

· 病例报告 ·

免疫检查点抑制剂相关的糖尿病 3 例临床分析及文献回顾

邵一珉 张婷婷 顾楠 陆迪菲 袁戈恒

北京大学第一医院内分泌科 100034

通信作者:袁戈恒, Email: 139197109@qq.com

Immune-checkpoint inhibitors related diabetes: three cases report and literatures review Shao

Yimin, Zhang Tingting, Gu Nan, Lu Difei, Yuan Geheng. Department of Endocrinology, Peking University

First Hospital, Beijing 10034, China

Corresponding author: Yuan Geheng, Email: 139197109@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-2021623-06068

近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)在肿瘤治疗中取得了突出的进展。ICI 主要包括针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 和程序性死亡 1 (PD-1) 及其配体(PD-L1) 的抗体^[1],对许多类型的恶性肿瘤显示了良好的应答率和生存率,如转移性黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌、晚期肾细胞癌、难治性霍奇金淋巴瘤、晚期头颈部癌和错配修复缺陷结直肠癌。然而,在一些患者中,由于活化的 T 细胞异常破坏健康组织,ICIs 也可能导致免疫相关不良事件(irAEs)。irAEs 可以发生在任何器官系统,包括皮肤、肺、肝、胃肠和内分泌系统^[2]。

ICI 相关的糖尿病属于比较罕见的 irAEs,是指 ICIs 治疗后导致快速和永久的 β 细胞功能衰竭从而导致糖尿病的发生,如果不及时识别和妥善处理,发生严重甚至致命事件的风险很高。目前对 ICI 相关糖尿病文献报道仅限于病例报告。缺乏基于病例的系统综述以及回顾性临床研究和前瞻性研究。因此对于 ICI 糖尿病的发生发展认识仍不充分。为了更好地认识 ICI 相关的糖尿病,本研究分析了 2019—2021 年在北京大学第一医院内分泌科住院的 3 例 PD-1 抑制剂治疗相关的糖尿病病例,并对 ICI 相关的糖尿病进行文献回顾,希望能提高临床医生对该病的认识。

1 病例介绍

病例 1:女性,55 岁,因肺癌伴多发转移行 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗单药治疗 6 周期(3 月余)后开始出现多尿、多饮、体重下降,首诊空腹血糖 > 33 mmol/L,查尿常规示尿糖 3+,酮体 3+,正常餐试验:空腹 C 肽 $0.3 \mu\text{g/L}$ ($0.8 \sim 4.2$) \downarrow , 1 h -C 肽 $0.4 \mu\text{g/L} \downarrow$, 2 h -C 肽 $0.4 \mu\text{g/L} \downarrow$, 3 h -C 肽 $0.4 \mu\text{g/L} \downarrow$,胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶

(GAD) 抗体、胰岛素自身抗体(IAA)均阴性,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c) 7.1%,同时发现甲状腺功能减退症,甲状腺功能(甲功)示三碘甲状腺激素(T_3) 1.08 nmol/L ($0.92 \sim 2.79$),游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3) 2.94 pmol/L ($3.5 \sim 6.5$) \downarrow ,四碘甲状腺素(T_4) 78.50 nmol/L ($58.1 \sim 140.6$),游离甲状腺素(FT_4) 12.54 pmol/L ($11.48 \sim 22.70$),促甲状腺激素(TSH) $24.34 \mu\text{IU/ml}$ \uparrow 。既往无糖尿病,20 年前因甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺结节行手术治疗,术后甲功正常。给予纠酮、胰岛素泵治疗(门冬胰岛素),血糖波动较大,并给予左旋甲状腺素替代治疗。

