

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002788

免疫检查点抑制剂与糖尿病

高雅,李乃适,赵维纲

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会内分泌重点实验室,北京 100730)

【摘要】免疫检查点抑制剂治疗所引发的糖尿病是其引起的相关内分泌系统不良反应中较为少见的一种类型。但该类型糖尿病常常以糖尿病酮症酸中毒起病,较为凶险。本文对免疫检查点抑制剂引起糖尿病的文献进行了系统回顾,并对其临床表现和诊疗对策作一综述。

【关键词】免疫检查点抑制剂;糖尿病;免疫相关不良反应;免疫治疗

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-22

Immune checkpoint inhibitors and diabetes mellitus

Gao Ya, Li Naishi, Zhao Weigang

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College)

【Abstract】Diabetes mellitus caused by immune checkpoint inhibitors is a rare type of immune-related adverse events in endocrinology. However, this type of diabetes often begins with diabetic ketoacidosis, which is more dangerous. This article reviews the literatures on immune checkpoint inhibitors-induced diabetes mellitus and its clinical manifestations and diagnosis and treatment strategies.

【Key words】immune checkpoint inhibitors; diabetes mellitus; immune-related adverse events; immunotherapy

肿瘤的免疫治疗近年取得了突破性的进展,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 就是其中之一。ICIs 主要包括 2 类:一类是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂,目前主要有伊匹木单抗 (ipilimumab) 及替西木单抗 (tremelimumab)^[1]。CTLA-4 对 T 细胞活化具有负性调节作用,通过与 CD28 竞争性结合 B7-1 和 B7-2 配体,抑制 T 细胞的活性^[1];另一类是程序性死亡受体-1 (programmed cell death-receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂,PD-1 受体可在活化的 T 细胞上表达,通过与其配体 PD-L1 或程序性死亡配体-2 (programmed death-ligand 2, PD-L2) 结合,抑制 T 细胞增殖,并维持外周免疫耐受^[2]。目前已被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准投入临床使用的 PD-1

单抗包括纳武利尤单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、赛普利单抗 (cemiplimab), PD-L1 单抗包括阿特珠单抗 (atezolizumab)、度伐单抗 (durvalumab)、阿维鲁单抗 (avelumab) 及 CTLA-4 单抗伊匹木单抗^[1]。免疫检查点抑制剂可解除 T 细胞抑制,恢复 T 细胞活性,增强抗肿瘤免疫反应,但也可导致一系列不良反应,称为免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs), 其中常见受累的内分泌腺为甲状腺、垂体、胰岛与肾上腺^[3]。胰岛受损导致糖尿病的情形较为少见。据 Barroso-Sousa R 等^[4]的 1 篇系统综述,免疫检查点抑制剂引起糖尿病的发生率仅为 0.2%,在 PD-1 抑制剂中发生率较高。

1 检索策略

本文在 Pubmed 数据库用关键词 “immune checkpoint inhibitors AND diabetes mellitus” OR “nivolumab OR pembrolizumab OR cemiplimab OR atezolizumab OR durvalumab OR avelumab OR ipilimumab OR tremelimumab AND diabetes mellitus” 共检索到 138 篇文献,纳入的文献为免疫检查点抑制剂引起糖尿病的病例报告、病例系列及临床随机对照试验,去除综述、非英文文献,共得到 84 篇文献 (137 例),见表 1。

作者简介:高雅, Email: gaoya961@163.com,

研究方向:内分泌及代谢性疾病。

通信作者:李乃适, Email: LNS@medmail.com.cn。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目 (编号: 2017-I2M-1-009)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.2041.030.html> (2021-04-13)

表 1 免疫检查点抑制剂引起糖尿病的文献与病例特点

文献	药物	年龄/岁	ICIs治疗次数	发生时间	肿瘤类型	临床表现	血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c	C-肽	GADA	IA-2A	IAA	ZnT8A	ICA	HLA
Hakami 等 ^[55]	pembrolizumab	52	7	23周	黑色素瘤	DKA	38.60	8.3%	<0.01 μg/L	(-)	NR	NR	NR	(-)	NR
Godwin 等 ^[29]	nivolumab	34	2	4周	非小细胞肺癌	DKA	41.07	7.1%	<0.10 ng/mL	(+)	(+)	(+)	(-)	NR	NHR
Tzoulis 等 ^[56]	nivolumab	56	3	NR	非小细胞肺癌	DKA	47.00	8.2%	检测不到	(+)	NR	NR	NR	(-)	NR
Zaied 等 ^[57]	nivolumab	70	3	NR	肾细胞癌	DKA	48.78	8.4%	0.40 ng/mL	(-)	NR	NR	NR	NR	NR
Gunawan 等 ^[58]	nivolumab和ipilimumab	52	3	NR	黑色素瘤	DKA	20.80	7.7%	0.05 nmol/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NR
Changiz-zadeh 等 ^[59]	nivolumab和ipilimumab	42	3	3个月	黑色素瘤	DKA	40.40	6.5%	NR	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NR
Martin-Liberal 等 ^[60]	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	54	3	NR	黑色素瘤	DKA	NR	NR	NR	(+)	NR	(-)	NR	(-)	DRB1*04, DQB1*0302 (HLA A2 DR4 DQ8)
Araujo 等 ^[61]	nivolumab	73	2	NR	非小细胞肺癌	DKA	>55.60	7.2%	0.06 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	NR	DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01; DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02
Okamoto 等 ^[62]	nivolumab	55	NR	12个月	黑色素瘤	高血糖, 酮尿症	32.20	7.0%	1.00 ng/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	NR	DRB1*04:05-DQB1*04:01
Miyoshi 等 ^[26]	nivolumab	66	6	17周	黑色素瘤	DKA	29.50	7.3%	0.23 ng/mL	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
Li 等 ^[48]	nivolumab	63	1	27 d	非小细胞肺癌	DKA	32.89	7.2%	NR	(+)	NR	NR	NR	NR	NR
Munakata 等 ^[63]	nivolumab	72	6	NR	霍奇金淋巴瘤	高血糖	18.11	7.3%	NR	(-)	NR	NR	(-)	(-)	HLA-B*4002
Lee 等 ^[30]	nivolumab	67	1	2周	非小细胞肺癌	DKA	28.60	7.6%	<0.10 ng/mL	(+)	(-)	NR	(-)	NR	NR
Gauci 等 ^[24]	nivolumab	73	3	6周	黑色素瘤	DKA	27.78	8.8%	检测不到	(+)	(+)	NR	(+)	NR	NR
Hansen 等 ^[51]	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	58	17	1年	黑色素瘤	高血糖	22.67	9.7%	NR	(+)	NR	NR	NR	(-)	NR
Sakaguchi 等 ^[64]	nivolumab	68	28	60周	黑色素瘤	DKA	17.40	8.2%	0.20 nmol/L	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	DRB1*09:01
Chae 等 ^[53]	pembrolizumab	76	2	NR	非小细胞肺癌	高血糖	34.22	6.3%	0.81 ng/mL	(+)	(+)	(-)	NR	(-)	NR
Venetsanaki 等 ^[65]	nivolumab	71	NR	10个月	非小细胞肺癌	高血糖	26.17	7.8%	<0.10 ng/mL	(-)	NR	NR	NR	(-)	NHR
Teramoto 等 ^[66]	nivolumab	63	8	NR	黑色素瘤	DKA	36.72	8.9%	0.08 ng/mL	(-)	(-)	(-)	NR	NR	NR
Hughes 等 ^[67]	先用 ipilimumab 后用 nivolumab	55	NR	5个月	黑色素瘤	DKA	29.56	6.9%	<0.10 ng/mL	(-)	NR	(-)	NR	(-)	A2.1, DR4
	nivolumab	83	NR	<1个月	非小细胞肺癌	DKA	19.44	7.7%	<0.10 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	A2.1, DR4
	nivolumab	63	NR	4个月	肾细胞癌	高血糖	13.72	8.2%	1.30 ng/mL	(+)	NR	(+)	NR	(+)	A2.1, DR4
	nivolumab	58	NR	1周	小细胞肺癌	DKA	41.61	9.7%	<0.10 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	A2.1
	pembrolizumab	64	NR	<1个月	黑色素瘤	高血糖, 酮尿症	39.05	7.4%	0.50 ng/mL	(-)	NR	(-)	NR	(-)	DR4
Sakurai 等 ^[68]	nivolumab	68	7	98 d	肾细胞癌	高血糖, 酮血症	26.28	6.9%	0.24 ng/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	NR	DRB1*09:01-DQB1*03:03

