

纳武利尤单抗致I型糖尿病文献病例分析

段曼, 黄秋明, 陈大奎, 唐晓霞* (武汉科技大学附属孝感医院药学部, 湖北 孝感 432000)

摘要: **目的** 分析纳武利尤单抗致I型糖尿病的临床特点。**方法** 通过检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 和 MEDLINE 数据库, 共收集截至 2019 年 9 月纳武利尤单抗致I型糖尿病的个案报道 30 例进行分析。**结果** 30 例病例中, 暴发性 I 型糖尿病患者 16 例; 出现酮症酸中毒患者 18 例。I 型糖尿病中位发生时间为 87.5(37.5, 241.5)d, 血糖从正常至异常的中位间隔时间为 2(2, 4)周, 临床症状主要以多尿多饮(17 例次, 28.33%), 不同程度的疲劳(14 例次, 23.33%), 恶心/呕吐(11 例次, 18.33%)为主。27 例患者经胰岛素治疗后血糖控制可; 16 例重启了纳武利尤单抗治疗。**结论** 纳武利尤单抗致I型糖尿病具有潜伏期分散、并发酮症酸中毒较高、血糖控制佳时纳武利尤单抗方案可重启的特点。临床在应用纳武利尤单抗过程中需常规密切监测患者血糖。

关键词: 纳武利尤单抗; I型糖尿病; 文献病例分析; 酮症酸中毒

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)02-0225-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.017

引用本文: 段曼, 黄秋明, 陈大奎, 等. 纳武利尤单抗致I型糖尿病文献病例分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 225-231.

Cases Analysis of Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Nivolumab

DUAN Man, HUANG Qiuming, CHEN Dakui, TANG Xiaoxia* (Department of Pharmacy, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the clinical features of type 1 diabetes mellitus induced by nivolumab. **METHODS** Thirty cases of nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus published before September 2019 were collected by retrieving PubMed, Web of Science, MEDLINE, CNKI, VIP and WangFang database, and then the data were analyzed statistically. **RESULTS** In the 30 cases, 16 cases were classified with fulminant type 1 diabetes mellitus and 18 cases developed ketoacidosis. The median occurrence time of nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus was 87.5(37.5, 241.5)d, while the median interval of blood glucose change from normal to abnormal was 2(2, 4) weeks, the mainly clinical symptoms were polyuria and polydipsia(17 cases, 28.33%), different degrees of fatigue(14 cases, 23.33%), and nausea/vomiting(11 cases, 18.33%). The 27 patients were able to control their blood glucose after insulin therapy and 16 patients restarted nivolumab therapy. **CONCLUSION** Type 1 diabetes mellitus induced by nivolumab has the characteristics of dispersed incubation period, high complicated with ketoacidosis, and nivolumab can be restarted by actively blood glucose controlling. It is necessary to closely monitor patients' blood glucose routinely in the clinical application of nivolumab.

KEYWORDS: nivolumab; type 1 diabetes mellitus; analysis of literature; ketoacidosis

纳武利尤单抗(nivolumab, Nivo)作为抗程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)的全人源单克隆抗体, 可选择性阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 增强宿主对肿瘤细胞的免疫反应, 在多种实体肿瘤中均表现出很好的治疗效果。然而, 临床使用中 Nivo 亦可导致免疫相关性肺炎、肌炎、甲状腺炎、I 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)等不良事件。近年来, Nivo 致 T1DM 并酮症酸中毒入急诊抢救的病例陆续被报道, 其对患者的危害值得关注。为了解 Nivo 致

T1DM 的临床特点, 本文检索了截至 2019 年 9 月的国内外数据库, 收集 Nivo 致 T1DM 的文献病例进行统计、分析, 以提高临床对该药致 T1DM 的认识程度, 提供更好的用药监护依据, 保障用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索数据库: 中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 和 MEDLINE 数据库; 检索词: 中文以“纳武利尤单抗”“糖尿病”或“酮症酸中毒”

基金项目: 孝感市自然科学计划项目(XGKJ2019010004)

