

纳武利尤单抗致暴发性 1 型糖尿病

王蘇弘 程妍 杨茂光 何扬芳 沈鸿 蔡寒青

吉林大学第二医院内分泌科, 长春 130041

通信作者: 蔡寒青, Email: caihanqing16@163.com

【摘要】 1 例 82 岁女性患者因右肺上叶中心性腺癌多发转移接受纳武利尤单抗单药治疗 (240 mg 静脉滴注, 第 1 天, 14 d 为 1 个周期)。免疫治疗 8 个周期 (约 4 个月) 后, 患者出现严重恶心、呕吐。实验室检查: 随机血糖 43.2 mmol/L, β -羟丁酸 5.3 mmol/L; 血气分析结果示 pH 7.01, 碳酸氢根 4.0 mmol/L, 碱剩余 -22.4 mmol/L, 血钾 6.1 mmol/L, 乳酸 2.9 mmol/L。患者既往无糖尿病病史, 考虑为纳武利尤单抗所致暴发性 1 型糖尿病。停用纳武利尤单抗, 给予补液、降糖、纠正酸中毒及对症治疗。2 d 后患者症状明显改善, 实验室检查: 空腹血糖 15.8 mmol/L, β -羟丁酸 0.2 mmol/L; 血气分析结果示 pH 7.39, 碳酸氢根 21.2 mmol/L, 碱剩余 -3.8 mmol/L, 血钾 4.3 mmol/L, 乳酸 1.0 mmol/L。

【关键词】 纳武利尤单抗; 抗肿瘤药, 免疫性; 糖尿病, 1 型

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201202-01203

Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab

Wang Suhong, Cheng Yan, Yang Maoguang, He Yangfang, Shen Hong, Cai Hanqing

Department of Endocrinology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Cai Hanqing, Email: caihanqing16@163.com

【Abstract】 An 82-year-old female patient received monotherapy with nivolumab (240 mg by an IV infusion on the first day, 14 days as a cycle) because of multiple metastases of central adenocarcinoma in the right upper lobe of the lung. After 8 cycles of immunotherapy (about 4 months), the patient developed severe nausea and vomiting. Laboratory tests showed random blood glucose 43.2 mmol/L and β -hydroxybutyric acid 5.3 mmol/L. Blood gas analysis showed pH 7.01, bicarbonate root 4.0 mmol/L, alkali residual -22.4 mmol/L, serum potassium 6.1 mmol/L, and lactic acid 2.9 mmol/L. The patient had no previous history of diabetes mellitus. Fulminant type 1 diabetes mellitus due to nivolumab was considered. Nivolumab was stopped and rehydration, hypoglycemia, acidosis correction, and other symptomatic treatments were given. Two days later, her symptoms were improved obviously. Laboratory tests showed fasting plasma glucose 15.8 mmol/L and β -hydroxybutyric acid 0.2 mmol/L. Blood gas analysis showed pH 7.39, bicarbonate root 21.2 mmol/L, alkali residual -3.8 mmol/L, serum potassium 4.3 mmol/L, and lactic acid 1.0 mmol/L.

【Key words】 Nivolumab; Antineoplastic agents, immunological; Diabetes mellitus, type 1

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201202-01203

患者女, 82 岁, 因严重恶心、呕吐 2 d, 于 2019 年 5 月 21 日收入我院内分泌科。患者 2 d 前无明显诱因出现恶心、呕吐, 伴口渴、纳差, 呕吐物为胃内容物, 无发热、头晕、头痛, 无腹痛、腹泻。1 d 前来我院急诊内科就诊, 实验室检查: 随机血糖 43.2 mmol/L (参考值: 3.9~11.1 mmol/L), β -羟丁酸 5.3 mmol/L (参考值: <0.7 mmol/L); 血气分析结果示 pH 7.01, 碳酸氢根 4.0 mmol/L, 碱剩余 -22.4 mmol/L, 血钾 6.1 mmol/L, 血钠 137.5 mmol/L, 血氯 110.0 mmol/L, 乳酸 2.9 mmol/L, 二氧化碳结合力 16.2 mmol/L。初步诊断: 糖尿病酮症酸中毒, 代谢性酸中毒, 高乳酸血症, 高钾血症。急诊予补液、胰岛素降糖、纠正酸中毒及对症治疗 1 d, 症状有所缓解, 为进一步诊治收住我院内分泌科。患者既往无糖

