



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.022

## · 病例报告 ·

程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 抑制剂治疗肝细胞癌  
诱发的暴发性 1 型糖尿病一例

郑洁 钱志敏 余敦敏 曹灵 陶俊贤 张真稳

[关键词] 程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1; 免疫检查点抑制剂; 1 型糖尿病;  
暴发性; 诊断

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] B

患者,女,74岁,因“干细胞癌术后化疗9个月后出现口干、多饮、多尿伴恶心呕吐2日余”,于2023年8月9日收入扬州大学附属苏北人民医院内分泌科。2022年9月患者诊断为肝细胞癌Ⅱ级,于9月21日行特殊肝段切除术(右前叶V段)+胆囊切除术+膈肌修补术。术后于11月18日起始行阿替利珠单抗[程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂]1200mg联合贝伐珠单抗600mg靶向免疫治疗,共治疗6次。2023年5月12日因患者一般情况不佳,调整治疗方案为阿替利珠单抗1200mg联合贝伐珠单抗400mg。治疗过程中患者纳差,多次测量血糖均未见异常。8月6日患者出现口干、多饮、多尿,四肢乏力伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,无喷射状,无头晕头痛,于8月8日至外院就诊。外院实验室检查结果:血糖25.23mmol/L,尿酮体(+++),糖化血红蛋白(HbA1c)7.6%,考虑诊断:糖尿病酮症酸中毒(DKA)。患者拒绝在外院住院治疗,并于当日转至扬州大学附属苏北人民医院内分泌科门诊就诊。患者既往无高血压、乙型病毒性肝炎、冠心病、糖尿病等慢性病史。入院体格检查:T36.8℃,P89次/分,R19次/分,Bp129/64mmHg。神志清楚,精神差,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音;心律齐,各瓣膜区未闻及杂音;腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,双下肢无水肿。8月8日晚复查实验室检查结果:血糖25.7mmol/L,HbA1c7.5%;血气分析:pH值7.325,二氧化碳分压26.2mmHg, $\text{HCO}_3^-$ 13.4mmol/L,剩余碱-11.0mmol/L,乳酸1.9mmol/L;尿常规:葡萄糖(+++),尿酮体(-)。门诊予补液降糖等对症治疗后于8月9日收入本科进一步完善相关检查,结果示空腹C肽0.21ng/ml,餐后2hC肽0.13ng/ml(2.38~11.2ng/ml,括号内为正常参考值范围);抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、锌转运蛋白8抗体(ZnT8A)、胰岛细胞抗体(ICA)及胰岛素自身抗体(IAA)结果均为阴性;血脂、凝血常规、心肌损伤标志物等均未见异

常。结合患者病史、症状及相关实验室检查结果,最终诊断:1. PD-L1相关暴发性1型糖尿(FT1DM);2. DKA。遂予以补液、胰岛素泵强化降糖(门冬胰岛素持续皮下泵入,具体剂量据患者血糖波动动态调节)、静脉补钾等治疗。住院期间患者血糖波动较大,8月19日全天监测血糖波动在6.8~9.2mmol/L,遂于次日停用胰岛素泵并调整降糖方案为甘精胰岛素12IU每晚1次及门冬胰岛素4IU每日3次皮下注射;8月21日全天监测血糖波动在10.4~15.5mmol/L,遂调整降糖方案为甘精胰岛素14IU每晚1次及门冬胰岛素5IU每日3次皮下注射。待血糖控制平稳后,患者于2023年8月24日出院,嘱患者出院后定期监测血糖,定期至内分泌科门诊随访。

## 讨 论

近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)的适应症不断增加,在黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中取得显著疗效<sup>[1]</sup>。ICIs通过抑制特定的免疫调节通路,以细胞毒性T淋巴细胞活化因子(CTLA)-4和PD-1/PD-L1通路为靶点,来增强肿瘤免疫反应,同时还会激活针对自身抗原的免疫反应,从而引起免疫相关不良事件<sup>[2]</sup>,如1型糖尿病(T1DM)。免疫检查点抑制剂相关自身免疫性糖尿病(ICI-DM)较为罕见,发病率在0.2%~1.4%,但极易造成严重不良后果<sup>[1-2]</sup>,临床工作者应加强重视。

