

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.037>

· 临床病例讨论 ·

## 胰岛素自身免疫综合征伴 Graves 病 1 例并文献复习

陈楚晖<sup>1,2</sup>, 王维敏<sup>1,2</sup>, 金洁雯<sup>1,2</sup>, 倪文煜<sup>1,2</sup>, 顾天伟<sup>1,2</sup>, 毕艳<sup>1,2</sup>, 朱大龙<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院内分泌科; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 南京 210009)

**[摘要]** 本文报道1例南京大学医学院附属鼓楼医院收治的胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)患者的诊治经过。患者女, 53岁, 间断服用甲巯咪唑4个月后发现反复低血糖性昏迷, 行糖耐量试验发现空腹及餐后胰岛素显著升高, 胰岛素和C肽浓度呈分离现象。胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)阳性, 基因检测HLA-DRB1\*0406阳性, 诊断为IAS。予泼尼松治疗并逐渐减量后病情好转。IAS为导致严重低血糖的罕见疾病, 临床需注意与其他低血糖病因相鉴别。

**[关键词]** 低血糖; 胰岛素自身免疫综合征; 胰岛素自身抗体; Graves病

## Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease: A case report and review on literature

CHEN Chuhui<sup>1,2</sup>, WANG Weimin<sup>1,2</sup>, JIN Jiewen<sup>1,2</sup>, NI Wenyu<sup>1,2</sup>, GU Tianwei<sup>1,2</sup>, BI Yan<sup>1,2</sup>, ZHU Dalong<sup>1,2</sup>

(1. Department of Endocrinology, Drum Tower Clinical College, Nanjing Medical University; 2. Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210009, China)

**Abstract** We presented the cases of a female with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (IAS) after treatment with methimazole, in combination with a review of relevant literature. After treatment with methimazole for 4 months, this patient exhibited recurrent hypoglycemia coma. A 75-gram oral glucose tolerance test showed high fasting and postprandial insulin (>1 000 mIU/L) with disproportionately elevated C-peptide levels. This patient was found to have high titers of insulin autoantibodies and HLA-DRB1\*0406. After treatment of metacortandracin, insulin autoantibodies turned negative within 10 months and there was no occurrence of hypoglycemia. IAS is a rare disease which results in recurrent hypoglycemia related to insulin autoantibodies and hyperinsulinemia, clinicians should carefully distinguish the causes of hypoglycemia.

**Keywords** hypoglycemia; insulin autoimmune syndrome; insulin autoantibody; Graves' disease

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-05

通信作者 (Corresponding author): 王维敏, Email: wwmylg@189.cn

基金项目 (Foundation item): 江苏省重点研发计划社会发展项目 (BE2016606)。This work was supported by the Key Research and Development Program of Jiangsu Province, China (BE2016606).

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)是一种罕见的内分泌疾病,以反复发作的、自发性严重低血糖为典型临床症状,并伴有血清胰岛素的异常升高和胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)阳性。该病最早于1972年由Hirata等<sup>[1]</sup>报道。目前认为IAS的发生与自身免疫及遗传基因易感性密切相关,并可由多种因素诱发。据文献[2]报道,全球已发生超过400例IAS,发病率较低,但危害不容忽视,临床上需注意与其他引发低血糖的疾病相鉴别。现将南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科收治的1例Graves病伴IAS诊治过程报告如下。

## 1 临床资料

患者女,53岁,因“反复神志不清1周”于2017年3月23日入南京大学医学院附属鼓楼医院就诊。2017年3月15日清晨患者家人发现其神志不清,呼之不应,无恶心呕吐,无四肢抽搐,无口吐白沫,无偏瘫、偏身感觉障碍,外院查血糖2.7 mmol/L,予以高糖静推后神志逐渐转清。次日再次出现昏迷,家人喂其蜂蜜水后送至医院,查血糖3.2 mmol/L,静推高糖后症状缓解。口服75 g糖耐量试验(OGTT)示:血糖(0, 30, 60, 120, 180 min) 2.11, 6.20, 8.64, 5.43, 5.72 mmol/L,胰岛素(0, 30, 60, 120, 180 min) 240, 263.95, 263.38, 272.3, 264.62 mIU/L,胰岛自身抗体:GAD-Ab 870.061 IU/mL(正常参考值:0~10 IU/mL),IAA-IgG阳性,ICA-IgG阴性。甲状腺超声示双侧甲状腺弥漫性病变。

