



## PD-1抑制剂致胰岛 $\beta$ 细胞功能急剧丧失后糖尿病2例报告

朱红梅, 常薪霞

引用本文:

朱红梅,常薪霞. PD-1抑制剂致胰岛 $\beta$ 细胞功能急剧丧失后糖尿病2例报告[J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 297-300.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210116>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### PD-1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor:a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297>

#### 二肽基肽酶IV抑制剂在2型糖尿病合并肾功能不全老年患者中的使用情况

Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with renal insufficiency

中国临床医学. 2019, 26(1): 33-36 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181435>

#### 糖尿病合并腔隙性脑梗死患者血清铁蛋白和 $\beta$ 2微球蛋白的检测意义

Significance of serum ferritin and  $\beta$  2 microglobulin in patients with diabetes mellitus complicated with lacunar cerebral infarction

中国临床医学. 2018, 25(5): 716-719 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180529>

#### 糖尿病相关眼表疾病研究进展

Research progress of diabetes-related ocular surface diseases

中国临床医学. 2020, 27(2): 331-336 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192094>

#### 不同病程2型糖尿病伴脂肪肝患者代谢参数与胰岛功能的相关性分析

Relationships between metabolic parameters and islet function in type 2 diabetes complicated with fatty liver disease patients with different duration

中国临床医学. 2018, 25(1): 65-69 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170709>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210116

· 病例报告 ·

## PD-1 抑制剂致胰岛 β 细胞功能急剧丧失后糖尿病 2 例报告



朱红梅<sup>1,2</sup>, 常薪霞<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032
2. 盐城市大丰区第三人民医院内分泌科, 盐城 224100

引用本文 朱红梅, 常薪霞. PD-1 抑制剂致胰岛 β 细胞功能急剧丧失后糖尿病 2 例报告 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 297-300. ZHU H M, CHANG X X. Diabetes caused by PD-1 inhibitor: 2 cases report[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(2): 297-300.

[关键词] 程序性死亡蛋白 1 抑制剂; 糖尿病; 糖尿病酮症酸中毒

[中图分类号] R 587.1 [文献标志码] B

### Diabetes caused by PD-1 inhibitor: 2 cases report

ZHU Hong-mei<sup>1,2</sup>, CHANG Xin-xia<sup>1\*</sup>

1. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Department of Endocrinology, Yancheng No.3 People's Hospital, Yancheng 224100, Jiangsu, China

[Key Words] programmed death-1 inhibitor; type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis

新型抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂 (ICIs) 应用越来越广泛。ICIs 主要包括抗程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)。这些药物主要通过作用于免疫检查点发挥抗肿瘤活性, 具体为通过阻断免疫抑制分子, 恢复免疫细胞的活性而发挥杀伤肿瘤细胞的作用。但是, 其在发挥显著疗效的同时, 也会破坏免疫稳态, 导致一系列累及多系统和器官的免疫相关不良事件 (irAEs), 严重程度不同<sup>[1-2]</sup>。近年来关于 PD-1 抑制剂导致糖尿病在国内外鲜有报道<sup>[2-4]</sup>。本文介绍在复旦大学附属中山医院内分泌科诊断的 2 例使用 PD-1 抑制剂后出现胰岛 β 细胞功能快速衰竭的糖尿病病例, 以期提高肿瘤科及内分泌科医生对 PD-1 抑制剂导致内分泌疾病的认识, 进而早期识别并进行干预治疗。

