

特瑞普利单抗致暴发性1型糖尿病一例

王亚宁^{1,2}, 张磊³, 赵鹏³, 姚民秀², 徐倩², 张方华^{2*}

1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 青岛大学附属青岛市中心医院 内分泌科, 3. 检验科, 山东 青岛 266042

【摘要】 免疫检查点抑制剂引起的暴发性1型糖尿病虽然发生率极低,但其可导致循环衰竭和致命性心律失常,死亡率高,是一种潜在的致命性疾病,临床需高度警惕。本文报道1例应用特瑞普利单抗治疗12周后出现暴发性1型糖尿病的病例,通过及时治疗病情好转,出院后一直给予胰岛素维持治疗。

【关键词】 特瑞普利单抗;暴发性1型糖尿病;程序性细胞死亡受体1;胰岛素

【中图分类号】 R979.5;R587.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2023)07-0084-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.017

Fulminant type 1 diabetes induced by toripalimab: a case report

WANG Ya-ning^{1,2}, ZHANG Lei³, ZHAO Peng³, YAO Min-xiu², XU Qian², ZHANG Fang-hua^{2*}

1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China; 2. Department of Endocrinology, 3. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Shandong Qingdao 266042, China

【Abstract】 The incidence rate of fulminant type 1 diabetes caused by immune checkpoint inhibitors is low, it is a potentially fatal disease that needs to be highly vigilant because it can lead to circulatory failure and fatal arrhythmia with high mortality. In this paper we report a case of fulminant type 1 diabetes after 12 weeks of treatment with toripalimab. Through timely treatment, the patient's condition improved and insulin maintenance treatment was continuously administered after discharge.

【Key words】 toripalimab; fulminant type 1 diabetes; programmed cell death receptor-1; insulin

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是目前肿瘤治疗的一项重大突破,主要包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂。特瑞普利单抗(toripalimab)是我国自主研发,且于2018年成为第一个获批上市的国产PD-1抑制剂^[1],随着肿瘤免疫治疗的开展,PD-1抑制剂出现了临床不良反应,并逐渐受到重视。PD-1抑制剂引起的1型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)极少见^[2],表现为以糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)起病的暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes, FT1DM),可导致循环衰竭和致命性心律失常,死亡率高,是一种潜在的致命性疾病,临床需高度警惕。本文报道1例应用特瑞普利单抗治疗12周后

出现以DKA为首发症状的FT1DM病例,通过对该病例进行分析及相关文献回顾,以加深临床工作者对该类药物免疫相关性不良反应的认识和重视。

1 病例介绍

患者,男,66岁,2015年8月28日因胸骨后疼痛、进食哽噎感两月就诊于青岛大学附属青岛市中心医院,内镜及活检提示胃底贲门癌累及食管下段。9月10日接受手术治疗,术后病理诊断为贲门腺癌T1N0M0 II期、食管中段腺癌 I期。2015年10月14日开始给予多西他赛和奈达铂化疗,4个疗程后(2016年1月15日)评价疗效为部分缓解。此后4年间患者未定期复查,未定期随访。2020年7月6日患者因突发

*通信作者:张方华,博士,副主任医师,研究方向:糖尿病及其并发症。E-mail: fangh0121@163.com

声嘶伴咽喉痛再次就诊于该院,行颅脑和胸部CT可见颈部及纵膈淋巴结转移;7月8日行颈部淋巴结穿刺活检,病理符合胃腺癌转移,PD-L1(-)。7月11日给予紫杉醇(200 mg,静脉滴注,第1、8天)、替吉奥(100 mg,静脉滴注,第1~14天)和特瑞普利单抗(240 mg,静脉滴注,每21天1次)进行联合化疗,3周为1个疗程。化疗前患者空腹血糖为4.9 mmol/L,连续化疗4个疗程;第5个疗程化疗前(10月10日)患者无明显诱因出现恶心、呕吐、烦渴、多饮伴咽痛,于当地医院急诊就诊。实验室检查:随机血糖30 mmol/L,尿酮体(++);血气分析:pH 7.09,实际碳酸氢根6.5 mmol/L,乳酸3.1 mmol/L;监测0.0、0.5、1.0、2.0和3.0 h胰岛素分别为4.55、5.42、4.78、3.93和3.54 mU/L,C肽分泌分别为0.059、0.069、0.396、0.663和0.073 nmol/L。考虑诊断为DKA的1型糖尿病合并急性上呼吸道感染,患者个人史和家族史均无明显异常,无食物和药物过敏史。

