

· 病例报告 ·

度伐利尤单抗相关糖尿病病例报道并文献复习

李烁 朱崇贵 丁莉 孙津红 何庆

天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052

通信作者:何庆, Email: hech69@163.com

基金项目:天津市科技计划项目(18JCYBJC93900);天津市自然科学基金(19JCQNJC11800)

Durvalumab-associated diabetes: case report and literature review Li Shuo, Zhu Chonggui, Ding Li, Sun Jinhong, He Qing. Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

Fund program: Tianjin Municipal Science and Technology Commission (18JCYBJC93900); Tianjin Municipal Science and Technology Commission (19JCQNJC11800)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210519-05047

近年来,免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICPis)作为肿瘤免疫治疗领域的一项重大突破,广泛用于治疗不同类型的实体肿瘤和血液肿瘤^[1]。ICPis 包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocytes-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂(伊匹单抗、替西利姆单抗)、程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death 1, PD-1)抑制剂(如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)及其配体(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂(如阿替利珠单抗、阿维单抗、度伐利尤单抗)。然而,阻断免疫检查点的同时也会使机体正常免疫功能紊乱,导致免疫相关不良事件(immune-related adverse events irAEs),引起垂体炎、甲状腺功能障碍、糖尿病和原发性肾上腺功能减退症等内分泌相关疾病^[2]。在 ICPis 相关糖尿病中,与 CTLA-4(伊匹单抗)抑制剂治疗相比,PD-1 或 PD-L1 抑制剂(或联合治疗)出现糖尿病的频率更高^[3]。应用纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗治疗的患者发生糖尿病概率分别为 0.9%、0.2%、0.1%^[4]。虽然发病率不高,但随着 ICPis 的广泛应用,必须重视此类糖尿病,若诊断不及时,很可能出现糖尿病酮症酸中毒危及生命。本文报道了 1 例转移性肺小细胞癌的患者在应用度伐利尤单抗治疗后出现胰岛素依赖型糖尿病,以提高临床医师对 ICPis 相关糖尿病的认识,争取早期诊断,及时治疗。

1 病例资料

患者,女性,71 岁,咳嗽、消瘦起病,于 2020 年 03 月 16 日就诊于天津医科大学总医院肿瘤科,诊断为小细胞肺癌广泛期,予以度伐利尤单抗 1 000 mg+依托泊苷 6 ml+卡铂 0.4~0.45 g 联合方案治疗,3 周为一疗程,经过 4 个疗程联合化疗免疫治疗后,予度伐利尤单抗 1 000 mg 单药维持。在应用度伐利尤单抗第 4 个疗程后第 21 天(2020-07-04)查空腹静脉葡萄糖 6.4 mmol/L,后监测均正常。在第 10 个疗程度伐利尤单抗 1 000 mg 单药维持(累积剂量 10 000 mg)过程中,于 2020 年 11 月 20 日查空腹静脉葡萄糖 16.7 mmol/L。患者无口干、多饮、多尿、体重减轻等典型症状。吸烟史 40 年,平均 30 支/日。否认内分泌或自身免疫性疾病的个人史及家族史。入院后完善相关检查,白细胞计数 $3.27 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.28 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 103 g/L,血浆 D-二聚体 1 216 ng/ml(FEU),白蛋白 31 g/L。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)见表 1,糖尿病及内分泌相关检查见表 2。免疫全项:抗核抗体阳性(胞浆型 1:80)。24 h 尿蛋白:220.0 mg/24 h(30~150 mg/24 h),微量白蛋白:36.0 mg/24 h(0~30 mg/24 h)。眼底检查未见糖尿病视网膜病变。双下肢动脉超声示:双下肢动脉内膜中层增厚伴多发附壁斑块(符合动脉粥样硬化改变);右侧胫前动脉管腔中度狭窄(50%~75%);右侧股总动脉、足背动脉、双侧腘动脉