作者简介: 段曼, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0712)2837890 E-mail: demyman@126.com

E-mail: demyman@126.com

*通信作者: 唐晓霞, 女, 主任药师

Tel:

(0712)2837890 E-mail: 279543257@qq.com

中国现代应用药学 2021 年 1 月第 38 卷第 2 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2021 January, Vol.38 No.2

· 225 ·

“致”或“病例”；英文以“Nivolumab”“diabetes”或“ketoacidosis”或“induced”或“associated”或“caused”等；检索时间：截至2019年9月。共检索到相关文献101篇，逐篇查阅文章题目及摘要，排除非个案报道的临床研究、临床疗效观察、综述、指南、共识等文献，剔除不良反应(adverse drug reactions, ADRs)描述不详细的报道(如以观察个案疗效为目的的报道或以主要描述其他 ADRs而伴发的血糖异常描述不详细的文献)，剔除按照《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断 ADRs 因果关系的报道，剔除 ADRs 未明确定义为 T1DM 的文献，得到符合条件的文献29篇^[1-29]，共计30例个案报道。具体文献筛查流程见图1。

1.2 方法

采用回顾性研究方法，由2名中级职称以上的临床药师独立进行资料提取，详细阅读文献病例，记录第一作者姓名，患者一般情况(性别、年龄、用药原因、既往个人或/和家族糖尿病病史等)，Nivo用药情况(是否联用、剂量、周期等)，T1DM发生情况(血浆葡萄糖值、糖化血红蛋白比值、是否酮症、T1DM的症状、临床诊断等)，治疗方法及转归等信息。最终由2人讨论达成一致后形成正式的文献信息提取表，并统计分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件，对收集到的数据进行描述性统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)[M(Q₁, Q₃)]表示。

2 结果

29篇个案报道的30例病例信息具体结果见表1。

2.1 性别、年龄、用药原因及糖尿病病史情况

男性16例(53.33%)，女性14例(46.67%)；年龄31~83岁，年龄分布以≥60岁者居多(17例，56.67%)。30例个案报道中，恶性黑色素瘤12例(40%)、肺癌11例(36.67%)、肾细胞癌4例(13.3%)、霍奇金淋巴瘤1例(3.33%)、乳腺癌1例(3.33%)、颌窦鳞状细胞癌1例(3.33%)。

2.2 Nivo 给药剂量及联合用药方案

Nivo单药治疗25例，其中，11例^[2,5-6,9,18,22,24-25,27-29]给药剂量为3 mg·kg⁻¹，每2周1次；1例^[21]为240 mg，每2周1次；5例^[3,11,16,19,23]给药剂量为2 mg·kg⁻¹，每3周1次，符合日本 PMDA、美国 FDA 药品说明书规定；例4、例16给药剂量较说明书偏小^[4,15]；6例患者给药剂量和(或)频次不详^[7-8,10,13,26]。

