

DOI: 10.12037/YXQY.2024.12-01

胰岛素自身免疫综合征诊治专家共识（2024版）

《胰岛素自身免疫综合征的专家共识（2024版）》编写委员会

【摘要】 胰岛素自身免疫综合征（IAS）是一种罕见的以自发性低血糖为主要特点的自身免疫性疾病，以东亚人群发病率更高，如诊治不及时，可因反复发作低血糖或高低血糖波动等引发不良临床结局，甚至危及生命，但目前尚缺乏针对IAS的指南或规范指导临床实践。鉴于此，该共识结合国内外最新研究进展及我国临床实践经验，系统总结IAS的流行病学、诱因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预后，以期促进该疾病临床诊治的规范化及标准化。

【关键词】 低血糖症；胰岛素自身免疫综合征；中国专家共识

Diagnosis and treatment of insulin autoimmune syndrome: an expert consensus statement (2024 edition)

Writing Group for Diagnosis and treatment of insulin autoimmune syndrome: an expert consensus statement (2024 edition)

Corresponding authors: Zhang Huabing, E-mail: huabingzhangchn@163.com; Yuan MingXia, E-mail: mx.yuan@ccmu.edu.cn; Pan Qi, E-mail: panqi621@126.com

Fund Programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (2022-PUMCH-B-015); Capital's Funds for Health Improvement and Research (2024-1-4053, 2022-1-1101); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS, 2023-I2M-C&T-B-043)

胰岛素自身免疫综合征（insulin autoimmune syndrome, IAS）是特指在未曾暴露于外源性胰岛素的情况下，由于体内存在高滴度的胰岛素自身抗体（insulin autoantibody, IAA）而导致的高胰岛素血症性低血糖或高低血糖波动的临床综合征^[1]。IAS于1970年由日本学者Hirata首次报道^[2]，因此，亦称为Hirata病。1985年我国报道首例IAS患者^[3]。此外，外源性胰岛素抗体综合征（exogenous insulin antibody syndrome, EIAS）是由于使用外源性胰岛素诱发机体产生针对胰岛素的自身抗体，从而引发胰岛素抵抗或高血糖、反复发作低血糖、过敏反应等临床事件的综合征。EIAS在病理生理及临床特征方面与IAS有相似之处，广义上也可属于IAS的范畴。IAS目前尚无确切的流行病学数据，常见报道于亚裔人群，而高加索人群及非裔人群少有报道。2017—2018年一项日本的全

国性调查显示，IAS的预估发病率为0.017/100 000^[4]。从首次报道至2009年，日本共报道了至少380例IAS^[5]，是日本自发性低血糖症的第3位病因，而同期在非亚洲的16个国家仅仅报道了58例^[6]。最新的一项文献统计了包括日本、中国、韩国等26个国家自1970年以来报道的795例IAS，排名前3的分别是日本350例、中国330例和韩国13例^[7]。IAS在男性和女性中发病率相似，在40岁以上人群更常见，在儿童中罕见^[8]。

IAS可出现反复发作性低血糖或高低血糖波动等临床表现，如不及时诊治，将可能引发不良临床结局，甚至危及生命。但目前尚缺乏针对IAS诊治的指南或共识。鉴于此，本共识系统总结国内外循证证据及临床实践经验，全面梳理IAS及EIAS的流行病学、诱因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预后，为IAS及EIAS的

基金项目：北京协和医院中央高水平医院临床科研专项（2022-PUMCH-B-015）；首都卫生发展科研专项（2024-1-4053, 2022-1-1101）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（CIFMS, 2023-I2M-C&T-B-043）

通信作者：张化冰, Email: huabingzhangchn@163.com; 袁明霞, Email: mx.yuan@ccmu.edu.cn; 潘琦, Email: panqi621@126.com

临床诊疗提供参考。

本次共识制定工作组由国内知名的临床专家、研究人员和相关专业人士组成。2023年5月召开的“胰岛素自身免疫综合征共识研讨会”，形成了共识的总体框架并进行具体任务分工。共识围绕 IAS 的临床诊疗展开，涵盖疾病的流行病学、诱因及危险因素、病理生理机制、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗和预后，以及对 EIAS 的诊疗意见，旨在通过目前的临床实践及研究证据，为 IAS

提供标准化的诊疗方案。

为确保对共识的制定提供科学依据，工作组进行了全面大量的文献检索，检索范围包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI 等国内外主要数据库，纳入的文献包括随机对照试验、系统评价、荟萃分析以及高质量的观察性研究、病例报告等。工作组依据牛津循证医学中心证据分级方法将纳入的研究证据分为 6 个证据等级和 3 级推荐强度（表 1）^[9]。

表 1 本共识的证据等级及推荐强度定义

类别	定义
证据等级	
1a	总结多项随机对照试验的 meta 分析
1b	至少有 1 项随机对照试验
2a	至少有 1 项设计良好的对照研究，但未随机分组
2b	至少有 1 项设计良好的其他类型的准试验研究
3	设计良好的非试验性描述性研究，如比较研究、相关性研究、病例报告研究等
4	专家委员会的报告或观点，以及权威专家的临床经验
推荐强度	
A	有 1 项或多项高质量的随机对照试验回答该临床问题
B	针对该问题，有设计良好的临床研究但未随机分组
C	专家委员会的报告或观点，以及权威专家的临床经验，提示本领域需进行高质量的临床研究

注：推荐强度 A 为强推荐，对应的证据等级为 1a、1b；推荐强度 B 为中等强度推荐，对应的证据等级为 2a、2b、3；推荐强度 C 为弱推荐，对应的证据等级为 4。

1. 胰岛素自身免疫综合症的发病机制

推荐意见 1 IAS 存在遗传易感性，其发生主要与人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）相关，其中与 HLA-DRB1 * 0406 相关性最强，多见于亚洲人群，在白种人较为少见（4C）

推荐意见 2 IAS 通常见于有自身免疫性疾病或血液系统疾病史的患者，少数可见于自身免疫性多发性内分泌腺病综合征（4C）

推荐意见 3 药物是 IAS 的主要诱因，最常见于含巯基药物，甲硫咪唑报道最多（3B）；此外，病毒感染也是 IAS 的另一大诱因（4C）

推荐意见 4 IAS 患者低血糖发作的主要原因在于存在具有低亲和力但高结合容量的 IAA（4C）

1.1 病因

IAS 的发病机制尚不明确，目前认为可能是在遗传易感基因的基础上，存在自身免疫异常以及药物等诱因诱导下产生大量 IAA，其与胰岛素结合，从而影响胰岛素的作用及代谢。

1.1.1 遗传背景：IAS 是一种与 HLA 密切相关

的疾病，已知的与 IAS 相关的易感 HLA 位点包括 HLA-DRB1 * 0406、DRB1 * 0403、DQB1 * 0302、DQA1 * 0301、DRB1 * 0415、DRB1 * 1301^[10-11]，其中 HLA-DRB1 * 0406 最常见。目前发现 HLA-DRB1 * 0406 在亚洲人群中更常见，尤其是在日本人群，而在高加索人中 DRB1 * 0403，DRB1 * 0406 少见。此外，对于中国人而言，主要的易感基因是 DRB1 * 0406 和 DRB1 * 0403^[12]。两个种族 HLA 易感基因型的差异，可能是 IAS 在亚洲人群发病率相对西方人群更高的原因。

1.1.2 易感人群及诱因：IAS 多发生在有自身免疫性疾病背景的患者中，少部分可作为自身免疫性多发性内分泌腺病综合征的表现之一^[13]。目前报道的 IAS 患者大多与自身免疫性疾病共存，最常见于格雷夫斯病^[14-15]，其他可见于桥本甲状腺炎^[15]、系统性红斑狼疮^[16]、类风湿性关节炎、慢性肝炎，相对更罕见的伴发疾病包括强直性脊柱炎^[17]、银屑病^[18]，以及多发性骨髓瘤^[19-20]和单克隆丙种球蛋白病^[21]等血液系统疾病。