PD-1/PD-L1通路在维持胰岛β细胞抗原耐受性方面至关重要。据推测,CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞在PD-1阻断下大量增殖,促进IFN-γ分泌,高度活化源自单核细胞的巨噬细胞群,导致一氧化氮产生和胰岛β细胞破坏,加速糖尿病进展<sup>[3]</sup>。但一份关于ICIDM患者胰腺病理学的报告显示,其胰岛内及胰岛周边区域的CD8<sup>+</sup>T细胞数量显著多于CD4<sup>+</sup>T细胞,且该区域巨噬细胞完全缺失<sup>[4]</sup>。巨噬细胞的潜在作用及自身免疫性T细胞活化相关机制需进一步研究。

ICI-DM的诊断标准尚不统一,发病机制尚不明确。相关报告将严重和持续的胰岛素缺乏作为首要标准<sup>[1,5]</sup>,其特征为:(1)表现为DKA或胰岛C肽水平极低或缺失;(2)在急性诊断期后至少数周至数月存在胰岛素依赖。此外,HbA1c在2型糖尿病(T2DM)加重和新发ICI-DM的鉴别诊断中起着重要作用。尽管ICI-DM在就诊时表现为显著高血糖(通常≥16mmol/L),但其HbA1c仅表现为轻度升高<sup>[5]</sup>,且众多相关研究将接近正常

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020087)

作者单位:225001 江苏扬州,大连医科大学扬州临床医学院(郑洁);扬州大学附属苏北人民医院内分泌科(钱志敏、余敦敏、曹灵、陶俊贤、张真稳)

通讯作者:张真稳,E-mail:yzdxzww@163.com

水平的 HbA1c 作为诊断标准之一。本例患者在使用阿替利珠单抗治疗 8 个月后发病,突发血糖异常且病程进展迅速,发病仅 2 日即因 DKA 入院。实验室检查结果提示 C 肽水平显著降低,HbA1c 无明显升高,病程中长期依赖胰岛素控制血糖,临床表现与实验室检查结果均符合 ICI-DM 诊断标准。

ICI-DM 与经典 T1DM 有众多相似之处,许多 ICI-DM 患者均符合 2012 年日本糖尿病学会引入的 FT1DM 的诊断标准<sup>[6]</sup>,包括本例患者。多项研究发现,ICI-DM 在临床特征方面与经典 T1DM 存在显著差异,提示 ICI-DM 是一种新兴的不同于经典 T1DM 的 ICI-DM。其主要区别包括:(1) ICI-DM 有明确的 ICI 暴露史,病例几乎完全与抗 PD-1 和抗 PD-L1 治疗相关,而在抗 CTLA-4 治疗中较为罕见<sup>[1,7]</sup>;其进展过程具有异质性,可从首个治疗周期后数天延至数年,中位诊断时间约为 7~17 周<sup>[4]</sup>;相比之下,经典 T1DM 目前尚无统一的诱发因素,其发生常不及 ICI-DM 迅速且具有爆发性。(2) 超过 90% 的 T1DM 患者将至少有一种胰岛自身抗体,包括 GADA、抗 IA-2、抗 ZnT8 或 IAA<sup>[8]</sup>,这是经典 T1DM 的重要标志;虽约 42%~50% 的 CIADM 患者至少有一种阳性自身抗体,其中 80% 在诊断时 GAD-Ab 呈阳性<sup>[9]</sup>,但总体阳性率似乎远低于经典 T1DM。(3) 类白细胞抗原(HLA)特异性等位基因与经典 T1DM 易感性增加相关,占 T1DM 遗传风险的 30%~50%<sup>[10]</sup>。而目前为止,HLA 易感基因对 ICI-DM 的影响仍然未知;近期的一项研究对 23 例 ICI-DM 患者和 51 例 T1DM 患者行 HLA 基因检测,结果发现与 T1DM 相比,ICI-DM 患者易感基因单倍型的发生率较低,而保护性单倍型更常见,ICI-DM 患者均无 T1DM 相关高危基因型 DR3/DR3、DR3/DR9 和 DR9/DR9<sup>[11]</sup>。

