

免疫检查点抑制剂相关糖尿病 10 例临床特征分析并文献复习

宫雯雯¹, 李树¹, 陈予龙², 臧丽², 杜锦², 王先令², 吕朝晖², 郭清华^{2*}¹解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0954.2025.0812

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 宫雯雯, 李树, 陈予龙, 等. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病 10 例临床特征分析并文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1103-1109.

[收稿日期] 2025-05-18 [录用日期] 2025-07-02 [上线日期] 2025-08-12

[摘要] **目的** 分析免疫检查点抑制剂相关糖尿病(ICI-DM)的临床特点、治疗及疾病转归。**方法** 回顾性分析2019年7月—2024年12月解放军总医院第一医学中心住院诊治的10例ICI-DM患者的临床特征、实验室检查、治疗方案和随访结果,通过PubMed、中国知网及维普等国内外数据库检索相关文献。综合文献结果,总结ICI-DM的临床特点。**结果** 10例患者均为PD-1抑制剂使用者,男、女各5例,年龄54.5(51.3, 64.0)岁,体重指数(BMI)为(22.0±2.15) kg/m²。其中,暴发性1型糖尿病(FT1DM)9例(90.0%);9例(90.0%)损伤的严重程度达到不良事件通用术语标准(CTCAE)3—4级。所有患者从接受PD-1抑制剂治疗到发生糖尿病“三多一少”症状的时间为145.5(110.5, 204.8) d,用药时间为6.0(4.3, 7.8)个周期。10例患者在就诊时血糖平均值为25.3(10.0~41.4) mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})为8.0%(6.6%~10.9%)。10例患者中,8例空腹、2 h C肽均<0.1 ng/ml(空腹C肽为<0.010~0.067 ng/ml, 2 h C肽为<0.010~0.077 ng/ml);9例的糖尿病自身抗体为阴性,1例未测。10例患者均经胰岛素等救治成功,出院后随访期间均仍依赖胰岛素治疗,胰岛β细胞功能较出院时未见明显恢复。复习文献发现,ICI-DM多见于PD-1抑制剂使用者,临床以糖尿病酮症酸中毒(DKA)(65.4%)和糖尿病酮症(13.1%)为主要表现,患者胰岛功能严重受损且需长期胰岛素治疗,部分病例合并甲状腺或垂体功能异常。**结论** ICI-DM多表现为暴发性1型糖尿病,常以DKA或糖尿病酮症起病,胰岛功能差且难以逆转,需要依赖胰岛素治疗。为了早期识别、及时救治,需要在免疫检查点抑制剂治疗中密切监测血糖。

[关键词] 免疫检查点抑制剂相关糖尿病;暴发性1型糖尿病;糖尿病酮症酸中毒;胰岛素;血糖监测**Clinical characteristics of 10 cases of immune checkpoint inhibitor-related diabetes mellitus and literature review**Gong Wen-Wen¹, Li Shu¹, Chen Yu-Long², Zang Li², Du Jin², Wang Xian-Ling², Lyu Zhao-Hui², Guo Qing-Hua^{2*}¹Department of Pharmacy, the Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China²Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: guoqh301@163.com

This work was supported by the Hainan Provincial Key Research and Development Project (ZDYF2018117), the Hainan Provincial Health and Family Planning Commission Project (15A200071), and the Sanya Science and Technology Innovation Project (2017YW16)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics, treatment, and prognosis of immune checkpoint inhibitor-related diabetes mellitus (ICI-DM). **Methods** The clinical characteristics, laboratory examinations, treatment regimens, and follow-up outcomes of 10 ICI-DM patients who were diagnosed and treated in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital between July 2019 and December 2024 were retrospectively analyzed. Relevant literatures were retrieved from domestic and foreign databases such as PubMed, CNKI, and VIP. The clinical characteristics of ICI-DM were summarized based on the literature results. **Results** All 10 patients were PD-1 inhibitor users, including 5 males and 5 females, with a median age of 54.5 (51.3, 64.0) years and a body mass index (BMI) of (22.0±2.15) kg/m². Among them, 9 cases (90.0%) were fulminant type 1 diabetes mellitus (FT1DM);

[基金项目] 海南省重点研发项目(ZDYF2018117);海南省卫计委课题(15A200071);三亚科技创新项目(2017YW16)**[作者简介]** 宫雯雯,理学博士,主管药师,主要从事药学方面的研究**[通信作者]** 郭清华, E-mail: guoqh301@163.com

