

· 病例报告 ·

抗 PD-1 所致糖尿病合并一过性中枢性尿崩症的病例报道
及文献回顾卢艳文¹ 李莎燕¹ 朱九成² 俞伟男¹ 胡文¹¹徐州医科大学附属淮安医院内分泌科 223002; ²徐州医科大学附属淮安医院消化内科 223002

通信作者:胡文,Email:huwen787878@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81700776)

A case of diabetes mellitus with central diabetes insipidus caused by immunotherapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitor and literature review Lu Yanwen¹, Li Shayan¹, Zhu Jiucheng², Yu Weinan¹, Hu Wen¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an 223002, China; ²Department of Gastroenterology, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an 223002, China

Corresponding author: Hu Wen, Email: huwen787878@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81700776)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200729-07074

近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICPis)为代表的免疫治疗是肿瘤治疗领域一大热点,已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗,并取得了良好的疗效。常见的ICPis有程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂,程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂,以及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂。ICPis通过阻断T细胞负性共刺激信号通路,增强T细胞增殖、活化,发挥内源性抗肿瘤效应。正是由于这种独特的作用机制,这些药物也带来了许多与免疫紊乱相关的不良反应,即免疫相关不良反应(irAEs)。irAEs几乎可累及所有的组织和器官,如皮肤、胃肠道、内分泌腺、肝脏和肺等^[1]。尽管多数irAEs为轻到中度,但一些严重的不良反应如果没有及时发现和治疗,可能会危及患者的生命^[2]。目前报道的内分泌系统irAEs主要包括垂体炎、甲状腺功能障碍、肾上腺功能不全、糖尿病等^[3]。内分泌系统irAEs并不局限于单一腺体,可能同时累及多个腺体。本文将介绍一例抗PD-1免疫治疗导致ICPis相关糖尿病的病例,患者同时还合并部分性中枢性尿崩症。笔者将回顾现有文献,

以期提高临床医师对内分泌irAEs的认识。

1 病例介绍

患者,男,56岁,于2014年9月诊断为结肠腺癌,后予“左半结肠癌根治术”联合4周期“奥沙利铂+卡培他滨”化疗。2015年3月查腹部CT示:肝脏新见多发稍低密度肿块影,考虑多发转移灶。患者行肝转移灶消融治疗及2周期“氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康”化疗联合“西妥昔单抗”同期靶向治疗。随后定期予以“西妥昔单抗”靶向治疗。期间多次复查腹部CT及腹部MRI均提示:肝脏多发转移灶,其中部分强化的结节较前稍增大。患者于2018年12月进行了肝转移灶放疗。2019年2月复查腹部MRI示:肝内多发转移灶较前增大,个别为新见。

后该患者参加了一项抗PD-1抗体单药治疗结肠癌的临床试验。基线检查时,患者空腹血糖正常,否认糖尿病史及糖尿病家族史。排除禁忌后,于2019年3月19日起予特瑞普利单抗(抗PD-1抗体,商品名:拓益)240 mg治疗,每21 d重复。第2周期治疗前,查空腹血糖8.51 mmol/L,淀粉酶1308 U/L(参考范围:30.0~110.0 U/L),排除急性胰腺炎及其他禁忌后,继续于2019年4月9日接受抗PD-1治

疗。用药后患者开始出现口干、多饮,但尿量增加不明显,未予重视。2019 年 4 月 13 日,患者自觉口干、多饮、多尿明显加重,伴有恶心、呕吐、乏力、纳差,体重下降 2~3 kg。至徐州医科大学附属淮安医院内分泌科就诊,查血糖 22.43 mmol/L,尿酮体 3+,查体:呼吸深快,上腹部压之不适。考虑:糖尿病酮症酸中毒(DKA)、低 T_3 综合征(表 1)。予小剂量胰岛素静滴、补液、纠正酸中毒、止吐、护胃等对症治疗。完善胰岛自身抗体阴性,空腹及餐后 2 h C 肽 <0.01 ng/ml。2 周后,患者 DKA 已纠正,血糖控制平稳,仍诉持续性口干、烦渴、多饮、多尿,每日尿量达 6 L,饮水量与尿量相当,夜间饮水 2~3 次,夜尿 3~5 次,随机尿比重 <1.005,尿渗透压:223 mOsm/(kg·H₂O),行禁水-加压素试验提示部分性中枢性尿崩症(表 2)。复查甲状腺功能已恢复正常。检测垂体前叶分泌的激素:促肾上腺皮质激素及皮质醇节律正常,促卵泡激素、促黄体生成素、雌二醇、泌乳素、睾酮均在正常范围,生长激素稍高。肾上腺功能正常。头颅 MRI 未见异常。

