

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液致过敏性荨麻疹 2 例



陶菁, 杨谊

上海交通大学医学院附属松江医院药剂科 (上海 201600)

【摘要】 2 例女性糖尿病患者皮下注射德谷胰岛素利拉鲁肽注射液, 分别于 1 d 和 2 d 后出现过敏性荨麻疹, 停药换用其他胰岛素降糖治疗, 同时给予地塞米松、西替利嗪、外用乳膏抗过敏, 患者症状逐渐好转。2 例不良反应与可疑药物德谷胰岛素利拉鲁肽注射液的关联性评价结果均为“很可能有关”。查阅国内外文献, 使用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液发生过敏性荨麻疹少有报道。本文通过分析 2 例不良反应的临床特点, 探讨临床药师在判断过敏源和参与降糖方案调整中所起的作用, 为临床个体化用药与安全用药提供参考。

【关键词】 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液; 复方制剂; 过敏性荨麻疹; 药品不良反应

Two cases of allergic urticaria induced by insulin degludec and liraglutide injection

TAO Jing, YANG Yi

Department of Pharmacy, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 201600, China

Corresponding author: YANG Yi, Email: nini.yy@163.com

【Abstract】 Two female patients received insulin degludec and liraglutide injection and developed allergic urticaria after 1 day and 2 days respectively. The drug was discontinued and other insulin was used for glucose-lowering therapy, and anti-allergy treatment was administered with dexamethasone, cetirizine and topical cream, then two patients' symptoms gradually improved. The results of the association between the two adverse drug reactions and insulin degludec and liraglutide injection were "probably relevant". According to the domestic and foreign literature, there were rare reports of allergic urticaria in diabetic patients using insulin degludec and liraglutide injection. By analyzing the clinical characteristics of the two cases of adverse drug reactions, the role of clinical pharmacists in judging allergens and participating in the adjustment of hypoglycemic regimens is explored, which provides reference for individualized clinical medication and safe medication.

【Keywords】 Insulin degludec and liraglutide injection; Compound preparation; Allergic urticaria; Adverse drug reaction

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202403018

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目 (区属) [沪卫计药政 (2018) 9 号]

通信作者: 杨谊, 主管药师, Email: nini.yy@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

随着人民物质水平的提高、饮食习惯的改变以及人口老龄化的加速，糖尿病的发病率逐年上升且呈年轻化的趋势，单药治疗已经难以满足复杂糖尿病管理的需求。德谷胰岛素利拉鲁肽注射液是全球首个上市的基础胰岛素和胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA）的复方制剂，于2021年10月26日正式在中国上市。该复方制剂一方面作用于胰岛素受体，增加葡萄糖消耗，实现长效控糖；另一方面作用于胰高糖素样肽-1受体，发挥葡萄糖浓度依赖性降糖作用，促进患者糖代谢改善^[1]。德谷胰岛素利拉鲁肽注射液还可改善血脂、降低心血管风险、减少低血糖风险以及胃肠道不良反应，避免胰岛素治疗带来的体重增加等不良反应^[2]。目前认为该药安全性较高，不良反应相对较少，常见不良反应主要发生在内分泌系统、胃肠道系统、神经系统和呼吸系统^[3]，而过敏性荨麻疹的不良反较为少见。本文报道2例德谷胰岛素利拉鲁肽注射液致过敏性荨麻疹的病例，为临床药师参与临床药物不良反应鉴别和处置提供一些思路和经验参考。本研究已取得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病例1