### 1.1 既往史

患者既往有甲亢病史半年,初始服用甲巯咪唑10 mg 3次/d,期间反复出现皮疹,间断使用4个月后停用,半月前改为丙基硫氧嘧啶50 mg 3次/d,近1周已停用。否认“高血压、糖尿病”病史;否认“肝炎、结核”等传染病病史。2014年因子宫肌瘤行子宫切除术,否认输血史、外伤史;否认外源性胰岛素应用史;有“甲巯咪唑”药物过敏史,否认其他食物药物过敏史。无烟酒嗜好。无家族性遗传病史。

### 1.2 查体

体温36.9 ℃,心率77 min<sup>-1</sup>,呼吸18 min<sup>-1</sup>,血压97/57 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高160 cm,体重47 kg, BMI 18.36 kg/m<sup>2</sup>,神志清,

精神萎,卧床,查体合作,甲状腺II度肿大,质中,无压痛,未闻及血管杂音;无突眼、指颤;心音正常,心律规整;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音;下腹部可见1条约10 cm手术后疤痕,生理反射存在,病理反射未引出。

### 1.3 实验室检查

甲状腺功能五项:促甲状腺激素<0.0050 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸8.61 pmol/L↑,游离甲状腺素22.12 pmol/L↑,抗甲状腺过氧化酶抗体207.30 IU/mL↑,促甲状腺素受体抗体13.31 IU/L↑;甲状腺球蛋白113.00 ng/mL↑。骨代谢四项:25-羟基维生素D 11.41 ng/mL。性激素八项:性激素结合蛋白151.00 nmol/mL↑,类胰岛素生长因子-1 73.20 ng/mL↓;糖化血红蛋白5.8%。免疫常规:免疫球蛋白IgA 3.71 g/L↑。胰岛自身抗体IAA(+), GAD-Ab 233.4 U/mL。尿葡萄糖:阳性(4+)。动态血糖监测:平均血糖波动幅度6.94 mmol/L,最大血糖波动幅度7.11 mmol/L,平均血糖7.02 mmol/L,血糖标准差2.48,血糖最高值15.44 mmol/L,血糖最低值3.11 mmol/L(图1)。基因检测:HLA-DRBI\*0406阳性。肝炎全套、自身抗体均阴性。生化全套未见明显异常。口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及胰岛素、C肽释放试验及24 h昼夜皮质醇节律测定结果见表1、表2。

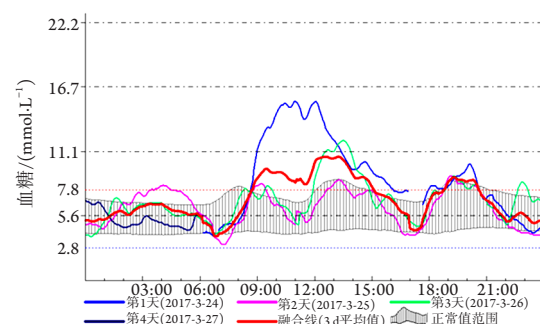


图1 72 h动态血糖监测结果

Figure 1 Result of 72-hour continuous glucose monitoring

### 1.4 影像学检查

颈动脉超声未见明显异常。甲状腺超声:甲状腺弥漫性病变,甲状腺左叶结节,TIRADS分级3级。腹部超声:肝脏回声欠均匀,肝内局灶性钙化灶。余无明显异常。CT上腹部+平扫:1)肝脏钙化灶;2)胆囊体积小,壁毛糙;3)肝胃间隙多发小淋巴结。

表1 口服糖耐量试验、同步胰岛素释放、同步C肽释放试验

Table 1 Oral glucose tolerance test, insulin and C-peptide release test

项目	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.85	5.7	7.8	10	11.7
胰岛素/(μIU·mL <sup>-1</sup> )	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000
C肽/(pmol·L <sup>-1</sup> )	4 450	5 015	5 441	5 974	6 503

表2 24 h血促肾上腺皮质激素及皮质醇水平及节律测定

Table 2 Circadian rhythm of adreno-cortico-tropic-hormone and cortisol

项目	08:00	16:00	24:00
ACTH/(pmol·L <sup>-1</sup> )	6.37	3.44	1.71
F/(mmol·L <sup>-1</sup> )	538	238	138

患者入院期间多次出现多汗、心慌、头晕等低血糖症状，予进食后症状缓解，复测血糖恢复正常。患者低血糖多发生于凌晨1:00—5:00，血糖结果波动在2.0~2.7 mmol/L，测定低血糖时同步静脉血糖、胰岛素、C肽，结果示：葡萄糖2.50 mmol/L↓，胰岛素>1 000.0 μU/mL，血清C肽5 344.00 pmol/L。