2 治疗经过

患者于当地医院给予补液、降糖和抗感染等对症治疗,后复查患者血糖12.1 mmol/L,症状稍缓解。2020年10月13日转至该院继续住院治疗,入院后检查:抗谷氨酸脱羧酶抗体24.04 U/mL(0~5 U/mL),抗胰岛素抗体及抗胰岛细胞抗体阴性;空腹胰岛素<0.200 mU/L,空腹C肽0.057 nmol/L,钾4.7 mmol/L,空腹血糖23.5 mmol/L,血清酮体0.12 mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)6.8%,尿酮体及尿糖(+);血气分析:pH 7.19,实际碳酸氢根6.5 mmol/L,乳酸3.1 mmol/L。根据患者的临床特点和辅助检查结果,结合肿瘤免疫治疗史,修正诊断为PD-1抑制剂所致FT1DM。给予赖脯胰岛素每日基础量16.4 U及三餐前各5 U皮下泵入降糖和静脉补液治疗,每日多次测量空腹血糖和餐后血糖偏高,逐渐增加胰岛素使用剂量至每日基础量21.2 U及三餐前各7 U皮下泵入降糖治疗,血糖趋于平稳。10月20日,复查血清酮体转阴,空腹血糖6.9 mmol/L,餐后血糖11.3 mmol/L,患者病情好转;后调整治疗方案为停用胰岛素泵,赖脯胰岛素三餐前各8 U皮下注射,联合地特胰岛素20 U每日睡前皮下注射降糖

治疗,血糖控制平稳。10月27日,患者好转出院并继续使用上述胰岛素控制血糖,空腹血糖维持在5.5~9.6 mmol/L,未再使用特瑞普利单抗治疗。出院后定期对患者进行随访,末次随访时间为2022年6月,患者仍需胰岛素替代治疗,空腹血糖5~6 mmol/L,餐后血糖7~8 mmol/L,总体血糖水平控制尚可,日常生活能力基本不受影响。

3 讨论

3.1 特瑞普利单抗与暴发性1型糖尿病的关联性评价

本例患者原发疾病为胃癌累及食管,既往无糖尿病史,应用特瑞普利单抗治疗前评估血糖水平正常。患者在应用特瑞普利单抗化疗4个疗程(12周)后无诱因出现恶心、呕吐、烦渴、多饮伴咽痛等临床表现,且随机血糖30 mmol/L,尿酮体(++),血pH 7.09,乳酸3.1 mmol/L,空腹C肽水平0.057 nmol/L,C肽释放曲线低平,根据中国最新相关共识^[3]及日本对ICIs引起FT1DM的相关指南^[4],该患者符合以DKA起病的FT1DM类型诊断。研究显示,PD-1抑制剂引起T1DM的发病时间为接受首剂药物治疗后的7~17周^[5-6],本例患者接受特瑞普利单抗治疗4个疗程后出现FT1DM,用药与不良反应发生具有时间相关性。依据诺氏药物不良反应评估量表,总评分为6分,故判定本例患者发生FT1DM与特瑞普利单抗治疗很可能有关。

特瑞普利单抗作为PD-1抑制剂,通过阻断T淋巴细胞的PD-1与肿瘤细胞的PD-L1结合,发挥免疫作用杀伤肿瘤细胞^[7],易导致内分泌功能紊乱。目前已有特瑞普利单抗所致涉及心脏、甲状腺及垂体、皮肤^[8]、肾脏等各器官不良反应的报道,尤以内分泌、心脏系统最为常见,其中内分泌系统以报道甲状腺功能损害为主,其发生率高于其他PD-1抑制剂^[9]。特瑞普利单抗所致不良反应多在用药3个月后发现,女性多于男性,以51~60岁最多^[9]。截至2022年11月10日,在中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台、维普数据库和PubMed中检索特瑞普利单抗致1型糖尿病的个案报道仅1篇^[10],该案例中的患者与本例患者均患有胃恶性肿瘤,以DKA起病,临床表现及治疗方案相似,后续均未再次应用特瑞普利单抗治疗,不同点在于本例患者年龄偏大,应用特瑞普利单抗治疗后