9 cases (90.0%) had a severity of adverse events reaching grade 3–4 according to the Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE). The median time from PD-1 inhibitor treatment to the occurrence of the classic diabetes symptoms referred to as "three more and one less" (polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss) in all patients was 145.5(110.5, 204.8) days, and the medication duration was 6.0 (4.3, 7.8) cycles. The average blood glucose level of the 10 patients at the time of consultation was 25.3 (10.0–41.4) mmol/L, and the glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) level was 8.0% (6.6%–10.9%). Eight patients had fasting and 2-hour C-peptide levels <0.1 ng/ml (fasting C-peptide from <0.010 to 0.067 ng/ml, 2-hour C-peptide from <0.010 to 0.077 ng/ml). Nine of the 10 patients were negative for diabetes autoantibodies, while 1 was not tested. All 10 patients were successfully treated with insulin and other therapies. During the follow-up after discharge, all patients still relied on insulin treatment, and no significant recovery of pancreatic islet β cell function was observed compared with that at discharge. Literature review revealed that ICI-DM was more common in PD-1 inhibitor users, with clinical mainly manifested as diabetic ketoacidosis (DKA) (65.4%) and diabetic ketosis (13.1%). Patients had severely impaired pancreatic islet function and required long-term insulin treatment, and some cases were complicated by thyroid or pituitary dysfunction. **Conclusions** ICI-DM typically presents as FT1DM, often manifesting with DKA or diabetic ketosis at onset. It is characterized by severe and irreversible loss of pancreatic islet function, necessitating lifelong insulin therapy. To enable early detection and prompt treatment, close monitoring of blood glucose is essential during ICI treatment.

[Key words] immune checkpoint inhibitor-related diabetes mellitus; fulminant type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; insulin; blood glucose monitoring

作为肿瘤免疫治疗领域的重要进展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)被认为是晚期恶性肿瘤治疗的基石性药物,其通过重塑抗肿瘤免疫应答的机制可改善患者的生存预后。依据作用靶点的不同,临床应用的ICIs主要包括3类:细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂、程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂及其配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂^[1]。此类药物可通过特异性阻断CTLA-4或PD-1/PD-L1等免疫检查点信号通路,解除T细胞活化抑制信号,从而增强细胞毒性T淋巴细胞的克隆扩增、肿瘤浸润及靶向杀伤功能^[2]。但在ICIs控制肿瘤的同时,被激活的T细胞可能对正常组织发生交叉免疫反应,从而导致免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),涉及皮肤、胃肠道、内分泌腺体等多器官系统^[3]。ICIs引发的内分泌毒性呈明显的靶向差异性:CTLA-4抑制剂相关内分泌损害以垂体炎及中枢性甲状腺功能障碍为主要特征,而PD-1/PD-L1抑制剂则更易诱发原发性甲状腺功能异常^[4]。值得注意的是,尽管胰腺毒性发生率极低,但其引发的胰岛素依赖性糖尿病被称为ICIs相关糖尿病(ICI-DM),具有特殊的临床表型,约60%的病例表现为暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM)或糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA),且绝大多数患者需终身胰岛素替代治疗。ICI-DM常发生突然且病情凶险,而患者所在的主诊科室又并非内分泌科(如肿瘤科),故易延误或漏诊,临床应予以重视。本研究总结分析解放军总医院第一医学中心2019年7月—2024年12月间诊治的10例ICI-DM病例,通过总结该类患者的临床特征,以期

提高对该病的认知,为早期诊治提供依据。

1 病例资料

1.1 研究对象 收集2019年7月—2024年12月于解放军总医院第一医学中心就诊的10例ICI-DM患者原发疾病的肿瘤类型、治疗药物和方案、高血糖相关临床表现、实验室检查、胰岛功能评估和降糖方案等临床相关资料进行回顾性分析。本研究获解放军总医院第一医学中心医学伦理委员会审批(伦审第S2024-561-02号)。10例患者中,9例使用ICIs前血糖正常,ICIs治疗后满足以下3条之一^[1]:(1)典型糖尿病症状(高血糖所导致的烦渴、多饮、体重减轻等),且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;(2)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L;(3)75 g葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。另1例使用免疫检查点抑制剂前存在FPG受损,无“三多一少”症状,且未予降糖药物治疗,治疗后出现高血糖症状并突发DKA。