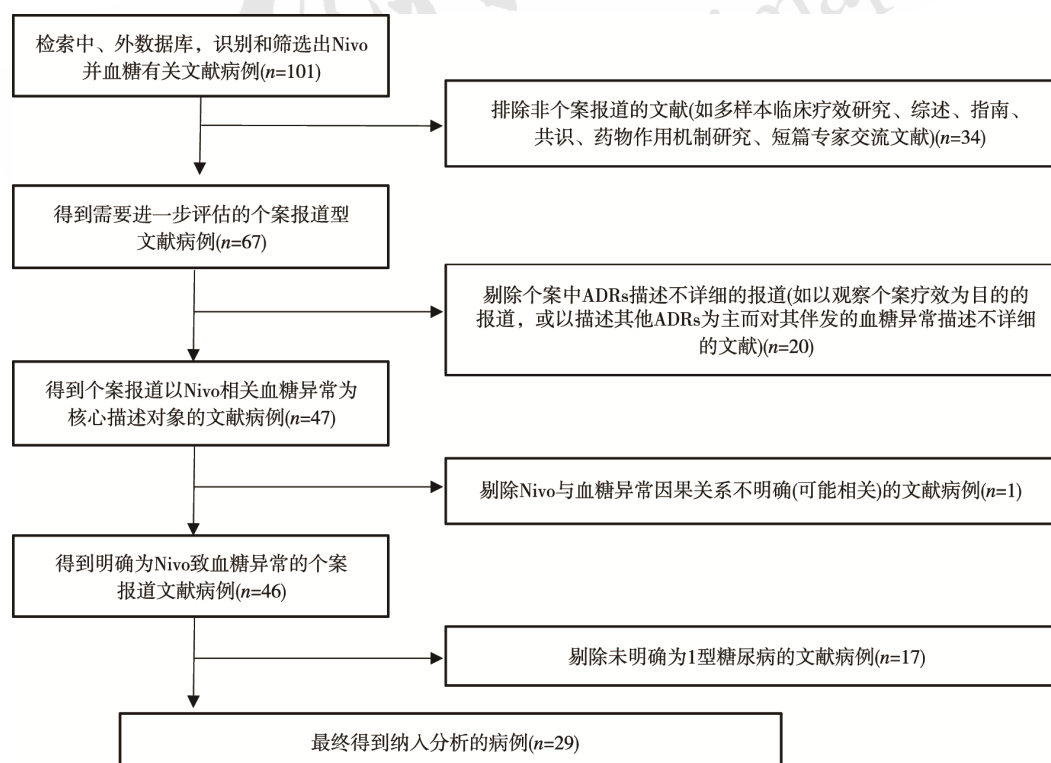


图1 Nivo致I型糖尿病文献病例筛查流程图

Fig. 1 Flow chart of screening case for type 1 diabetes mellitus caused by Nivo

表 1 Nivo 致 T1DM 的文献病例分析

Tab. 1 Case analysis of literature on T1DM caused by Nivo

例号	性别/年龄/岁	用药原因	免疫治疗方案	剂量	发生时间	是否急诊重症入院	T1DM 类型	随机血糖/ mmol·L ⁻¹	HbA1c/ %	是否酮症酸中毒	初发症状	治疗方法	是否停用 Nivo	患者转归 (至随访)
1 ^[1]	男 66	恶性黑色素瘤	Ipi+Nivo	未提及	首次疗程后第 19 天	是	T1DM	13.67	6.50	否	多饮多尿	静脉胰岛素和补液治疗	停用 Nivo	仍胰岛素治疗
2 ^[2]	女 73	肺腺癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	2 个疗程后第 11 天	是	FT1DM	21.06	6.20	否	无主观症状	去甲肾上腺素、静脉胰岛素和补液治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
3 ^[3]	女 54	恶性黑色素瘤	Nivo	2 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	16 个疗程后	未描述	FT1DM	42.39	7.20	酮症酸中毒	多饮多尿、严重疲劳、精神错乱、发烧、感冒症状	胰岛素治疗(给药途径不详)	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
4 ^[4]	女 68	恶性黑色素瘤	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	28 个疗程后第 7 天	否, 内分泌科	T1DM 急性发作	27.78	8.80	酮症酸中毒	腹痛、恶心/呕吐、严重疲劳、多饮多尿	静脉胰岛素和补液治疗	停用 Nivo	仍胰岛素治疗
5 ^[5]	男 77	肾细胞癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	6 个疗程后第 15 天	否, 内分泌科	FT1DM	41.28	6.40	酮症酸中毒	疲劳、恶心/呕吐	胰岛素治疗(给药途径不详)	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
6 ^[6]	男 73	肺腺癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	11 个疗程后第 21 天	否, 内分泌科	T1DM 急性发作	31.72	8.00	酮症酸中毒	多饮多尿、恶心/呕吐	胰岛素治疗(给药途径不详)	停用(因肺炎加重)	未描述