续表

文献	药物	年龄/岁	ICIs治疗次数	发生时间	肿瘤类型	临床表现	血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c	C-肽	GADA	IA-2A	IAA	ZnT8A	ICA	HLA
Sothornwit 等 ^[69]	atezolizumab	52	5	24周	非小细胞肺癌	DKA	18.40	7.9%	<0.10 ng/mL	(+)	(-)	NR	NR	NR	DR3-DQ2
Shiba 等 ^[70]	先用 nivolumab 后用 ipilimumab	80	NR	20 d	黑色素瘤	高血糖, 酮症	35.50	7.7%	<0.01 ng/mL	(-)	(-)	(+)	NR	NR	HLA-DR4
Villarreal 等 ^[71]	nivolumab和 ipilimumab	66	NR	19 d	黑色素瘤	高血糖, 酮症	54.89	NR	0.60 ng/mL	(+)	(+)	NR	NR	NR	NR
de Filette 等 ^[45]	pembrolizumab	61	NR	8周	非小细胞肺癌	DKA	66.30	NR	0.02 nmol/L	(+)	(-)	(-)	NR	(-)	DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02
Hofmann 等 ^[72]	nivolumab	70	4	6周	黑色素瘤	高血糖	NR	NR	<16.00 pmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
	先用 ipilimumab 后用 nivolumab	78	2	3周	黑色素瘤	DKA	NR	NR	NR	(+)	(-)	NR	NR	NR	NR
	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	58	1	3周	黑色素瘤	NR	NR	NR	NR	(+)	(-)	NR	NR	NR	NR
	先用 ipilimumab 后用 nivolumab	40	NR	6周	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yilmaz 等 ^[73]	nivolumab	49	22	10个月	肾细胞癌	DKA	44.40	10.9%	0.08 nmol/L	(-)	NR	(-)	NR	(-)	NR
Lanzolla 等 ^[42]	atezolizumab	60	4	11周	非小细胞肺癌	DKA	30.50	NR	0.70 ng/mL	(-)	(-)	NR	NR	NR	DRB1*04, DQB1*03
Maamari 等 ^[74]	pembrolizumab	47	1	<3 周	心脏血管肉瘤	DKA	29.06	6.4%	0.10 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	(-)	NR
Marchand 等 ^[38,75]	nivolumab	55	9	5个月	肺多形性癌	DKA	27.70	8.2%	<0.10 nmol/L	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NHR
	nivolumab	72	3	2个月	皮肤 T 细胞淋巴瘤	高血糖	25.00	11.4%	1.00 nmol/L	(-)	(+)	NR	(-)	NR	NHR
	durvalumab	69	13	13个月	非小细胞肺癌	DKA	31.00	7.4%	<0.10 nmol/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
	pembrolizumab	83	4	2.5 个月	黑色素瘤	高血糖	33.00	9.4%	1.00 nmol/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
	pembrolizumab	65	12	8.5 个月	黑色素瘤	DKA	32.00	8.5%	<0.10 nmol/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
	nivolumab和 ipilimumab	65	5	3个月	黑色素瘤	DKA	44.00	7.3%	<0.10 nmol/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
Akturk 等 ^[76]	nivolumab	62	1	5 d	黑色素瘤	DKA	46.33	NR	NR	(+)	(-)	(-)	(-)	NR	HLA-DR3/DQ2 (DRB*0301, DQA*0501, DQB*0201)
Kapke 等 ^[77]	nivolumab	83	6	12周	上颌窦鳞状细胞癌	DKA	23.67	7.4%	0.32 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	NHR
	atezolizumab	63	9	24周	尿路上皮癌	DKA	44.50	7.8%	0.02 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	DRB1*03, DRB1*04, DQB1*02, DQB1*03, DQA1*03, DQA1*05
Smith-Cohn 等 ^[52]	pembrolizumab	67	9	3个月	胆管癌	DKA	26.39	8.7%	NR	(+)	(-)	NR	(-)	(-)	NR
Mengibar 等 ^[78]	durvalumab	55	1	NR	浸润性膀胱癌	DKA	23.17	8.4%	0.02 ng/mL	(+)	(+)	NR	NR	NR	NR
Yamamoto 等 ^[79]	nivolumab	77	6	NR	肾细胞癌	高血糖	21.06	6.2%	5.92 ng/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	NR	DRB1*09:01-QB1*03:03
Gunjur 等 ^[43]	pembrolizumab	78	1	3周	黑色素瘤	DKA	44.00	6.9%	0.22 nmol/L	(+)	(+)	NR	NR	NR	NHR
Tohi 等 ^[80]	pembrolizumab	75	3	NR	尿路上皮癌	DKA	60.67	6.7%	检测不到	(-)	NR	NR	NR	NR	NR