研究表明 C 肽可作为评估潜在 ICI-DM 的风险分层及指导治疗过程中胰岛素的使用,C 肽阈值越低,ICI-DM 检测的敏感度也越低。<sup>[1-2,11]</sup> ICI-DM 是 ICI 治疗后引起的自身免疫性胰腺 β 细胞破坏所致,Wu 等<sup>[12]</sup> 对 17 份 ICI-DM 病例及 3 组对照组的胰腺体积进行测量比较,推测 ICI-DM 患者的胰腺储备较低和(或)先前的损伤使他们患 ICI-DM 的风险增加,但还需更大样本数据进一步研究较小的胰腺体积可否预测 ICI-DM 发生。近期一项研究结果显示,10 例患者中仅 1 例胰腺自身抗体检测呈阳性,其中 3 例患者在诊断为 ICI-DM 后的随访中自身抗体仍呈阴性,基线胰腺自身抗体检测可能对预测 ICI-DM 的易感性没有帮助<sup>[13]</sup>。但自身抗体阳性率可能与 ICI-DM 病情严重程度呈正相关:阳性率越高,ICI-DM 患者发生糖尿病更早,就诊时发生 DKA 的风险明显更高。PD-1 基因多态性与多种自身免疫性疾病的易感性有关。报道中,高达 66.7% 的 ICI 相关爆发性 1 型糖尿病(IFD,ICI-DM 的亚型之一)患者携带 FT1DM 易感性 HLA 单倍型,这表明爆发性 1 型糖尿病 HLA 易感性等位基因可能是 IFD 的预测因子<sup>[14]</sup>。

研究表明,大量皮质醇和其他免疫抑制剂对治疗 ICI-DM 无明显疗效,潜在机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。目前胰岛素仍是 ICI-DM 患者唯一的治疗方法<sup>[2]</sup>。对胰岛素的长期依赖性大大影响了患者的生活质量。近期一项动物研究证明人脂肪细胞的间充质干细胞的全身应用可部分保护胰岛 β 细胞损害、降低非肥胖

糖尿病(NOD)雄性小鼠显性糖尿病的发病率(19%),可能值得进一步考虑新的辅助细胞疗法<sup>[15]</sup>。

综上所述,ICI-DM 的发病风险受到遗传因素、年龄、剂量、抑制剂种类、联合或序贯治疗等因素的影响<sup>[16]</sup>,对于正在接受 ICI 治疗的患者,建议定期测定 C 肽、电解质、HbA1c、尿液或血气水平,如有异常应立即采取措施。

## 参 考 文 献

- [1] Wu L, Tsang V, Menzies AM, Sasson SC, et al. Risk Factors and Characteristics of Checkpoint Inhibitor-Associated Autoimmune Diabetes Mellitus (CIADM): A Systematic Review and Delineation From Type 1 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(6): 1292-1299.
- [2] Liao D, Liu C, Chen S, et al. Recent advances in immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110414.
- [3] Hu H, Zakharov PN, Peterson OJ, et al. Cytocidal macrophages in symbiosis with CD4 and CD8 T cells cause acute diabetes following checkpoint blockade of PD-1 in NOD mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(49): 31319-31330.
- [4] Mourad D, Azar NS, Eid AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diabetes Mellitus; Potential Role of T Cells in the Underlying Mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2093.
- [5] Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus; a novel form of autoimmune diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 131-140.
- [6] 洪燕坪, 邱俊霖, 黄珩. 爆发性 1 型糖尿病的临床特点研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(10): 716-718.
- [7] Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2019, 5: 1.
- [8] Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 25-33.
- [9] 邱俊霖, 罗说明, 殷文凤, 等. PD-1 相关性爆发性 1 型糖尿病的临床与免疫特征 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(1): 49-58.
- [10] Noble JA, Valdes AM, Cook M, et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus; molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families [J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(5): 1134-1148.
- [11] Liu YC, Liu H, Zhao SL, et al. Clinical and HLA genotype analysis of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes mellitus; a single-center case series from China [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164120.
- [12] Wu L, Carlino MS, Brown DA, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Autoimmune Diabetes Mellitus Is Characterized by C-peptide Loss and Pancreatic Atrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(5): 1301-1307.
- [13] Wei HH, Lai YC, Lin G, et al. Distinct changes to pancreatic volume rather than pancreatic autoantibody positivity: insights into immune checkpoint inhibitors induced diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 26.
- [14] Liu YC, Liu H, Zhao SL, et al. Clinical and HLA genotype analysis of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes mellitus; a single-center case series from China [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164120.
- [15] Kawada-Horitani E, Kita S, Okita T, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1185-1197.
- [16] 丁丽娟, 管莎莎, 千年松. 肿瘤免疫检查点抑制剂免疫相关不良反应影响因素及其与临床疗效关系的研究进展 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2023, 9(4): 78-86.

(收稿日期: 2024-06-16)

(本文编辑: 李丹青)