患者，女，71岁，因“反复口干多饮20年，加重1周”于2023年9月20日至我院就诊，患者近1周出现乏力不适症状，自觉口干多饮多尿等症加重。查空腹血糖 $20.18\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，为进一步控制血糖及筛查糖尿病并发症，门诊拟“2型糖尿病”收入内分泌科。患者20余年前在无明确诱因下出现口干、饮水增多，伴有尿频，体重下降约4 kg，当地医院查空腹血糖 $>7.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，餐后2 h血糖 $>11.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，口服格列吡嗪控制血糖，平时饮食控制不严格，少有运动，后反复调整降糖方案。2年前行腰椎间盘突出手术，术前查血糖高，启动胰岛素治疗，目前治疗方案为阿卡波糖、吡格列酮二甲双胍及门冬胰岛素30注射液，平日未监测血糖。患者有糖尿病周围神经病变，使用甲钴胺、依帕司他、木丹颗粒等药物；双侧颈动脉斑块，予辛伐他汀对症治疗；高血压病史10余年，平素口服硝苯地平，血压控制可；30年前有阑尾炎手术史；6

年前因车祸外伤行手术治疗；2年前因腰椎间盘突出伴脊髓病变行手术治疗。否认特殊食物及药物过敏史。

入院后给予预混胰岛素门冬胰岛素30注射液早11 U晚10 U皮下注射治疗，血糖控制不佳，餐后2 h血糖值达 $26.3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，9月20日11:00予胰岛素皮下泵注持续降糖[门冬胰岛素 $1.3\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ （6:00~9:00）， $1.1\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ （9:00~21:00）， $0.6\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ （21:00~次日6:00），三餐前大剂量泵入各6 U]；磷酸西格列汀片100 mg，po，qd，阿卡波糖片100 mg，po，tid，吡格列酮二甲双胍片15 mg，po，bid口服协同降糖。同时予硝苯地平控释片30 mg，po，qd控制血压；甲钴胺片0.5 g，po，tid和木丹颗粒7 g，po，tid营养神经；依帕司他片50 mg，po，tid改善代谢；辛伐他汀片20 mg，po，qn调脂稳定斑块。9月25日患者血糖控制可，予撤胰岛素泵，调整为德谷胰岛素利拉鲁肽注射液（丹麦诺和诺德公司，规格：3 mL：300 U/支，批号：202201ASG1）20 U，腹部皮下注射，qd（17:00），继续监测血糖。9月26日6:16，患者诉昨日皮下注射德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后，夜间头颈部、面部出现红斑，表现为大小不等、形态各异、此起彼伏的鲜红色风团，伴瘙痒难忍，开始孤立散在，逐渐随搔抓增多而增大。考虑过敏性荨麻疹可能，予西替利嗪片10 mg，po，qd抗过敏治疗。09:31患者诉仍有颜面部瘙痒，考虑为药品不良反应，停用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液，调整为地特胰岛素注射液20 U，皮下注射，qd（17:00），加用地奈德乳膏1 g，外用，bid。9月27日患者颜面部仍有瘙痒，查体面部及头颈部可见红斑，腰背部可见大小不等的红色风团，比周围皮肤微凸、表面光滑。加用地塞米松磷酸钠注射液5 mg，iv，qd抑制免疫反应。9月28日患者颜面部瘙痒较前缓解，面部及头颈部风团较前减少，腰背部、腹部、胸前区可见风团较前相仿，继续予西替利嗪片及地奈德乳膏抗过敏治疗，地塞米松磷酸钠注射液调整为2.5 mg，iv，qd。9月29日患者面部及双下肢淡红色斑疹较前好转，诉仍有瘙痒，继续予抗过敏药物对症治疗。9月30日患者一般情况可，全身皮疹处明显好转，无特殊不适，停用抗过敏药物。患者血糖控制可，空腹血糖 $6.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，无低血糖发生，过敏性荨

麻疹好转,无皮肤瘙痒,病情稳定,于10月3日办理出院。

1.2 病例2

患者,女,60岁,因“口干多饮半月,发现血糖升高5天”于2023年10月26日至我院就诊。患者半个月前无明显诱因出现口干、饮水增多,体重减轻约2.5 kg,起初未重视,后自觉口干多饮症状无明显改善,自测随机血糖 $25\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,遂来就诊。查空腹血糖: $18.44\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,糖化血红蛋白9.9%;尿葡萄糖+++ ,尿酮体+;生化检查:丙氨酸氨基转移酶 $54.07\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;天门冬氨酸氨基转移酶 $77.11\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。为进一步明确糖尿病分型及控制血糖、筛查糖尿病并发症,门诊拟“2型糖尿病”收入内分泌科。患者无高血压、心脏病史,30余年前行剖腹产手术,1年前行阑尾切除术,否认其他手术、外伤及骨折史,否认食物及药物过敏史。