续表

文献	药物	年龄/岁	ICIs治疗次数	发生时间	肿瘤类型	临床表现	血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c	C-肽	GADA	IA-2A	IAA	ZnT8A	ICA	HLA
Bastin 等 ^[27]	nivolumab	51	NR	2个月	非小细胞肺癌	DKA	68.00	8.0%	<0.01 μg/L	(+)	(-)	NR	(-)	NR	DRB1*04:01, DQB1*03:02
	nivolumab	71	NR	7个月	非小细胞肺癌	高渗高血糖状态	44.00	13.7%	2.00 μg/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	DRB1*04:02, DQB1*03:02
	nivolumab	61	NR	2个月	非小细胞肺癌	DKA	77.80	9.3%	0.44 μg/L	(-)	(-)	NR	(-)	NR	DRB1*04:05, DQB1*03:02
Edahiro 等 ^[81]	pembrolizumab	61	8	NR	非小细胞肺癌	DKA	31.78	8.4%	检测不到	(-)	NR	NR	NR	NR	NR
Skorpen 等 ^[82]	pembrolizumab	60	2	NR	非小细胞肺癌	DKA	69.70	8.4%	<7.00 pmol/L	(-)	(-)	(-)	NR	NR	NR
Hatakeyama 等 ^[83]	nivolumab	60	36	491 d	非小细胞肺癌	高血糖	23.11	9.1%	0.78 ng/mL	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
Li 等 ^[49]	pembrolizumab	67	3	NR	非小细胞肺癌	DKA	26.98	8.0%	0.51 ng/mL	(-)	NR	(-)	NR	(-)	NR
Tassone 等 ^[84]	nivolumab	42	4	10周	非小细胞肺癌	DKA	35.11	NR	0.20 ng/dL	(+)	(-)	NR	NR	(-)	NHR
Matsuura 等 ^[31]	nivolumab	78	3	40 d	非小细胞肺癌	高血糖	29.28	6.1%	<0.10 ng/mL	(+)	(-)	NR	(-)	NR	NHR
Omodaka 等 ^[85]	先用 nivolumab 后用 ipilimumab	64	3	NR	黑色素瘤	高血糖, 酮症	19.72	6.7%	<0.02 ng/mL	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
Takahashi 等 ^[86]	nivolumab	74	6	NR	黑色素瘤	DKA	31.72	8.0%	NR	(-)	NR	(-)	NR	NR	NR
Sum 等 ^[87]	nivolumab 和 ipilimumab	75	3	NR	黑色素瘤	高血糖, 酮尿症	37.67	7.6%	0.30 mg/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	NR
Capitao 等 ^[88]	nivolumab	74	NR	25 d	非小细胞肺癌	DKA	58.89	8.7%	0.20 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	NR	DRB1*04
Kumagai 等 ^[89]	nivolumab	73	11	22周	非小细胞肺癌	高血糖	39.33	9.4%	0.97 ng/dL	(-)	(-)	(-)	(-)	NR	DRB1*09:01-DQB1*03:03
Mizab Mellah 等 ^[90]	pembrolizumab	58	NR	3个月	黑色素瘤	DKA	33.44	7.4%	0.01 nmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
Way 等 ^[91]	durvalumab	84	11	18周	鼻咽癌	DKA	27.11	9.1%	0.40 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	NR	NR
	atezolizumab	NR	3	9周	尿路上皮癌	高血糖	21.06	8.2%	1.10 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	(-)	NR
Tsiogka 等 ^[20]	ipilimumab	64	3	NR	黑色素瘤	DKA	41.67	6.1%	<0.003 pmol/mL	(-)	(-)	(-)	NR	(-)	NHR
Leonardi 等 ^[92]	pembrolizumab	66	3	NR	非小细胞肺癌	DKA	35.33	7.6%	0.30 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	(-)	NR
Matsumura 等 ^[32]	nivolumab	68	3	NR	非小细胞肺癌	高血糖	18.33	8.0%	3.16 ng/mL	(-)	(-)	(-)	NR	NR	A*24:02, DRB1*09:01
Hickmott 等 ^[93]	atezolizumab	57	5	NR	尿路上皮癌	DKA	24.00	7.5%	0.65 ng/mL	(-)	NR	NR	NR	(-)	DRB1*04, DRB4*01; DQB1*03, DQB1*03
Telo 等 ^[94]	nivolumab 和 ipilimumab	51	NR	45 d	肾细胞癌	DKA	42.39	7.2%	检测不到	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
Lowe 等 ^[28]	nivolumab 和 ipilimumab	54	3	NR	黑色素瘤	DKA	NR	NR	<0.10 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	NR	NHR
Usui 等 ^[95]	nivolumab	31	1	13 d	非小细胞肺癌	DKA	41.28	6.4%	<0.03 ng/mL	(+)	NR	NR	NR	NR	DRB1*04:05-DQB1*04:01
	nivolumab	62	4	10周	非小细胞肺癌	高血糖	13.67	6.5%	NR	(-)	NR	NR	NR	NR	DRB1*09:01-DQB1*03:03
Thoreau 等 ^[96]	pembrolizumab	73	NR	26周	黑色素瘤	DKA	NR	8.5%	NR	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR

续表

文献	药物	年龄/岁	ICIs治疗次数	发生时间	肿瘤类型	临床表现	血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c	C-肽	GADA	IA-2A	IAA	ZnT8A	ICA	HLA
Humayun等 ^[97]	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	55	9	NR	黑色素瘤	DKA	42.00	10.7%	NR	(-)	NR	NR	NR	(-)	NR
Obara等 ^[98]	nivolumab	70	1	2周	胃癌	高血糖	18.22	6.4%	6.50 ng/mL	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	DQB1*03:02, DQA1*03:01, DPB1*02:02
Patel等 ^[99]	durvalumab	49	NR	3个月	非小细胞肺癌	DKA	20.10	7.8%	86.00 pmol/L	(+)	NR	NR	(-)	(-)	NR
Okahata等 ^[100]	nivolumab	52	NR	NR	乳腺癌	DKA	22.33	7.8%	0.30 ng/mL	(-)	(-)	(-)	NR	NR	NHR
Bachmeier等 ^[33]	pembrolizumab	60	NR	10个月	黑色素瘤	DKA	27.00	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Patti等 ^[101]	atezolizumab	70	3	NR	非小细胞肺癌	DKA	56.39	NR	NR	(-)	NR	NR	NR	NR	NR
Atkins等 ^[102]	avelumab和 utomilumab	50	2	1个月	舌鳞状细胞癌	DKA	18.90	6.4%	63.00 pmol/L	(+)	NR	(-)	NR	NR	NR
Ishikawa等 ^[103]	nivolumab	54	16	NR	黑色素瘤	高血糖	32.22	7.0%	1.00 ng/mL	(-)	(-)	NR	NR	NR	DRB1*04:05, DQB1*03:02
Aleksova等 ^[54]	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	60	2	5周	黑色素瘤	DKA	27.00	7.1%	57.00 pmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NR
Zezza等 ^[34]	nivolumab和 ipilimumab	60	1	2周	黑色素瘤	DKA	46.00	7.5%	NR	(+)	(+)	NR	NR	(+)	NR
	nivolumab和 ipilimumab	80	1	5周	黑色素瘤	DKA	48.40	NR	NR	(+)	(-)	NR	NR	(+)	NR
Alrifai等 ^[35]	pembrolizumab	69	4	NR	非小细胞肺癌	DKA	50.39	9.2%	<0.10 mg/dL	(+)	NR	NR	NR	NR	NR
Hong等 ^[104]	pembrolizumab	76	3	11周	肺癌	DKA	27.39	10.4%	0.01 ng/mL	(-)	NR	(-)	NR	NR	NR
	atezolizumab	67	9	27周	尿路上皮癌	DKA	29.44	9.8%	0.01 ng/mL	(-)	NR	NR	NR	NR	NR
	pembrolizumab	78	1	4周	黑色素瘤	DKA	27.44	11.4%	0.01 ng/mL	(+)	NR	(-)	NR	NR	NR
	pembrolizumab	65	7	21周	胆管癌	DKA	28.39	5.8%	0.10 ng/mL	(-)	NR	(-)	NR	NR	NR
Abdullah等 ^[105]	nivolumab	68	2	NR	黑色素瘤	DKA	35.72	NR	0.10 ng/mL	(-)	(-)	(-)	NR	NR	NR
Boyle等 ^[106]	pembrolizumab	56	NR	22个月	黑色素瘤	高血糖	31.00	7.4%	717.00 pmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NHR
	pembrolizumab	74	7	NR	梅克尔细胞癌	高血糖, 酮血症	24.60	NR	88.00 pmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NHR
Shibayama等 ^[107]	avelumab	81	10	NR	梅克尔细胞癌	高血糖, 酮血症	26.83	7.5%	1.07 ng/mL	(-)	(-)	NR	NR	NR	DRB1*09:01, DQB1*03:03
Chia等 ^[108]	durvalumab ^b	NR	2	NR	乳腺癌	DKA	30.60	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Presotto等 ^[109]	nivolumab	43	NR	12个月	黑色素瘤	高血糖	>16.67	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Clotman等 ^[23]	pembrolizumab	73	2	8周	黑色素瘤	DKA	30.00	7.1%	0.30 ng/mL	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	DQA1*0301- DQB1*0302/ DQA1*0301- DQB1*0302
Stamatouli等 ^[22]	nivolumab或 pembrolizumab (14例) atezolizumab (1例)	66 ^a	NR	20周 ^a	黑色素瘤 (14例)	DKA ^a (16例)	36.28 ^a	7.95% ^a	NR	9例	5例	NR	2例	2例	