IAS 两大诱因包括药物和感染/再感染（表 2）。药物是 IAS 的主要诱因，既往报道约一半的 IAS 患者在发病前有用药史，以含巯基或含巯基代谢产物的药物最多见（约占 90% 以上）^[22]，其中甲硫咪唑报道最多^[23-28]，其次是 α -硫辛酸^[29-32]，其他包括氯吡格雷^[33-34]、硫普罗宁^[35-36]、质子泵抑制剂（如泮托拉唑^[37]、奥美拉唑^[38]）、卡比马唑^[39-43]、营养补充剂（辅酶 Q₁₀^[44]、吡硫醇^[45-46]、谷胱甘肽^[35]、蛋氨酸^[47]）、抗结核药（如异烟肼^[48]）、格列齐特^[49]、降压药（卡托普利^[36,50]、肼屈嗪^[51-52]、地尔硫革^[36]）、洛索洛芬钠^[53]、青霉素^[54-55]、抗生素（如亚胺培南^[56]、青霉素 G^[57]）、 α -干扰素^[58]等。一些中药（如桃仁、山药、地龙等）因富含巯基也能诱发 IAS^[59]。研究表明，巯基可结合并还原连接胰岛素 A 链和 B 链的二硫键上的巯基键，使内源性胰岛素更具免疫原性。感染常见于病毒感染如麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、柯萨奇病毒 B 组和丙型肝炎病毒^[50]，此外，也有少数报道新型冠状病毒也可引起 IAS^[60]。病毒感染可能作为超抗原触发 IAA 产生，进而引起 IAS^[61]。近期研究提示，与新型冠状病毒感染相关的自身免疫性疾病增加可能导致 IAS 发病率上升，这是由于病毒感染可能促进了抗体对内源性胰岛素的异常识别和结合^[51]。然而，在未服用诱发 IAS 相关药物和并发感染病史的患者中，有学者将其认定为特发性或原发性 IAS^[62]，即原因不明的 IAS。

1.2 发病机制

IAS 引起血糖波动的机制可能与 IAA 和内源性胰岛素结合形成胰岛素/自身抗体复合物有关。在胰岛素抗体存在的情况下，血浆胰岛素分为游离胰岛素、与抗体结合的胰岛素、总胰岛素（游离胰岛素与结合胰岛素之和），其中只有游离胰岛素具有降糖作用，而结合状态的胰岛素不能与胰岛素受体结合。在空腹状态下，胰岛素浓度相对较低，大多数自身抗体处于未被占用状态。而食物摄入和血糖升高时，刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，但大量胰岛素与抗体结合形成 IAA/胰岛素复合物，导致游离胰岛素浓度不足，从而导致高血糖。在吸收后状态（包括餐后晚期），血糖逐渐恢

表 2 胰岛素自身免疫综合征常见诱因

诱因	证据等级	推荐强度
药物		
抗甲状腺药物		
甲硫咪唑 ^[23-28]	3	B
卡比马唑 ^[39-43]	3	C
丙硫氧嘧啶 ^[14,63]	4	C
补充剂		
α -硫辛酸 ^[29-32]	4	C
谷胱甘肽 ^[35]	4	C
蛋氨酸 ^[47]	4	C
吡硫醇 ^[45-46]	4	C
心血管治疗药物		
氯吡格雷 ^[33-34]	4	C
卡托普利 ^[36,50]	4	C
肼屈嗪 ^[51-52]	4	C
普鲁卡因胺 ^[51]	4	C
地尔硫革 ^[36]	4	C
抗炎药物		
洛索洛芬钠 ^[53]	4	C
类固醇药物 ^[36]	4	C
抗生素		
亚胺培南 ^[56]	4	C
质子泵抑制剂		
泮托拉唑 ^[37]	4	C
奥美拉唑 ^[38]	4	C
抗结核药物		
异烟肼 ^[48]	4	C
降糖药		
格列齐特 ^[49]	4	C
中药		
桃仁 ^[59]	4	C
山药 ^[59]	4	C
地龙 ^[59]	4	C
其他		
盐酸托吡酮 ^[36]	4	C
白蛋白制剂 ^[64]	4	C
青霉素 ^[54-55]	4	C
α -干扰素 ^[58]	4	C
病毒感染		
腮腺炎病毒 ^[50]	4	C
风疹病毒 ^[50]	4	C
柯萨奇病毒 B 组 ^[50]	4	C
丙型肝炎病毒 ^[50]	4	C
水痘-带状疱疹病毒 ^[50]	4	C
麻疹病毒 ^[50]	4	C
COVID-19 ^[60]	4	C

注：COVID-19 为新型冠状病毒。

复正常，胰岛素分泌下降，由于抗体亲和力低，游离胰岛素减少可能使 IAA 上的结合位点变得更加活跃或不稳定，导致 IAA/胰岛素复合物解离，释放出大量游离胰岛素入血导致严重低血糖。因此，IAS 患者的特点为高低血糖交替发作，表现为反复低血糖同时可以伴糖耐量减低或糖尿病^[65-66]。

IAS中胰岛素与自身抗体的结合不受血糖调控，低血糖的严重程度和持续时间以及从高血糖状态到低血糖状态的转变取决于IAA的固有解离速率常数（ $K-1$ ）、滴度和对胰岛素的固有亲和力/亲和力（ K_a ）^[65]。IAS中的IAA对胰岛素的亲和常数较低，结合能力较强，表现出低亲和力和高结合容量，因此很容易与胰岛素结合。目前发现的IAA包括IgG、IgM和IgA型，以IgG型最常见^[23,67-69]。在日本，大多数IAS患者具有多克隆IgG自身抗体^[70]，而在超过一半的非亚洲患者中IAA是单克隆的^[6]。虽然IgG型IAA最常见，但也有由IgA和IgM型IAA引起IAS的病例报道^[67,71]。

2 胰岛素自身免疫综合征的临床表现

推荐意见 5 IAS的主要临床特征是反复发作的自发性低血糖，伴或不伴高低血糖交替（3B）

推荐意见 6 IAS的低血糖症状主要表现为交感神经兴奋症状和中枢神经系统抑制症状（3B）

IAS的主要临床特征是在未使用降糖药和外源性胰岛素情况下，出现反复发作的无规律的自发性低血糖^[24]，伴或不伴高低血糖交替。在疾病的严重程度、持续时间和缓解率等方面临床异质性较大^[65,72]。

2.1 低血糖型

2.1.1 交感神经兴奋症状：包括心悸、手抖、出汗、饥饿感等，低血糖已被证明可增加心脏病患者的全因死亡率^[73]。

2.1.2 中枢神经系统抑制症状：包括乏力、头晕、意识模糊、视物模糊、复视、构音障碍等，部分患者可有焦虑、胡言乱语等精神神经症状，还可能出现癫痫发作甚至昏迷^[26,48,52,74-75]，且持续性严重低血糖可导致脑死亡^[76]。

2.1.3 发作特点：①发作时间：IAS患者低血糖可在任何时间发生，发生的时间常常与进餐时间有关，大多在餐后3~5 h^[6]，也有患者出现空腹低血糖，甚至不可预测的低血糖发作。②发作频率：IAS低血糖发作频率不定，可为偶尔发作，也可频繁发作，甚至一天数次。同时，也存在罕见的非低血糖型胰岛素自身免疫综合征^[77]。

2.2 高低血糖交替出现

IAS患者典型的表现是餐后高血糖和随后发生的低血糖，若行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT），OGTT-2h血糖往往超过11.1 mmol/L，应注意此时不能诊断糖尿病。糖化血红蛋白浓度可能会随着低血糖发作的频率及严重程度、血糖水平的波动而变化，因此有些患者的糖化血红蛋白可能正常甚至升高^[50,78]。

2.3 低血糖与合并症的发生顺序

对于合并系统性自身免疫疾病的IAS患者，低血糖可以发生在其他自身免疫疾病相关症状之前、同时或之后，且可合并存在自身免疫性疾病相关的内分泌腺体或其他器官和系统受损的临床表现^[13]。

3 胰岛素自身免疫综合征的诊断

推荐意见 7 低血糖症诊断标准为：存在交感神经兴奋和（或）中枢神经系统抑制的症状或体征，静脉血浆葡萄糖 ≤ 2.8 mmol/L，进食或静脉推注葡萄糖后症状或体征好转。对于无自发低血糖发作的患者，应考虑进行72 h饥饿试验诱发低血糖。对于确诊低血糖症的患者，建议测血糖时同步测定胰岛素、C肽、胰岛素原以及血或尿酮体、血清皮质醇、生长激素等，以协助初步判断低血糖症的病因（3B）

推荐意见 8 IAS是一种内源性高胰岛素血症性低血糖症，生化检测应符合以下标准：在血浆静脉葡萄糖 ≤ 2.8 mmol/L时，胰岛素 ≥ 3 μ U/ml（18 pmol/L），C肽 ≥ 0.6 ng/ml（0.2 nmol/L），胰岛素原 ≥ 5 pmol/L，尿酮体阴性或血 β 羟丁酸 ≤ 2.7 mmol/L。若胰岛素 ≥ 3 μ U/ml（18 pmol/L），但C肽 < 0.6 ng/ml（0.2 nmol/L），胰岛素原 < 5 pmol/L，则需考虑注射外源性胰岛素引起的低血糖症（不包括由于注射外源性胰岛素引起的EIAS）（3B）