1.2 症状时间记录 以首次记载症状的就诊记录或异常实验室指标时间为准(随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或FPG ≥ 7.0 mmol/L),体重下降需满足连续记录差值 $\geq 5\%$ 。

1.3 FT1DM诊断标准 FT1DM属于急性起病的T1DM,诊断标准如下^[5]:(1)高血糖症状出现1周内发展为酮症或酮症酸中毒;(2)首诊血糖 ≥ 16 mmol/L,且糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $< 8.7\%$;(3)空腹血C肽 < 100 pmol/L和(或)负荷后血C肽 < 170 pmol/L。

1.4 统计学处理 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;10例ICI-DM患者在住院期间与随访期间的自身对照采用配对 t 检验,非正态分布时采用Wilcoxon符号秩检验。非正态分布

的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 基本特征分析

1.5.1 一般临床特征 10例ICI-DM患者均为PD-1抑制剂相关, 占解放军总医院第一医学中心同期使用ICIs患者的0.3%(10/3703例), 占PD-1抑制剂使用者的0.3%(10/3571例)。10例中, 肝癌2例, 腮腺鳞癌、肺鳞癌、膀胱癌、肾透明细胞癌、尿路上皮癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、胃癌各1例。所使用的PD-1抑制剂分别为替雷利珠单抗4例、帕博利珠单抗3例、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗与PD-1抑制剂种

类不详各1例。发生糖尿病时, 接受PD-1抑制剂治疗的中位周期为6.0(4.3, 7.8)个。7例患者在接受PD-1抑制剂治疗前接受过手术治疗, 4例接受过化疗, 4例接受过放疗, 3例接受过靶向药物治疗(酪氨酸激酶抑制剂)(表1)。10例患者中男、女性各5例, 年龄54.5(51.3, 64.0)岁, 体重指数(body mass index, BMI)为 $(22.0 \pm 2.15) \text{ kg/m}^2$ 。10例患者在ICIs治疗前均未患糖尿病, 其中1例(例10)PD-1抑制剂治疗前存在FPG受损。7例无糖尿病家族史, 1例的母亲生前患有2型糖尿病(T2DM), 1例的妹妹患有T2DM, 1例的母亲患有糖耐量异常。

表1 10例ICI-DM患者的一般资料

Tab.1 Baseline characteristics of 10 patients with ICI-DM

患者编号	性别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	原发肿瘤类型	手术	化疗	放疗	靶向治疗	PD-1药品名称	糖尿病发病时ICIs治疗周期
1	女	46	21.3	肾透明细胞癌	有	无	无	有	帕博利珠单抗	6
2	男	46	24.7	腮腺鳞癌	有	无	有	无	卡瑞利珠单抗	6
3	男	51	22.8	肺鳞癌	有	有	有	无	纳武利尤单抗+帕博利珠单抗	3(纳)+11(帕)
4	女	52	20.9	膀胱癌	有	有	无	无	替雷利珠单抗	4
5	男	54	26	肝癌	有	无	无	有	替雷利珠单抗	4
6	男	55	21.1	胃癌	有	有	无	无	帕博利珠单抗	2
7	女	58	18.8	黑色素瘤	无	无	有	无	PD-1抑制剂(不详)	16
8	男	66	22.5	肝癌	无	有	无	无	信迪利单抗	8
9	女	77	19.8	尿路上皮癌	有	无	无	无	替雷利珠单抗	5
10	女	79	22.1	子宫内膜癌	无	无	有	有	替雷利珠单抗	7

ICI-DM. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病; BMI. 体重指数; PD-1. 程序性死亡受体-1; ICIs. 免疫检查点抑制剂

1.5.2 临床表现及胰岛功能评估 10例患者在诊断ICI-DM时的中位血糖为25.3(范围: 10.0~41.4) mmol/L, HbA_{1c}为8.0%(6.6%~10.9%)。参照FT1DM诊断标准^[5], 除例7外9例患者符合FT1DM的诊断, 且9例的糖尿病自身抗体均为阴性(表2)。进一步追问详细病史, 所有患者均出现烦渴、多饮、多尿、体重减轻等高血糖症状。从接受第1次PD-1抑制剂治疗到发生“三多一少”症状的中位时间为145.5(110.5, 204.8) d。10例患者确诊ICI-DM时, 5例因DKA收入急诊, 均伴有乏力、恶心、呕吐或昏迷等, 4例因糖尿病酮症收入病房(表3)。5例空腹C肽<0.01 ng/ml, 4例空腹C肽为0.01~0.30 ng/ml, 同时患者血糖水平较高, 且存在糖尿病酮症或酮症酸中毒, 提示患者的胰岛功能较差。1例患者(例7)的空腹C肽为0.80 ng/ml, 2 h C肽为2.41 ng/ml, 提示患者的胰岛功能尚有部分保留。