续表

文献	药物	年龄/岁	ICIs治疗次数	发生时间	肿瘤类型	临床表现	血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c	C-肽	GADA	IA-2A	IAA	ZnT8A	ICA	HLA
					非小细胞肺癌 (4 例)										A*02:01 13 例 DR3 6 例 DR4 16 例(DR4-DQ8 6 例)
					肾细胞癌 (3 例)										
					其他肿瘤 (6 例)										
Magis 等 ^[37]	先用 ipilimumab 后用 pembrolizumab	41	2	8 周	黑色素瘤	DKA	50.45	6.8%	<0.003 nmol/L	(-)	(+)	(-)	NR	NR	DRB1*04:05, DQB1*03:02
	先用 ipilimumab 后用 nivolumab	48	11	22 周	黑色素瘤	DKA	35.00	6.4%	0.03 nmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	DRB1*03:01, DQB1*02:01
	先用 ipilimumab 后用 nivolumab	50	4	8 周	黑色素瘤	DKA	11.60	7.5%	0.21 nmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	DRB1*03:01, DQB1*02:01
	nivolumab	48	13	26 周	黑色素瘤	DKA	12.20	7.6%	0.08 nmol/L	(-)	(+)	(-)	NR	NR	DRB1*04:01
	nivolumab 或 ipilimumab	22	14	29 周	黑色素瘤	DKA	30.00	7.1%	0.15 nmol/L	(-)	(-)	NR	NR	NR	NHR
Larkins 等 ^[10]	pembrolizumab ^c	NR	NR	NR	头颈部鳞状细胞癌	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yamazaki 等 ^[19]	ipilimumab	NR	NR	NR	黑色素瘤	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boku 等 ^[11]	nivolumabd	NR	NR	NR	胃/胃食管交界癌	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	nivolumab ^b	NR	NR	NR	胃/胃食管交界癌	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marchand 等 ^[4]	nivolumab	62	34	18 个月	黑色素瘤	高血糖	24.90	11.4%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Falcao 等 ^[36]	nivolumab	57	16	2 个月	肾细胞癌	高血糖	NR	10.5%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

注:(-)表示阴性;(+)表示阳性;NR 表示没有报道;NHR 表示非高危类型;a:患者总计 27 例,诊断糖尿病时平均年龄为 66 岁,ICIs 引起糖尿病的中位时间为 20 周,DKA 共 16 例,这些患者的平均血糖为 36.28 mmol/L,平均 HbA1c 为 7.95%;b:联合使用曲妥珠单抗;c:糖尿病发生率为 0.5%(n=192);d:患者均出现在联合使用卡培他滨和奥沙利铂治疗组,1 型糖尿病发生率为 11.1%(n=18)

2 发病机制

部分遗传学研究表明,CTLA-4、PD-1、PD-L1 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNP)与 1 型糖尿病显著相关^[5-11]。据 Tang ST 等^[5]一项 Meta 分析,CTLA-4 基因多态性中 rs231775(+49A/G)、rs3087243(CT60A/G)与 1 型糖尿病风险显著相关,rs5742909(-318C/T)则无明显相关性。在亚组分析中,rs231775 和 rs3087243 在不同种族(高加索和亚洲人群)中均表现出显著的统计学关联。Chen M 和 Li S^[6]报道,rs5742909 与南亚人群 1 型糖尿病易感性相关。PD-1 基因多态性研究中,rs11568821(PD1.3,7146G/A)与丹麦人 1 型糖尿病显著相关^[7],而该 SNP 在瑞典及波兰人群的研究中并未发现相关性^[12-13]。而 rs2227981(PD1.5)、rs2227982(PD1.9)与东亚人 1 型糖尿病风险有明显相关性^[8]。一项关于日本儿童 1 型糖尿病的研究显示,PD-1 rs36084323(PD1.1)、rs35933396、

rs28532536、rs35214377、rs34819629(PD1.2)、rs2227982(PD1.9)与该病发生有关,而 PD-L1 或 PD-L2 基因 SNP 中的等位基因或基因型频率均未表现出显著差异^[9]。Pizarro C 等^[10]研究表明,PD-L1 rs2297137、rs4143815 与智利人群 1 型糖尿病相关,且 1 型糖尿病患者血清中 PD-L1 水平降低。在中国人群中,PD-L1 rs4143815 同样与 1 型糖尿病显著相关,携带 rs4143815 C 等位基因的人群罹患 1 型糖尿病的风险较低,rs4143815 G/G 基因型的 1 型糖尿病患者检测自身抗体的阳性率要高于 C 等位基因携带者^[11]。目前尚无研究探讨 PD-L2 基因多态性与 1 型糖尿病的相关性。尽管部分 CTLA-4、PD-1、PD-L1 的 SNP 与 1 型糖尿病的易感性相关,但是这些 SNP 是否参与 ICIs 引起的糖尿病尚待研究。同时还应注意,在不同人群中 SNP 与 1 型糖尿病的相关性并不完全一致。

非肥胖糖尿病(non-obese diabetic,NOD)小鼠模型常用于研究 PD-1/PD-L1 通路在 1 型糖尿病中的作用。Ansari MJ 等^[14]报道阻断 PD-1 或 PD-L1 可诱导 1~10 周龄的雌性 NOD 小鼠出现糖尿病,而阻断 CTLA-4 仅在 1 周龄的雌性 NOD