### 1 病例资料

1.1 病例 1 患者男性, 53 岁, 2020 年 4 月发现食管恶性肿瘤。患者 2020 年 5 月 12 日第 1 周期

免疫治疗联合化疗 (信迪利单抗 200 mg d1, 紫杉醇 400 mg d1, 奈达铂 140 mg d1, q3w), 治疗开始前随机血糖 13.3 mmol/L、糖化血红蛋白 5.5%。患者第 6 周期治疗结束后 3 周 (化疗后 5 个月) 出现乏力、口干、气急、恶心, 非喷射性呕吐非咖啡色胃内容物 2 次。急诊查血气分析: pH 值 6.83, 氧分压 142.30 mmHg, 血氧饱和度 99.30%, 钠 123.00 mmol/L, 钾 5.92 mmol/L, 随机葡萄糖 53.2 mmol/L, 乳酸 4.4 mmol/L; 肾功能: 尿素 12.1 mmol/L, 肌酐 224 μmol/L, 酮体 1.96 mmol/L。患者诊断为糖尿病酮症酸中毒, 肾功能不全 (肾前性)、高钾血症、食管恶性肿瘤。予补液扩容、静脉滴注胰岛素纠正血糖、纠正电解质紊乱及酸中毒等治疗后血糖逐步下降。第 2 天查血, 随机葡萄糖 14.3 mmol/L, 钠 139 mmol/L, 钾 3.0 mmol/L, 氯 110 mmol/L, 尿素 8.7 mmol/L, 肌酐 71 μmol/L, 尿酸 382 μmol/L, 酮体 0.98 mmol/L; 血浆 pH 值 7.33。继续补液及静脉滴注胰岛素, 并于内分泌科进一步治疗。

[收稿日期] 2021-01-19 [接受日期] 2021-03-23

[作者简介] 朱红梅, 副主任医师. E-mail: 254233166@qq.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990-2223, E-mail: changxinxiawei@163.com

既往史：2004年发现桥本甲状腺炎，长期服用左甲状腺素钠片 50  $\mu\text{g}$  每日 1 次。体格检查：体温 36.4 $^{\circ}\text{C}$ ，心率 62 次/min，呼吸 19 次/min，血压 107/70 mmHg；身高 1.68 m，体质量 60 kg，体质量指数 (BMI) 21.25  $\text{kg}/\text{m}^2$ ；神志清晰，精神萎靡，甲状腺未及肿大，心律齐，腹部平软，肝脾肋下未及，双下肢不肿。实验室检查：pH 7.5，实际碳酸氢盐 26.5 mmol/L、碱剩余 3.3，钾 3.1 mmol/L，酮体 0.98 mmol/L，糖化血红蛋白 9.2%， $\beta$ -羟丁酸 1.24 mmol/L，乳酸 2.58 mmol/L；D 二聚体升高 (4.0  $\text{mg}/\text{L}$ )；糖尿病相关抗体均阴性，精氨酸激发及胰岛素释放试验提示胰岛  $\beta$  细胞储备功能差 (表 1)；甲状腺激素检查提示严重甲状腺功能减低 (甲减)，促皮质激素、皮质醇节律未见异常，泌乳素及性激素水平正常。彩超提示双侧下肢静脉血栓形成。

根据患者有恶性肿瘤病史，PD-1 抑制剂治疗前血糖正常，治疗 6 个疗程后出现口干、恶心、呕吐等症状，且伴有糖尿病酮症酸中毒，入院后糖尿病自身抗体阴性，胰岛  $\beta$  细胞功能几乎完全丧失，考虑 PD-1 抑制剂相关糖尿病，深静脉血栓。经对症治疗后，患者血酮体转阴，血糖平稳下降，食欲好转，予门冬胰岛素三餐前皮下注射、德谷胰岛素睡前皮下注射，华法林口服抗凝，同时进行血糖监测及糖尿病相关知识宣教。患者血糖达标后出院，