患者为初发糖尿病,空腹血糖大于 $13.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,入院后予胰岛素泵强化治疗[门冬胰岛素 $1.1\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ (6:00~9:00), $0.7\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ (9:00~21:00), $0.3\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$ (21:00~次日6:00),三餐前大剂量泵入各4 U],尽快改善胰岛功能。10月30日患者血糖仍偏高,加用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,规格:3 mL:300 U/支,批号:202304BHC1)8 U,腹部皮下注射,qd控制血糖。患者肝功能指标异常,予双环醇片 25 mg ,po,tid保肝治疗。10月31日患者血糖控制较前改善,暂停胰岛素泵,德谷胰岛素利拉鲁肽注射液剂量调整为10 U,qd,密切监测血糖,及时调整降糖方案。11月1日继续增加德谷胰岛素利拉鲁肽注射液剂量至14 U,qd,10:50患者诉晨起头面部及颈部出现红色大小不等的风团,形态不一,可为圆形、类圆形或不规则形,周围有红晕,皮肤凹凸不平,呈橘皮样,伴瘙痒。患者否认食物、化妆品等过敏。考虑与德谷胰岛素利拉鲁肽注射液相关,予以停药,调整为德谷门冬双胰岛素注射液早22 U晚20 U,皮下注射。同时予西替利嗪片 10 mg ,po,qd,地塞米松磷酸钠注射液 5 mg ,im,qd,糠酸莫米松乳膏 1 g ,外用,qd抗过敏治疗。患者维生素D缺乏,考虑肝功能不全,予阿法骨化醇软胶囊 $0.25\text{ }\mu\text{g}$,po,qd。11月2日早查房,

患者头面部及颈部皮疹较前消退,瘙痒较前好转,继续抗过敏治疗;患者血糖仍偏高,空腹血糖 $14.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,德谷门冬双胰岛素剂量增加至早26 U晚22 U,皮下注射,加用盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g ,po,bid,利格列汀片 5 mg ,po,qd控制血糖。11月6日患者皮疹较前明显好转,停用抗过敏药物。血糖控制较前改善,空腹血糖值降至 $5.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,过敏症状好转,病情稳定,于11月7日办理出院。

2 讨论

2.1 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液致过敏性荨麻疹的关联性评价

本文中2例患者均否认食物、药物过敏史,入院时全身皮肤色泽正常、弹性好,无水肿、紫癜、蜘蛛痣,在使用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后出现全身过敏性荨麻疹伴瘙痒,停药后症状缓解,且继续使用其他药物未再出现类似症状。根据药品不良反应的因果评价原则:①德谷胰岛素利拉鲁肽注射液用药时间与不良反应出现具有时间相关性:患者均在皮下注射该药后出现全身过敏性荨麻疹,停药并对症处理后患者症状缓解;②德谷胰岛素利拉鲁肽注射液说明书提示该药不良反应包括荨麻疹,患者发生的过敏反应症状与该药已知的不良反应具有一致性;③过敏反应无法用其他并用药物作用的影响解释。病例1患者使用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液期间同时使用了阿卡波糖、甲钴胺、依帕司他、辛伐他汀、硝苯地平等既往使用过的药物,地特胰岛素、利格列汀为出现荨麻疹后调整的降糖药物。病例2患者使用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液期间同时使用了门冬胰岛素、双环醇,阿法骨化醇、二甲双胍、利格列汀等为出现荨麻疹后使用药物。虽然说明书提示门冬胰岛素、双环醇可导致皮疹等过敏反应,但该患者停用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液后,其余治疗药物均按原剂量使用至出院,期间皮肤症状好转,故荨麻疹与合并用药关联不大。采用Naranjo's评估量表^[4]对2例患者使用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液与过敏性荨麻疹的关联性分别进行评分,总分均为5分,考虑该2例不良反应很可能为德谷胰岛素利拉鲁肽注射液所致,见表1。