小鼠中出现糖尿病,阻断 PD-L2 在各组中均未观察到糖尿病,PD-1 或 PD-L1 阻断后可出现明显的破坏性胰岛炎,并且 NOD 小鼠处于炎症状态的胰岛细胞表面可表达 PD-L1。缺失 PD-1 可加速 NOD 小鼠发生 1 型糖尿病,并且胰岛中浸润的 T 细胞向辅助性 T 细胞 1(T helper 1, Th1)方向“极化”^[15]。而 Guleria I 等^[16]利用 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)转基因小鼠研究证明,阻断 PD-L1 可导致 NOD 小鼠体内自身反应性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞扩增。Fife BT 等^[17]研究表明,PD-1/PD-L1 可抑制 TCR 驱动的终止信号,并抑制胰岛内 T 细胞的移动,增强 T 细胞与树突状细胞(dendritic cells, DC)的相互作用,促进 T 细胞活化,从而导致 1 型糖尿病的发生。Fujisawa R 等^[18]对日本 1 型糖尿病患者的研究显示,患者外周血 CD4⁺T 细胞中 PD-1 表达降低,PD-1 低表达可能通过促进 T 细胞的增殖和活化,导致胰岛 β 细胞破坏。这些研究表明阻断 PD-1/PD-L1 通路引起 T 淋巴细胞过度激活并破坏胰岛 β 细胞可能参与 ICI 相关糖尿病的发生。

3 免疫检查点抑制剂类型、肿瘤类型与内分泌系统不良反应的关系

根据目前的统计数据,ICI 引起的糖尿病在接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中最常见(共计 96 例),其中 11 例患者此前接受过 CTLA-4 抑制剂治疗。PD-L1 抑制剂单药治疗的患者有 14 例,1 例联合使用阿维鲁单抗和 Utomilumab(CD137 激动剂)。CTLA-4 抑制剂单药治疗引起的糖尿病极为罕见,目前仅有 2 例^[19-20]。另 2 例患者在接受 CTLA-4 抑制剂治疗前接受了 PD-1 抑制剂治疗。PD-1 与 CTLA-4 抑制剂联合治疗引起的糖尿病有 9 例,均为纳武利尤单抗和伊匹木单抗联用。ICI 联合治疗可增加糖尿病的发生风险,纳武利尤单抗(1 mg/kg, 3 周/次)和伊匹木单抗(3 mg/kg, 3 周/次)联合治疗后 1 型糖尿病的发生率为 1.5%,纳武利尤单抗(3 mg/kg, 3 周/次)和伊匹木单抗(1 mg/kg, 3 周/次)联合治疗后 1 型糖尿病发生率为 2.7%;而纳武利尤单抗单药治疗的患者,治疗后 1 型糖尿病发生率据目前资料显示仅为 0.9%^[21]。

肿瘤类型方面,以黑色素瘤最多见(61 例),其次是非小细胞肺癌(34 例),可能与 ICI 主要用于这 2 种肿瘤的治疗有关,目前尚不清楚肿瘤类型与 irAEs 之间是否存在相关性。随着 ICI 适应证的逐渐扩大,这一问题将会得到更全面的描述。

4 临床表现、诊断及分型探讨

从 ICI 起始治疗到糖尿病发生,时间差异较大,最短为 5 d,最长为 22 个月。治疗疗程自 1~36 次不等。存在糖尿病自身抗体的患者出现 ICI 相关糖尿病的时间较早^[22],Clotman K 等^[23]对 42 例患者的数据进行分析,发现从起始治疗到诊断糖尿病的平均时间,谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decar-

boxylase antibody, GADA)阳性者为 5 周, GADA 阴性者为 9 周,这与之前 Gauci ML 等^[24]报道一致(3 周 vs. 12.5 周)。

ICI 诱导的糖尿病起病急,常以糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)起病(137 例中共计 89 例),表现为恶心、呕吐、腹痛、心动过速、呼吸深快等。存在糖尿病自身抗体的患者 DKA 的发生率较无自身抗体的患者高^[25]。由于药物治疗本身也可导致恶心、呕吐等胃肠道不良反应,因此当患者出现上述表现时需鉴别是药物引起还是继发于 DKA,可进行血糖检测及血气分析加以鉴别,警惕 DKA 漏诊^[26]。有 30 例患者仅有高血糖和(或)酮症表现而无酸中毒,1 例患者表现为高血糖高渗状态^[27]。患者的血糖范围为 11.6~77.8 mmol/L,糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)范围为 5.8%~13.7%,多数患者 C-肽水平较低或低至不可测,这表明起病时胰岛 β 细胞被迅速破坏,血糖升高迅速。部分患者有 1 型糖尿病相关抗体被检出, GADA 阳性最常见(50/109)。有 65 例患者进行了蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(protein tyrosine phosphatase antibody, IA-2A)检测,阳性 16 例, 39 例患者进行了胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)检测,阳性 3 例。分别有 29 和 35 例患者进行锌转运体 8 抗体(zinc transporter 8 antibody, ZnT8A)和胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)检测,阳性例数分别为 3 例和 6 例。值得注意的是,部分患者在 ICI 相关糖尿病发生之前就可能存在自身抗体。Gauci ML 等^[24]报道 1 例患者在接受纳武利尤单抗治疗 6 周后出现 DKA, GADA、IA-2A、ZnT8A 为阳性,对开始治疗及治疗 3 个月前的冷冻血清进行分析,发现这 3 种抗体已经呈阳性,而这段时间内患者的血糖、胰岛素及 C-肽均正常。另外,在病程中糖尿病自身抗体可以发生血清学转换。Lowe JR 等^[28]报道 1 例患者在接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗后出现 DKA,检测 GADA 阳性,而开始治疗 1 个月前 GADA 为阴性。Godwin JL 等^[29]报道 1 例接受纳武利尤单抗治疗后表现为 DKA 的患者检测 GADA、IAA、IA-2A 阳性,而开始治疗 8 个月前 IAA 为阴性, GADA、IA-2A、ZnT8A 为阳性。在纳武利尤单抗和外源性胰岛素治疗后, IAA 由阴性转为阳性,可能表明抗胰岛抗原的免疫活性增强。在 DKA 发生 13 个月后将 ZnT8A 转为阴性。目前尚无足够证据证明糖尿病自身抗体与 ICI 引起的糖尿病相关, Ansari MJ 等^[14]观察到在阻断 PD-1 及 PD-L1 的 NOD 小鼠中,胰岛自身抗体水平与糖尿病的发生并无相关性。一些小鼠抗体阴性却出现糖尿病,另一些小鼠尽管存在抗体但并未发展为糖尿病。因此,确定糖尿病自身抗体是否可以作为该类疾病的一项预测指标需要进行进一步研究。

既往存在糖尿病的患者共计 12 例^[22, 30-36, 67, 72, 104],其中 1 例同时存在胰源性糖尿病(继发于胰腺癌胰十二指肠切除术后)和类固醇性糖尿病^[32],其余为 2 型糖尿病。有 7 例表现为 DKA^[30, 33-35], 4 例表现为高血糖^[31-32, 36-37]。Magis Q 等^[37]报道 PD-1 抑制剂可轻微升高已罹患 2 型糖尿病患者的血糖水平,但先前存在 2 型糖尿病是否是 ICI 相关糖尿病的危险因素尚待研究。