1.5.3 ICIs相关糖尿病的严重程度分级和临床处置 根据irAEs出现的症状严重程度和疾病的严重程度, 参照美国国家癌症研究所颁布的不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events,

CTCAE), 10例ICI-DM患者中, 1例为CTCAE 2级不良反应, 当地医院内分泌科门诊评估后给予口服降糖药物治疗, 后因血糖水平逐渐升高于本院就诊, 改为胰岛素治疗; 另9例患者不良反应级别为CTCAE 3~4级(9/10, 90.0%), 入院后给予补液、胰岛素降糖治疗。10例患者起病后均暂停PD-1抑制剂治疗。

1.5.4 其他内分泌腺体受累情况 10例患者中, 2例同时合并垂体与甲状腺相关不良反应(例3、10); 1例(例1)仅合并垂体损伤(表3)。3例合并垂体损伤的患者, 均进行了垂体MRI检查, 其中例1存在垂体前叶左翼异常信号, 考虑垂体微腺瘤的可能性; 例3和例10存在空泡蝶鞍。2例合并甲状腺损伤的患者中, 1例(例3)出现甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性, 并行甲状腺超声检查, 提示甲状腺弥漫性病变, 桥本甲状腺炎不排除。3例均给予泼尼松或左甲状腺素。

1.5.5 影像学检查及胰腺外分泌损害 10例患者中, 仅2例行胰腺影像学检查。例4的胰腺CT提示胰腺未见异常, 例9的腹部超声提示胰腺大小形态尚可,

表2 10例ICI-DM患者的实验室指标

Tab.2 Laboratory indexes in 10 cases of ICI-DM

患者编号	ICIs治疗前血糖 (mmol/L)	发病时血糖 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	淀粉酶 (U/L)	脂肪酶 (U/L)	HbA _{1c} (%)	糖尿病自身抗体	空腹C肽 (ng/ml)	2h C肽 (ng/ml)	日胰岛素用量(U)
1	正常	30.74	140.9	4.45	546	-	8.3	阴性	<0.010	<0.010	15
2	FPG: 6.14	18.11	137.1	4.14	-	-	7.5	阴性	<0.010	<0.010	44
3	FPG: 4.39	20.15	128	4.54	49.7	33.6	8.2	阴性	<0.010	<0.010	33
4	FPG: 5.02	38.49	129	5.3	425	149	7.6	阴性	<0.010	<0.010	26
5	FPG: 4.70	20.65	133.6	3.94	53.3	54.0	6.6	阴性	0.010	<0.010	82
6	正常	32	141.8	3.55	-	-	7.9	-	<0.010	<0.010	16
7	正常	10	137.6	3.53	-	-	10.9	阴性	0.800	2.410	24
8	FPG: 4.21	41.44	137	4.2	70.8	23.6	8.5	阴性	0.067	0.077	54
9	FPG: 5.32	18.72	132.5	4.47	47.9	57.7	8.5	阴性	0.098	0.191	34
10	FPG: 7.13	30.04	127	4.8	29.7	18.6	7.6	阴性	0.020	0.020	45

ICIs. 免疫检查点抑制剂; ICI-DM. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病; FPG. 空腹血糖; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; “-”. 未测

表3 10例ICI-DM患者的临床表现、irAEs分级及治疗

Tab.3 Clinical characteristics, irAEs severity and therapeutic interventions in 10 cases of ICI-DM