表 1 口服葡萄糖耐量试验、胰岛素及 C 肽释放试验

	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	参考值(0 min)
葡萄糖(mmol/L)	13.92	16.66	22.65	30.76	32.76	3.60~5.80
胰岛素(mU/L)	12.50	11.90	11.60	13.60	12.70	4.00~18.00
C 肽(ng/ml)	0.14	0.13	0.24	0.45	0.44	0.78~5.19

表 2 内分泌专科检查结果

	结果	参考值
静脉空腹血糖(mmol/L)	16.7	3.9~6.0
HbA1c(%)	9.8	4.0~6.0
GA(%)	36.7	11.0~16.0
尿酮体	阴性	阴性
胰岛素相关抗体		
ICA	阴性	阴性
GADA	阴性	阴性
IA-2Ab	阴性	阴性
ZnT8	阴性	阴性
胰酶		
AMY(U/L)	53.00	30.00~110.00
LTPA(U/L)	47.00	23.00~300.00
甲状腺功能		
T ₃ (nmol/L)	1.03	0.98~2.33
T ₄ (nmol/L)	104.61	62.68~150.84
FT ₃ (pmol/L)	3.15	2.43~6.01
FT ₄ (pmol/L)	13.39	9.01~19.05
TSH(μIU/ml)	0.669	0.35~4.94
甲状腺相关抗体		
TgAb(U/ml)	<20.00	0.00~40.00
TPOAb(U/ml)	58.40	0.00~35.00
生长激素两项		
GH(ng/ml)	1.28	0.06~5.00
IGF-1(ng/ml)	91.80	55.00~483.00
性激素全项		
FSH(U/L)	52.34	3.03~8.08
LH(U/L)	25.15	1.80~11.78
PRL(ng/ml)	7.87	5.18~26.53
E2(pg/ml)	<10	21.00~251.00
P(ng/ml)	0.21	0.00~0.30
T(ng/dl)	29.52	10.83~56.94
肾上腺皮质功能		
血皮质醇(μg/dl)		5.00~25.00
8:00	22.70	
16:00	17.3	
24:00	13.7	
血 ACTH(pg/ml)		0.00~46.00
8:00	55.50	
16:00	37.1	
24:00	12.2	
24 h 尿 Cor(μg/24 h)	55	30.00~110.00

注: HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; GA: 糖化白蛋白; ICA: 胰岛细胞抗体; GADA: 谷氨酸脱羧酶抗体; IA-2Ab: 酪氨酸磷酸酶抗体; ZnT8: 锌转运体-8 抗体; AMY: 淀粉酶; LTPA: 脂肪酶; T₃: 三碘甲状腺原氨酸; T₄: 甲状腺素; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; GH: 生长激素; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; FSH: 促卵泡生成素; LH: 促黄体生成素; PRL: 催乳素; E2: 雌二醇; P: 孕酮; T: 睾酮; ACTH: 促肾上腺皮质激素

管腔轻度狭窄(<50%)。入院后予胰岛素强化降糖治疗,同时予升血、护胃、补充白蛋白等对症支持治疗。入院期间患者胰岛素用量为 32~42 U/d,具体方案为:谷赖胰岛素 4~8 U(三餐前),甘精胰岛素 16~18 U(睡前)。空腹血糖波动于 5.7~10.5 mmol/L,餐后 2 h 血糖波动于 4.6~23.3 mmol/L。患者现仍需强化胰岛素降糖治疗,胰岛素用量在 20~30 U/d,具体方案为:谷赖胰岛素 4~6 U(三餐前),德谷胰岛素 10~14 U(睡前)。空腹血糖波动在 7.0~10.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制在 17.0~23.0 mmol/L,甲状腺功能至今正常。