Stamatouli AM 等^[22]报道有 32% 的 ICI 相关糖尿病患者脂肪酶和(或)淀粉酶水平升高,1 例患者腹部 CT 提示胰腺水肿,但并未报道患者是否出现腹痛、胰腺外分泌功能受损的临床表现。对 4 例患者进行胰高血糖素水平测定,结果均在正常范围内。Stamatouli AM 等^[22]认为胰岛 α 细胞并未受影响。Marchand L 等^[38]对 6 例 ICI 相关糖尿病患者的胰腺外分泌功能进行了详细研究,有 2 例暴发性糖尿病(fulminant diabetes, FD)患者脂肪酶明显升高,2 例患者粪便弹力蛋白酶-1 水平降低(其中 1 例为 FD),2 例 FD 患者在混合餐试验(mixed meal test, MMT)中胰高血糖素反应降低。该类糖尿病患者胰岛 α 细胞及胰腺外分泌功能是否受损则需进一步研究,以明确自身免疫破坏是否仅特异性针对胰岛 β 细胞。该 6 例患者胰腺 CT 并未发现急性或慢性胰腺炎的征象,也无腹痛表现。3 例 FD 患者在糖尿病发生前胰腺体积略有增加,2 例 FD 患者发病时胰腺体积缩小。值得注意的是,所有患者在随访期间胰腺体积均缩小。Marchand L 等^[38]认为胰腺体积缩小与糖尿病有关,而与免疫治疗无关。对于 3 例胰腺体积增加的患者是否存在胰腺炎症,尚需组织学分析才能提供明确的结论。

作为一种受遗传因素影响的疾病,1 型糖尿病的遗传易感性与位于 6p21 染色体上、编码人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) II 类分子的基因多态性相关^[39]。研究表明,某些 HLA 类型,如 DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01(简称 DR3)、DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*03:02/04(或 DQB1*02;简称 DR4)、DRB1*04:05-DQB1*04:01、DRB1*08:02-DQB1*03:02、DRB1*09:01-DQB1*03:03、DPB1*02:02、DPB1*03:01 等与 1 型糖尿病相关,其中 DRB1*04:05-DQB1*04:01 在日本人群暴发性 1 型糖尿病中最常见^[39-40]。另外,HLA I 类基因中 A*24:02、A*02:01、B*39:06、B*18:01、C*05:01 也表现出与 1 型糖尿病的相关性^[39],而 HLA B*40:02、C*08:03 在日本人群暴发性 1 型糖尿病中频率较高^[40]。在接受 ICI 治疗的患者中,部分患者可检测到上述高风险 HLA 表型,这提示该类患者在接受 ICI 治疗时罹患糖尿病的风险可能增高,进行 HLA 基因检测或有助于早期识别高风险患者,以便对可能出现的不良反应及时进行干预。

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)现行有关糖尿病分型的观点,由免疫检查点抑制剂导致的糖尿病应归于特殊类型糖尿病;药物引起的糖尿病亚型。但是从机制上来说,尽管具体细节尚未阐明,但 T 淋巴细胞活性增强导致胰岛 β 细胞破坏应是该类患者罹患糖尿病的主要机制,从而造成胰岛素绝对缺乏,这与 1 型糖尿病的发病机制基本一致,并且更接近暴发性 1 型糖尿病。因此,大多数文献目前将该类糖尿病作为 1 型糖尿病对待。另外,自身免疫性脂肪萎缩后出现的糖尿病则是由 ICI 引起的较为罕见的不良反应^[36,41],2 例均由纳武利尤单抗引起,患者出现皮下组织脂肪萎缩、明显高血糖、高甘油三酯血症和非酒精性肝硬化等严重代谢紊乱的表现,尽管引起糖尿病的具体机制尚不清楚,但倾向于认为是异位储存的脂肪引起严重的胰岛素抵抗

所致。ICI 治疗也可引起多内分泌腺自身免疫综合征^[42-43],1 例表现为 1 型糖尿病、Addison 病和垂体炎,另 1 例表现为 1 型糖尿病、肾上腺皮质功能减退和甲状腺功能减退。尽管 ICI 诱导的糖尿病与暴发性 1 型糖尿病有相似之处,如 DKA 发生率高、C-肽水平较低或监测不到、HbA1c 升高不明显,但两者之间仍存在差别。胰岛相关自身抗体通常在暴发性 1 型糖尿病患者中均为阴性^[44],但在 ICI 引发的糖尿病中阳性率则相对较高。此外,在暴发性 1 型糖尿病中,可有 98% 的患者出现胰酶(脂肪酶、淀粉酶或弹力蛋白酶)升高^[44],但 de Filette JMK 等^[45]的 1 篇系统综述报道仅有 52% 的患者出现脂肪酶升高(其他胰酶并未报道)。

综上所述,ICI 诱导的糖尿病起病急,进展迅速,胰岛 β 细胞功能接近衰竭,发生 DKA 的风险较高,因此建议对患者进行有关糖尿病及 DKA 临床表现的健康宣教。美国临床肿瘤协会指南推荐对接受 ICI 治疗的患者定期进行血糖监测,包括基线血糖及每次治疗前的血糖情况^[46]。法国内分泌协会指南推荐 HbA1c 应在病理性高血糖的情况存在时进行检测,对于糖尿病自身抗体,应先进行 GADA 的检测,如果 GADA 呈阴性,则行 IA2 和 ZnT8 抗体的检测^[47]。

5 治疗与预后

由于这类特殊类型糖尿病以 β 细胞破坏为特征,因此当前对于该类患者的治疗常常按照 1 型糖尿病的原则处理。目前文献中有 30 例以单纯高血糖起病,其中 25 例用胰岛素治疗(18 例使用胰岛素强化治疗),血糖控制疗效尚属满意。文献中以 DKA 起病的患者(43 例含治疗方案),则均以静脉胰岛素输注起始治疗,其中 27 例在酮体消失后切换为胰岛素强化治疗,多数患者血糖控制尚可,然而也有患者出现反复 DKA 发作^[29,48]。对于该类患者由于血糖难以控制,故使用连续皮下胰岛素注射(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)模式理论上疗效更佳。Li S 等^[49]报道 1 例患者在出现 DKA 后使用 CS II 模式治疗,出院后改为每日多次皮下注射(multiple daily injection, MDI)胰岛素治疗,血糖控制良好。Godwin JL 等^[29]报道 1 例使用 CS II 模式治疗的患者,但在后续随访中因患者认为胰岛素泵难以使用而恢复皮下注射胰岛素治疗。因此,长期胰岛素治疗对于 ICI 诱发的糖尿病是一种行之有效的方案;当患者出现 DKA 时,按通常原则进行静脉输注胰岛素及补液治疗也已证明其有效性。日本内分泌协会指南推荐患者在酮症或酮症酸中毒改善后使用胰岛素强化治疗控制血糖水平^[50]。在后续随访中,多数患者均依赖胰岛素治疗,但 Hansen E 等^[51]报道 1 例使用帕博利珠单抗后出现高血糖且 GADA 阳性的糖尿病患者,在发病后停用单抗并开始胰岛素治疗,空腹血糖及每日胰岛素需要量均逐渐下降。54 d 后停用胰岛素,检测空腹血糖轻度升高,在发病 20 d、55 d、81 d 采集的随机血 C 肽均在正常范围内,表明糖尿病