嘱其出院后定期监测血糖及凝血酶原时间，定期到内分泌科及血管外科门诊随访。

1.2 病例 2 患者女性，46 岁，于 2020 年 2 月接受恶性黑色素瘤外科手术。患者从 2020 年 3 月开始接受卡瑞利珠单抗 200  $\text{mg}/\text{次}$  治疗，每 2 周静脉滴注 1 次。治疗过程中监测血糖变化 (4.37~5.04 mmol/L)，8 月接受第 14 次治疗后发现血糖显著升高 (18 mmol/L)，无口干、多饮、多尿、乏力，无头晕、恶心、呕吐。为进一步诊治，入住内分泌科。查体：体温 36.6 $^{\circ}\text{C}$ ，心率 65 次/min，19 次/min，血压 109/63 mmHg；身高 1.59 m，体质量 52 kg，BMI 20.56  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。神志清晰，精神尚可，呼吸平稳，营养状况中等；全身皮肤无黄染，无肝掌、蜘蛛痣，全身浅表淋巴结无肿大，甲状腺未及肿大，心肺听诊未发现异常；左腹股沟见一长约 5 cm 的手术疤痕，愈合可，双下肢不肿。实验室检查：空腹血糖 12 mmol/L，糖化血红蛋白 6.6%，糖尿病自身抗体阴性，精氨酸激发试验提示胰岛  $\beta$  细胞功能差 (表 2)；甲状腺功能提示存在轻度甲减 (游离三碘甲状腺原氨酸 3.0 pmol/L，超敏促甲状腺激素 4.870  $\mu\text{U}/\text{mL}$ )，ACTH-F 节律未见异常，泌乳素及性激素水平正常。入院后给予糖尿病相关知识宣教，监测血糖示血糖水平波动较大，最高可达 20 mmol/L，予三餐前门冬胰岛素及睡前甘精胰岛素皮下注射，血糖平稳后出院。

表 1 病例 1 治疗 6 个周期后精氨酸激发及胰岛素释放试验

指标	0 min	2 min	4 min	6 min	参考范围
血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	9.90	9.60	9.90	10.40	3.90~5.60
C 肽/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	0.05	0.06	0.06	0.08	0.78~1.89
胰岛素/( $\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	0.50	0.40	0.50	0.50	2.60~24.90

表 2 病例 2 精氨酸激发及胰岛素释放试验

指标	0 min	2 min	4 min	6 min	参考范围
血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	5.20	5.40	6.00	6.20	3.90~5.60
C 肽/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.78~1.89
胰岛素/( $\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	0.50	0.40	0.50	0.50	2.60~24.90

## 2 讨论

病例 1 食管恶性肿瘤患者经 6 个周期免疫治疗联合化疗后，出现视物模糊、口干、乏力症状，迅速进展为糖尿病酮症酸中毒，胰岛  $\beta$  细胞衰竭，

需要终身胰岛素治疗，且患者因脱水、初发时病情危重、卧床，出现下肢静脉血栓。近年国内外有研究<sup>[1-4]</sup>显示，PD-1 可导致 1 型糖尿病，表现为胰岛  $\beta$  细胞功能迅速衰竭、C 肽处于极低水平，HbA<sub>1c</sub> 水平较低，其中绝大部分患者以糖尿病酮症酸中毒

为首发症状。该患者在接受肿瘤免疫治疗联合化疗 12 周后发病,而治疗前血糖、糖化血红蛋白正常,考虑为 PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病。患者在治疗前检测了血糖及糖化血红蛋白,但后续治疗过程中未监测,此次发病以糖尿病酮症酸中毒起病,病情危重,发现时随机血糖已达 53.2 mmol/L,糖化血红蛋白达 9.2%,说明患者高血糖状态已持续一段时间,出现乏力、口干、视物模糊等症状后未及时就诊,贻误了病情。

病例 2 患者接受卡瑞利珠单抗治疗过程中持续监测血糖水平,第 14 次治疗后发现血糖偏高,随即转入内分泌科接受治疗。入内分泌科后查随机指尖血糖 5.7 mmol/L,糖化血红蛋白 6.6%,胰岛自身抗体阴性,空腹 C 肽 <0.02 ng/mL,胰岛  $\beta$  细胞功能低下,需要依赖胰岛素治疗,诊断为 1 型糖尿病,考虑 PD-1 抑制剂所致。该患者采取胰岛素强化治疗方案,血糖稳定后出院,长期胰岛素皮下注射治疗。

PD-1 相关糖尿病表现类似 1 型糖尿病,起病急,胰岛  $\beta$  细胞功能迅速衰竭,严重时以糖尿病酮症酸中毒起病,病情相对危重,须长期进行胰岛素注射治疗。因此,对于使用 PD-1 的患者,需要监测血糖水平,发现血糖升高时及时诊治,以避免糖尿病酮症酸中毒等严重的并发症的发生。PD-1 抑制剂诱导 1 型糖尿病的确切机制尚不清楚,可能与异常激活的免疫系统介导胰腺内多种细胞受损有关。糖尿病易感基因<sup>[5-11]</sup>及 PD-1 信号通路<sup>[12-13]</sup>可能参与该过程。PD-1 可以有效抑制 T、B 细胞的功能,若 PD-1 抑制途径被阻断,则导致自身反应性 T 细胞过度(如 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞)激活及增殖,进而引起自身组织的免疫损伤。PD-1 相关糖尿病早期,自身反应性 T 淋巴细胞在胰腺淋巴结内增殖,随后 T 细胞浸润胰腺组织造成胰岛细胞破坏<sup>[14]</sup>。