推荐意见 9 IAS患者存在胰岛素明显升高，常超过100 μ U/ml，C肽和胰岛素原亦可升高，且大部分患者C肽或胰岛素原与胰岛素升高程度不匹配，即胰岛素与C肽或胰岛素原存在“分离现象”，胰岛素与C肽或胰岛素与胰岛素原的摩尔比 > 1 ，但也有部分患者胰岛素与C肽或胰岛素原不存在“分离现象”（4C）

推荐意见 10 对于怀疑 IAS 的患者，建议测定 IAA。IAA 阳性或阴性患者均建议在有条件的实验室进一步进行聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）沉淀试验和（或）凝胶层析分离试验确定血清中是否存在胰岛素-胰岛素抗体免疫复合物（4C）

推荐意见 11 对于怀疑 IAS 的患者，建议仔细询问用药史（如含巯基类药物）、自身免疫性疾病史、病毒感染史等，同时建议筛查自身抗体、M 蛋白、病毒感染指标等检查以协助评估 IAS 可能的诱因（4C）

推荐意见 12 IAS 的临床诊断标准：①存在确证的低血糖症，尤其是无规律性低血糖，或出

现高低血糖交替；②生化特点符合内源性高胰岛素血症性低血糖症，且胰岛素水平明显升高（常 $>100 \mu\text{U}/\text{ml}$ ），大部分患者胰岛素/C 肽、胰岛素/胰岛素原摩尔比 >1 ；③循环中存在胰岛素-胰岛素抗体免疫复合物（检测到高效价的 IAA，PEG 沉淀试验或凝胶层析分离试验证实）；④未应用过外源性胰岛素（EIAS 详见本共识后文的“外源性胰岛素抗体综合征”部分）

低血糖症病因错综复杂，IAS 为低血糖症少见的病因之一，需综合结合病史、症状、体征、辅助检查等进行综合判断，具体诊断及鉴别诊断流程如图 1 所示。

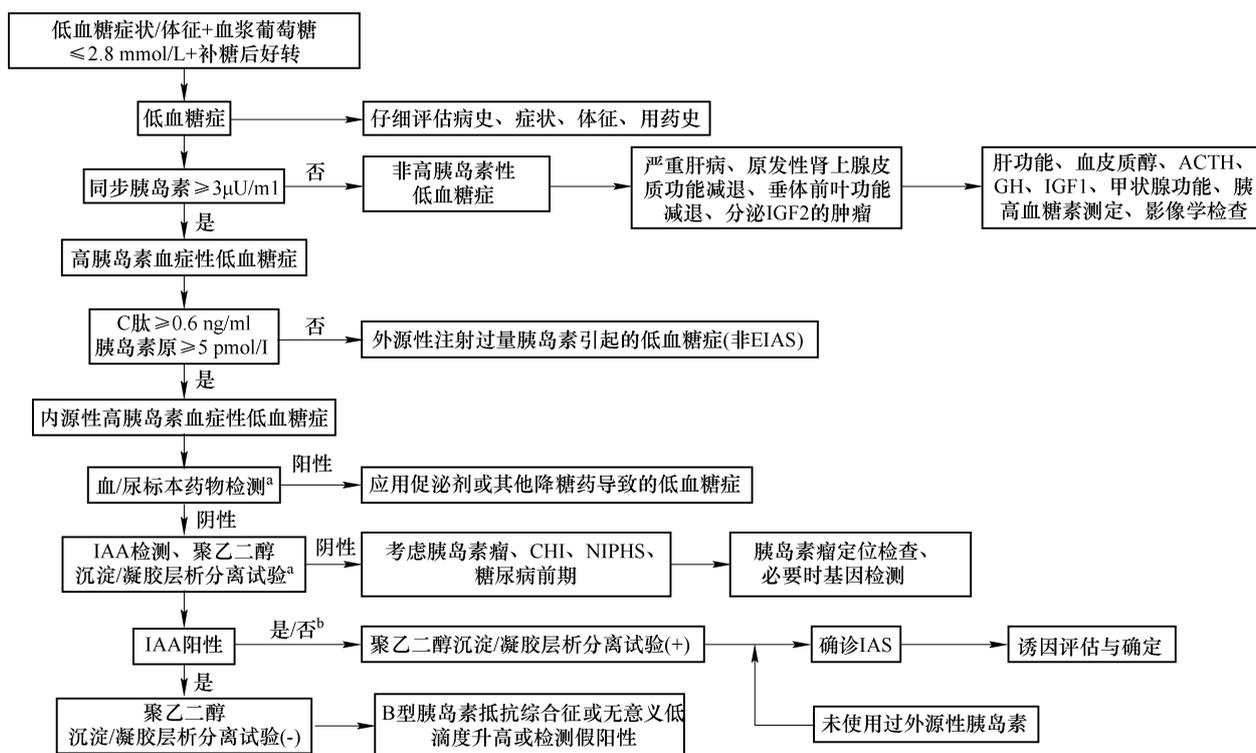


图 1 IAS 诊断及鉴别诊断流程

注：IAA 为胰岛素自身抗体；IGF2 为胰岛素样生长因子 2；ACTH 为促肾上腺皮质激素；GH 为生长激素；IGF1 为胰岛素样生长因子 1；EIAS 为外源性胰岛素抗体综合征；CHI 为先天性高胰岛素血症；NIPHS 为非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征；IAS 为胰岛素自身抗体综合征。^a 推荐有条件的实验室进行，若无法检测可略过；^b 不管 IAA 阴性还是阳性特别是低滴度阳性的，有条件的实验室最好做一下聚乙二醇试验；肝功能检测项目包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素；甲状腺功能检测项目包括游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素。

3.1 胰岛素、C 肽、胰岛素原及酮体测定

当静脉血浆葡萄糖水平 $\leq 2.8 \text{ mmol}/\text{L}$ 时（通常使用葡萄糖氧化酶法测定），胰岛素、C 肽、胰岛素原的分泌通常受到抑制，即胰岛素 $\leq 3 \mu\text{U}/\text{ml}$ （ $18 \text{ pmol}/\text{L}$ ），C 肽 $\leq 0.6 \text{ ng}/\text{ml}$ （ $0.2 \text{ nmol}/\text{L}$ ），胰

岛素原 $\leq 5 \text{ pmol}/\text{L}$ （均使用化学发光法检测）。若静脉血浆葡萄糖水平 $\leq 2.8 \text{ mmol}/\text{L}$ 时，胰岛素 $> 3 \mu\text{U}/\text{ml}$ （ $18 \text{ pmol}/\text{L}$ ），则考虑为高胰岛素血症性低血糖症，包括内源性及外源性高胰岛素血症；其中 C 肽同时 $> 0.6 \text{ ng}/\text{ml}$ （ $0.2 \text{ nmol}/\text{L}$ ）、胰岛素原 > 5

pmol/L, 则考虑为内源性高胰岛素血症性低血糖症, 常见的病因包括胰岛素促泌剂使用、胰岛素瘤、IAS等; 反之, 则考虑为外源性使用过量胰岛素所致低血糖症。若血浆葡萄糖水平 ≤ 2.8 mmol/L时, 胰岛素 < 3 μ U/ml (18 pmol/L), C肽 < 0.6 ng/ml (0.2 nmol/L), 胰岛素原 < 5 pmol/L, 则考虑为非高胰岛素血症性低血糖症, 其病因包括严重肝病、升糖激素分泌不足(如原发性肾上腺皮质功能减退症、垂体前叶功能减退症、严重甲状腺功能减退症等)、分泌胰岛素样生长因子2的肿瘤等。此外, 酮体也是低血糖症鉴别诊断的指标之一。小剂量的胰岛素即可有效抑制酮体产生, 低血糖症时如合并酮体升高(如血 β 羟丁酸 > 2.7 mmol/L), 则考虑非高胰岛素血症性低血糖症可能, 若酮体不高(如血 β 羟丁酸 ≤ 2.7 mmol/L), 则考虑高胰岛素血症性低血糖症可能。