7 ^[7]	男 31	NSCLC	Nivo	未提及	首次疗程后第 13 天	未描述	FT1DM	36.72	8.90	酮症酸中毒	疲劳、多尿、多饮	静脉胰岛素治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
8 ^[7]	女 62	NSCLC	Nivo	剂量不详 (1 次/2 周)	4 个疗程后	未描述	T1DM	26.00	7.80	否	严重疲劳、多饮多尿	静脉胰岛素治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
9 ^[8]	男 63	肺鳞癌	Nivo	剂量频次不详	首次疗程后第 27 天	是	T1DM	32.22	7.00	酮尿症	无主观症状	静脉胰岛素和补液治疗	停用 Nivo	DKA 反复发作, 停用 Nivo, 后肿瘤转移死亡
10 ^[9]	男 73	恶性黑色素瘤	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	第 4 个疗程给药前	是	T1DM 急性发作	32.89	7.20	酮症酸中毒	心悸、疲劳	静脉胰岛素和补液治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
11 ^[10]	女 80	恶性黑色素瘤	Nivo	未提及	40 个疗程后(589 d)	未描述	T1DM 急性发作特发性	22.33	7.80	酮尿症	多饮	口服 DPP-4 抑制剂控制不佳, 后改用胰岛素	停用 Nivo	仍胰岛素治疗
12 ^[11]	女 63	恶性黑色素瘤	Nivo	2 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	8 个疗程后停用, 停用后 6 周	否, 皮肤肿瘤科	FT1DM	21.00	6.80	否	无主观症状	静脉胰岛素和补液治疗	停用(肿瘤进展后)	仍胰岛素治疗
13 ^[12]	男 52	恶性黑色素瘤	Ipi+Nivo	Ipi 3 mg·kg ⁻¹ + Nivo 1 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	3 个疗程后第 3 周	未描述	T1DM	20.80	7.70	酮症酸中毒	多尿、多饮、恶心/呕吐、体质量减轻	胰岛素皮下治疗	停用	仍胰岛素治疗
14 ^[13]	男 71	NSCLC	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ 频次不详	10 个月	未描述	T1DM	20.83	7.30	否	多饮、多尿、疲劳	静脉胰岛素和补液治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
15 ^[14]	男 61	恶性黑色素瘤	Ipi+Nivo	剂量频次不详	3 个疗程后	重症监护病房	FT1DM	39.33	9.40	否	极度疲劳、体质量减轻、口渴	静脉胰岛素和补液治疗	未描述	仍胰岛素治疗
16 ^[15]	女 52	乳腺癌	Nivo	每疗程 20 mg (1 次/2 周)	10 个疗程后 2 个月	否, 内分泌科	FT1DM	32.22	7.00	否	过度口渴	控制血糖, 具体方法未知	未描述	未描述