表1 2例患者的Naranjo's评估量表评分

Table 1. Naranjo's assessment scale in the two cases

评价标准	病例 1		病例 2	
	是否符合	评分	是否符合	评分
1. 该不良反应之前是否有结论性报道?	是	1	是	1
2. 该不良反应是否出现在使用可疑药物之后?	是	2	是	2
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或使用拮抗剂后缓解?	是	1	是	1
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	未知	0	未知	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	否	0	否	0
6. 该不良反应是否在给予安慰剂后再次出现?	未知	0	未知	0
7. 可疑药物在血液或者其他体液中是否达到毒性浓度?	未知	0	未知	0
8. 该不良反应的轻重程度是否与可疑药物剂量有关?	未知	0	未知	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	否	0	否	0
10. 是否存在客观证据证实该不良反应?	是	1	是	1
总分值		5		5

注: 总分值<0分为可疑, 1~4分为可能有关, 5~8分为很可能有关, >9分为肯定有关。

2.2 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液致过敏性荨麻疹的相关因素分析

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液常见不良反应有恶心、腹泻、呕吐等胃肠道症状和冷汗、皮肤冰凉和苍白、疲乏等轻度低血糖反应, 个别患者出现皮疹、瘙痒、荨麻疹和面部水肿等过敏反应, 一般可自行消退^[5]。本文中2例患者发生的全身大面积荨麻疹属于该药较为严重、罕见的不良反应, 应引起警示。药物性皮疹是多因素、多机制综合作用的结果, 药疹的发生主要由免疫反应介导, 参与的免疫类型主要有IgE介导的速发型和由T细胞介导的迟发型超敏反应^[6]。小分子药物主要通过药物原形或代谢产物与载体蛋白结合激活免疫应答, 被免疫系统识别后可引发不同类型的超敏反应^[7]。

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液是由胰岛素和GLP-1RA构成的复方制剂, 胰岛素过敏是蛋白质类药物过敏中一类特殊的变态反应性疾病, 绝大多数的胰岛素过敏属于I型变态反应^[8]。最初胰岛素过敏是一种较为常见的现象, 引起过敏的主要原因是胰岛素的来源种属、辅料成分和杂质问题^[9]。随着制药技术的不断发展, 提纯工艺越来越成熟, 以及人胰岛素和胰岛素类似物的问世, 其过敏反应发生率明显降低。胰岛素过敏主要见于间断使用胰岛素和首次胰岛素治疗的患者, 潜伏期可从首次使用胰岛素治疗后数小时至3~5个月, 甚至几年^[10]。人胰岛素由于浓度较高在体内

可形成多聚体形式, 造成三维空间结构改变, 从而导致机体产生抗原性^[11]。病例2使用出现过敏性荨麻疹后, 换用德谷门冬双胰岛素并对症处理, 症状好转, 可排除德谷胰岛素的影响, 但两病例均不能排除利拉鲁肽导致不良反应的可能性。