出现不良反应的时间较短。除本文报道的病例外,国内外关于特瑞普利单抗所致1型糖尿病的研究仅1篇,可能与该药物上市时间短有关,还需开展更多长期的临床研究。

3.2 程序性细胞死亡受体1抑制剂所致1型糖尿病相关特点、预防及治疗

PD-1抑制剂所致T1DM的发病率低,仅为0.4%~0.9%^[2],多以DKA起病^[5,11],以FT1DM多见,病情较重^[12]。临床表现为多尿、多饮、乏力、体质量减轻等典型症状,约85%或更多的FT1DM病例中,C肽水平低于正常值或检测不到^[13]。本例患者以DKA起病,自身抗体阳性,且C肽水平极低,表明 β 细胞在发病时绝大部分被破坏。症状的快速出现、相对较低的HbA1c水平与非常高的血糖水平形成对比,提示为FT1DM。

PD-1抑制剂所致T1DM的发病机制尚不十分明确。研究表明,PD-1与PD-L1相互作用抑制自身反应性T细胞的激活,以维持机体免疫耐受,而PD-1抑制剂则是通过阻断胰腺 β 细胞上的PD-1与PD-L1相结合,刺激T细胞的增殖和激活,导致 β 细胞遭到破坏,使机体出现自身免疫性糖尿病^[14]。本例患者的C肽水平极低,表明 β 细胞在发病时遭到严重破坏,原因可能与上述机制有关。

早期识别症状和及时进行干预对PD-1抑制剂所致T1DM的治疗十分重要^[15]。在初次应用ICIs治疗前,应告知患者可能发生糖尿病等并发症的潜在风险;在治疗过程中,定期监测患者的血糖水平,若出现血糖升高,建议完善C肽、HbA1c、电解质、血尿酸等相关指标以协助诊断。此外,由于多数PD-1抑制剂所致T1DM患者出现了一种或多种自身抗体阳性^[7,16],因此患者一旦确诊,建议检查相关抗体。对于ICIs相关性糖尿病应尽早启动胰岛素治疗,糖尿病的发生不是继续PD-1或PD-L1单抗治疗的禁忌,但在重新启动治疗前,应全面评估患者自身不良反应发生的风险及利弊^[3]。

综上所述,临床医师在对患者进行PD-1抑制剂治疗期间,应注意患者的管理,及时监测血糖情况、

了解疾病的发病机制和临床表现,以期能够早期诊断和治疗,对于降低病死率和改善患者预后具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Keam SJ. Toripalimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 573-578.
- [2] Marchand L, Disse E, Dalle S, et al. The multifaceted nature of diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(12): 1239-1245.
- [3] 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(1): 1-16.
- [4] Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(3): 165-223.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 张旭, 崔慧娟, 李园. 特瑞普利单抗致免疫相关皮肤严重不良反应一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(8): 83-85.
- [9] 赵建群, 石文静, 石岩硕, 等. 特瑞普利单抗致不良反应文献分析[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(20): 2067-2072.
- [10] 陆璐, 冯英楠, 周涵, 等. PD-1抑制剂致1型糖尿病1例及相关病例文献分析[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(3): 255-261.
- [11] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1471-1480.
- [12] 张瑞, 刘柳, 蔡晓凌, 等. 免疫检查点抑制剂治疗后发生1型糖尿病二例报道并文献综述[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(1): 62-70.
- [13] Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature[J]. *Rev Endocrinol Metab Disord*, 2021, 22(2): 337-349.
- [14] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4): 883-895.
- [15] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [16] 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.

收稿日期:2022-10-12 本文编辑:张真真