续表 1

例号	性别	年龄/岁	用药原因	免疫治疗方案	剂量	发生时间	是否急诊重症入院	T1DM 类型	随机血糖/ mmol·L ⁻¹	HbA1c/ %	是否酮症酸中毒	初发症状	治疗方法	是否停用 Nivo	患者转归 (至随访)
17 ^[16]	女	74	恶性黑色素瘤	Nivo	2 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	6 个疗程后 2 周	否, 皮肤肿瘤科	FT1DM	67.28	6.90	酮症酸中毒	恶心/呕吐、头晕	静脉胰岛素和补液治疗	停用 Nivo	仍胰岛素治疗
18 ^[17]	男	51	肾细胞癌	Ipi+Nivo	剂量频次不详	2 个疗程后 (45 d)	是	FT1DM	17.40	8.20	酮症酸中毒	恶心、疲劳	控制血糖, 具体方法未知	未停用, 继续原方案治疗	仍胰岛素治疗
19 ^[18]	男	72	霍奇金淋巴瘤	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	6 个疗程后	否, 血液肿瘤科	FT1DM	54.89	未描述	酮尿症	头晕、疲劳、多饮多尿	强化胰岛素替代治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
20 ^[19]	女	55	恶性黑色素瘤	Nivo	2 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	12 个月	否, 内分泌科	FT1DM	>55.56	7.20	酮症酸中毒	呕吐、精神错乱、多饮多尿	胰岛素皮下治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
21 ^[20]	男	54	恶性黑色素瘤	Ipi+Nivo	Ipi 3 mg·kg ⁻¹ + Nivo 1 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	3 个疗程后	重症监护病房	FT1DM	未描述	未描述	酮症酸中毒	疲劳、肌痛、恶心/呕吐	静脉胰岛素和补液治疗, 后过渡到皮下	停用	仍胰岛素治疗
22 ^[21]	男	83	右上颌窦鳞状细胞癌	Nivo	240 mg (1 次/2 周)	3 个月	否, 血液肿瘤科	T1DM	23.67	未描述	酮症酸中毒	无主观症状	胰岛素治疗(给药途径不详)	停用(因结肠炎)	仍胰岛素治疗
23 ^[22]	女	47	肺腺癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	2 个疗程后 第 10 天	是	T1DM	58.89	8.70	酮症酸中毒	多饮多尿、体质量减轻、呕吐、精神错乱、疲劳、脱水、低血压	静脉胰岛素和补液治疗, 后过渡到皮下	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
24 ^[23]	女	66	恶性黑色素瘤	Nivo	2 mg·kg ⁻¹ (1 次/3 周)	6 个疗程后 (121 d)	是	FT1DM	29.50	7.30	酮症酸中毒	恶心/呕吐、厌食	静脉胰岛素和补液治疗, 后逐渐过渡到皮下	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
25 ^[24]	男	60	肺腺癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	36 个疗程后 (490 d)	未描述	T1DM 急性发作	23.11	9.10	否	无主观症状	口服降糖药物(α -葡萄糖苷酶抑制剂、双胍和 DPP-4 抑制剂), 后发展为胰岛素依赖	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
26 ^[25]	女	34	NSCLC	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	2 个疗程后 2 周	是	T1DM 急性发作	41.06	7.10	酮症酸中毒	腹痛、恶心、疲劳	静脉胰岛素和补液治疗	停用 Nivo	仍胰岛素治疗
27 ^[26]	女	56	NSCLC	Nivo	剂量不详 (1 次/2 周)	3 个疗程后 5 d	是	FT1DM	47.00	8.20	酮症酸中毒	多饮多尿、昏迷、躁动、好斗	静脉胰岛素和补液治疗, 后过渡到皮下	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
28 ^[27]	男	42	肺腺癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	4 个疗程后 第 18 天	否, 内分泌科	FT1DM	18.61	6.00	轻度酮症酸中毒	无主观症状	静脉胰岛素和补液治疗, 后过渡到皮下	停用(血糖控制不佳)	仍胰岛素治疗
29 ^[28]	男	49	肾细胞癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	21 个疗程后 (10 个月)	是	T1DM 急性发作	44.40	10.90	酮症酸中毒	疲劳、嗜睡、体质量减轻、多饮多尿	静脉胰岛素和补液治疗, 后过渡到皮下	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗
30 ^[29]	女	68	肾细胞癌	Nivo	3 mg·kg ⁻¹ (1 次/2 周)	7 个疗程后 (98 d)	未描述	FT1DM	26.28	6.90	否	无主观症状	胰岛素皮下治疗	继续使用 Nivo	仍胰岛素治疗

注: Ipi-Ip 单抗; NSCLC-非小细胞肺癌; FT1DM-暴发性 1 型糖尿病; HbA1c-糖化血红蛋白。

Note: Ipi-Ip monoclonal antibody; NSCLC-non small-cell lung cancer; FT1DM-fulminant type 1 diabetes mellitus; HbA1c-glycosylated hemoglobin.

余5例采用伊匹单抗(Ipilimumab, Ipi)联合Nivo治疗。2例^[12,20]符合药品说明书规定;3例^[1,14,17]给药剂量及频次未提及。

2.3 Nivo致T1DM的发生时间及临床表现

Nivo说明书提示内分泌ADRs发生的中位时间为84(9, 873)d。30例ADRs中,例7发生最早^[7],例11最晚^[10],中位时间87.5(37.5, 241.5)d,潜伏期分散,基本符合其内分泌ADRs发生时间。