患者编号	起病临床表现	是否伴有“三多一少”	发生时间(d)	发生DKA或酮症	确诊时间(d)	其他内分泌腺体受累	irAEs分级	治疗药物
1	多饮、纳差、恶心、呕吐、乏力、怕冷	有	151	DKA	157	垂体损伤 (ACTH、TSH)	4	胰岛素、醋酸泼尼松片 5 mg 1次/d、左甲状腺素钠片 12.5 μg 1次/d
2	多饮、多尿、体重下降	有	121	糖尿病酮症	121	-	3	胰岛素
3	多尿、体重下降、纳差、乏力	有	309	糖尿病酮症	314	垂体损伤 (ACTH、GH)、甲状腺功能减退	3	胰岛素、醋酸泼尼松片 2.5 mg 1次/d、左甲状腺素片 75 μg 1次/d
4	多饮、多尿、体重下降、恶心、呕吐	有	76	DKA	81	-	4	胰岛素
5	多饮、体重下降、乏力、恶心、呕吐	有	140	DKA	140	-	3	胰岛素、阿卡波糖片 50 mg 3次/d、恩格列净片 5 mg 1次/d
6	多饮、多尿、头晕、乏力	有	36	糖尿病酮症	36	-	4	胰岛素
7	多饮、多食、多尿、体重下降	有	365	无	365	-	2	胰岛素
8	多饮、多尿、头晕、乏力	有	107	DKA	146	-	4	胰岛素
9	多饮、体重下降、乏力、肢体麻木	有	156	糖尿病酮症	156	-	3	胰岛素
10	多饮、恶心、呕吐、昏迷、发热、乏力	有	221	DKA	221	垂体损伤 (ACTH、TSH)、甲状腺功能减退	4	胰岛素、醋酸泼尼松片 2.5 mg 1次/d、左甲状腺素钠片 100 μg 1次/d

ICI-DM. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病; DKA. 糖尿病酮症酸中毒; irAEs. 免疫相关不良事件; ACTH. 促肾上腺皮质激素; TSH. 促甲状腺激素; GH. 生长激素; “-”. 无

胰体尾交界处囊性结构，考虑为良性。10例中有7例行胰酶(淀粉酶、脂肪酶)水平的测定，但仅2例(例1、4)存在胰酶水平升高。

1.6 临床转归与胰岛功能演变 10例患者经过补液和胰岛素治疗后均获得成功救治。血糖控制达标后，2例虽继续行ICIs治疗，但因患者担忧不良反应或肿瘤科医师评估获益风险后，在1~2个周期后转为其他治疗，其余患者未再接受免疫治疗。随访中位生

存 849(173~2133) d。肿瘤无进展生存(PFS)率为90.0%(9/10)，仅1例于3.5年出现复发(占10%)。所有患者仍需依赖皮下胰岛素注射或胰岛素泵治疗，胰岛素治疗剂量15~75 U/d，其中2例联合服用口服降糖药。与糖尿病确诊时(住院期间)[8.0%(7.6%，8.4%)]相比，随访期间HbA_{1c}水平[7.4%(6.8%，8.3%)]降低，空腹C肽水平从0.067(0.020，0.098) ng/ml进一步降低至0.020(0.020，0.035) ng/ml，餐后2h C肽

水平从 0.077(0.020, 0.191) ng/ml 降至 0.050(0.050, 0.050) ng/ml, 但差异均无统计学意义($P>0.05$), 提示胰岛 β 细胞功能持续受损, 随访期间无明显恢复。

1.7 激素治疗对 ICI-DM 患者代谢及肿瘤预后的影响 本组 3 例合并垂体损伤的患者接受了生理替代剂量的糖皮质激素治疗(泼尼松 ≤ 5 mg/d), 其余 7 例未使用激素。无论患者是否使用激素, 出院时胰岛素日用量及随访期间 HbA_{1c} 水平无明显差异。使用激素的患者中未出现肿瘤复发(0/3), 未使用激素组的患者中 1 例复发(1/7), 差异无统计学意义($P=0.107$)。

2 文献检索与复习

以 “immune checkpoint inhibitors” “diabetes mellitus” “免疫检查点抑制剂” “糖尿病” 为关键词检索 PubMed、万方数据库、中国知网数据库和中国维普数据库, 检索时间均从建库起至 2025 年 3 月 31 日。共检索到 135 篇外文文献, 57 篇中文文献(见附

件, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0954.2025.0812FJ>)。共纳入 266 例 ICI-DM 患者, 其中男 172 例(64.7%), 女 94 例(35.3%), 年龄 62(54, 71) 岁。在肿瘤类型方面, 肺癌占比最高(39.1%, 104/266), 其次为黑色素瘤、消化系统恶性肿瘤(均为 18.8%, 50/266)。在 ICIs 药物使用种类方面, PD-1 抑制剂使用最为广泛(75.2%, 200/266), 以帕博利珠单抗和纳武利尤单抗为主; PD-L1 抑制剂和 PD-1/PD-L1 联合 CTLA4 抑制剂使用各占 12.4%(33/266)。临床表现以多饮、多尿和体重下降为主, 其中 65.4%(174/266) 伴 DKA, 13.1%(35/266) 伴糖尿病酮症。实验室检测显示, 患者就诊时 FPG 中位值为 31.4(22.1, 40.3) mmol/L, HbA_{1c} 中位值为 8.1%(7.3%, 9.0%), 谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)阳性率为 20.7%。治疗主要采用胰岛素。此外, 17.3%(46/266) 的患者合并甲状腺功能异常, 4.9%(13/266) 出现垂体损伤, 5.3%(14/266) 同时存在甲状腺和垂体双重内分泌异常(表 4)。

表 4 ICI-DM 患者的临床特征分析($n=266$)

Tab.5 Clinical characteristics analysis of ICI-DM patients ($n=266$)

项目	总体($n=266$)	男性($n=172$)	女性($n=94$)	P
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	62(54, 71)	61(54, 70)	64(54, 73)	0.225
肿瘤类型[例(%)]				0.005
肺癌	104(39.1)	74(71.2)	30(28.8)	
黑色素瘤	50(18.8)	27(54.0)	23(46.0)	
消化系统恶性肿瘤	50(18.8)	39(78.0)	11(22.0)	
其他	62(23.3)	32(51.6)	30(48.4)	
ICIs 药物使用种类[例(%)]				0.731
PD-1 抑制剂	200(75.2)	130(65.0)	70(35.0)	
PD-L1 抑制剂	33(12.4)	23(69.7)	10(30.3)	
PD-1/PD-L1+CTLA4 抑制剂	33(12.4)	19(57.6)	14(42.4)	
就诊时 FPG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	31.4(22.1, 40.3)	32.9(22.6, 41.3)	39.5(21.1, 38.6)	0.268
就诊时 HbA _{1c} [%, $M(Q_1, Q_3)$]	8.1(7.3, 9.0)	8.1(7.4, 9.2)	8.0(7.1, 8.5)	0.227
糖尿病急性并发症[例(%)]				0.454
DKA	174(65.4)	116(66.7)	58(33.3)	
糖尿病酮症	35(13.1)	19(54.3)	16(45.7)	
高糖高渗综合征	2(0.8)	2(100.0)	0(0.0)	
无急性并发症	55(20.7)	35(63.6)	20(36.4)	
GADA 阳性[例(%)]	55(20.7)	32(58.2)	23(41.8)	0.225
合并其他内分泌腺体异常[例(%)]				0.385
甲状腺	46(17.3)	29(63.0)	17(37.0)	
垂体	13(4.9)	10(76.9)	3(23.1)	
甲状腺+垂体	14(5.3)	10(71.4)	4(28.6)	

ICI-DM. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病; PD-1. 程序性死亡受体-1; PD-L1. 程序性死亡配体-1; CTLA4. 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 抑制剂; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; DKA. 糖尿病酮症酸中毒; GADA. 谷氨酸脱羧酶抗体

3 讨论

ICI-DM 发病的中位年龄为 64(31~84) 岁^[6], 发病

时间跨度较大, 也是一种罕见但严重的内分泌毒性事件。本组数据显示, ICI-DM 患者的中位年龄为 54.5 岁, 与恶性肿瘤高发年龄段相吻合; 80% 的患者

发病时BMI处于正常范围,提示其发病与肥胖无明显关系。虽然本研究纳入的266例ICI-DM患者中男性占比较高(64.7%, 172/266),但不同文献报告的性别分布存在一定差异,可能与样本来源、肿瘤类型构成或样本量等因素有关。解放军总医院第一医学中心ICI-DM的发病率可能明显低于文献报道^[7-8],这与监测不足和不典型症状导致的漏诊有关,因此需加强对免疫治疗患者的血糖监测,尤其是对非典型症状保持警惕。