尿病史和糖尿病家族史, 11 个月前在我院呼吸科诊断为右肺上叶中心性腺癌, 双肺、胸膜及升结肠转移。曾行 3 个周期化疗, 2019 年 1 月 27 日始接受免疫治疗, 予纳武利尤单抗 240 mg 静脉滴注, 第 1 天, 14 d 为 1 个周期。截至此次入院已行 8 个周期纳武利尤单抗免疫治疗。近 1 周饮食及睡眠差。患者有慢性咽炎史 10 年, 骨关节炎史 1 年, 否认高血压病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、结核等病史, 无手术及外伤史, 无药物、食物过敏史。

入院体检: 体温 36.1 $^{\circ}\text{C}$, 心率 102 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 90/58 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清, 一般状态欠佳, 平车推入病房, 面容无异常, 表情淡漠, 查体合作。皮肤黏膜干燥, 甲状腺无肿大。双肺呼吸音略粗, 可闻散在干

湿性啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。全腹软,无压痛,未触及包块。其余未见明显异常。实验室检查:白细胞计数 $9.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.72,血红蛋白114 g/L,血小板计数 $202 \times 10^9/L$;空腹血糖15.3 mmol/L,糖化血红蛋白8.1%;肌酐 $106 \mu\text{mol/L}$,蛋白总量66.2 g/L,白蛋白31.5 g/L;肌红蛋白 $102.6 \mu\text{g/L}$ (参考值:14.3~65.8 $\mu\text{g/L}$),B型脑钠肽116 ng/L(参考值: $<100 \text{ ng/L}$);淀粉酶181 U/L(参考值:35~135 U/L),脂肪酶199 U/L(参考值:13~60 U/L);胰岛素自身抗体均为阴性;血清C肽释放试验示空腹0.12 nmol/L(参考值:0.5~3.8 nmol/L)、餐后1 h 0.12 nmol/L(参考值:5.38~6.67 nmol/L)、餐后2 h 0.09 nmol/L(参考值:4.10~5.56 nmol/L);尿酮体(++),尿蛋白(\pm),尿糖(+++);肝功能、心肌酶、血脂等无明显异常。胸部X线检查示双肺纹理增强,右肺上野内带高密度影,边缘模糊。全腹CT平扫示肝囊肿,左侧肾上腺改变。入院诊断:(1)暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM);(2)代谢性酸中毒(酮症酸中毒及乳酸性酸中毒);(3)双肺恶性肿瘤;(4)肺内感染;(5)高钾血症;(6)肝囊肿。考虑FT1DM与纳武利尤单抗有关,停用该药。入院当日间隔2 h予氯化钾注射液1 g+胰岛素注射液8 U入5%葡萄糖注射液500 ml临时静脉滴注2次;采用胰岛素泵持续皮下输注门冬胰岛素注射液,胰岛素总量为15 U/d,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠2.5 g静脉滴注,2次/d抗感染及补液治疗。次日,患者恶心、呕吐等症状缓解,酮症酸中毒及乳酸酸中毒纠正,血钾恢复正常。血气分析示pH 7.39,碳酸氢根21.2 mmol/L,碱剩余-3.8 mmol/L,血钾4.3 mmol/L,乳酸1.0 mmol/L、 β -羟丁酸0.2 mmol/L。患者空腹血糖15.8 mmol/L,早、中、晚餐后2 h血糖16.8~19.9 mmol/L,将胰岛素总量调整为25.5 U/d。同时予丹参川芎嗪注射液10 ml静脉滴注、1次/d改善循环功能。入院第3天,停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,根据血糖水平将胰岛素总量调整为31 U/d。入院第4天,患者血糖逐渐平稳(空腹血糖3.9~4.9 mmol/L,餐后2 h血糖8.0~14.0 mmol/L),血气分析示pH 7.39,碳酸氢根24.2 mmol/L,碱剩余-0.8 mmol/L,血钾3.4 mmol/L,乳酸0.7 mmol/L。停用胰岛素泵,改为皮下注射门冬胰岛素注射液,3次/d,甘精胰岛素注射液,1次/d,胰岛素总量为31 U/d。入院第6天,根据患者血糖水平将胰岛素总量调整至21 U/d。入院第7天(5月27日),停用丹参川芎嗪注射液,将胰岛素总量减量至19 U/d,同日患者出院。出院后继续上述降糖方案。