2 讨论

ICPis 相关糖尿病罕见,多由 PD-1 抑制剂引起,PD-L1 抑制剂报道较少^[2]。度伐利尤单抗是一种 PD-L1 抑制剂,治疗进展期非小细胞肺癌、小细胞肺癌、转移性尿路癌取得了较好效果。在太平洋试验中,接受度伐利尤单抗治疗的 24.2% 的患者存在 irAEs,最常见的内分泌疾病是甲状腺功能减退症(11.6%)和甲状腺功能亢进症(6.3%),只有 1 例患者为糖尿病(0.2%)^[5]。目前文献中度伐利尤单抗相关糖尿病的报道只有 5 例(表 3)。

本例患者在应用度伐利尤单抗累积剂量 10 000 mg 后出现空腹静脉血糖突然升高,无糖尿病酮症及糖尿病典型症状,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)水平中度升高,C 肽水平低下(表 1),糖尿病相关抗体及自身抗体均为阴性,胰岛素强化治疗下血糖控制平稳,除外其他类型糖尿病后,根据最新发布的免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)^[6],该患者使用 ICPis 前血糖正常,ICPis 治疗后静脉空腹血糖 16.7 mmol/L(≥7.0 mmol/L),75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖 30.76 mmol/L(≥11.1 mmol/L),故 PD-L1 抑制剂相关糖尿病诊断明确。该患者血糖、HbA1c 及 C 肽水平均与文献报道相符^[7-8],但无 DKA、糖尿病相关抗体阳性及脂肪酶增高,与既往病例不同(表 4),可能与该患者定期监测血糖及时发现有关,也可能与人群易感性相关^[3,7]。Marchand 等^[9]综述了 6 例患者(其中 1 例应用度伐利尤单抗),只有 1 例

表 3 Durvalumab 相关 DM 病例报道

文献来源	Marchand 等 ^[9]	Mengibar 等 ^[14]	Way 等 ^[15]	Patel 等 ^[13]	Lopes 等 ^[5]	本例患者
肿瘤	肺腺癌	膀胱癌	鼻咽转移性鳞状细胞癌	肺腺癌	肺鳞状细胞癌	肺小细胞癌
年龄	69 岁	55 岁	84 岁	49 岁	75 岁	71 岁
性别	男	男	女	女	男	女
糖尿病发病时间	13 个月	21 天	4 个月	3 个月	47 天	8 个月
DKA 起病	是	是	是	是	是	否
HbA1c	7.40%	8.40%	9.10%	7.80%	7.50%	9.80%
C 肽	低下	低下	低下	低下	低下	低下
糖尿病相关抗体						
GADA	-	+	+	+	+	-
ICA	NA	NA	NA	-	-	-
IA-2	-	+	NA	NA	NA	-
IAA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ZnT8	-	NA	NA	-	NA	-
甲状腺功能	N	亚临床甲亢 2 周后甲减	N	入院甲功正常 4 周后甲减	入院甲功正常 2 月后甲减	入院甲功正常 目前甲功正常
甲状腺相关抗体						
TPOAb	-	+	NA	-	NA	+
TgAb	NA	+	NA	NA	NA	-
TRAb	NA	+	NA	NA	-	NA

注: Durvalumab; 度伐利尤单抗; DM: 糖尿病; DKA: 糖尿病酮症酸中毒; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; GADA: 谷氨酸脱羧酶抗体; ICA: 胰岛细胞抗体; IA-2: 酪氨酸磷酸酶抗体; IAA: 胰岛素自身抗体; ZnT8: 锌转运体-8 抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; N: 正常; NA: 文献中未提及