患者病程中反复发生低血糖，既往有服用含巯基药物“甲巯咪唑”史，甲状腺功能检查提示甲状腺功能亢进症，且IAA-IgG阳性，既往无胰岛素应用史，血清胰岛素水平明显升高，且与C肽呈分离现象，基因检测提示HLA-DRB1\*0406阳性，胰腺CT未见明显占位。诊断为：1) IAS；2) 甲状腺功能亢进症(Graves病)；3) 子宫切除术后；4) 甲状腺左叶结节”。治疗上继续停用甲巯咪唑及丙硫氧嘧啶，予醋酸泼尼松片10 mg，3次/d，口服。患者服用醋酸泼尼松片后仍有夜间低血糖发生，最低血糖2.9 mmol/L，故于服药后第3天起将醋酸泼尼松片剂量调整为15 mg，3次/d，口服，未再出现低血糖。

患者出院后继续服用醋酸泼尼松片，1个月后醋酸泼尼松片减量至10 mg(3次/d)，其后逐渐减量，半年后停药。建议患者出院后采用同位素治疗甲亢，患者拒绝，告知其服用丙硫氧嘧啶可能存在低血糖风险，患者表示知情，继续使用丙硫氧嘧啶治疗甲亢，复查甲状腺功能示恢复良好，出院后持续监测血糖，至今未再发生低血糖。2018年1月复查胰岛自身抗体及空腹胰岛素，结果示IAA阴性，GAD-Ab 1.5 IU/mL，空腹胰岛素22.4 μIU/mL。

## 2 讨论

IAS为罕见的内分泌疾病，临床表现为血糖多低于2.8 mmol/L的空腹低血糖或餐后反应性低血糖，且伴有血清胰岛素升高和IAA阳性，为反复自发性低血糖的重要病因。IAS发病人群集中在东亚，目前日本已报道超过380例，而非亚洲人群中较为罕见<sup>[3]</sup>。目前的流行病学调查<sup>[4-5]</sup>显示：IAS发病年龄多在40岁以上，其中日本人群的发病高峰集中在60~69岁，中国人群及非亚洲人群的发病年龄均大于40岁，性别对于发病率并无影响。IAS的发病率较低，因此更为详尽的流行病学特点还需进一步的大样本调查研究证实。

IAS的发病机制目前尚不明确。一项针对中国IAS人群的分析<sup>[6]</sup>显示：90.4%(66/73)患者存在含巯基药物应用史，提示含巯基药物是IAS的一大重要诱因。此类药物包括临床应用较为广泛的甲巯咪唑、α-硫辛酸、卡托普利、谷胱甘肽、亚胺培南等。巯基可导致内源性胰岛素的二硫键断裂，胰岛素发生变构，导致部分抗原暴露，引起免疫反应产生IAA。IAS患者的IAA亲和力低，可与胰岛素大量结合形成不稳定的复合物，降低血清游离胰岛素浓度，扩大胰岛素存储容量，进一步刺激胰岛β细胞继续分泌胰岛素。当胰岛素-IAA复合物发生解离，大量游离胰岛素释放入血引起高胰岛素血症，进而引发低血糖<sup>[7]</sup>。除含巯基药物外，近年文献报道胍屈嗪、异烟肼、人血清白蛋白等非巯基化合物同样可诱发IAS<sup>[8-10]</sup>。IAS常伴发其他自身免疫性疾病，其中Graves病最为常

见, 合并系统性红斑狼疮、黑棘皮病、溃疡性结肠炎、自身免疫性肝炎、多发性硬化、多发性骨髓瘤等较为罕见<sup>[11-12]</sup>, 提示 IAS 的发病与自身免疫缺陷相关, 但具体病理生理机制尚不明确。

目前研究<sup>[13-14]</sup>认为 HLA-DR4 是 IAS 的遗传易感基因, 与 IAS 的发病密切相关。HLA-DR4 是一组与自身免疫性疾病相关的人类白细胞抗原基因, 一项针对日本 IAS 患者的基因型分析<sup>[15]</sup>显示: 84% 患者携带 HLA-DRB1\*0406 等位基因; 欧美人群则以 HLA-DRB1\*0403 为主<sup>[16-17]</sup>; 而我国目前仅有 1 例报道进行基因检测, 结果为 HLA-DRB1\*0406<sup>[18]</sup>。本例患者基因检测结果为 HLA-DRB1\*0406 阳性, 与既往亚洲人群报道结果相符。