从严重程度来看,12例通过急诊和重症监护病房收治^[1-2,8-9,14,17,20,22-23,25-26,28],6例通过内分泌科收治^[4-6,15,19,27],仅4例通过原发肿瘤科室收治^[11,16,18,21],提示临床在治疗原发肿瘤时可能对患者的血糖监测频率不高。30例病例中,并发酮症酸中毒者^[3-7,9,12,16-17,19-23,25-28]较多(18例,60%),未发生酮症者^[1-2,7,11,13-15,24,29]少(9例,30%),单纯伴发酮尿症3例^[8,10,18]。

30例T1DM中23例描述了具体分型,其中,16例^[2-3,5,7,11,14-20,23,26-27,29]为FT1DM,6例^[4,6,9,24-25,28]为T1DM急性发作,1例^[10]为急性发作特发性T1DM。提示Nivo致T1DM风险程度高。

血糖由正常至异常的中位间隔时间为2(2, 4)周。例27间隔时间最短,该患者1周内血糖从6.1 mmol·L⁻¹升高至47 mmol·L⁻¹,由多尿多饮快速发展为昏迷,躁动,好斗,需要镇静、插管及液体复苏^[26]。例11间隔时间最长,该患者14周内血糖从5.2 mmol·L⁻¹升高至22.33 mmol·L⁻¹,无主观临床症状,在常规复查时发现血糖异常^[10]。

从临床症状来看,30例患者中,7例^[2,8,11,21,24,27,29]无主观临床症状。余23例患者^[1,2-7,9-10,12-20,22-23,25-26,28]中,共发生T1DM或/和酮症酸中毒相关临床反应60例次,主要以多尿多饮(17例次,28.33%)、不同程度的疲劳(14例次,23.33%)、恶心/呕吐(11例次,18.33%)、体重减轻(4例次,6.66%)等临床症状为主。

2.4 Nivo致T1DM的治疗、转归及Nivo重启情况

30例个案报道中,28例^[1-9,10-23,25-29]在开始时均采用胰岛素静脉滴注降糖,其中,对18例^[3-7,9,12,16-17,19-23,25-28]酮症酸中毒、3例^[8,10,18]酮症患者还给予了生理盐水补液、纠正电解质平衡、酸碱平衡等对症治疗。余2例患者,例11、例25在发现血糖异常后给予 α -葡萄糖苷酶抑制剂,双胍和DPP-4抑制剂等后仍控制不佳,后改用胰岛素控制血糖^[10,24]。

至随访结束,27例患者^[1-5,7,9-14,16-29]胰岛素由静脉滴注逐渐过渡到皮下注射,血糖控制可,例9因酮症酸中毒反复发作停用Nivo,后因肿瘤转移死亡^[8],余2例患者随访情况未描述。在患者血糖纠正后,单药治疗中60%患者(15例)重启Nivo方案^[7,9,13,18-19,22-24,26,28-29],联合治疗中,20%患者(1例)重启Ipi联合Nivo方案^[17];12例停用免疫治疗方案^[6,8,10-12,16,20-21,25,27],余2例未描述。

3 讨论

Nivo是美国FDA批准用于免疫疗法中适应证最为广泛的免疫检查点抑制剂。PD-1/PD-L1信号通路在免疫耐受和自身免疫间保持动态平衡,Nivo阻断PD-1/PD-L1信号通路,可导致免疫功能亢进,产生累及不同脏器的自身免疫相关性不良反应,包括T1DM的发生。然而,目前Nivo所致T1DM的具体机制尚不完全清楚。Matsuura等^[30]推测,免疫检查点抑制剂激活的T淋巴细胞浸润到胰腺组织中,导致胰岛 β 细胞受损,内源性胰岛素分泌不足,从而诱发T1DM。再者,T1DM本就为T淋巴细胞参与的胰岛 β 细胞被破坏的自身免疫性多基因遗传病,携带人类白细胞抗原基因(human leukocyte antigen, HLA)DQ、DR基因型的患者,更易导致T1DM^[31]。有学者发现,给予PD-1抑制剂,可使非肥胖糖尿病(1种携带T1DM遗传易感基因的动物模型)小鼠胰岛出现大面积的破坏性炎症反应,相较于对照组明显加重,并迅速引发T1DM,提示PD-1抑制剂可诱导和加快促成携带T1DM遗传易感基因的小鼠患上糖尿病^[32]。Stamatouli等^[33]发现,与经典的T1DM相比,携带HLA-DR4基因型的人群,免疫检查点抑制剂并发胰岛素依赖型糖尿病的风险更高。