3.2 胰岛素升高幅度及其与C肽胰岛素原的摩尔比

胰岛素和C肽是在生理条件下由胰腺 β 细胞分泌的胰岛素原等分子裂解产生, 胰岛素被肝脏快速代谢, 而C肽经肾脏消除较慢。前者的半衰期为5~10 min, 后者的半衰期为30~35 min, 因此正常情况下血浆的胰岛素与C肽的摩尔比 < 1 。在IAS中, 由于IAA与胰岛素的结合作用, 导致胰岛素的生物学半衰期显著延长, 从原本的5 min延长至数小时之久。相比之下, C肽的半衰期则相对稳定, 维持在30~35 min。因此, IAS患者体内常呈现高浓度的血清胰岛素(常 > 100 μ U/ml), 而其C肽和胰岛素原的水平则可能保持正常或轻度升高, 胰岛素与C肽和胰岛素原存在“分离”现象, 胰岛素与C肽、胰岛素与胰岛素原的摩尔比反转至 > 1 。但值得注意的是, 尽管IAA主要作用于胰岛素, 但在少数情况下, 它也可能与内源性的胰岛素原和C肽结合, 进而延长其半衰期, 导致C肽和胰岛素原亦明显升高, 出现胰岛素与C肽、胰岛素与胰岛素原摩尔比不大于1的情况。该效应的发生及其程度还取决于实验室所采用的检测胰岛素原和C肽的具体方法, 以及IAA对免疫分析手段干扰能力的差异。北京协和医院收治的16例IAS患者中约半数的IAS患者存在胰岛素与

C肽“分离现象”^[79]。因此, 在评估IAS患者的胰岛素代谢状态时, 需要考虑到这些复杂的相互作用及其检测方法的局限性。

3.3 饥饿试验

对于无自发低血糖发作的患者, 应考虑进行饥饿试验诱发低血糖。目前常用的是延长的72 h饥饿试验。若怀疑存在某种升糖激素的缺乏, 在试开始和结束时测定皮质醇、生长激素或胰高血糖素等。对于高龄、心脑血管疾病高风险、癫痫病史的患者应谨慎进行。

3.4 IAA检测

推荐所有高胰岛素血症性低血糖症患者进行IAA检测。IAA检测阳性或滴度升高, 提示存在IAA。但IAA的检测可能出现假阴性, 因此IAA阴性不能完全除外IAS。IAA的检测方法包括免疫印迹法、酶联免疫法、微量平板放射免疫法。免疫印迹法是定性检查, 敏感性低, 特异性高; 而酶联免疫法、微量平板放射免疫法是定量检查, 尤其是微量平板放射免疫法是目前国际标准化工作组推荐检测IAA的方法, 敏感度及特异度均高。因此若临床工作中高度怀疑IAS但IAA检测阴性, 可尝试更换不同的检测方法进行检测。此外, 需要注意IAA也会存在假阳性或意义不明的情况, 仅靠IAA阳性不能诊断IAS。

3.5 PEG沉淀试验和凝胶层析分离试验

推荐有条件的实验室, 特别是IAA测定结果无法帮助确诊或排除IAS的情况下进行PEG沉淀试验或凝胶层析分离试验来协助临床诊断。两种方法均可间接证明体内存在胰岛素-胰岛素抗体免疫复合物。PEG可用于沉淀IgG类大分子, 对于胰岛素无影响, 因此, 如果体内存在胰岛素-IgG抗体免疫复合物, 则会被PEG沉淀, 从而导致沉淀后测定的游离胰岛素水平较沉淀前直接测定的胰岛素水平低, 一般认为PEG沉淀后测定的游离胰岛素较沉淀前直接测定的胰岛素下降 $> 40\%$ 提示存在胰岛素-IgG抗体免疫复合物。PEG沉淀法操作较简单, 可作为初筛试验。凝胶层析法是按照蛋白质分子量大小进行分离的技术。IgG的分子量远大于胰岛素, 如果血清中存在胰岛素-IgG抗体免疫复合物, 在经过凝胶层析柱时会比游离胰

胰岛素更快洗脱出来，这时测定洗脱液中的胰岛素水平，就会在大分子区间测得较高水平的胰岛素。凝胶层析分离法操作相对复杂，对技术有较高要求，可作为确诊试验。对于 IAA 阴性，但 PEG 沉淀试验或凝胶层析分离试验阳性，且临床和生化检查符合 IAS 的患者可诊断 IAS。对于 IAA 阳性（尤其是低滴度阳性），但 PEG 沉淀试验或凝胶层析分离试验阴性的患者，诊断 IAS 需谨慎。B 型胰岛素抵抗综合征引起低血糖症的部分患者中 IAA 可能出现低滴度阳性，需结合临床表现及实验室检查进行鉴别。

3.6 IAS 的诱因筛查

IAS 的诱因筛查尤为重要，是诊断及鉴别诊断的重要步骤，同时还能预防和治疗提供重要依据，大多数 IAS 患者在去除诱因后疾病可自发缓解。IAS 诱因详见本共识前文的“胰岛素自身免疫综合征的发病机制”部分。需注意仔细询问用药史、自身免疫性疾病史、病毒感染史等，同时建议筛查自身抗体、M 蛋白、病毒感染等指标。

4 胰岛素自身免疫综合征的鉴别诊断

推荐意见 13 所有可导致自发性低血糖发作的疾病均需与 IAS 进行鉴别诊断，包括胰岛素瘤、非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征、B 型胰岛素抵抗等高胰岛素性低血糖的其他病因（3B）

4.1 胰岛素瘤

胰岛素瘤是一种最常见的需要与 IAS 鉴别的疾病，因为其患病率相对较高且与 IAS 临床表现相似^[80]。主要的鉴别依据如下：①胰岛素瘤通常影像学（包括胰腺灌注 CT、胰腺高分辨 MRI）发现胰腺（罕见情况下可在胰腺外）有占位性病变，核素显像（包括奥曲肽显像、⁶⁸Ga-Exendin4-PET/CT）提示占位病灶放射性摄取增高；②胰岛素瘤患者如未曾使用过外源性胰岛素，IAA 测定通常是阴性；③胰岛素瘤患者的低血糖发作时血清胰岛素与 C 肽的升高程度是匹配的。与胰岛素瘤相比，IAS 低血糖发作时血清胰岛素升高更显著，大多 $>100 \mu\text{U/ml}$ ^[39,81]。

4.2 非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征

非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征（non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome,

NIPHS）是另一种内源性高胰岛素性低血糖的原因，通常在餐后出现低血糖，更好发于男性^[82-83]，发病率比胰岛素瘤低，IAA 阴性仍然是重要的鉴别诊断依据^[84]。

4.3 外源性胰岛素使用所致的低血糖

低血糖发作时存在高胰岛素血症，但同时体内的 C 肽浓度和胰岛素原浓度均低^[84-85]，IAA 阴性^[86]。

4.4 其他药物引起的低血糖

与其他药物引起的低血糖症的鉴别诊断，如口服磺脲类降糖药物引起的低血糖可通过细致询问用药情况进行鉴别，如鉴别困难，须检测血液或尿液样本中药物浓度^[84]。

4.5 B 型胰岛素抵抗综合征

B 型胰岛素抵抗综合征是另一种形式的自身免疫性低血糖^[6,87]。患者可同时存在 IAA 和胰岛素受体抗体：一方面 IAA 与胰岛素结合，使胰岛素不能发挥正常的降糖作用；另一方面胰岛素受体抗体与胰岛素受体结合，可双向调节，或激活胰岛素下游信号通路发挥胰岛素样的降糖作用，导致自发性低血糖，或表现为拮抗作用，导致胰岛素抵抗和高血糖^[8,88-90]。多数 B 型胰岛素抵抗患者也表现出胰岛素与 C 肽“分离现象”^[91]，但 B 型胰岛素抵抗患者通常还表现出严重胰岛素抵抗的特征，如对胰岛素反应差的严重高血糖和黑棘皮征^[92]，这些表现通常不存在于 IAS 患者中^[91]。

4.6 先天性高胰岛素血症

先天性高胰岛素血症是儿童低血糖症的最常见病因，此类患者常婴幼儿期起病，表现为持续性低血糖，目前已发现十余种致病基因，确诊需靠基因检测。与 IAS 不同的是，该类患者 IAA 检测通常是阴性，低血糖发作时同步胰岛素水平升高的程度不太显著，生化检查结果常与胰岛素瘤类似^[93]。

4.7 非高胰岛素血症性低血糖的多种其他病因

肝肾功能不全、严重消耗状态、肿瘤分泌胰岛素样生长因子 2 导致的低血糖、肾上腺皮质功能不全、严重甲状腺功能减退等疾病也是低血糖症的病因，但这些疾病均在血糖 $<3.0 \text{ mmol/L}$ 时同步胰岛素 $<3 \mu\text{U/ml}$ （18pmol/L）、C 肽 <0.6

$\mu\text{U/ml}$ (0.2 nmol/L), IAA 也是阴性的, 可与 IAS 相鉴别。

5 胰岛素自身免疫综合征的治疗及预后

IAS 自发缓解率高, 是否需要药物干预治疗目前仍存在争议。IAS 患者的治疗目标是消除 IAA、纠正并预防低血糖的发生。目前临床上已有的多种治疗方法均见于病例报道, 缺乏汇总分析和随机对照试验。临床干预和治疗的选择主要是依据患者症状严重程度, 对不同症状的 IAS 可采用不同的治疗方案^[72]。