GLP-1RA具有较高安全性, 但皮下注射仍可能引起免疫应答从而导致机体过敏反应, 包括皮疹、瘙痒、水肿、荨麻疹等, 以及速发过敏反应、血管性水肿等严重的过敏反应^[12]。其中度拉糖肽引起罕见皮肤系统不良反应主要有大疱性类天疱疮、剥脱性皮炎、坏疽性脓皮病等, 出现时间在用药后2个月内^[13]。艾塞那肽不良反应包括注射部位红肿瘙痒、全身荨麻疹, 严重者还会出现喉头水肿、过敏性休克等, 相较于其他GLP-1RA, 艾塞那肽过敏反应发生率较高, 可能与患者体内缺乏纤溶酶原降解酶有关^[14]。利拉鲁肽作为一种人工合成治疗性蛋白质类制品, 具有引起免疫反应的能力, 且能延长某些神经肽和趋化因子的作用, 同时皮下给药也可能会导致免疫原性增加^[15]。利拉鲁肽是基于人胰高糖素样肽-1受体结构, 通过少数氨基酸残基替换、加工修饰合成, 具有97%的氨基酸序列同源性, 相较于其他GLP-1RA异质性更低, 引发过敏反应风险较小^[16], 但皮肤相关不良反应仍然存在。有研究^[17]报道1例使用利拉鲁肽的患者出现红斑伴瘙痒, 考虑利拉鲁肽不良反应可能, 改用小剂量利拉鲁肽持续皮下输注脱敏治疗, 7d后患者再次使用利拉鲁

肽并未出现过敏症状。另有患者起初使用利司那肽发生药物过敏,后改用利拉鲁肽并未出现不良反应^[18]。

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液发生过敏反应还可能与制剂中的辅料有关,如鱼精蛋白、间甲酚、锌、甘油等^[1]。德谷胰岛素利拉鲁肽注射液的附加成分主要有甘油、醋酸锌、盐酸、氢氧化钠,门冬胰岛素辅料中也包括甘油、氯化钠、盐酸和(或)氢氧化钠,但本文中 2 例患者之前使用含有门冬胰岛素的胰岛素泵均未发生过敏反应,地特胰岛素和德谷门冬双胰岛素中均含有醋酸锌辅料,病例 1 发生过敏反应后换用地特胰岛素,病例患者 2 换用德谷门冬双胰岛素后均未发生过敏,因此可排除辅料的影响。胰岛素制剂中的附加成分辅料也会引起过敏,如稳定剂、防腐剂、杂质等,德谷胰岛素利拉鲁肽注射液中加入苯酚作为抑菌剂,门冬胰岛素中也含有该抑菌剂,可排除该因素。同时,患者本身属于易过敏体质也会引起过敏反应,或者自身对胰岛素治疗有强烈抵触情绪,心理上不能接受而产生部分躯体症状。

随着德谷胰岛素利拉鲁肽注射液越来越广泛的应用,应该认识到与其相关的短期和长期风险。尽管该药过敏反应临床表现多变且病情严重程度不一致,但在目前的研究中,全身性荨麻疹比较罕见^[19]。本文报道的病例表明,德谷胰岛素利拉鲁肽注射液可能引起与超敏反应有关的 IgE 抗体的形成,导致潜在的严重不良反应。

2.3 临床用药建议

对德谷胰岛素利拉鲁肽注射液等蛋白类制剂过敏可以从详细的病史、撤除可疑药物后的反应等方面做出诊断,处理方法包括对症处理,更换剂型和脱敏疗法^[20]。本文中 2 例患者都选择了其他胰岛素制剂,结合抗组胺类药物治疗,症状显著改善。

对于胰岛素制剂和 GLP-1RA,若局部过敏反应症状较轻,无需采取治疗措施就可自行消退,若过敏症状较重或难以缓解应立即停药,改用其他降糖药物,同时结合病情对症处理,包括局部热敷、口服抗组胺药物,严重者可加用糖皮质激素治疗,并监测患者直至体征和症状消退。2 型糖尿病非紧急情况可改服口服降糖药物治疗,若口服降糖药物效果不佳,可以改用其他蛋白类制剂,更换前行皮肤过敏测试有助于减少过敏反应