综上,患者中年男性,以 DKA 起病,血糖高至 22.43 mmol/L,口干、多饮、多尿、体重下降等“三多

一少”症状典型,空腹及餐后 2 h C 肽均 <0.01 ng/ml,提示胰岛 β 细胞功能衰竭,胰岛素绝对分泌不足,依赖胰岛素治疗,结合患者发病于抗 PD-1 治疗后 4 d,考虑诊断为 ICPis 相关糖尿病^[4]。完善相关检查,给予健康宣教,监测血糖,胰岛素泵强化降糖治疗。患者尿量多,尿渗透压低,尿比重低,禁水试验时,尿渗透压、尿比重没有增加,注射垂体加压素后,尿量减少、尿比重增加、尿渗透压较注射前增加 26%,因此考虑患者存在部分性中枢性尿崩症,予口服去氨加压素治疗。入院时甲状腺功能提示低 T_3 综合征,2 周后复查正常。

2 讨论

本例患者诊断为 ICPis 相关糖尿病^[4]。同时还出现部分性中枢性尿崩症。在后期随访中,该患者的垂体功能逐渐恢复正常,胰岛功能却无明显改善(表 3),至今仍依赖胰岛素治疗。笔者在 PubMed 中检索了近 10 年 ICPis 导致尿崩症的案例,共有 4 例相关报道^[5-8],其中有 2 例是 CTLA-4 抑制剂所致(2 例均使用的是 ipilimumab),1 例发病于 PD-L1 抑制剂治疗后(使用的是 avelumab),1 例由 CTLA-4 和 PD-1 联合治疗引起(使用的是 ipilimumab 和 nivolumab)。

表 1 患者接受抗 PD-1 治疗后 25 d 的一般检查

检查项目	实测值	参考范围
血 pH	7.02	7.35~7.45
动脉血二氧化碳分压(mmHg)	14	35~45
动脉血氧分压(mmHg)	115	80~105
标准碱剩余(全血,mmol/L)	-27.4	-2.0~3.0
碳酸氢根(mmol/L)	3.6	22.0~26.0
二氧化碳总量(mmol/L)	4.0	22.0~29.0
动脉血氧饱和度(%)	96	95~98
乳酸(mmol/L)	5.5	0.5~2.2
血葡萄糖(mmol/L)	22.43	3.80~6.10
HbA1c(%)	7.6	4.0~6.0
血钾(mmol/L)	5.9	3.4~4.5
尿葡萄糖	2+	阴性
尿酮体	3+	阴性
0 min C 肽(ng/ml)	<0.01	1.10~4.40
120 min C 肽(ng/ml)	<0.01	1.30~12.50
GADA	<2	0~10
ICA	阴性	阴性
IAA	阴性	阴性
TSH(μ U/ml)	0.154	0.300~5.000
FT ₃ (pmol/L)	2.0	2.6~6.8
FT ₄ (pmol/L)	11.95	9.50~23.10
TgAb(U/mL)	3.08	0.00~10.00
TPOAb(U/mL)	11.31	0.00~34.00

注:1 mmHg=0.133 kPa;PD-1:程序性死亡受体 1 抑制剂;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;GADA:谷氨酸脱羧酶抗体;IAA:胰岛素自身抗体;ICA:胰岛细胞抗体;TSH:促甲状腺激素;FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄:游离甲状腺素;TgAb:抗甲状腺球蛋白抗体;TPOAb:抗甲状腺过氧化物酶抗体

表 2 禁水-加压素试验结果

时间	体重 (kg)	血压 (mmHg)	脉搏 (次/min)	尿量 (ml)	尿比重	尿渗透压 mOsm/(kg·H ₂ O)	血渗透压 mOsm/(kg·H ₂ O)
禁水 0 h	61.5	129/89	69	—	1.000	72	308
禁水 2 h	60.5	137/89	80	400	1.000	192	
禁水 4 h	60.0	130/94	81	350	1.000	220	
禁水 6 h	60.0	133/82	74	150	1.002	247	
禁水 7 h	60.0	130/82	78	100	1.004	328	
禁水 8 h	59.5	137/84	74	85	1.005	429	
禁水 9 h	59.5	132/80	68	40	1.005	455	319
AVP 5 U							
注射后 1 h	59.0	138/84	79	19	1.008	574	321
注射后 2 h	59.0	136/86	72	14	1.012	615	324