5.1 对症治疗

推荐意见 14 伴有低血糖的 IAS 患者建议少食多餐, 饮食添加低升糖指数食物 (3B)

推荐意见 15 伴有低血糖发作的患者建议低强度有氧运动, 避免高强度运动及空腹运动 (3B)

推荐意见 16 反复重度低血糖发作的患者应采用口服生玉米淀粉、持续静脉输注葡萄糖溶液、口服 α -葡萄糖苷酶抑制剂等方式避免和治疗低血糖发作。如上述治疗无效, 需考虑胰高血糖素治疗 (3B)

推荐意见 17 反复低血糖发作的 IAS 患者可通过持续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 系统配合自我血糖监测 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) 观察血糖水平, 兼顾血糖监测的准确性和依从性。但不同 CGM 品牌和 SMBG 在较低血糖时的准确性需要注意 (3B)

对症治疗通常针对反复发作低血糖患者, 其目的是维持血糖稳定, 避免血糖波动和低血糖发作。对症治疗主要集中于饮食和运动治疗。

5.1.1 饮食治疗方面: ①需调整进食频率, 少食多餐, 以每日 5~6 餐为宜^[94]; ②饮食种类方面, 建议以低升糖指数类食物为主, 抑制餐后早期胰岛素大量分泌^[94]; ③对于反复发作低血糖患者需要进一步强化支持治疗, 具体包括进食生玉米淀粉^[84]和持续静脉输注葡萄糖溶液等, 上述治疗方法可减少甚至避免低血糖发作^[72]。

5.1.2 运动治疗方面: 因运动会加重低血糖, 所以, 建议 IAS 患者避免剧烈运动和空腹运动, 可在餐后进行少量低强度运动^[94]。联合 CGM 和 SMBG 可兼顾血糖监测的准确性和依从性, 降低

严重低血糖发作风险^[50,95]。此外, 使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂可延缓碳水化合物吸收, 预防餐后高血糖, 从而在降低 IAS 患者的血糖波动方面显示出不同程度的益处^[79,96]。在上述对症治疗手段仍无法改善反复发作严重低血糖病情时, 可考虑应用胰高血糖素升糖治疗^[27]。

5.2 对因治疗

推荐意见 18 所有服用外源性药物诱发的 IAS, 应停用可能诱发的药物 (3B)

推荐意见 19 对于停用诱发药物后症状仍无法自发缓解或者不能停用诱发药物 (如 1 型糖尿病患者因外源性胰岛素所致的 IAS) 的患者, 需加用免疫抑制治疗 (4C)

推荐意见 20 免疫抑制治疗方面, 应首选半量至足量糖皮质激素治疗, 多选用泼尼松 [$0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]和甲泼尼龙 [$0.4 \sim 0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]。如糖皮质激素治疗仍无法缓解, 可考虑单独应用或联合应用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗, 疗程 1~2 月 (4C)

推荐意见 21 如药物治疗无效, 可尝试血浆置换降低血清 IAA 浓度 (4C)

多数 IAS 患者可在数月内自行缓解^[36]。虽然尚没有研究比较停药和维持诱发药物对 IAS 缓解率的影响, 但现有文献报道的药物诱导的 IAS 患者均在起病早期停药。有研究显示, IAA-IgG 的半衰期在 23 d^[97], 故现有文献报道的药物诱导的 IAS 患者均在起病早期停用药物, 患者低血糖缓解时间约在停药后数周至数月。然而目前尚缺乏对比停药和维持诱发药物治疗 IAS 缓解率的研究。

如停药后 IAS 无法自发缓解, 需加用免疫抑制剂治疗, 以减少 IAA 生成。病例汇总分析统计显示, 多数患者首选应用糖皮质激素治疗, 主要选择药物为甲泼尼龙和泼尼松, 部分病例报告剂量为半量至足量泼尼松 [$0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]^[95,98], 与其他自身免疫疾病常规应用糖皮质激素用量类似, 可分 2~3 次给药, 以减少夜间低血糖的风险。疗程通常维持 1~2 月, 症状缓解后缓慢减量。

同时, 目前针对 IAS 有单独应用吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和利妥昔单抗, 以及在糖皮质激素治疗基础上联合应用上述药物的个案报道。应用

吗替麦考酚酯（1 g，2次/d）半年的患者停药后监测未见复发^[99]。多个病例报道显示利妥昔单抗 375 mg/m² 体表面积每周1次，共4周可有效降低 IAA 浓度，进而改善 IAS^[95,99-100]，也有以 1 g/m² 体表面积的剂量间隔 10 周应用 2 次治疗成功的病例报道^[61]。

如免疫抑制治疗效果不佳或严重低血糖反复发作，可考虑应用血浆置换降低 IAA 浓度减少低血糖发作^[101-103]。在免疫抑制治疗的同时，也有一些病例报道通过应用生长抑素类似物和二氮嗪等药物抑制胰岛素分泌改善 IAS 低血糖症状^[34,104-106]。具体治疗选择流程如图 2 所示。

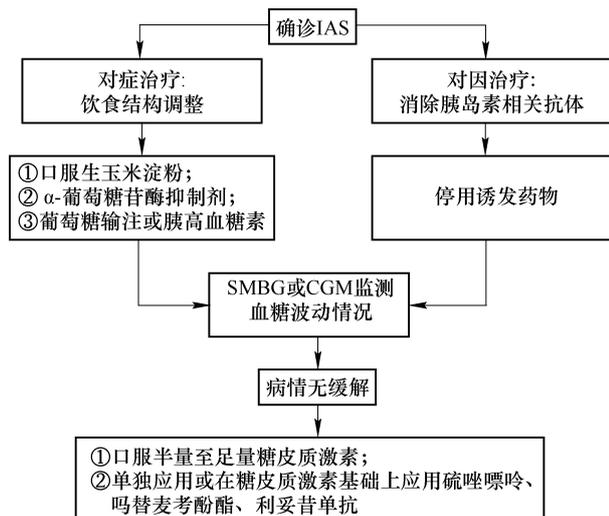


图 2 IAS 治疗选择流程图

注：IAS 为胰岛素自身免疫综合征；SMBG 为自我血糖监测；CGM 为持续葡萄糖监测。

6 外源性胰岛素抗体综合征

推荐意见 22 当使用外源性胰岛素的糖尿病患者出现难以用胰岛素剂量解释的剧烈的血糖波动（严重胰岛素抵抗、反复发作低血糖）时，需考虑 EIAS（4C）

推荐意见 23 EIAS 患者出现如下任一情况会导致采用血清胰岛素/C 肽比值（mol/mol）来判断 EIAS 时出现假阳性，如无法停用胰岛素、在使用胰岛素期间测定的血清胰岛素水平明显升高、胰岛 β 细胞功能衰竭的患者 C 肽水平测不出（4C）

推荐意见 24 对于 1 型糖尿病或者胰岛 β 细胞功能衰竭的其他类型糖尿病患者，无法停用胰岛素，更换胰岛素剂型效果欠佳时，需考虑加用不影响血糖的免疫抑制治疗诱导 EIAS 缓解（4C）

在应用外源性胰岛素的患者中，IAA 阳性的情况并不少见，研究显示该比例可高达 40%，但绝大多数情况下均不引发临床事件^[107]，在罕见情况下，高滴度 IAA 可引发临床事件，主要包括胰岛素抵抗或高血糖、反复发作低血糖等，这种情况则称为 EIAS^[108]。目前关于 EIAS 的报道仅限于少数个案报道，因此其确切发病率尚不明确。与 IAS 类似，其也好发于亚裔人群^[109]。在应用外源性胰岛素的糖尿病患者中，胰岛素过量导致低血糖较常见，尤其是对于胰岛 β 细胞功能衰竭的患者，血糖波动大，使用胰岛素过程中低血糖更为常见，因此 EIAS 诱发的低血糖早期往往容易漏诊，发生率可能被低估。关于 EIAS 的临床实践证据缺乏系统总结，亦缺乏高质量的随机对照试验或者队列研究，因此，对 EIAS 的早期识别和干预尚缺乏经验及标准。

6.1 EIAS 的发病机制

目前认为 EIAS 与 IAS 的发病机制类似，机体产生了高滴度的针对胰岛素的抗体，胰岛素抗体分为低亲和力/高容量和高亲和力/低容量两类。前者容易与胰岛素解离，容易引起反复低血糖发作，后者则可大量结合胰岛素而不容易解离导致胰岛素抵抗及高血糖。前者在 IAS 中更常见，后者在 EIAS 中更常见，但两者均可在以上两种疾病中出现^[108]。EIAS 患者可因胰岛素抵抗导致严重的持续性高血糖，甚至出现糖尿病酮症酸中毒，血糖谱较 IAS 更复杂。