英国国家卫生与临床优化研究所《2015年成人T1DM的诊断与治疗指南》推荐^[34],成人T1DM患者应首选胰岛素治疗,推荐每日多次基础胰岛素方案。然而,对于Nivo所致的T1DM,2019年法国内分泌学会《免疫治疗相关内分泌不良反应指南》做出了更加严格的规定^[35],指出应立即启动多次胰岛素注射的一线治疗方案,没有其他替代疗法,需严格血糖管理,将HbA1c长期维持在<8.0%,目前尚无停用Nivo可缓解糖尿病的证据,鉴于诱发的糖尿病通常是永久性的,法国指南建议即使停用免疫治疗药物,也需要继续胰岛素治疗。

根据 2019 年法国指南^[35], Nivo 致 T1DM 并发酮症酸中毒免疫毒性为 4 级(威胁生命),为罕见的急危重症,临床风险大,而继续采用 Nivo 抗肿瘤治疗可延长患者寿命、提高患者生活质量,在此急危重症风险与患者临床获益的矛盾中,能不能重启 Nivo 免疫治疗是临床医师的难题。根据本次文献病例分析可以看出,18 例患者并发酮症酸中毒,但 10 例(55.56%)顺利重启了 Nivo 相关免疫治疗。因此,虽然 Nivo 所致 T1DM 风险大,但重启 Nivo 方案仍然是可能的。NCCN 免疫治疗相关性毒性管理指南^[36]、2019 年日本内分泌学会《免疫检查点抑制剂引起的内分泌器官免疫相关不良事件的处理》的临床指南^[37]亦指出,免疫相关性 T1DM 的发生,并不意味着免疫治疗方案将永久停用,可以在开始胰岛素治疗和糖尿病控制可的同时重新启动免疫治疗。上述临床实践和指南均提示,如 Nivo 治疗可临床获益,规范的降糖治疗前提下,Nivo 治疗方案可重启。

综上,Nivo 致 T1DM 潜伏期分散、并发酮症酸中毒风险较高,临床风险大,患者需要终身胰岛素治疗。临床在 Nivo 免疫治疗开始前及治疗过程中,应常规监测血糖,避免酮症酸中毒的发生,必要时行 T1DM 易感基因检测评价血糖异常风险;在发生 Nivo 致 T1DM 后,应使用胰岛素积极控制血糖并做好用药教育,保证患者长期用药的依从性;在患者血糖控制稳定下,评估 Nivo 可临床获益后,Nivo 方案可重启。

REFERENCES

- [1] VILLARREAL J, TOWNES D, VRABLIK M, et al. A case of drug-induced severe endocrinopathies: What providers in the emergency department need to know[J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2018, 40(1): 16-20.
- [2] ARAÚJO M, LIGEIRO D, COSTA L, et al. A case of fulminant Type 1 diabetes following anti-PD1 immunotherapy in a genetically susceptible patient[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(7): 531-535.
- [3] 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.
- [4] SAKAGUCHI C, ASHIDA K, YANO S, et al. A case of nivolumab-induced acute-onset type 1 diabetes mellitus in melanoma[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(1): e115-e118.
- [5] YAMAMOTO N, TSURUTANI Y, KATSURAGAWA S, et al. A patient with nivolumab-related fulminant type 1 diabetes mellitus whose serum C-peptide level was preserved at the