病例 2:男性,55 岁,因食管癌伴多发淋巴结转移术后复发转移接受 PD-1 抑制剂信迪利单抗联合紫杉醇 + 顺铂 6 周期,信迪利单抗单药治疗 4 周期后出现乏力、纳差、恶心、呕吐,当时空腹血糖 4.6 mmol/L ,PD-1 抑制剂治疗 11 周期(8 个月)后出现糖尿病酮症酸中毒,空腹血糖 36.26 mmol/L ,HbA1c 7.7%,空腹 C 肽 $< 0.01 \mu\text{g/L}$,IAA 阴性,8 am 皮质醇 $12.77 \text{ nmol/L} \downarrow$ ($171 \sim 536$),促肾上腺皮质激素(ACTH) $1.43 \text{ ng/L} \downarrow$ ($7.2 \sim 63.4$);甲功示 TSH $5.5 \mu\text{IU/ml} \uparrow$, T_3 、 T_4 水平正常;甲状腺自身抗体均阴性,患者 PD-1 治疗前甲功正常。性激素示黄体生成素(LH) 10.65 IU/L ($1.7 \sim 8.6$),卵泡刺激素(FSH) 14.65 IU/L ($1.5 \sim 12.4$),泌乳素(PRL) $635.5 \text{ mIU/L} \uparrow$ ($86 \sim 324$),雌二醇 $12.5 \text{ pg/ml} \downarrow$ ($25.8 \sim 60.7$),睾酮 $1.57 \mu\text{g/L} \downarrow$ ($1.93 \sim 7.40$)。患者无糖尿病史、无糖尿病家族史,PD-1 治疗 8 个月后出现糖尿病,考虑 PD-1 抑制剂相关糖尿病、糖尿病酮症酸中毒(DKA)、亚临床甲状腺功能减退症。患者既往否认垂体疾病病史,PD-1 治疗 8 个月

后出现皮质醇水平低下、ACTH 降低,考虑 PD-1 抑制剂相关垂体炎引起的继发性肾上腺皮质功能减退症。入院后给予补液、纠酮、纠正电解质紊乱治疗后血 pH 恢复正常,尿酮体转阴。恢复三餐经口进食,纳差、恶心、头晕较前明显缓解,一般情况明显改善。治疗方面:三餐前诺和锐 5 U-5 U-5 U 联合睡前德谷胰岛素 9 U 皮下注射降糖;氢化可的松早 20 mg、中 10 mg、晚 10 mg 替代,缓慢减量至早 20 mg、中 5 mg、晚 5 mg。

病例 3:女性,64 岁,因左肺腺癌术后复发行 PD-1 抑制剂纳武单抗联合化疗,后单用纳武单抗,15 个周期(10 个月)后出现空腹血糖升高,1 月内进展为 DKA,经基础+餐时胰岛素治疗后血糖下降,餐时胰岛素逐渐减停,改为口服降糖药+基础胰岛素降糖,患者出现恶心、呕吐、伴头晕,查血糖 13.25 mmol/L,尿糖 4+,尿酮体 4+,血乳酸 1.2 mmol/L, HbA1c 8.1%,空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽均为 0.03 μ g/L,胰岛自身抗体均为阴性,未出现其他内分泌系统不良反应。经纠酮、胰岛素泵治疗后,患者酮体转阴,改为 4 次胰岛素强化治疗,血糖控制可。该患者未合并其他内分泌系统免疫相关不良事件。既往高血压、冠心病 9 年,无糖尿病、甲状腺疾病病史。

2 讨论

此 3 例病例中位年龄 58 岁,PD-1 抑制剂治疗 3~10 个月发生后 ICI 相关糖尿病,并且迅速进展为 DKA,起病时 HbA1c < 8.5%,空腹 C 肽水平明显偏低,并且糖尿病相关抗体均为阴性,需要使用胰岛素降糖治疗。有 2 例患者合并 ICI 治疗引起的甲状腺功能减退,其中 1 例患者合并 PD-1 抑制剂相关的垂体炎,继发性肾上腺皮质功能减退症。