IAS 的诊断标准包括典型的自发性低血糖症状、既往无胰岛素应用史但存在高滴度的 IAA、放射免疫法测血浆胰岛素水平显著增高, 并需排除其他原因导致的低血糖。IAS 需与以下疾病鉴别诊断: 1) 胰岛  $\beta$  细胞瘤。为常见的胰岛功能性肿瘤, 可有典型的 Whipple 三联征即自发性周期性低血糖症状, 发作时血糖  $< 2.8$  mmol/L 及给予口服或静注葡萄糖后症状消失, 其胰岛  $\beta$  细胞瘤患者血清胰岛素升高水平与 C 肽同步, 影像学上常可见胰腺占位表现。本例患者存在典型 Whipple 三联征, 症状与胰岛  $\beta$  细胞瘤相似, 但患者胰岛素水平  $> 1\ 000$  mIU/L, 升高程度与相应的血清 C 肽水平并不匹配, 且胰腺影像学无占位表现<sup>[19]</sup>, 因此不考虑胰岛  $\beta$  细胞瘤导致的低血糖。2) B 型胰岛素抵抗综合征。该病存在胰岛素自身受体抗体, 临床表现为消瘦、黑棘皮症、高雄激素血症和严重胰岛素抵抗, 常合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病<sup>[20]</sup>, 预后较差。B 型胰岛素抵抗综合征常伴难以控制的高血糖, 部分患者可随病程进展出现空腹低血糖, 可能与自身抗体滴度较低或抗体-胰岛素复合物结构改变相关<sup>[21]</sup>。该病胰岛素升高幅度小于 IAS, 胰岛素受体抗体阳性而 IAA 呈阴性。本例患者合并自身免疫性疾病 Graves 病, 但未见高雄激素血症及高血糖, 且有明确应用含巯基药物史, 低血糖发生于使用甲巯咪唑 4 个月后, IAA 呈阳性, 故目前不考虑 B 型胰岛素抵抗综合征所致低血糖。3) 糖耐量受损及早期糖尿病。早期糖尿病患者第一时相胰岛素分泌不足, 造成胰岛素分泌高峰延迟, 产生迟发性反应性低血糖, OGTT 结果符合糖尿病或糖耐量受损诊断, 胰岛素水平正常或轻度升高且存在分泌高峰延迟, IAA 阴性。本例患者 IAA 抗体阳性, OGTT 结果不符合早期糖尿病导致的迟发性低血糖表现, 故目前不考虑早期糖

尿病所致低血糖。

IAS 为自限性疾病, 大部分患者预后良好, 可在 1 年内自行缓解。研究<sup>[22]</sup>表明: IAS 的治疗首先应去除诱因, 停用诱发药物, 并通过少食多餐、高蛋白高纤饮食延缓胃排空, 减缓胰岛素的释放速度。低血糖发作时应及时静注高浓度葡萄糖对症处理, 也可通过口服  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂减少对胰岛素分泌的刺激, 缓解餐后低血糖<sup>[23]</sup>。对于经过上述治疗后低血糖仍反复发作及存在意识障碍者, 可口服糖皮质激素 30~60 mg/d 抑制自身免疫。目前国内多采用糖皮质激素治疗药物所致的 IAS<sup>[24]</sup>。一项对中国 IAS 人群的荟萃分析<sup>[25]</sup>显示: 糖皮质激素治疗的患者 IAA 转阴时间短于非激素治疗患者, 提示激素的使用有利于缩短 IAA 转阴的时间。本例患者服用醋酸泼尼松片后半年内未再发生低血糖, 10 个月后复查 IAA 转阴, 提示糖皮质激素治疗效果较好。此外, 国外曾报道 1 例糖皮质激素治疗效果不佳的 IAS 患者<sup>[26]</sup>, 该患者在采用免疫吸附疗法后血清中的 IAA 明显减少, 低血糖症状减轻, 后联合利妥昔单抗治疗防止复发, 患者未再出现低血糖, 提示自身免疫抑制剂及免疫吸附法可用于糖皮质激素疗效不佳的 IAS 患者治疗。而对于存在顽固性低血糖者, 可考虑血浆置换或胰腺切除<sup>[27]</sup>。

本例 IAS 患者在发病诱因、临床症状与辅助检查等方面都较为典型, 与国内既往多数报道相符。另外, 既往国内对 IAS 患者的报道少见基因检测, 本例患者的基因检测结果可有助于今后进一步的研究。