表 4 ICPis 相关 DM 系统回顾分析

文献来源	de Filette 等 ^[7]	Clotman 等 ^[8]	Stamatouli 等 ^[3]	Kotwal 等 ^[11]	Marchand 等 ^[9]
病例数	91 例	42 例	27 例	12 例	6 例
发病年龄(中位数)	60 岁	63 岁	66 岁	61 岁	67 岁
发病时间	几周到 1 年不等	1~52 周	1~228 周	4 个周期至 5 个月	2~13 个月不等
DKA	71%	71.40%	59%	67%	0%
胰酶增高	52% 脂肪酶升高	NA	32% 胰酶升高	57% 胰酶升高	33% 脂肪酶升高
糖尿病相关抗体					
	53% (47/88)	56% (22/39)	40% (10/25)	71% (5/7)	17% (1/6)
GADA	51% (43/85)	56% (22/39)	36% (9/25)	57% (4/7)	-
ICA	13% (3/23)	12.5% (2/16)	11% (2/19)	NA	-
IA-2	18% (10/55)	20% (4/20)	21% (5/24)	17% (1/6)	17% (1/6)
IAA	26% (9/35)	6.2% (1/16)	NA	33% (2/6)	-
ZnT8	4% (1/24)	17% (1/6)	10% (2/20)	0%	-
HbA1c	5.4%~11.4%	6.4%~10.7%	6.0%~10.5%	8.6%~10.7%	7.3%~11.4%
C 肽	84% 低下	93% 低下	85% 低下	83% 低下	67% 低下
HLA 基因	65% 携带易感基因 (DR4 为主)	67% 携带易感基因	76% HLA-DR4 59% HLA-A2	NA	均未携带 T1DM 高危基因
胰腺	50% 伴胰腺炎	NA	42% 伴胰腺炎	1 例(FDG) PET 示 胰腺扩散摄取增加	胰腺体积减小, 无胰腺炎表现
甲状腺功能异常	24% (21/91)	24% (10/42)	41% (11/27)	42% (5/12)	33% (2/6)

注: ICPis: 免疫检查点抑制剂; DM: 糖尿病; T1DM: 1 型糖尿病; DKA: 糖尿病酮症酸中毒; GADA: 谷氨酸脱羧酶抗体; ICA: 胰岛细胞抗体; IA-2: 酪氨酸磷酸酶抗体; IAA: 胰岛素自身抗体; ZnT8: 锌转运体-8 抗体; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; HLA: 人类白细胞抗原; FDG: 氟代脱氧葡萄糖; PET: 正电子发射计算机断层显像; NA: 文献中未提及

患者(纳武利尤单抗)出现糖尿病相关抗体。虽然糖尿病相关抗体存在于 53% 的患者,但并不是诊断 ICPis 相关糖尿病的绝对必要条件^[7]。Ansari 等^[10]发现在 PD-1/PD-L1 通路阻断的 NOD 小鼠中,胰岛素自身抗体水平与自身免疫性糖尿病的发生发展之间没有相关性。糖尿病相关抗体对于 ICPis 相关糖尿病的诊断价值有待进一步研究。

ICPis 相关糖尿病的表现从无症状的高血糖、“三多一少”典型糖尿病症状到以严重的 DKA 起病都可发生。常具有以下几个重要特征:(1)突发高血糖症。(2)迅速进展的内源性胰岛素缺乏。(3)治疗不及时发生 DKA 的高风险^[2]。ICPis 相关糖尿病是一种独特的糖尿病亚型,具有 1 型糖尿病(T1DM)的某些特征,如糖尿病相关抗体阳性、C 肽水平低下、依赖胰岛素治疗等。但与经典 T1DM 仍有许多不同之处^[3,7],ICPis 相关糖尿病发病中位年龄为 60 岁左右。出现糖尿病相关抗体概率低,53%~56% 的 ICPis 相关糖尿病至少有一种胰岛自身抗体呈阳性^[7-8],而 80%~95% 经典 T1DM 患者存在自身抗体。与经典 T1DM 相比,ICPis 相关糖尿病发展为严重胰岛素缺乏的速度更快,经常表现为 DKA,血糖突然升高,但 HbA1c 轻中度升高,且胰岛功能通常不会改善。除了新发糖尿病,ICPis 也会使已有的 2 型糖尿病(T2DM)病情恶化^[11],呈现出暴发性糖尿病的某些临床特征。但暴发性糖尿病通常检测不到胰岛自身抗体,98% 的暴发性糖尿病患者血清胰酶水平可升高,远高于 ICPis 相关糖尿病患者。另外,流感样症状在暴发型糖尿病中常见而 ICPis 相关糖尿病不常见^[2]。研究发现在 ICPis 治疗患者胰腺体积在糖尿病起病前增大,随后缩小^[9,12]。52% 患者可有脂肪酶升高^[7];因此应用 ICPis 时还需监测胰酶,争取早期发现胰腺病变,及时诊治。

