmune syndrome [J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72(1): 81-82.
- [16] Ishida Y, Ohara T, Okuno Y, et al. α -lipoic acid and insulin autoimmune syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2240-2241.
- [17] Gullo D, Magliozzo M, Strano A, et al. Insulin autoimmune syndrome misdiagnosed as an insulinoma in a woman presenting with a pancreatic cystic lesion and taking alpha lipoic acid: A lesson to be learned [J]. *Hormones*, 2021, 20(3): 593-595.

- [18] Takeuchi Y, Miyamoto T, Kakizawa T, *et al.* Insulin autoimmune syndrome possibly caused by alpha lipoic acid [J]. *Intern Med*, 2007, 46(5): 237-239.
- [19] Furukawa N, Miyamura N, Nishida K, *et al.* Possible relevance of alpha lipoic acid contained in a health supplement in a case of insulin autoimmune syndrome [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75(3): 366-367.
- [20] 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.
- [21] Gullo D, Evans J L, Sortino G, *et al.* Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) in European caucasians taking a-lipoic acid [J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 81(2): 204-209.
- [22] Foster T S. Efficacy and safety of α -lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy [J]. *Diabetes Educ*, 2007, 33(1): 111-117.
- [23] Derosa G, D'Angelo A, Preti P, *et al.* Safety and efficacy of alpha lipoic acid during 4 years of observation: A retrospective, clinical trial in healthy subjects in primary prevention [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5367-5374.
- [24] 谷伟军, 杨国庆, 窦京涛, 等. 二氮嗪治疗恶性胰岛 β 细胞瘤伴肝转移 2 例并文献复习 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(5): 517-520.

【责任编辑 高源】