近年来,尽管 ICI 相关的糖尿病被报道的越来越多,但仍属于比较罕见的 irAEs,最新文献报道 ICI 相关糖尿病发生率 < 1%^[3]。71% 以上 ICI 相关的糖尿病是由 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂单药治疗引起,15% 由 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗 CTLA-4 治疗引起,只有 3% 的 ICI 相关糖尿病是由抗 CTLA-4 单药治疗引起^[4]。该病发病的中位年龄超过 60 岁,这可能与起始 ICI 治疗的年龄超过 60 岁相关;并且在男性中更为多见,男女比例为 9:1~1.3:1^[5-7],这可能与 ICI 作为治疗黑色素瘤的药物,男性黑色素瘤的发病率高于女性相关^[8]。

ICI 相关糖尿病的确切发病机制尚不清楚。动物研究表明,抗 PD-L1 增加了自身反应性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的扩增,导致基因易感小鼠中胰岛细胞的快速破坏^[9]。PD-L1 过表达可以逆转非肥胖糖尿

病小鼠的自身免疫性糖尿病^[10]。在人类研究中,1 型糖尿病患者 CD4⁺ T 细胞中的 PD-1 表达显著低于健康对照组^[11]。PD-1/L1 抑制剂治疗后, β 细胞可能通过上调 PD-L1 的表达来减弱效应 T 细胞的功能,从而中断这种免疫调节过程,导致糖尿病的发生^[12-13]。除了 PD-1/PD-L1 轴,细胞表面受体 CTLA-4 也是 T 细胞活化的负调控因子。CTLA-4 与 CD80/CD86 结合促进免疫反应的抑制^[14]。抗 CTLA-4 单药治疗和与 PD-1/PD-L1 联合治疗是引起垂体炎最常见的原因,但抗 CTLA-4 治疗很少引起 ICI 相关的糖尿病^[15-16]。目前没有证据表明胰岛细胞上有 CTLA-4 表达,需要进一步的研究来确定胰岛细胞是否表达 CTLA-4。

ICI 相关糖尿病的临床表现为无症状的血糖升高或多尿、多饮,50.2%~71% 的患者出现 DKA^[6, 17-18]。ICI 相关糖尿病的中位发生时间为 7~25 周(5 d~228 周)^[7, 18-20],帕博利珠单抗相关糖尿病发生的中位时间是 42 d,纳武单抗的中位时间是 74 d,抗 PD-L1 抑制剂的中位时间是 84 d^[20]。起病时 C 肽水平普遍较低甚至测不出,HbA1c 水平相对偏低,基本波动在 6%~13.1%^[6, 17, 19]。大约有一半患者糖尿病相关抗体阳性(报道的 3 例中相关抗体均阴性),其中 GAD 抗体阳性最常见^[17, 20-22]。另外,ICI 相关的糖尿病患者随机胰高血糖素水平通常正常,提示 α 细胞可能没被 ICIs 药物损伤^[7]。

早期诊断和干预对 ICI 相关糖尿病至关重要。为了更早地诊断 ICI 相关的糖尿病,临床医生应该在肿瘤患者接受 ICI 治疗之前告知患者治疗后发生糖尿病的潜在风险,并且可能会出现的高血糖及酮症酸中毒的临床表现(如烦渴、多尿、多饮、呕吐、腹痛、脱水等)^[21]。在治疗过程中,定期监测血糖、HbA1c、C 肽,出现可疑症状后及时检测血糖、C 肽、糖尿病相关抗体、电解质、血尿酸、血气分析。

ICI 相关的糖尿病不可逆,需要终生胰岛素替代治疗。由于糖皮质激素治疗 ICI 相关糖尿病证据有限并且会加重高血糖,不建议使用糖皮质激素治疗 ICI 相关的糖尿病^[23-25]。如果患者同时合并其他系统免疫抑制剂治疗相关不良反应,需要在密切监测血糖水平的前提下使用糖皮质激素治疗^[19, 23]。

关于 ICI 相关糖尿病的预测因子,研究发现,有自身免疫性疾病病史、糖尿病相关抗体阳性,尤其是 GAD 阳性患者,更容易发生 ICI 相关的糖尿病和 DKA。然而,目前尚不清楚这些抗体是在 ICI 治疗之前存在的,还是在使用 ICI 治疗后产生的。因此,基线糖尿病相关抗体的血清学检查是否将成为预测 ICI 相关糖尿病易感个体的有用生物标志物尚不明确^[20, 22]。