6.2 影响 IAA 产生的因素

6.2.1 外源性胰岛素的种类^[110] 在免疫原性方面，目前普遍认为动物胰岛素 > 重组人胰岛素 ≈ 胰岛素类似物，但后两者的免疫原性高低尚存争议。由此可见，动物胰岛素更容易诱发 EIAS，因此，大多数 EIAS 的病例报道发表于 20 世纪，目前已基本不使用动物胰岛素，EIAS 的发生率显著下降，病例报道数量很少。而与重组人胰岛素相比，目前胰岛素类似物在临床中应用更广泛，因此，在临床上 EIAS 由胰岛素类似物诱发更为常见^[109]。

6.2.2 胰岛素的给药方式^[111] 研究显示增加胰岛素皮下注射频率或连续皮下胰岛素输注（如胰

胰岛素泵），会增加 IAA 产生的风险。

6.2.3 患者自身的因素：有以下几个方面 ①HLA 易感基因型：与 IAS 类似，既往 EIAS 病例报告报道了 DRB1 * 0406、DRB1 * 0403 等 IAS 易感 HLA 位点^[109]。②合并自身免疫性疾病背景：基于目前已发表的病例报道，EIAS 患者可合并多种自身免疫原性特征，包括合并其他自身免疫性疾病（如桥本甲状腺炎、IgG4 相关疾病、药物超敏综合征等）、抗核抗体阳性、有食物药物过敏史、胰岛素注射后存在皮肤过敏反应、胰岛素注射部位皮下脂肪萎缩等^[109]。③年龄：有研究显示使用外源性胰岛素 IAA 产生的概率与年龄呈负相关，每增加 1 岁，IAA 产生的风险降低 3%，具体机制尚不明确，可能与免疫能力随年龄下降，导致生成持久记忆细胞的能力降低、迟发性超敏反应减弱以及形成 IAA 的能力降低有关^[110]。

6.3 EIAS 的临床表现

EIAS 的临床表现常与 IAS 类似，主要为血糖波动（高低血糖交替、反复发作低血糖、胰岛素抵抗）。目前对于 EIAS 尚无明确诊断标准。基于既往研究的证据及专家经验，本共识推荐 EIAS 的临床诊断标准如下^[109]：①应用外源性胰岛素的糖尿病患者出现非剂量相关的反复低血糖发作；②糖尿病患者减量或停用胰岛素后低血糖无改善；③IAA 滴度明显升高，IAA 阴性者 PEG 沉淀后测得的血清胰岛素水平显著下降；④血清胰岛素升高与 C 肽不成比例，胰岛素/C 肽比值 >1 。其与 IAS 相比，EIAS 确诊最大的难点在于外源性胰岛素干扰血清胰岛素水平的测定，或者在胰岛 β 细胞功能衰竭的患者中，C 肽水平测不出将干扰胰岛素/C 肽比值的判断。通常注射外源性胰岛素的患者血清中测得的胰岛素水平很高，或者患者 C 肽水平接近 0 ng/ml，将导致胰岛素/C 肽比值 >1 的判断标准存在很高的假阳性，目前尚无明确可靠的方法来解决该问题。

6.4 EIAS 的治疗

EIAS 患者因本身合并糖尿病，处理较 IAS 更为复杂和棘手。大多数患者在饮食调整、停用或更换胰岛素制剂后平均约 1.5 个月可出现自发缓解^[109]，出现餐后早期高血糖、餐后晚期低血糖的

患者可使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂延缓碳水化合物吸收，以减小血糖波动。其治疗难点主要在于 1 型糖尿病或胰岛 β 细胞功能衰竭的其他类型糖尿病患者，无法停用胰岛素，更换胰岛素种类亦未必能奏效。此类患者无法自发缓解或无法停用胰岛素，可考虑加用糖皮质激素（可加重高血糖）、免疫抑制剂（如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯）、生物制剂（如利妥昔单抗）等免疫抑制治疗，如仍效果欠佳，亦可尝试血浆置换等疗法，具体治疗细则因个案报道而异，尚无高质量循证证据支持，目前多参考 IAS 的治疗（详见上文）。上述免疫抑制治疗后大多数患者病情可得到缓解，且治疗过程中血清胰岛素水平、IAA 滴度大幅度下降对病情缓解有提示作用，是疗效监测的良好指标^[109]。极少数患者病情缓解后可能出现复发，目前尚不明确病情复发的危险因素。

综上，IAS 作为一种罕见的自身免疫性低血糖综合征，发病率虽然不高，但如无法及时诊治，可因反复发作低血糖、高低血糖波动导致不良临床结局。通过寻找诱因、临床特征、生化特征等早期识别及确诊 IAS，进行规范的干预，该病通常预后良好。

专家委员会成员（按姓氏拼音排序）：

蔡晓凌 北京大学人民医院
陈诗鸿 山东大学第二医院
陈树春 河北省人民医院
陈晓平 中日友好医院
杜建玲 大连医科大学附属第一医院
高凌 武汉大学人民医院
龚燕平 解放军总医院第二医学中心
关海霞 南方医科大学附属广东省人民医院 广东省医学科学院
郭艳英 新疆维吾尔自治区人民医院
侯新国 山东大学齐鲁医院
胡吉 苏州大学附属第二医院
匡洪宇 哈尔滨医科大学附属第一医院
李军 石河子大学第一附属医院
李玲 东南大学附属中大医院
李伟 中国医学科学院北京协和医院

李霞 中南大学湘雅二医院
 李益明 复旦大学附属华山医院
 李玉秀 中国医学科学院北京协和医院
 梁瑜祯 广西医科大学附属第二医院
 林夏鸿 中山大学附属第七医院
 刘铭 天津医科大学总医院
 刘艺文 中国医学科学院北京协和医院
 鹿斌 复旦大学附属华东医院
 马池发 首都医科大学附属北京友谊医院
 潘琦 北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院
 平凡 中国医学科学院北京协和医院
 秦洁 山西省人民医院
 秦映芬 广西医科大学第一附属医院
 权金星 甘肃省人民医院
 沈云峰 中山大学附属第八医院
 汤绍芳 天津医科大学总医院
 王广 首都医科大学附属北京朝阳医院
 王海宁 北京大学第三医院
 许岭翎 中国医学科学院北京协和医院
 闫朝丽 内蒙古医科大学附属医院
 杨涛 南京医科大学第一附属医院
 杨国庆 解放军总医院海南医院
 余洁 中国医学科学院北京协和医院
 袁明霞 首都医科大学附属北京友谊医院
 曾天舒 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 张洁 北京医院 国家老年医学中心
 张丽 三亚中心医院
 张化冰 中国医学科学院北京协和医院
 张秋梅 天津医科大学朱宪彝纪念医院
 赵冬 首都医科大学附属北京潞河医院
 郑芬萍 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
 周新丽 山东第一医科大学附属省立医院

编写委员会成员(按姓氏拼音排列):

李伟 中国医学科学院北京协和医院
 李玉秀 中国医学科学院北京协和医院
 潘琦 北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院
 平凡 中国医学科学院北京协和医院
 许岭翎 中国医学科学院北京协和医院

袁明霞 首都医科大学附属北京友谊医院
 张化冰 中国医学科学院北京协和医院

编写秘书组成员:

刘艺文 中国医学科学院北京协和医院
 余洁 中国医学科学院北京协和医院
 马池发 首都医科大学附属北京友谊医院
 张洁 北京医院 国家老年医学中心

执笔者:

刘艺文 中国医学科学院北京协和医院
 余洁 中国医学科学院北京协和医院
 马池发 首都医科大学附属北京友谊医院
 邢宝迪 中国医学科学院北京协和医院
 高琪 中国医学科学院北京协和医院
 杨宇成 中国医学科学院北京协和医院
 陈欣悦 中国医学科学院北京协和医院
 黄艺铃 中国医学科学院北京协和医院
 韩舒萌 中国医学科学院北京协和医院
 刘子君 中国医学科学院北京协和医院

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] HIRATA Y, ISHIZU H, OUCHI N. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia [J]. Journal of the Japan Diabetes Society, 1970, 13 (4): 312-320.
- [2] UCHIGATA Y, HIRATA Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) // Eisenbarth GS. Immunocrinology: Scientific and Clinical Aspects [C/M]. Totowa: Humana Press, 2011: 343-367.
- [3] 向大振, 陈家伦, 许曼音, 等. 胰岛素自身免疫综合征——胰岛素自身抗体所致低血糖 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 1985, 1 (2): 94-97.
- [4] YAMADA Y, KITAYAMA K, OYACHI M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11 (3): 554-563.
- [5] UCHIGATA Y, HIRATA Y, IWAMOTO Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83 (1): e19-e20.
- [6] LUPSA BC, CHONG AY, COCHRAN EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia [J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88 (3): 141-153.
- [7] LIN M, CHEN Y, NING J. Insulin autoimmune syndrome: a systematic review [J]. Int J Endocrinol, 2023, 2023: 1225676.
- [8] CENSI S, MIAN C, BETTERLE C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management [J]. Ann Transl Med, 2018, 6 (17): 335.