讨论 本例患者使用纳武利尤单抗8个周期(约4个月)后出现严重恶心、呕吐症状,随机血糖43.2 mmol/L, β -羟丁酸5.3 mmol/L,血气分析提示严重代谢性酸中毒和高乳酸血症,临床诊断为FT1DM。患者同期未服用其他可能导致血糖骤升、胰岛细胞功能急剧下降的药物,既往无糖尿病病史,无糖尿病家族史,可除外其他可能导致FT1DM的因素,考虑患者FT1DM与纳武利尤单抗有关。

纳武利尤单抗属于程序性细胞死亡1受体(programmed cell death 1 receptor, PD-1)抑制剂,已有PD-1抑制剂诱

发FT1DM的报道^[1-7]。有研究显示,帕博利珠单抗、纳武利尤单抗所致1型糖尿病的发生率分别约为0.2%和0.9%^[8],其中41.7%可诊断为FT1DM^[8]。Tsang等^[9]统计了澳大利亚黑色素瘤研究所2015年3月至2018年3月接受PD-1抑制剂治疗的538例转移性黑色素瘤患者的病历资料,有10例(1.9%)发生了FT1DM,发病患者的平均年龄为62岁,平均用药时间为27周。PD-1主要在激活的T/B细胞中表达,PD-1抑制剂可致外周血CD4⁺T细胞PD-1表达下降,过度激活T/B细胞会引起自身免疫性疾病,PD-1及其配体的表达异常可能会导致某些自身免疫性疾病的发生^[9]。

FT1DM与2型糖尿病存在明显差异,2型糖尿病患者多有家族史,起病隐匿,疾病发展缓慢,症状相对较轻,患者多体型肥胖且合并代谢综合征,血清C肽可表现为正常,升高或者相对不足等。Imagawa等^[10]认为,FT1DM是1型糖尿病的新亚型(1B型糖尿病),为一种特发性1型糖尿病,其胰岛 β 细胞病理生理改变的特征为超急性、完全不可逆的破坏,是内分泌疾病中罕见的急危重症之一。FT1DM临床特征包括:(1)胰岛自身抗体阴性;(2)病情进展迅速,出现高血糖症状后平均约4 d便可进展为糖尿病酮症酸中毒;(3)胰酶水平显著升高,却无典型急性胰腺炎改变(如胰腺水肿、出血、坏死、化脓、囊肿和纤维化等);(4)糖化血红蛋白接近正常(提示血糖升高的时间短);(5)血清胰岛素C肽分泌曲线低平;(6)出现代谢紊乱、酸碱严重失衡等。2012年,日本糖尿病协会提出的FT1DM诊断标准^[11]包括:(1)出现高血糖症状1周内出现酮症酸中毒;(2)第1次就诊血糖水平 $\geq 16.0 \text{ mmol/L}$,糖化血红蛋白 $< 8.5\%$;(3)24 h尿C肽排泄 $< 10 \mu\text{g}$,空腹血清C肽 $< 0.1 \text{ nmol/L}$ 或血清C肽 $< 0.17 \text{ nmol/L}$ 。本例患者既往无糖尿病史和糖尿病家族史,突发血糖升高、胰岛自身抗体阴性、血清胰岛素C肽分泌曲线低平、糖化血红蛋白8.1%、血清 β -羟丁酸升高、尿酮体(++),pH降低、乳酸水平升高等症状,符合FT1DM合并酮症酸中毒的诊断。

本例提示,应注意监测使用纳武利尤单抗治疗患者的血糖水平和临床表现,警惕该类药物导致的1型糖尿病或FT1DM。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1111/jdi.12531.
- [2] Kusuki K, Suzuki S, Mizuno Y. Pembrolizumab-induced fulminant type 1 diabetes with C-peptide persistence at first referral [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020: 19-0152. DOI: 10.1530/EDM-19-0152.
- [3] 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. DOI: 10.2169/internalmedicine.2780-19.
- [4] 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.