的发生率。1 型糖尿病患者可考虑胰岛素分次注射、更换注射部位等方式,或者更换胰岛素种类或厂家^[21]。

对于不能耐受过敏症状的患者,以上方法无效时可在密切监护和知情同意下进行脱敏治疗,该方法主要通过诱导机体对引起变态反应的致敏药物产生耐受性,临床实践中较为常用的治疗方法主要包括传统脱敏治疗和持续皮下输注^[22]。传统脱敏治疗是将稀释的药液皮下注射,逐级增加注射浓度使机体逐渐适应,最后达到免疫耐受的目的^[23]。此外,持续皮下输注技术现已成为一种较方便的脱敏治疗方法,利用仪器泵和配套导管持续皮下输注胰岛素或蛋白制剂从而达到脱敏治疗^[17]。对于以上所有治疗方法均不能解决问题的患者,可采取胰岛细胞移植或胰腺移植。该方法仅在 1 型糖尿病患者出现顽固而严重的过敏反应且脱敏治疗完全无效,而酮症酸中毒又反复发生的情况下采用。

此外,既往对利拉鲁肽过敏的患者禁用德谷胰岛素利拉鲁肽注射液,既往曾对一种 GLP-1RA 有严重过敏反应史的患者应慎用 GLP-1RA 其他品种,因为尚不明确其是否存在交叉过敏反应。

2.4 小结

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液引起的药物不良反应累及系统/器官较为广泛,有的严重程度较高甚至是危及生命,临床应高度重视。建议临床在使用过程中应充分了解患者的既往病史、过敏史,密切观察患者首次使用该药的临床表现,警惕不良反应的发生。一旦出现严重过敏反应,应立即停药,及时对症处理,保障患者用药安全。老年患者身体机能有所减退且往往合并多种并发症,应谨慎调整剂量,通常以最低剂量开始。随着越来越多的患者接受胰岛素 GLP-1RA 复合制剂以及医疗机构外的自我管理的治疗,药师应对患者进行用药教育并在用药后严密监测,制定个体化给药方案,保障用药安全,避免对原患疾病造成影响。

参考文献

- 1 Pappa E, Kostara C, Bairaktari E, et al. Effect of fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide on apoB-containing lipoprotein subclasses and HDL lipidome in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2022,