注:AVP:垂体加压素;1 mmHg=0.133 kPa

表 3 抗 PD-1 治疗后 5 个月胰岛功能评价

	血糖 (mmol/L)					C 肽 (ng/ml)					胰岛素 (pmol/L)				
	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
实测值	4.87	8.06	14.76	22.81	25.99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	115.92	115.25	119.10	112.42	106.72
参考范围	3.8~6.1	3.8~11.1	3.8~11.1	3.8~11.1	3.8~6.1	1.1~4.4	1.2~9.6	1.8~13.8	1.3~12.5	1.1~4.4	17.8~173	35~537	39~550	28~500	16~260

注:PD-1:程序性死亡受体 1 抑制剂

内分泌系统 irAEs 包括甲状腺功能异常、垂体炎、糖尿病、肾上腺功能不全等。其中,ICPis 相关糖尿病的发生率不足 1%^[9]。几乎所有 ICPis 相关糖尿病病例出现在抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体治疗的患者中,抗 CTLA-4 单抗治疗导致 ICPis 相关糖尿病的病例非常罕见,仅有 2 例相关报道^[10-11]。本例患者为单药使用抗 PD-1 抗体的新发糖尿病病例,患者在用药后 25 d 以 DKA 起病,胰岛功能衰竭,对胰岛素的治疗有依赖性,并且无其他潜在因素(例如:糖尿病史及家族史、胰腺转移、病毒感染等),因此,考虑与抗 PD-1 治疗相关。

ICPis 相关糖尿病与暴发性 T1DM (fulminant type 1 diabetes, FT1DM) 有许多相似的临床特征。FT1DM 起病急骤凶险,短时间内胰岛细胞被彻底破坏且很难恢复,迅速导致 DKA。目前国际上多采用日本学者 Hanafusa 等^[13] 提出的诊断标准:(1) 出现高血糖 1 周内发生 DKA。(2) 初诊首次血糖 > 16 mmol/L 且糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) < 8.5%。(3) 空腹 C 肽 < 0.3 ng/ml 和餐后 C 肽 < 0.5 ng/ml。同时满足以上 3 点即可诊断为 FT1DM。本例患者是在第 2 周期抗 PD-1 治疗 4 d 后出现 DKA,血糖高至 22.43 mmol/L, HbA1c 7.6%,空腹及餐后 2 h C 肽均 < 0.01 ng/ml。这些数据均符合 FT1DM 诊断标准。患者 HbA1c 升高可能是由于短期内明显高血糖而不是较长时期内轻度高血糖所致。血清 C 肽低于可测范围,提示胰岛 β 细胞功能在短期内被彻底破坏。98% 的 FT1DM 患者血清淀粉酶升高。该患者

在第 2 周期抗 PD-1 治疗前,血清淀粉酶升高,表明患者胰腺外分泌功能在出现 ICPis 相关糖尿病前就已受到了影响。

ICPis 相关垂体炎可引起垂体功能障碍,本例患者入院时促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸均降低,游离甲状腺素正常,甲状腺自身抗体阴性,结合患者以 DKA 起病,故考虑为机体急性应激反应。2 周后复查,该患者的甲状腺功能已恢复正常。另外,该患者尿量多,尿渗透压低,尿比重 < 1.005,禁水-加压素试验中,尿渗透压较注射加压素前增加 26%,部分性中枢性尿崩症诊断明确。中枢性尿崩症是由于下丘脑-神经垂体功能低下、抗利尿激素分泌和释放不足所致。ICPis 相关中枢性尿崩症是极其罕见的 irAEs,发病机制尚不明确。既往病例报道中,ICPis 相关的垂体炎常引起垂体前叶功能障碍,垂体后叶功能大多正常。有学者推测原因可能是垂体前叶和后叶结构差异^[8]。垂体前叶通过血管网络,即下丘脑-垂体门脉系统与下丘脑相连,具有合成和分泌功能,而垂体后叶是下丘脑的延伸结构,不能合成激素,仅具有存储和分泌功能。因此在接受全身治疗时,垂体前叶由于其血管特性可能比垂体后叶更容易受到损伤。该理论仍需要进一步探究。此外,在肿瘤患者中,中枢性尿崩症也可能是肿瘤转移至下丘脑或垂体引起。本例患者在诊断中枢性尿崩症时,头颅 MRI 未见异常,排除了头颅转移性肿瘤。值得一提的是,该患者存在持续性口干、烦渴,笔者也考虑了干燥综合征可能。进一步检测抗核抗