- initial detection of hyperglycemia[J]. *Intern Med*, 2019, 58(19): 2825-2830.
- [6] KUMAGAI R, MURAMATSU A, NAKAJIMA R, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(6): 798-799.
- [7] 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.
- [8] LI L, MASOOD A, BARI S, et al. Autoimmune diabetes and thyroiditis complicating treatment with nivolumab[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(1): 230-234.
- [9] GAUCI M L, LALY P, 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] MAEKAWA T, OKADA K, OKADA H, et al. Case of acute-onset type 1 diabetes induced by long-term immunotherapy with nivolumab in a patient with mucosal melanoma[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(12): e463-e464.
- [11] TERAMOTO Y, NAKAMURA Y, ASAMI Y, et al. Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(5): 605-606.
- [12] 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. Doi:10.1530/edm-17-0146.
- [13] VENETSANAKI V, BOUTIS A, CHRISOULIDOU A, et al. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Oncol Tor Ont*, 2019, 26(1): e111-e114.
- [14] CHOKR N, FAROOQ H, GUADALUPE E. Fulminant diabetes in a patient with advanced melanoma on nivolumab[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018(2018): 1-4.
- [15] OKAHATA S, SAKAMOTO K, MITSUMATSU T, et al. Fulminant type 1 diabetes associated with Isolated ACTH deficiency induced by anti-programmed cell death 1 antibody-insight into the pathogenesis of autoimmune endocrinopathy[J]. *Endocr J*, 2019, 66(4): 295-300.
- [16] TAKAHASHI A, TSUTSUMIDA A, NAMIKAWA K, et al. Fulminant type 1 diabetes associated with nivolumab in a patient with metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2018, 28(2): 159-160.
- [17] TELÓ G H, CARVALHAL G F, CAUDURO C G S, et al. Fulminant type 1 diabetes caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1): 191-192.
- [18] MUNAKATA W, OHASHI K, YAMAUCHI N, et al. Fulminant type I diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(3): 383-386.
- [19] OKAMOTO M, OKAMOTO M, GOTOH K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1

- therapy[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6): 915-918.
- [20] LOWE J R, PERRY D J, SALAMA A K, 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.
- [21] KAPKE J, SHAHEEN Z, KILARI D, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated type 1 diabetes mellitus: Case series, review of the literature, and optimal management[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(3): 897-909.
- [22] CAPITAO R, BELLO C, FONSECA R, et al. New onset diabetes after nivolumab treatment[J]. *BMJ Case Rep*, 2018. Doi: 10.1136/bcr-2017-220999.
- [23] MIYOSHI Y, OGAWA O, OYAMA Y. Nivolumab, an anti-programmed cell death-1 antibody, induces fulminant type 1 diabetes[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(2): 155-158.
- [24] HATAKEYAMA Y, OHNISHI H, SUDA K, et al. Nivolumab-induced acute-onset type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event: A case report[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 2023-2026.
- [25] GODWIN J L, 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.
- [26] TZOULIS P, CORBETT R W, PONNAMPALAM S, et al. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018. Doi:10.1530/edm-18-0111.
- [27] TASSONE F, COLANTONIO I, GAMARRA E, et al. Nivolumab-induced fulminant type 1 diabetes (T1D): The first Italian case report with long follow-up and flash glucose monitoring[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 489-490.
- [28] YILMAZ M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(1): 236-239.
- [29] SAKURAI K, NIITSUMA S, SATO R, et al. Painless thyroiditis and fulminant type 1 diabetes mellitus in a patient treated with an immune checkpoint inhibitor, nivolumab[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244(1): 33-40.
- [30] MATSUURA N, KOH G, KONISHI C, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(9): 1417-1424.
- [31] CAI Y Z, LI C R, SUN S G. Progress in the research on the susceptibility genes of type 1 diabetes mellitus[J]. *World Latest Med Inf(世界最新医学信息文摘)*, 2015, 15(86): 28-30.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] AMIEL S A, PURSEY N, HIGGINS B, et al. Diagnosis and management of type 1 diabetes in adults: Summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2015(351): h4188.
- [35] CASTINETTI F, ALBAREL F, ARCHAMBEAUD F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy[J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2019, 26(2): G1-G18.
- [36] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5s): 594-596.
- [37] 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: 2020-02-16

(本文责编: 曹粤锋)