ICI-DM的临床特征呈现出明显的异质性:有荟萃分析发现,71例患者在ICIs治疗3个月内快速进展为新发的1型糖尿病^[9],符合T细胞介导的 β 细胞急性损伤;而29%的病例发病延迟(最长247 d)^[10],可能与自身免疫反应持续损伤 β 细胞功能有关。本组患者的中位发病时间(145.5 d)明显长于文献报道的49(5~448) d^[9],可能与监测间隔或人群差异有关。尽管本组患者糖尿病事件均发生于PD-1抑制剂治疗期间,但国际研究的数据显示,69%的患者在ICIs治疗期间或停药后1个月内发生ICI-DM,22%发生于停药1~3个月,9%发生在停药3个月后^[10],这种延后效应可能与T细胞记忆反应持续激活相关。故建议即使在停止ICIs治疗后,仍需长期监测患者的血糖以早期发现FT1DM^[11]。值得注意的是,PD-1/PD-L1抑制剂可能引起脂肪酶/淀粉酶水平升高(本研究1例无症状淀粉酶水平升高,文献报道脂肪酶升高率仅2.7%^[12]),但多数不符合胰腺炎诊断标准^[4,13-15],提示ICI-DM主要选择性靶向 β 细胞而非广泛破坏胰腺外分泌功能。目前,ICI-DM的分型诊断也尚存争议:中国指南将其归为“药物或化学品所致的糖尿病”亚型,强调外源性物质通过拮抗胰岛素作用或破坏胰岛 β 细胞导致糖尿病^[16];而美国糖尿病学会(ADA)诊疗标准开创性地将ICI-DM划归为“免疫介导性1型糖尿病”,明确指出患者发病时伴DKA和低水平或检测不到的C肽^[17]。因此,尽管分型标准存在差异,但两者均认同ICI-DM的核心病理机制是胰岛 β 细胞功能的严重受损。因此建议建立动态监测体系:在治疗前2~3周评估FPG及HbA_{1c}基线水平,治疗期间每3周监测随机血糖,治疗结束后1年内监测血糖变化。

治疗策略上,ICI-DM本质上属于难以逆转的 β 细胞衰竭性疾病,因此需终身胰岛素替代治疗。尽管少部分病例可能因应激性高血糖缓解或短暂性 β 细胞功能恢复(即“代谢蜜月期”)而减少胰岛素需求,但多数患者内源性胰岛素分泌能力在ICI-DM临床起病后2~3周内衰竭^[18]。ICI-DM的治疗策略与其他免疫相关不良反应存在本质差异:大剂量糖皮质激素[如泼尼松 ≥ 1 mg/(kg·d)]不仅难以逆转 β 细胞损

伤(因 β 细胞的再生能力缺失),反而通过加剧胰岛素抵抗而恶化血糖控制^[19]。基于此,2023年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南明确反对将高剂量糖皮质激素用于ICI-DM的常规管理^[20]。ICI-DM的发生并不是继续ICIs治疗的禁忌,患者可在接受胰岛素治疗且血糖得到控制后继续ICIs治疗。本研究中,3例因合并垂体损伤接受了生理替代剂量的糖皮质激素(泼尼松 ≤ 5 mg/d),其目的是纠正垂体功能减退而非治疗ICI-DM,结果发现低剂量激素对代谢结局影响不明显。除代谢影响外,激素治疗还可能间接影响肿瘤的预后。本研究中激素替代治疗患者中未见肿瘤复发(0/3),而未用激素治疗的患者中1例复发(1/7),差异无统计学意义,后续研究应纳入更多病例以明确激素治疗对ICI-DM患者肿瘤预后的影响。

ICI-DM的糖尿病自身抗体谱系呈现明显的异质性,其诊断与预测价值仍存争议。Stamatouli等^[8]发现,40%的者存在至少1种自身抗体阳性,21%存在2种及以上自身抗体阳性;糖尿病自身抗体阳性的患者比抗体阴性患者更早出现ICI-DM。Akturk等^[9]发现,与糖尿病自身抗体阴性者比较,糖尿病自身抗体阳性患者糖尿病中位发病时间提前62 d。本组患者的糖尿病自身抗体均为阴性(除1例未测),与文献复习结果中的GADA阳性率(20.7%)存在差异,可能反映检测时间较晚(抗体已转阴)或T细胞直接损伤为主的机制,未来需动态监测抗体变化加以验证。