体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体,结果均为阴性,唇腺活检病理结果阴性,故排除干燥综合征诊断。在使用去氨加压素治疗 1 个月后,患者的多尿症状明显改善,即使偶尔忘记服用去氨加压素,多尿、多饮、口干症状也未见明显加重。在连续 2 个月的随访中,该患者已逐渐停止口服去氨加压素。

ICPis 相关糖尿病,关键在于及早明确诊断,因此在使用 ICPis 治疗前及治疗中都应常规监测患者血糖、HbA1c 及 C 肽水平。考虑 ICPis 相关糖尿病为免疫所介导,有 4 例 ICPis 相关糖尿病案例报道了尝试使用糖皮质激素来挽救胰岛 β 细胞功能^[14-17],但均未获得成功。本例患者诊断为 ICPis 相关糖尿病合并部分性中枢性尿崩症,这表明 ICPis 相关的内分泌系统 irAEs 并不局限于单一腺体,可能同时累及多个腺体,因此在评估内分泌系统 irAEs 必须全面细致,不能忽视对其他腺体的筛查。美国临床肿瘤协会(ASCO)发布的《ICPis 治疗相关不良事件管理指南》^[18]详细地介绍了 ICPis 治疗相关性内分泌系统 irAEs 的管理及治疗,以及是否继续肿瘤免疫治疗。本例患者及时停止了抗 PD-1 免疫治疗,随访至今,尿崩症已逐渐缓解,然而仍需要依赖胰岛素控制血糖。

随着 ICPis 广泛用于治疗不同类型的肿瘤,越来越多的患者将接受 ICPis 治疗,其继发的内分泌相关不良反应也将逐渐增多并显现。因此,在进行肿瘤免疫治疗前,有必要对患者进行有关 irAEs 的教育来发现早期 irAEs。肿瘤科医师及内分泌科医师更应充分了解内分泌 irAEs,以便及时正确诊断并采取治疗措施改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [2] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574. DOI: 10.1093/annonc/mdv623.
- [3] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195-207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
- [4] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(4): 320-324. DOI: 10.1111/1753-0407.12524.
- [5] Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes[J]. *Pituitary*, 2010, 13(1): 29-38. DOI: 10.1007/s11102-009-0193-z.
- [6] Nallapaneni NN, Mourya R, Bhatt VR, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis and uveitis in a patient with metastatic melanoma and a history of ipilimumab-induced skin rash[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(8): 1077-1081. DOI: 10.6004/jncn.2014.0105.
- [7] Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2): 365-369. DOI: 10.1210/je.2017-01905.
- [8] Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 17-0146. DOI: 10.1530/EDM-17-0146.
- [9] Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4): 278-287. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000293.
- [10] Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(5): 997-1004. DOI: 10.1007/s00280-015-2873-x.
- [11] Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(5): 524-525. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000384.
- [12] Kochupurakkal NM, Kruger AJ, Tripathi S, et al. Blockade of the programmed death-1 (PD1) pathway undermines potent genetic protection from type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89561. DOI: 10.1371/journal.pone.0089561.
- [13] Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(1): 36-45; quiz 2p following 69. DOI: 10.1038/ncpendmet0351.
- [14] Lowe JR, Perry DJ, Salama AK, et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 89. DOI: 10.1186/s40425-016-0196-z.
- [15] Chae YK, Chiec L, Mohindra N, et al. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(1): 25-32. DOI: 10.1007/s00262-016-1913-7.
- [16] Smith-Cohn MA, Gill D, Voorhies BN, et al. Case report: pembrolizumab-induced Type 1 diabetes in a patient with metastatic cholangiocarcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(10): 797-804. DOI: 10.2217/imt-2017-0042.
- [17] Aleksova J, Lau PK, Soldatos G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2016217454. DOI: 10.1136/bcr-2016-217454.
- [18] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

(收稿日期: 2020-07-29)