- [9] GRAHAM AJ, GELFAND G, MCFADDEN SD, et al. Levels of evidence and grades of recommendations in general thoracic surgery [J]. *Can J Surg*, 2004, 47 (6): 461-465.
- [10] 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.
- [11] DOS SANTOS TJ, PASSONE CGB, YBARRA M, et al. Pitfalls in the diagnosis of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a hypoglycemic child: a case report and review of the literature [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32 (4): 421-428.
- [12] UCHIGATA Y, HIRATA Y, OMORI Y, et al. World-wide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles [J]. *Hum Immunol*, 2000, 61 (2): 154-157.
- [13] BETTERLE C, ZANCHETTA R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) [J]. *Acta Biomed*, 2003, 74 (1): 9-33.
- [14] WU HY, CHEN IH, LEE MY. Case report: hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in young Taiwanese woman with Graves' disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (25): e29337.
- [15] TINMANEE R, BURANAGAN R, PLOYBUTR S, et al. Rare cause of recurrent hypoglycemia: insulin autoimmune syndrome [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2017, 2017: 6423852.
- [16] RAVINDRA S, SHETTY S. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of spontaneous hypoglycaemia in non-diabetic individuals [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13 (12): e234448.
- [17] RAIZADA N, RAHAMAN SH, KANDASAMY D, et al. Rare association of insulin autoimmune syndrome with ankylosing spondylitis [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015, 2015: 150090.
- [18] HUNTER A, GRAHAM U, LINDSAY JR. Insulin autoimmune syndrome: a rare case of hypoglycaemia resolving with immunosuppression [J]. *Ulster Med J*, 2018, 87 (1): 34-36.
- [19] ITO H, MIYAKE T, NAKASHIMA K, et al. Insulin autoimmune syndrome accompanied by multiple myeloma [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (16): 2219-2224.
- [20] YUKINA M, NRUALIEVA N, SOLOVYEN M, et al. Insulin autoimmune syndrome [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020: 19-0159.
- [21] SOLOVYEV MV, YUKINA MY, TROSHINA EA. Hypoglycemic syndrome in patients with monoclonal gammopathy [J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2020, 65 (6): 474-480.
- [22] SHENG X, YE X, SHI X, 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.
- [23] HIRATA Y, TOMINAGA M, ITO JI, et al. Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease [J]. *Ann Intern Med*, 1974, 81 (2): 214-218.
- [24] HIRATA Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycemia [J]. *Lancet*, 1983, 2 (8357): 1037-1038.
- [25] LEE SH, OH SH, CHUNG WY. Insulin autoimmune syndrome induced by methimazole in a Korean girl with Graves' disease [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18 (1): 32-35.
- [26] ZHANG Y, ZHAO T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: a rare case report [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8 (5): 1581-1584.
- [27] JAIN N, SAVANI M, AGARWAL M, et al. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7 (4): 178-181.
- [28] GOMEZ CRUZ MJ, JABBAR M, SAINI N, et al. Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in a 16 year old African-American male [J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13 (8): 652-655.
- [29] GULLO D, EVANS JL, SORTINO G, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking α -lipoic acid [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81 (2): 204-209.
- [30] CAPPELLANI D, SARDELLA C, CAMPOPIANO MC, et al. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018: 18-122.
- [31] IZZO 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.
- [32] 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.
- [33] YAMADA E, OKADA S, SAITO T, et al. Insulin autoimmune syndrome during the administration of clopidogrel [J]. *J Diabetes*, 2016, 8 (4): 588-589.
- [34] RAJPAL A, KASSEM LS, MOSCOSO-CORDERO M, et al. Clopidogrel-induced insulin autoimmune syndrome: a newly recognized cause of hypoglycemia in a patient without diabetes [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1 (9): 1217-1223.
- [35] HIRATA Y, UCHIGATA Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 24 Suppl: S153-157.
- [36] UCHIGATA Y, EGUCHI Y, TAKAYAMA-HASUMI S, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 22 (2-3): 89-94.
- [37] GOPAL K, PRIYA G, GUPTA N, et al. A case of autoimmune hypoglycemia outside Japan; rare, but in the era of expanding drug-list, important to suspect [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17 (6): 1117-1119.
- [38] SAHNI P, TRIVEDI N, OMER A. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of postprandial hypoglycemia [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016: 16-0064.
- [39] VIRALLY ML, TIMSIT J, CHANSON P, et al. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked [J]. *Diabetes Metab*, 1999, 25 (5):

- 429-431.
- [40] METTANANDA C, DE SILVA HJ, FERNANDO R. Hypoglycaemia and fits in a thyrotoxic man [J]. *BMJ Case Rep*, 2009; bcr07. 2008. 0448.
- [41] WONG ST, NG WY, THAI AC. Case report: autoimmune insulin syndrome in a Chinese female with Graves' disease [J]. *Ann Acad Med Singap*, 1996, 25 (6): 882-885.
- [42] LU CC, LEE JK, LAM HC, et al. Insulin autoimmune syndrome in a patient with methimazole and carbimazole-treated Graves' disease: a case report [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1994, 54 (5): 353-358.
- [43] ARMITAGE M, FRANKLYN J, SCOTT-MORGAN L, et al. Insulin autoantibodies in Graves' disease-before and after carbimazole therapy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1990, 8 (3): 169-176.
- [44] KUSANO Y. Insulin autoimmune syndrome possibly caused by coenzyme Q10 [J]. *J Rural Med*, 2019, 14 (1): 132-137.
- [45] CANIVET B, ARCHAMBEAUD F. Pyrithioxine and hypoglycemic autoimmune syndrome [J]. *Autoimmunity*, 1988, 1 (4): 321-322.
- [46] ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F, CANIVET B, FRESSINAUD C, et al. Autoimmune hypoglycemia: the fault of pyritinol? [J]. *Presse Med*, 1988, 17 (34): 1733-1736.
- [47] DEGUCHI A, OKAUCHI Y, SUEHARA S, et al. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia [J]. *Intern Med*, 2013, 52 (3): 369-372.
- [48] MA WY, WON JG, TANG KT, et al. Severe hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome [J]. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68 (2): 82-86.
- [49] FENG X, YUAN L, HU Y, et al. Gliclazide-induced insulin autoimmune syndrome: a rare case report and review on literature [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016, 16 (4): 230-234.
- [50] REIS MZR, FERNANDES VO, FONTENELE EGP, et al. Insulin autoimmune syndrome in an occidental woman: a case report and literature review [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62 (5): 566-570.
- [51] BLACKSHEAR PJ, ROTNER HE, KRIAUCIUNAS KA, et al. Reactive hypoglycemia and insulin autoantibodies in drug-induced lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 1983, 99 (2): 182-184.
- [52] BURCH HB, CLEMENT S, SOKOL MS, et al. Reactive hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome: case report and literature review [J]. *Am J Med*, 1992, 92 (6): 681-685.
- [53] OKAZAKI-SAKAI S, YOSHIMOTO S, YAGI K, et al. Insulin autoimmune syndrome caused by an adhesive skin patch containing loxoprofen-sodium [J]. *Intern Med*, 2013, 52 (21): 2447-2451.
- [54] BENSON EA, HO P, WANG C, et al. Insulin autoimmunity as a cause of hypoglycemia [J]. *Arch Intern Med*, 1984, 144 (12): 2351-2354.
- [55] HERRANZ L, ROVIRA A, GRANDE C, et al. Autoimmune insulin syndrome in a patient with progressive systemic sclerosis receiving penicillamine [J]. *Horm Res*, 1992, 37 (1-2): 78-80.
- [56] LIDAR M, RACHMANI R, HALF E, et al. Insulin autoimmune syndrome after therapy with imipenem [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22 (3): 524-525.
- [57] CAVACO B, UCHIGATA Y, PORTO T, et al. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145 (3): 311-316.
- [58] 秦艳, 沈赞, 戴佩芳, 等. 101例药物致胰岛素自身免疫综合征的文献分析 [J]. *药学服务与研究*, 2020, 20 (3): 213-216.
- [59] 鲁扬, 姜宏伟, 宣丽萍, 等. 中药膏方诱发胰岛素自身免疫综合征一例报告及文献复习 [EB/OL]. (2018-07-20) [2024-07-23]. <https://link.cnki.net/doi/10.26914/c.cnkihy.2018.029619>.
- [60] CORONA-MERAZ FI, QUINTERO-CASTILLO BP, HERNÁNDEZ-PALMA LA, et al. Long COVID-19 and insulin autoimmune syndrome: a case report [J]. *Clin Ther*, 2023, 45 (9): e187-e192.
- [61] CHURCH D, HUNTER RW, LYALL M, et al. Resolution of hypoglycemia and cardiovascular dysfunction after rituximab treatment of insulin autoimmune syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (7): e80-e82.
- [62] BALESTRIERI A, MAGNANI E, RAGAZZINI C, et al. Primary insulin autoimmune syndrome in an Italian woman: a case report [J]. 2015, 9: 169-172.
- [63] 王梦雷, 余舒乐, 宋昌龙, 等. 抗甲状腺功能亢进症药物致胰岛素自身免疫综合征流行病学分析 [J]. *医药导报*, 2019, 38 (7): 958-960.
- [64] KAMEI S, KANETO H, SHIGEMOTO R, et al. Human serum albumin: Possible cause of insulin autoimmune syndrome [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7 (6): 919-920.
- [65] 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.
- [66] 金丽霞, 肖建中. 胰岛素自身免疫综合征研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32 (4): 399-403.
- [67] HALSALL DJ, MANGI M, SOOS M, et al. Hypoglycemia due to an insulin binding antibody in a patient with an IgA-kappa myeloma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (6): 2013-2016.
- [68] KHANT M, FLORKOWSKI C, LIVESEY J, et al. Insulin autoimmune syndrome due to IgG kappa paraprotein [J]. *Pathology*, 2004, 36 (1): 86-87.
- [69] GOLDMAN J, BALDWIN D, RRBENSTEIN AH, et al. Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia [J]. *J Clin Invest*, 1979, 63 (5): 1050-1059.
- [70] UCHIGATA Y. The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome [J]. *Intern Med*, 2007, 46 (17): 1321-1322.
- [71] ELIAS D, COHEN IR, SCHECHTER Y, et al. Antibodies to insulin receptor followed by anti-idiotypic antibodies to insulin in child with hypoglycemia [J]. *Diabetes*,