超过 90% 的 1 型糖尿病患者携带人白细胞抗原 (HLA) 单倍型 DR3-DQ2 或 DR4-DQ8, 这与发展为自身免疫性糖尿病的高风险相关^[26]。一项研究发现, ICI 相关的糖尿病患者的 HLA-DR4 比例明显高于自发性 1 型糖尿病患者^[7]。有趣的是, 一些 ICI 相关糖尿病患者的 HLA 基因型 DR4-DQ4 在日本是暴发性 1 型糖尿病的主要危险因素^[27]。因此, 可以推测 HLA 分型可能在预测 ICI 相关糖尿病的发生发展中起重要作用。

总之, ICI 相关的糖尿病虽不常见但不可逆, 常发生在中老年人, 自身抗体常为阴性并且 β 细胞功能迅速衰竭。在患者开始 ICI 治疗前后, 临床医生应告知患者及其家属高血糖和 DKA 的症状和体征, 并在治疗期间密切监测血糖。快速识别和及时干预是避免 DKA 发生的重要措施。内分泌科医生与肿瘤科医生的有效合作可以减少抗肿瘤治疗过程中对患者的不良影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12 (4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [2] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMr1703481.
- [3] Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22 (4): 39. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
- [4] Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer [J]. J Immunother Cancer, 2017, 5: 40. DOI: 10.1186/s40425-017-0245-2.
- [5] Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al. Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy [J]. Diabetol Int, 2018, 10 (1): 58-66. DOI: 10.1007/s13340-018-0362-2.
- [6] 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.
- [7] Stamatiou 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.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69 (1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [9] Guleria I, Gubbels Bupp M, Dada S, et al. Mechanisms of PDL1-mediated regulation of autoimmune diabetes [J]. Clin Immunol, 2007, 125 (1): 16-25. DOI: 10.1016/j.clim.2007.05.013.
- [10] Ben Nasr M, Tezza S, D'Addio F, et al. PD-L1 genetic overexpression or pharmacological restoration in hematopoietic stem and progenitor cells reverses autoimmune diabetes [J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (416): eam7543. DOI: 10.1126/scitranslmed. am7543.
- [11] Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 180 (3): 452-457. DOI: 10.1111/cei.12603.
- [12] Colli ML, Hill JLE, Marroqui L, et al. PDL1 is expressed in the islets of people with type 1 diabetes and is up-regulated by interferons- α and- γ via IRF1 induction [J]. EBioMedicine, 2018, 36: 367-375. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.040.
- [13] Osum KC, Burrack AL, Martinov T, et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet β cells to limit T cell function during autoimmune diabetes [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 8295. DOI: 10.1038/s41598-018-26471-9.
- [14] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy [J]. Cancer Discov, 2018, 8 (9): 1069-1086. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367.
- [15] Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody [J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (230): 230ra245. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008002.
- [16] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39 (1): 98-106. DOI: 10.1097/COC.000000000000239.
- [17] 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.
- [18] Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): e150-e151. DOI: 10.2337/dc18-1465.
- [19] Tsang VHM, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (11): 5499-5506. DOI: 10.1210/je.2019-00423.
- [20] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabet Med, 2019, 36 (9): 1075-1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
- [21] Farina KA, Kane MP. Programmed cell death-1 monoclonal antibody therapy and type 1 diabetes mellitus: a review of the literature [J]. J Pharm Pract, 2021, 34 (1): 133-140. DOI: 10.1177/0897190019850929.
- [22] 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.
- [23] Arima H, Iwama S, Inaba H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society [J]. Endocr J, 2019, 66 (7): 581-586. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0163.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2011, 11 (6): 533-542. DOI: 10.1007/s11892-011-0223-x.
- [27] Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, et al. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies [J]. J Diabetes Investig, 2012, 3 (1): 62-69. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00139.x.

(收稿日期: 2021-06-23)