目前相关文献<sup>[13]</sup>报道,PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病的发病时间在起始治疗后 1~228 周,中位发生时间为 20 周。曾海鑫等<sup>[2]</sup>报道的患者为 52 岁男性,其接受 PD-1 治疗后约 60 d 后出现口干、烦躁,治疗 87 d 后进展为糖尿病酮症酸中毒。本文中病例 1 患者在接受 PD-1 治疗后第 126 天出现视物模糊、口干、乏力,149 d 后进展为酸中毒;

病例 2 是治疗 180 d 后出现血糖升高。PD-1 抑制剂治疗导致糖尿病的发病时间跨度大,提示对于应用 PD-1 抑制剂的患者,须长期规律监测血糖。

免疫治疗造成的不良反应常涉及多系统性。PD-1 抑制剂除可导致糖尿病外,还可导致甲减、垂体功能减退,严重时需要中断或停止该类药物治疗。建议对于该类患者,在起始治疗前常规筛查血糖、糖化血红蛋白以及甲状腺等功能,治疗过程中常规监测内分泌指标水平;同时,对于这类患者,建议进行多学科诊治,建立全面的基线评估策略,进而在患者出现可疑症状时,迅速判断是否为免疫治疗的不良反应及不良反应的严重程度,积极采取有效措施,改善预后。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 曹 灵,李晓牧. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件[J]. 中国临床医学, 2020,27(6):931-937. CAO L, LI X M. Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(6): 931-937.
- [2] 曾海鑫,李晓牧,高 鑫. 一例PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病病例报道及文献复习:个案报道及文献回顾[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019,35(7):559-563. ZENG H L, LI X M, GAO X. One case of type 1 diabetes caused by PD-1 inhibitor and literature review[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019,35(7): 559-563.
- [3] MARTIN-LIBERAL J, FURNESS A J, JOSHI K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(6):765-767.
- [4] CLOTMAN K, JANSSENS K, SPECENIER P, et al. Programmed cell death-1(PD-1) inhibitor induced type 1 diabetes mellitus: mini-review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9):3144-3154.
- [5] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. Eur J Cancer, 2016, 60:190-209.
- [6] ANSARI M J, SALAMA A D, CHITNIS T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. J Exp Med, 2003, 198 (1) : 63-69.
- [7] HUGHES J, VUDATTU N, SZNOL M, et al.

- Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (4) : e55-e57.
- [8] SCOTT E S, LONG G V, GUMINSKI A, et al. The spectrum, incidence, kinetics, and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178 (2) :175-180.
- [9] MARIE-LEA G, PAULINE L, VIDAL-TRECAN T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis:a case report and literature review [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66 (11): 1399-1410.
- [10] USUI Y, UDAGAWA H, MATSUMOTO S, et al. Association of serum anti-GAD antibody and HLA haplotypes with type 1 diabetes mellitus triggered by nivolumab in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (5): e41-e43.
- [11] ARAÚJO M, LIGEIRO D, COSTA L, et al. A case of fulminant type1 diabetes following anti-PD1 immunotherapy in a genetically susceptible patient[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(7):531-535.
- [12] QUANDT Z, YOUNG A, ANDERSON M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2):131-140.
- [13] STAMATOULI A M, QUANDT Z, PERDIGOTO A L, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1471-1480.
- [14] NAGATA M, SANTAMARIA P, KAWAMURA T, et al. Evidence for the role of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells in the destruction of pancreatic beta-cells in non-obese diabetic mice[J]. *J Immunol*, 1994, 152(4): 2042-2050.

[本文编辑] 姬静芳