- 36(10): 108286. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2022.108286](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108286).
- 2 Novodvorský P, Haluzík M. An update on the safety of insulin–GLP–1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(3): 349–361. DOI: [10.1080/14740338.2021.1978974](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1978974).
 - 3 Fadini GP, Buzzetti R, Fittipaldi MR, et al. IDegLira for the real–world treatment of type 2 diabetes in Italy: protocol and interim results from the REX observational study[J]. *Diabetes Ther*, 2022, 13(8):1483–1497. DOI: [10.1007/s13300-022-01287-z](https://doi.org/10.1007/s13300-022-01287-z).
 - 4 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
 - 5 Tibaldi J, Mercado ME, Strong J. How effective is the fixedratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) in different patient populations, and when should it be used in clinical practice[J]. *Clin Diabetes*, 2020, 38(4): 339–347. DOI: [10.2337/cd20-0014](https://doi.org/10.2337/cd20-0014).
 - 6 Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255–1268. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.03.132](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132).
 - 7 Romano I, Serra R. Use of IDegLira to intensify, simplify, and increase appropriateness of type 2 diabetes therapy: a real–life experience[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(1): 145–154. DOI: [10.1007/s13300-023-01489-z](https://doi.org/10.1007/s13300-023-01489-z).
 - 8 Kolb H, Kempf K, Röhlting M, et al. Insulin:too much of a good thing is bad[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 224. DOI: [10.1186/s12916-020-01688-6](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6).
 - 9 Lijesh KU, Gupta RD, Senthilraja M, et al. Exogenous recombinant human insulin–induced severe hypersensitivity reaction precipitating hyperglycemic crisis: a clinical conundrum[J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(8): 4470–4472. DOI: [10.4103/jfmpc.jfmpc_148_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_148_20).
 - 10 陶依然, 黄琳, 李理总, 等. 非动物源性胰岛素所致过敏反应的文献汇总与分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(5): 21–25. [Tao YR, Huang L, Li LZ, et al. Literature analysis on allergic reaction caused by non–animal derived insulin[J]. *Clinical Medication Journal*, 2021, 19(5): 21–25.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.005).
 - 11 郑晓辉, 赵振营, 杨晨, 等. 谷赖胰岛素治疗 1 例多
种胰岛素过敏病例分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(3): 190–192. [Zheng XH, Zhao ZY, Yang C, et al. Analysis of insulin glulisine in one patient allergic to various insulins[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(3): 190–192.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.03.010](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.03.010).
 - 12 Bouzas C, Pastor R, Garcia S, et al. Comparative effects of glucagon–like peptide–1 receptors agonists, 4–dipeptidyl peptidase inhibitors, and metformin on metabolic syndrome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114561. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114561](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114561).
 - 13 Kyriakos G, Diamantis E, Memi E, et al. An uncommon case of dulaglutide–related morbilliform drug eruption[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21536. DOI: [10.7759/cureus.21536](https://doi.org/10.7759/cureus.21536).
 - 14 Liu X, Zhai A, Zhang B. A case report of severe adverse reaction of exenatide: anaphylactic shock[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(39): e30805. DOI: [10.1097/MD.00000000000030805](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030805).
 - 15 Pedrosa MR, Franco DR, Gieremek HW, et al. GLP–1 agonist to treat obesity and prevent cardiovascular disease: what have we achieved so far?[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(11): 867–884. DOI: [10.1007/s11883-022-01062-2](https://doi.org/10.1007/s11883-022-01062-2).
 - 16 Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP–1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307: 171–192. DOI: [10.1007/5584_2020_496](https://doi.org/10.1007/5584_2020_496).
 - 17 金思彤, 吴乃君, 邹英楠, 等. 利拉鲁肽脱敏治疗 1 例[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(8): 127–128. [Jin ST, Wu NJ, Zou YN, et al. One case of treated with liraglutide desensitization[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2019, 29(8): 127–128.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.029).
 - 18 Shamriz O, NaserEddin A, Mosenzon O, et al. Allergic reaction to exenatide and lixisenatide but not to liraglutide: unveiling anaphylaxis to glucagon–like peptide 1 receptor agonists[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): e141–e142. DOI: [10.2337/dc19-0720](https://doi.org/10.2337/dc19-0720).
 - 19 Egede LE, Bogdanov A, Fischer L, et al. Glycemic control among patients newly prescribed IDegLira across prior therapy group in US real–world practice[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(7): 1579–1589. DOI: [10.1007/s13300-020-00850-w](https://doi.org/10.1007/s13300-020-00850-w).

- 20 王晋星一, 胡涵帅, 李卫卫, 等. 临床药师对 1 例胰岛素制剂过敏的糖尿病患者降糖方案的个性化设计[J]. 海峡药学, 2022, 34(2): 152-154. [Wang JXY, Hu HS, Li WW, et al. Participation of clinical pharmacist in hypoglycemic program for one case of diabetes allergic to insulin preparation[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2022, 34(2): 152-154.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2022.02.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2022.02.043).
- 21 唐彦, 王嘉麟, 周婧雅, 等. 1 例胰岛素过敏合并胰岛素自身抗体阳性的暴发性 1 型糖尿病患者的药学监护[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(12): 1376-1379. [Tang Y, Wang JL, Zhou JY, et al. Pharmaceutical care for a case of fulminant type 1 diabetes with insulin allergy and positive insulin autoantibodies[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19(12): 1376-1379.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20210758](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20210758).
- 22 Shuster S, Borici-Mazi R, Awad S, et al. Rapid desensitization with intravenous insulin in a patient with diabetic ketoacidosis and insulin allergy[J]. AACE Clin Case Rep, 2020, 6(4): e147-e150. DOI: [10.4158/ACCR-2019-0562](https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0562).
- 23 李理总, 陶依然, 宋荣景, 等. 胰岛素过敏患者脱敏治疗文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(5): 26-31. [Li LZ, Tao YR, Song RJ, et al. Literature analysis on desensitization treatment for patients with insulin allergy[J]. Clinical Medication Journal, 2021, 19(5): 26-31.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.006).

收稿日期: 2024 年 03 月 11 日 修回日期: 2024 年 05 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