综上所述, IAS 是一种发病率低、但可导致严重低血糖甚至意识障碍的内分泌疾病, 目前研究认为其发病机制与自身免疫、遗传基因易感性及含巯基药物使用相关, 具体机制仍需进一步研究阐述。IAS 可导致患者自发性低血糖, 临床上应注意与其他低血糖病因相鉴别, 避免漏诊、误诊, 及时诊治, 减少不良后果。

## 参考文献

1. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia[J]. J Japan Diabetes Soc, 1970, 13: 312-320.
2. 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.  
JIN Lixia, XIAO Jianzhong. Insulin autoimmune syndrome[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32(4): 399-403.
3. Jendrzewski J, Obończyk Ł, Leczycka ME, et al. A case report of

- insulin autoimmune syndrome in a Central European individual[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(6): e132-e134.
4. 陈敏, 庄晓明, 窦京涛, 等. 胰岛素自身免疫综合征的临床特征比较分析[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 409-413.  
CHEN Min, ZHUANG Xiaoming, DOU Jingtao, et al. A comparative analysis on clinical features of insulin autoimmune syndrome[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2012, 33(3): 409-413.
  5. 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.
  6. Wang YL, Yao PW, Zhang XT, et al. Insulin autoimmune syndrome: 73 cases of clinical analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(17): 2408-2409.
  7. 刘敏, 尹士男. 胰岛素自身免疫综合征[J]. 药品评价, 2015, 12(11): 34-38.  
LIU Min, YIN Shinan. Insulin autoimmune syndrome[J]. *Drugs and Clinic*, 2015, 12(11): 34-38.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. Tinmanee R, Buranagan R, Ploybutr S, et al. Rare cause of recurrent hypoglycemia: insulin autoimmune syndrome[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2017, 2017: 6423852.
  12. Ito H, Miyake T, Nakashima K, et al. Insulin autoimmune syndrome accompanied by multiple myeloma[J]. *Intern Med*, 2016, 55(16): 2219-2224.
  13. Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, et al. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4[J]. *Lancet*, 1992, 339(8790): 393-394.
  14. Matsushita S, Takahashi K, Motoki M, et al. Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1\*0405 and -DRB1\*0406 complexes: implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(3): 873-883.
  15. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease)[J]. *Ann Med Interne (Paris)*, 1999, 150(3): 245-253.
  16. Censi S, Albergoni MP, Gallo N, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(6): 889-895.
  17. Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, et al. Worldwide 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.
  18. 杜建玲, 李昌臣, 谷玲, 等. 他巴唑致胰岛素自身免疫综合征一例[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(7): 438.  
DU Jianling, LI Changchen, GU Ling, et al. A case report of tabazole-induced insulin autoimmune syndrome[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2001, 40(7): 438.
  19. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 47-57.
  20. Willard DL, Stevenson M, Steenkamp D. Type B insulin resistance syndrome[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(4): 318-323.
  21. 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.
  22. Mariella ZRR, Virginia OF, Eveline GPF, et al. Insulin autoimmune syndrome in an occidental woman: a case report and literature review[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(5): 566-570.
  23. Nasu T, Suzuki R, Okamoto Y, et al. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome[J]. *Intern Med*, 2011, 50(4): 339-343.
  24. 计成, 黄洪. 药物致胰岛素自身免疫综合征1例并文献分析[J]. 中国药房, 2010, 21(32): 3031-3032.  
JI Cheng, HUANG Hong. A case of drug-induced insulin autoimmune syndrome and literature analysis[J]. *China Pharmacy*, 2010, 21(32): 3031-3032.
  25. 徐太军. 近15年文献报告的胰岛素自身免疫综合征71例荟萃分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(7): 1053-1055.  
XU Taijun. Analysis of 71 cases of insulin autoimmune syndrome[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2016, 32(7): 1053-1055.
  26. Kroemer TM, Erler A, Tsourdi E, et al. Immunoabsorption followed by rituximab as a definitive treatment for insulin autoimmune syndrome (Hirata syndrome): a case report[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): e23-e24.
  27. Sharwood EF, Hughes IP, Pretorius CJ, et al. Therapeutic plasma exchange normalizes insulin-mediated response in a child with type 1 diabetes and insulin autoimmune syndrome[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(1): 171-179.

本文引用: 陈楚晖, 王维敏, 金洁雯, 倪文煜, 顾天伟, 毕艳, 朱大龙. 胰岛素自身免疫综合征伴Graves病1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 904-908. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.037

**Cite this article as:** CHEN Chuhui, WANG Weimin, JIN Jiewen, NI Wenyu, GU Tianwei, BI Yan, ZHU Dalong. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease: A case report and review on literature[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 904-908. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.037