度伐利尤单抗所致内分泌疾病发病率分别为:甲状腺功能障碍(甲状腺功能减退症 5.5%~9.6%;甲状腺功能亢进症 4.9~5.7%),原发性肾上腺皮质功能减退症(0.5%~0.9%),糖尿病(0.1%),垂体炎(<0.1%)^[4]。24% 的 ICPis 相关糖尿病患者会合并甲状腺功能障碍^[7]。Patel 等^[13]、Lopes 等^[5]、Mengibar^[14]等分别报道了 1 例度伐利尤单抗相关糖尿病合并免疫相关甲状腺炎及甲状腺功能减退的患者。Marchand 等^[9]、Way 等^[15]报道的度伐利尤单抗相关糖尿病患者均未出现甲状腺功能障碍(表 3)。本例患者虽无甲状腺功能异常,但甲状腺过氧

化物酶抗体为阳性,发生自身免疫性甲状腺炎风险高。后续会关注该患者甲状腺相关抗体和甲状腺功能变化。该患者肾上腺皮质功能正常,昼夜节律存在,24 h 尿皮质醇正常,血钠正常水平,故不考虑存在原发性肾上腺皮质功能减退症。此外患者性激素全项、生长激素两项无异常,初步除外垂体受累。

根据国内外专家共识及指南^[6,16],针对此类患者主要应用强化胰岛素替代治疗。大部分患者应用胰岛素强化治疗后血糖可控制,继续 ICPis 治疗。与其他系统的 irAEs 相比,ICPis 介导的内分泌疾病通常不可逆。少数应用糖皮质激素治疗的糖尿病病例并未缓解^[17-18],因此并不推荐应用糖皮质激素治疗 ICPis 相关糖尿病。另外,Trinh 等^[19]报道了应用英夫利昔单抗恢复 ICPis 相关糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能,使患者免于终身胰岛素治疗。

因此,对应用 ICPis 药物的患者应注意入院宣教。若发现血糖升高时,需立即监测胰岛功能、糖尿病相关抗体、HbA1c、血 pH、尿或血浆酮体,及时诊断 ICPis 相关糖尿病,防治 DKA。在强化胰岛素方案下血糖控制稳定时,可考虑继续 ICPis 治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [2] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of cancer immunotherapy targeting Immune checkpoints [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (1): 17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [3] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigo AL, et al. Collateral damage: Insulin-Dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [J]. Diabetes, 2018, 67 (8): 1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [4] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy [J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24 (12): 331-347. DOI: 10.1530/ERC-17-0358.
- [5] Lopes AR, Russo A, Li AY, et al. Development of autoimmune diabetes with severe diabetic ketoacidosis and immune-related thyroiditis secondary to durvalumab: a case report [J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9 (5): 2149-2156. DOI: 10.21037/tlcr-20-408.
- [6] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识 (2020) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (01): 1-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475.
- [7] de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181 (3): 363-374. DOI: 10.