本组3例ICI-DM患者同时发生了垂体和甲状腺的irAE。目前尚缺乏大量ICIs相关多内分泌腺损害(ICI-MAS)的数据,但已有自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS)-II^[21-23]与APS-III^[24]的相关报道。其中,ICIs相关APS的男性患者比例较高,可能因为接受ICIs治疗的男性多于女性^[21],而本研究3例中2例为女性,但因样本量太小,尚不能确定性别与ICIs相关APS之间的关联。值得注意的是,免疫抑制引起的内分泌不良反应可能涉及多个腺体,尤其是危及生命的DKA与肾上腺危象共存,因此早期识别、快速诊断和及时治疗尤为重要。此外,同时合并ICIs相关垂体损伤、肾上腺皮质功能减退的患者如需使用高剂量糖皮质激素治疗,应加强监测其血糖水平。

irAE(如ICI-DM)的发生可能与更好的肿瘤治疗应答和生存改善相关。本组患者PFS率达90.0%,仅1例复发,虽样本量有限,但与文献的结论一致^[25]。此外,本组3例合并垂体/甲状腺损伤者(需激素替代)均未出现肿瘤复发,但仍可能反映更强的免疫激活状态。这为ICI-DM的临床管理提供了新视角:在积极控制血糖的同时,需权衡免疫治疗的持续获益。

本研究揭示了ICI-DM的临床特征:多表现为FT1DM,常以DKA或酮症起病,胰岛功能严重受损

且难以逆转,需终身胰岛素治疗。PD-1抑制剂为主要诱因,且部分患者合并垂体或甲状腺损伤,提示ICIs可能引发多腺体免疫损伤。此外,ICI-DM的自身抗体阴性率较高(90.0%,而文献中GADA阴性率约为79.3%),这可能反映检测时间较晚(抗体已转阴)或T细胞直接损伤为主的机制。值得注意的是,本组患者PFS率达90.0%,也支持了irAE可能与免疫治疗有效性相关的假说。但本研究存在样本量小、单中心回顾性研究的局限性,未来需通过多中心协作扩大样本量,并开展以下研究:(1)优化血糖监测方案,建立从治疗前至停药后的全程预警体系;(2)探索低剂量激素对代谢及肿瘤预后的影响;(3)阐明ICI-MAS的共病机制;(4)动态监测人类白细胞抗原(HLA)分型与自身抗体,明确ICI-DM的预测标志物。相信通过多学科协作,可平衡肿瘤治疗获益与内分泌代谢的风险,并有望为ICI-DM的早期识别和精准管理提供依据。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539.
- [6] Singh V, Chu Y, Gupta V, et al. A tale of immune-related adverse events with sequential of checkpoint inhibitors in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. Cureus, 2020,12(6): e8395.
- [7] 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 Endocr Metab Disord, 2021, 22(2): 337-349.
- [8] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1471-1480.
- [9] 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.
- [10] Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(12): e150-e151.
- [11] Hatayama S, Kodama S, Kawana Y, et al. Two cases with fulminant type 1 diabetes that developed long after cessation of immune checkpoint inhibitor treatment[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(8): 1458-1460.
- [12] George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Pancreatol, 2019, 19(4): 587-594.
- [13] 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.
- [14] Michot JM, Ragou P, Carbone F, et al. Significance of immune-related lipase increase induced by anti-programmed death-1 or death ligand-1 antibodies: a brief communication[J]. J Immunother, 2018, 41(2): 84-85.
- [15] Remon J, Mezquita L, Corral J, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 13): S1516-S1533.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会,朱大龙,郭立新.中国糖尿病防治指南(2024版)[J].中华糖尿病杂志,2025,17(1):16-139.
- [17] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40.
- [18] 罗说明,邓敏,杨涛,等.免疫检查点抑制剂诱导的1型糖尿病[J].中华医学杂志,2020,100(26):2067-2070.
- [19] 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.
- [20] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [21] Zhao Z, Wang X, Bao XQ, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(6): 1527-1540.
- [22] Shi Y, Shen M, Zheng X, et al. ICPis-induced autoimmune polyendocrine syndrome type 2: a review of the literature and a protocol for optimal management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): dga553.
- [23] Pan Q, Li P. Challenges in autoimmune polyendocrine syndrome type 2 with the full triad induced by anti-programmed cell death 1: a case report and review of the literature[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1366335.
- [24] Takata M, Nomura M, Yamamura K, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 3, characterized by autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes mellitus, and isolated ACTH deficiency, developed during adjuvant nivolumab treatment[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2022, 18(4): 481-482.
- [25] Akturk HK, Coutts KL, Baschal EE, et al. Analysis of human leukocyte antigen DR alleles, immune-related adverse events, and survival associated with immune checkpoint inhibitor use among patients with advanced malignant melanoma[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(12): e2246400.

(责任编辑:张小利)