- 1987, 36 (3): 348-354.
- [72] 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.
- [73] PINTO DS, SKOLNICK AH, KIRTANE AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (1): 178-180.
- [74] VOGESER M, PARHOFER KG, FÜRST H, et al. Autoimmune hypoglycemia presenting as seizure one week after surgery [J]. *Clin Chem*, 2001, 47 (4): 795-796.
- [75] VAIDYA A, KAISER UB, LEVY BD, et al. Clinical problem-solving. Lying low [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (9): 871-875.
- [76] SVENSSON AM, MCGUIRE DK, ABRAHAMSSON P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (13): 1255-1261.
- [77] LIU H, LIANG S, LI Y, et al. A novel type of extreme insulin resistance: nonhypoglycemic insulin autoimmune syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (4): 1051-1061.
- [78] ISMAIL AA. The double whammy of endogenous insulin antibodies in non-diabetic subjects [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46 (2): 153-156.
- [79] YUAN T, LI J, LI M, et al. Insulin autoimmune syndrome diagnosis and therapy in a single Chinese center [J]. *Clin Therapeut*, 2019, 41 (5): 920-928.
- [80] SERVICE FJ, MCMAHON MM, O'BRIEN PC, et al. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study [J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66 (7): 711-719.
- [81] REDMON JB, NUTTALL FQ. Autoimmune hypoglycemia [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28 (3): 603-618, vii.
- [82] SERVICE FJ, NATT N, THOMPSON GB, et al. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6. 2 and SUR1 genes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (5): 1582-1589.
- [83] THOMPSON GB, SERVICE FJ, ANDREWS JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients [J]. *Surgery*, 2000, 128 (6): 937-944; discussion 944-945.
- [84] CRYER PE, AXELROD L, GROSSMAN AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (3): 709-728.
- [85] WOO CY, JEONG JY, JANG JE, et al. Clinical features and causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Korea [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39 (2): 126-131.
- [86] SERVICE FJ, PALUMBO PJ. Factitious hypoglycemia. Three cases diagnosed on the basis of insulin antibodies [J]. *Arch Intern Med*, 1974, 134 (2): 336-340.
- [87] BOURRON O, CARON-DEBARLE M, HIE M, et al. Type B Insulin-resistance syndrome: a cause of reversible autoimmune hypoglycaemia [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9953): 1548.
- [88] CHON S, CHOI MC, LEE YJ, et al. Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies [J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35 (1): 80-85.
- [89] DONS RF, HAVLIK R, TAYLOR SI, et al. Clinical disorders associated with autoantibodies to the insulin receptor. Simulation by passive transfer of immunoglobulins to rats [J]. *J Clin Invest*, 1983, 72 (3): 1072-1080.
- [90] FLIER JS, KAHN CR, JARRETT DB, et al. Characterization of antibodies to the insulin receptor: a cause of insulin-resistant diabetes in man [J]. *J Clin Invest*, 1976, 58 (6): 1442-1449.
- [91] CHU JP, ZHENG XW, LU J, et al. Insulin-induced autoimmune syndrome: a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (5): 3359-3362.
- [92] ARIOGLU E, ANDEWELT A, DIABO C, et al. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81 (2): 87-100.
- [93] STANLEY CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (3): 815-826.
- [94] LI R, MAO J, YU K, et al. Medical nutrition therapy is effective in the management of hypoglycemia caused by insulin antibodies: a case report and literature review [J]. *J Am Coll Nutr*, 2016, 35 (1): 86-90.
- [95] SAXON DR, MCDERMOTT MT, Michels AW. Novel management of insulin autoimmune syndrome with rituximab and continuous glucose monitoring [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (5): 1931-1934.
- [96] 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.
- [97] FINEBERG SE, KAWABATA TT, FINCO-KENT D, et al. Immunological responses to exogenous insulin [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28 (6): 625-652.
- [98] SUN Y, TIAN L, DU X, et al. Long-term follow-up of methimazole-associated insulin autoimmune syndrome: a rare case report [J]. *J Int Med Res*, 2023, 51 (6): 3000605221122749.
- [99] JERKINS T, BELL DSH. Development of exogenous insulin antibody syndrome in a patient with newly diagnosed type 1 diabetes successfully treated with oral immunosuppressive monotherapy [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (10): 2795-2799.
- [100] YU L, HEROLD K, KRAUSE-STEINRAUF H, et al. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (10): 2560-2565.
- [101] PHILIPPON M, SEJIL S, MUGNIER M, et al. Use of the continuous glucose monitoring system to treat insulin autoimmune syndrome: quantification of glucose excursions and evaluation of treatment efficacy [J]. *Diabet Med*, 2014, 31 (7): e20-e24.
- [102] DOZIO N, SCAVINI M, BERETTA A, et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoim-

- immune hypoglycemic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (2): 643-648.
- [103] YATURU S, DEPRISCO C, LRUIE A. Severe autoimmune hypoglycemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis [J]. *Endocr Pract*, 2004, 10 (1): 49-54.
- [104] DU W, WANG H, LIU Y, et al. Recurrent hypoglycemia induced by clopidogrel: a case report and mini review [J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15 (3): 275-281.
- [105] ZHU Q, ZHAO H, QIU W, et al. Case Report: Recurrent autoimmune hypoglycemia induced by non-hypoglycemic medications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 855350.
- [106] CALDER GL, WARD GM, SACHITHANANDAN N, et al. Insulin autoimmune syndrome: a case of clopidogrel-induced autoimmune hypoglycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (4): dgz301 [pii].
- [107] FINEBERG SE, HUANG J, BRUNELLE R, et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (1): 89-96.
- [108] HU X, CHEN F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (1): R47-R55.
- [109] LIU Y, PING F, YU J, et al. Hypoglycemia caused by exogenous insulin antibody syndrome: a large single-center case series from China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (3): 713-717.
- [110] OAK S, PHAN TH, GILLIAM LK, et al. Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin [J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47 (2): 131-135.
- [111] DAHL-JØRGENSEN K, TORJESEN P, HANSSEN KF, et al. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment [J]. *Diabetes*, 1987, 36 (1): 1-5.

收稿日期：2024-10-18

修回日期：2024-11-11

本文编辑：高超 周子一

本共识由《中国医学前沿杂志（电子版）》与《中华糖尿病杂志》于2024年12月同步发表

《胰岛素自身免疫综合征诊治专家共识（2024版）》编写委员会. 胰岛素自身免疫综合征诊治专家共识（2024版）[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16 (12): 1346-1360.