发生后仍有残留的 β 细胞功能。Marchand L 等^[38]也报道 1 例纳武利尤单抗治疗后表现为高血糖的患者在发病 3 个月后停用了胰岛素治疗。在这 2 例报道中患者均以高血糖起病,而最终可停用胰岛素治疗,这是否与胰岛 β 细胞功能保留有关尚待进一步研究。

对于既往有 2 型糖尿病的患者,Alrifai T 等^[35]认为可以用胰岛素加口服降糖药的方案治疗 ICI 相关糖尿病,以解决胰岛素抵抗问题。文献中 1 例既往 2 型糖尿病患者在接受帕博利珠单抗治疗后出现 DKA,在补液及静注胰岛素纠正 DKA 后开始胰岛素强化治疗,15 个月后 HbA1c 仍较高 (8.7%),故加用二甲双胍,1 个月后 HbA1c 降至 7.7%^[35]。钠-葡萄糖共转运体 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) 抑制剂可能会增加 DKA 发生的风险,1 例 2 型糖尿病患者在使用纳武利尤单抗治疗后出现 DKA,而发病 2 d 前加用了恩格列净^[30],推测这可能加速 DKA 的发生, Lee S 等^[30]认为接受 ICI 治疗的 2 型糖尿病患者应避免使用 SGLT-2 抑制剂。针对 ICI 治疗引起自身免疫性脂肪萎缩后的糖尿病,1 例患者使用了胰岛素及二甲双胍治疗,血糖控制尚可, Marchand L 等^[41]认为对于这类患者可以考虑使用胰岛素联合二甲双胍/噻唑烷二酮类治疗。

目前有 4 例尝试使用糖皮质激素逆转 ICI 相关糖尿病的报道^[28,52-54],但均未成功,患者仍依赖胰岛素治疗。这说明糖皮质激素并不能挽救胰岛 β 细胞的功能,故指南不推荐糖皮质激素用于治疗 ICI 引起的糖尿病^[50]。关于是否停用 ICI 治疗,指南推荐当不良反应级别为 1 级 (无症状或症状轻微;空腹血糖值 >8.9 mmol/L;无酮症或 1 型糖尿病的证据) 时可继续使用 ICI 治疗,并密切随访及进行实验室检查评估。若病情进一步加重,则需要停用 ICI 直至血糖控制良好^[46]。目前尚无患者因 ICI 治疗诱发糖尿病死亡的报道。

ICI 治疗所致糖尿病从发病机制考虑,十分接近暴发性 1 型糖尿病;而参考暴发性 1 型糖尿病患者的预后,该类患者未来罹患慢性并发症的概率将相应增高,但因目前该类患者的预期寿命尚未显现。如未来肿瘤患者的寿命大幅延长,则糖尿病慢性并发症的问题将是影响疾病预后的重要因素。因此,需要对患者进行长期随访,监测血糖及 HbA1c 变化,另外,对并发症进行例行检查也将是未来该类患者疾病管理中的重要环节。

综上所述,ICI 治疗所致糖尿病作为一种新近出现的疾病,尽管属于药物引起的特殊类型糖尿病,但发病机制多与暴发性 1 型糖尿病颇为类似。目前的诊治基本参照暴发性 1 型糖尿病进行,糖皮质激素疗效从目前来说并不理想。总之,目前对该病的认识尚浅,有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology[J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1190.

[2] 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.

[3] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195-207.

[4] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.

[5] Tang ST, Tang HQ, Zhang Q, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2012, 508(2): 165-187.

[6] Chen M, Li S. Associations between cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms and diabetes mellitus: a meta-analysis of 76 case-control studies[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR2019 0309.

[7] Nielsen C, Hansen D, Husby S, et al. Association of a putative regulatory polymorphism in the PD-1 gene with susceptibility to type 1 diabetes[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(6): 492-497.

[8] Gu Y, Xiao L, Gu W, et al. Rs2227982 and rs2227981 in PDCD1 gene are functional SNPs associated with T1D risk in East Asian[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(8): 813-819.

[9] Ni R, Ihara K, Miyako K, et al. PD-1 gene haplotype is associated with the development of type 1 diabetes mellitus in Japanese children[J]. *Hum Genet*, 2007, 121(2): 223-232.

[10] Pizarro C, Garcia-Diaz DF, Codner E, et al. PD-L1 gene polymorphisms and low serum level of PD-L1 protein are associated to type 1 diabetes in Chile[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8): 761-766.

[11] Qian C, Guo H, Chen X, et al. Association of PD-1 and PD-L1 genetic polymorphisms with type 1 diabetes susceptibility[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 1614683.

[12] Asad S, Nikamo P, Torn C, et al. No evidence of association of the PDCD1 gene with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(12): 1473-1477.

[13] Fichna M, Zurawek M, Januszkiewicz-Lewandowska D, et al. PTPN22, PDCD1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Polish patients[J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(5): 367-372.

[14] Ansari MJ, Salama AD, 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.

[15] Wang J, Yoshida T, Nakaki F, et al. Establishment of NOD-Pd-CD1^{-/-} mice as an efficient animal model of type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(33): 11823-11828.

[16] Guleria I, Gubbels BM, Dada S, et al. Mechanisms of PDL1-mediated regulation of autoimmune diabetes[J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(1): 16-25.

[17] Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(11): 1185-1192.

[18] 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.
- [19] Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(5):997-1004.
- [20] Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, et al. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma[J]. Melanoma Res, 2017, 27(5):524-525.
- [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, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/0897190019850929.
- [22] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. Diabetes, 2018, 67(8):1471-1480.
- [23] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9):3144-3154.
- [24] Gauci ML, 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Bastin M, Mosbah H, Carlier A, et al. Variability in clinical presentation of diabetes mellitus during anti-PD-1 immunotherapy[J]. Diabetes Metab, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.04.005.
- [28] Lowe JR, Perry DJ, Salama AK, 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.
- [29] 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.
- [30] Lee S, Morgan A, Shah S, et al. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2018, 2018(1):18-21.
- [31] 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.
- [32] Matsumura K, Nagasawa K, Oshima Y, et al. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1*15:02 treated with nivolumab[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(2):438-441.
- [33] Bachmeier CA, Morton A. Checkpoint inhibitors in the emergency department[J]. Emerg Med Australas, 2019, 31(2):288-289.
- [34] Zezza M, Kosinski C, Mekoguem C, et al. Combined immune checkpoint inhibitor therapy with nivolumab and ipilimumab causing acute-onset type 1 diabetes mellitus following a single administration: two case reports[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):144.
- [35] Alrifai T, Ali FS, Saleem S, et al. Immune checkpoint inhibitor induced diabetes mellitus treated with insulin and metformin: evolution of diabetes management in the era of immunotherapy[J]. Case Rep Oncol Med, 2019, 2019:8781347.
- [36] Falcao CK, Cabral MCS, Mota JM, et al. Acquired lipodystrophy associated with nivolumab in a patient with advanced renal cell carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(8):3245-3248.
- [37] Magis Q, Gaudy-Marqueste C, Basire A, et al. Diabetes and blood glucose disorders under anti-PD1[J]. J Immunother, 2018, 41(5):232-240.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, et al. Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset[J]. Diabetologia, 2009, 52(12):2513-2521.
- [41] 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.
- [42] Lanzolla G, Coppelli A, Cosottini M, et al. Immune checkpoint blockade anti-PD-L1 as a trigger for autoimmune polyendocrine syndrome[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(2):496-503.
- [43] Gunjur A, Klein O, Kee D, et al. Anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD1) immunotherapy induced autoimmune polyendocrine syndrome type II (APS-2): a case report and review of the literature[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):241.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17):1714-1768.
- [47] 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):G1-18.
- [48] 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.
- [49] Li S, Zhang Y, Sun Z, et al. Anti-PD-1 pembrolizumab induced autoimmune diabetes in Chinese patient: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(45):e12907.