- DOI: 10.2217/imt-2017-0020.
- [5] 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. DOI: 10.1620/tjem.239.155.
- [6] Tang Y, Zhao Z, Wang X, et al. A case of pembrolizumab-induced fulminant type 1 diabetes mellitus in breast cancer[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(6): 483-489. DOI: 10.2217/imt-2020-0222.
- [7] 谷志远, 李薇, 杨涛, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体治疗后暴发性 1 型糖尿病一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(5): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191022-00382.
- Gu ZY, Li W, Yang T, et al. A case report of fulminant type 1 diabetes after treatment with programmed cell death protein-1 antibody[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2020, 12(5): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191022-00382.
- [8] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T331-T347. DOI: 10.1530/ERC-17-0358.
- [9] Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, et al. PD-1/PD-L and autoimmunity: a growing relationship[J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 27-41. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.09.009.
- [10] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 301-307. DOI: 10.1056/NEJM200002033420501.
- [11] 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. DOI: 10.1111/jdi.12024.
- (收稿日期: 2020-12-02)
(本文编辑: 李菁锦)

小金胶囊致重度肝损伤

邓晓琴 陈琼 沈东芳 胡银 谭何浪

重庆市忠县人民医院药剂科, 重庆 404399

通信作者: 谭何浪, Email: 1042269998@qq.com

【摘要】 1例32岁男性乳腺增生患者自行口服乳癖舒片(5片, 3次/d)约2年, 因治疗效果不佳, 医嘱加用小金胶囊7粒口服, 2次/d。单用乳癖舒片期间患者肝功能正常。2药并用50d后, 患者出现尿黄、皮肤黄染伴瘙痒。12d后实验室检查示丙氨酸转氨酶(ALT)1 068 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST)562 U/L, 总胆红素(TBil)106.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBil)84.6 $\mu\text{mol/L}$ 及碱性磷酸酶(ALP)175 U/L。诊断为药物性肝损伤(重度), 考虑与小金胶囊有关。停用上述两种药物, 给予异甘草酸镁注射液和注射用腺苷蛋氨酸保肝治疗。12d后实验室检查示ALT 163 U/L, AST 52 U/L, ALP 142 U/L, TBil 36.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 21.7 $\mu\text{mol/L}$ 。此后患者再次自行服用上述药物, 20d后上述症状与肝功能异常复现。停用小金胶囊, 予抗炎保肝治疗, 23d后, 肝功能检测结果示ALT 25 U/L, AST 19 U/L, ALP 76 U/L, TBil 14.3 $\mu\text{mol/L}$, DBil 3.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

【关键词】 化学和药物性肝损伤; 小金胶囊

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201222-01268

Severe hepatic injury due to *Xiaojin* capsules (小金胶囊)

Deng Xiaojin, Chen Qiong, Shen Dongfang, Hu Yin, Tan Helang

Department of Pharmacy, Zhongxian People's Hospital, Chongqing 404399, China

Corresponding author: Tan Helang, Email: 1042269998@qq.com

【Abstract】 A 32-year-old male patient with hyperplasia of mammary glands took 5 *Rupishu* tablets (乳癖舒片) orally thrice daily by himself for about 2 years. Due to the poor treatment effect, he received additional 7 *Xiaojin* capsules orally twice daily according to the doctor's advice. The patient's liver function was normal during the monotherapy with *Rupishu* tablets. After 50 days of medication with the 2 drugs, the patient developed dark urine and yellowish skin and pruritus. Twelve days later, laboratory tests showed alanine aminotransferase (ALT) 1 068 U/L, aspartate aminotransferase (AST) 562 U/L, total bilirubin (TBil) 106.9 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin (DBil) 84 $\mu\text{mol/L}$, and alkaline phosphatase (ALP) 175 U/L. He was diagnosed as having severe drug-induced liver injury, which was considered to be associated with *Xiaojin* capsules. Then both drugs were discontinued. Magnesium isoglycyrrhizinate injection and adenosylmethionine for injection were given for liver protection. Twelve days later, laboratory tests showed ALT 163 U/L, AST 52 U/L, TBil 36.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 21.7 $\mu\text{mol/L}$, and ALP 142 U/L. After that, the patient took the above