- 1530/EJE-19-0291.
- [8] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell Death-1 Inhibitor-Induced type 1 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3144-3154. DOI: 10.1210/je.2018-00728.
- [9] Marchand L, Thivolet A, Dalle S, et al. Diabetes mellitus induced by PD-1 and PD-L1 inhibitors; description of pancreatic endocrine and exocrine phenotype [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 441-448. DOI: 10.1007/s00592-018-1234-8.
- [10] Ansari MJ, Salama AD, 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. DOI: 10.1084/jem.20022125.
- [11] Kotwal A, Haddox C, Block M, et al. Immune checkpoint inhibitors; an emerging cause of insulin-dependent diabetes [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1): e000591. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000591.
- [12] Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, et al. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma; analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms [J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(2): 184-185. DOI: 10.1684/ejd.2016.2923.
- [13] Patel S, Chin V, Greenfield JR. Durvalumab-induced diabetic ketoacidosis followed by hypothyroidism [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 19-0098. DOI: 10.1530/EDM-19-0098.
- [14] Mengibar JL, Capel I, Bonfill T, et al. Simultaneous onset of type 1 diabetes mellitus and silent thyroiditis under durvalumab treatment [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019(1): 19-0045. DOI: 10.1530/EDM-19-0045.
- [15] Way J, Drakaki A, Drexler A, et al. Anti-PD-L1 therapy and the onset of diabetes mellitus with positive pancreatic autoantibodies [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2017220415. DOI: 10.1136/bcr-2017-220415.
- [16] 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.
- [17] Aleksova J, Lau PK, Soldatos G, et al. 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] 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.
- [19] Trinh B, Donath MY, Läubli H. Successful treatment of immune checkpoint Inhibitor-Induced diabetes with infliximab [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): e153-e154. DOI: 10.2337/dc19-0908.

(收稿日期: 2021-05-19)

(上接第 390 页)

- [17] Ciceri P, Falleni M, Tosi D, et al. Therapeutic effect of iron citrate in blocking calcium deposition in high Pi-Calcified VSMC; role of autophagy and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5925. DOI: 10.3390/ijms20235925.
- [18] Li M, Ye J, Zhao G, et al. Gas6 attenuates lipopolysaccharide-induced TNF- α expression and apoptosis in H9C2 cells through NF- κ B and MAPK inhibition via the Axl/PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 982-994. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4275.
- [19] Duan S, Chen X, Liu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates parathyroid hormone-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 126-136. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2027248.
- [20] Woodward HJ, Zhu D, Hadoke PWF, et al. Regulatory role of sex hormones in cardiovascular calcification [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4620. DOI: 10.3390/ijms22094620.
- [21] Son BK, Akishita M, Iijima K, et al. Androgen receptor-dependent transactivation of growth arrest-specific gene 6 mediates inhibitory effects of testosterone on vascular calcification [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7537-7544. DOI: 10.1074/jbc.M109.055087.
- [22] Nanao-Hamai M, Son BK, Komuro A, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits vascular calcification as a selective androgen receptor modulator [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172546. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172546.
- [23] Zhu D, Hadoke PW, Wu J, et al. Ablation of the androgen receptor from vascular smooth muscle cells demonstrates a role for testosterone in vascular calcification [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24807. DOI: 10.1038/srep24807.
- [24] Luo J, Tian J, Chou F, et al. Targeting the androgen receptor (AR) with AR degradation enhancer ASC-J9[®] led to increase docetaxel sensitivity via suppressing the p21 expression [J]. *Cancer Lett*, 2019, 444: 35-44. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.09.025.
- [25] Huang M, Zheng L, Xu H, et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 256-268. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.12.006.
- [26] Xu TH, Sheng Z, Li Y, et al. OGT knockdown counteracts high phosphate-induced vascular calcification in chronic kidney disease through autophagy activation by downregulating YAP [J]. *Life Sci*, 2020, 261: 118121. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118121.
- [27] Feng T, Zhao R, Sun F, et al. TXNDC9 regulates oxidative stress-induced androgen receptor signaling to promote prostate cancer progression [J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 356-367. DOI: 10.1038/s41388-019-0991-3.
- [28] Ding M, Jiang CY, Zhang Y, et al. SIRT7 depletion inhibits cell proliferation and androgen-induced autophagy by suppressing the AR signaling in prostate cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 28. DOI: 10.1186/s13046-019-1516-1.

(收稿日期: 2022-02-25)