- [50] 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.
- [51] Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(6): 765–767.
- [52] Smith-Cohn MA, Gill D, Voorhies BN, et al. Case report: pembrolizumab-induced type 1 diabetes in a patient with metastatic cholangiocarcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(10): 797–804.
- [53] Chae YK, Chiec L, Mohindra N, et al. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(1): 25–32.
- [54] 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.
- [55] Hakami OA, Ioana J, Ahmad S, et al. A case of pembrolizumab-induced severe DKA and hypothyroidism in a patient with metastatic melanoma[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1530/edm-18-0153.
- [56] Tzoulis P, Corbett RW, Ponnampalam S, et al. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018(1): 18–0111.
- [57] Zaied AA, Akturk HK, Joseph RW, et al. New-onset insulin-dependent diabetes due to nivolumab[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 17–174.
- [58] 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: 17–146.
- [59] Changizzadeh PN, Mukkamalla SKR, Armenio VA. Combined checkpoint inhibitor therapy causing diabetic ketoacidosis in metastatic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 97.
- [60] Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report[J]. 2015, 64(6): 765–767.
- [61] Araujo 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, et al. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(1): e111–e114.
- [66] 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.
- [67] Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): e55–e57.
- [68] 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.
- [69] Sothornvit J, Phunmanee A, Pongchaiyakul C. Atezolizumab-induced autoimmune diabetes in a patient with metastatic lung cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 352.
- [70] Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus accompanied by positive conversion of anti-insulin antibody after the administration of anti-CTLA-4 antibody following the discontinuation of anti-PD-1 antibody[J]. *Intern Med*, 2018, 57(14): 2029–2034.
- [71] 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.
- [72] Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 190–209.
- [73] Yilmaz M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(1): 236–239.
- [74] Maamari J, Yeung SJ, Chaftari PS. Diabetic ketoacidosis induced by a single dose of pembrolizumab[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(2): 376.e1–2.
- [75] Marchand L, Paulus V, Fabien N, et al. Nivolumab-induced acute diabetes mellitus and hypophysitis in a patient with advanced pulmonary pleomorphic carcinoma with a prolonged tumor response[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): e182–e184.
- [76] Akturk HK, Alkanani A, Zhao Z, et al. PD-1 inhibitor immune-related adverse events in patients with preexisting endocrine autoimmunity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3589–3592.
- [77] 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.
- [78] Mengibar JL, Capel I, Bonfill T, et al. Simultaneous onset of type 1 diabetes mellitus and silent thyroiditis under durvalumab treatment[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1530/edm-19-0045.
- [79] 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.
- [80] Tohi Y, Fujimoto K, Suzuki R, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus induced by pembrolizumab in a patient with urothelial carcinoma: a case report[J]. *Urol Case Rep*, 2019, 24: 100849.

- [81] Edahiro R, Ishijima M, Kurebe H, et al. Continued administration of pembrolizumab for adenocarcinoma of the lung after the onset of fulminant type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse effect; a case report[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(5): 1276–1279.
- [82] Skorpén PK, Margull J. Diabetic ketoacidosis following immunotherapy for lung cancer[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0597.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] Omodaka T, Kuniwa Y, Sato Y, et al. Type 1 diabetes in a melanoma patient treated with ipilimumab after nivolumab[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(10): e289–e290.
- [86] 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.
- [87] Sum M, Garcia FV. Immunotherapy-induced autoimmune diabetes and concomitant hypophysitis[J]. *Pituitary*, 2018, 21(5): 556–557.
- [88] Capitaio R, Bello C, Fonseca R, et al. New onset diabetes after nivolumab treatment[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017220999.
- [89] 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.
- [90] Mizab MC, Sanchez PM, Santos RMD, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with pembrolizumab[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(5): 272–273.
- [91] Way J, Drakaki A, Drexler A, et al. Anti-PD-L1 therapy and the onset of diabetes mellitus with positive pancreatic autoantibodies[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2017220415.
- [92] Leonardi GC, Oxnard GR, Haas A, et al. Diabetic ketoacidosis as an immune-related adverse event from pembrolizumab in non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother*, 2017, 40(6): 249–251.
- [93] Hickmott L, De La Pena H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-induced autoimmune diabetes; a case report and review of the literature[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(2): 235–241.
- [94] Telo GH, Carvalhal GF, Cauduro CGS, 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.
- [95] 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.
- [96] Thoreau B, Gouaillier-Vulcaín F, Machet L, et al. Acute lower limb ischaemia and diabetes in a patient treated with anti-pd1 monoclonal antibody for metastatic melanoma[J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(3): 408–409.
- [97] Humayun MA, Poole R. A case of multiple immune toxicities from Ipilimumab and pembrolizumab treatment[J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15(2): 303–306.
- [98] Ohara N, Kobayashi M, Ikeda Y, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitor therapy in an insulinoma-associated antigen-2 autoantibody-positive patient with advanced gastric cancer[J]. *Intern Med*, 2020, 59(4): 551–556.
- [99] Patel S, Chin V, Greenfield JR. Durvalumab-induced diabetic ketoacidosis followed by hypothyroidism[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1530/edm-19-0098.
- [100] 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.
- [101] Patti R, Malhotra S, Sinha A, et al. Atezolizumab-induced new onset diabetes mellitus with ketoacidosis[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(5): e565–e568.
- [102] Atkins PW, Thompson DM. Combination avelumab and utomilumab immunotherapy can induce diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(6): 514–515.
- [103] 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.
- [104] Hong AR, Yoon JH, Kim HK, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diabetic Ketoacidosis; A Report of Four Cases and Literature Review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 14.
- [105] Abdullah HMA, Elnair R, Khan UI, et al. Rapid onset type-1 diabetes and diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab immunotherapy; a review of existing literature[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(8): e229568.
- [106] Boyle V, Cundy T, Cutfield R. Rapid onset type 1 diabetes associated with the programmed cell death-1 inhibitor pembrolizumab[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(7): 930–931.
- [107] Shibayama Y, Kameda H, Ota S, et al. Case of fulminant type 1 diabetes induced by the anti-programmed death-ligand 1 antibody, avelumab[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1385–1387.
- [108] Chia S, Bedard PL, Hilton J, et al. A phase Ib trial of durvalumab in combination with trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (CCTG IND.229)[J]. *Oncologist*, 2019, 24(11): 1439–1445.
- [109] Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab; results of a large multicentre study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(3): 337–345.
- [110] Larkins E, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2017, 22(7): 873–878.
- [111] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer; interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 250–258.

(责任编辑:唐秋姗)