

个 案

程序性死亡受体 1 抑制剂导致多腺体功能异常病例报道及文献复习

董坤 周新荣

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 湖北省内分泌与代谢病临床医学研究中心
国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北分中心, 湖北武汉 430030

关键词 免疫检查点抑制剂; 程序性细胞死亡蛋白 1; 甲状腺炎; 糖尿病; 自身免疫性胰腺炎

中图分类号 R979.1 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250117

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)近年来广泛地应用于多种恶性肿瘤的治疗,包括转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤等,可显著改善患者的预后。这类药物通过阻断程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)信号通路激活 T 淋巴细胞,对肿瘤细胞产生免疫攻击,最终起到杀灭肿瘤细胞的效应^[1]。然而该类药物在发挥抗肿瘤效果的同时,激活的 T 淋巴细胞亦可能杀伤正常的组织器官,产生免疫相关不良事件^[2]。常见的免疫相关不良事件常分布于皮肤、胃肠道、肺、内分泌腺体等组织^[3]。主要的内分泌腺体功能障碍包括甲状腺功能紊乱、垂体炎、胰腺损伤导致糖尿病、肾上腺皮质功能不全等^[4]。较轻者被肿瘤相关症状掩盖而难以察觉,较重者发生如糖尿病酮症酸中毒、甲亢危象、肾上腺危象等,可危及生命。此外,免疫检查点抑制剂还可引起腺体的外分泌功能损伤,例如诱发胰腺炎等^[5]。PD-1 抑制剂引起甲状腺功能亢进症(简称甲亢)。甲亢发病率约 3.2%,糖尿病的发病率约 0.9%,胰腺炎的发病率约 0.3%,在治疗过程中同时并发上述 3 种不良反应,且同时包括内分泌腺体损伤和腺体外分泌损伤的可能性很小。本文报道 1 例老年浸润性肺腺癌患者在接受 PD-1 抑制剂治疗后相继出现甲状腺毒症、糖尿病、自身免疫性胰腺炎,在对症处理并发症且 PD-1 抑制剂减量维持治疗后取得良好的预后。

病例资料 患者男性,64 岁。2019 年 11 月诊断为肺恶性肿瘤,随即行手术切除肿瘤病灶,术后病检示浸润性肺腺癌伴淋巴结转移。后规律行培美曲塞+顺铂的方案化疗 7 个周期。2020 年 5 月复诊发现肝胃间隙淋巴结转移肿瘤复发,予以白蛋白结合型紫杉醇+帕博利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次,治疗 6 周期,后单独予以帕博利珠单抗治疗 4 周期,疗效评估为部分缓解。2021 年 2 月患者出现口干、多尿等症状,查手指血糖高于检测上限,考虑糖尿病。患者既往 8 年前因冠心病行支架置入,现长期服用阿司匹林(100 mg, 1 次/d)和阿托伐他汀钙片(20 mg, 1 次/d);有高血压病史 5 年余,收缩压最高 150 mmHg,未规律治疗。体格检查:

T 36.5℃,P 120 次/min,R 19 次/min, BP 168/96 mmHg。体重 68 kg,身高 173 cm,体质指数 22.72 kg/m²,神清,颜面部及眼睑无浮肿,心律齐,未闻及明显病理杂音,腹软,无腹痛,无压痛及反跳痛。

患者入院后查血常规示白细胞总数未见异常,中性粒细胞百分比为 80.2%,绝对值为 $7.29 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比为 11.1%,绝对值为 $1.01 \times 10^9/L$;尿常规示尿葡萄糖++,比重 > 1.030,尿酮体-;血生化示肝、肾功能未见异常,高密度脂蛋白 0.90 mmol/L、血钠 132.8 mmol/L、氯 98.6 mmol/L;凝血 4 项示 D-D 二聚体定量 19.26 μg/mL FEU。血沉 25 mm/h。免疫球蛋白 IgG4 为 0.642 g/L,位于正常范围。随机静脉葡萄糖 35 mmol/L、糖化血红蛋白 9.10%、随机 C 肽 0.49 mmol/L、随机胰岛素 1.26 mU/L;血气分析未见异常,胰岛素相关抗体检测示抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛素自身抗体、抗胰岛素细胞抗体均阴性。垂体分泌激素示促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇节律正常,性激素全套未见异常。甲状腺功能正常,但查阅既往住院资料发现患者接受帕博利珠单抗治疗 40 余天后,于 2020 年 7 月出现甲亢,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)为 0.02 μIU/mL、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)分别为 24.3 pmol/L 和 7.7 pmol/L,甲状腺免疫功能未见异常,期间未予以治疗,定期观察。患者 2020 年 8 月复查甲状腺功能仍示甲亢,且 FT4 较之前升高,仍予以密切观察。患者 2020 年 11 月复查甲状腺功能恢复正常。患者腹部增强 CT(图 1B)相比于帕博利珠单抗治疗前(图 1A),胰腺稍饱满,周围少许渗出,失去正常胰腺的“羽毛状”形态,呈等或稍低密度,呈现典型的“胶囊征”,考虑为胰腺炎所致(IgG4 相关性胰腺炎待排)。

患者为老年男性、体质指数正常,多饮、多尿等高血糖症状较重,随机静脉葡萄糖 35 mmol/L、糖化血红蛋白 9.1%,胰岛素自身抗体阴性,随机 C 肽 0.49 mmol/L 示胰腺功能差,且患者为规律住院诊疗的肿瘤患者,在使用帕博利珠单抗治疗前血糖均未见异常。在帕博利珠单抗治疗约 16 周后出现

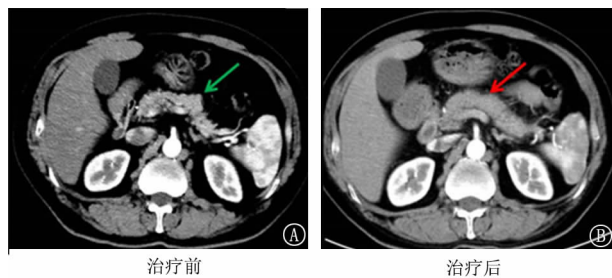


图1 PD-1 抑制剂治疗前、后腹部增强 CT

血糖急剧升高,考虑 PD-1 抑制剂相关的糖尿病,虽然患者胰腺功能差,上述临床特征偏向 1 型糖尿病,但患者尿酮体阴性且血气分析未见异常,因此未予以分型。入院后予以胰岛素皮下泵行降糖治疗,出院方案为:地特胰岛素 14U 睡前,赖脯胰岛素 7U-5U-5U。患者既往为一过性甲状腺毒症,予以密切随访,警惕患者出现甲状腺功能减退。患者本次入院仍考虑自身免疫性胰腺炎,但胰腺损伤标记物未见异常。患者上次住院于肿瘤科治疗期间,查脂肪酶 230 IU/L 升高,但无腹痛等表现,予以生长抑素、抑酸等治疗,本次仍予以生长抑素和抑酸等治疗,出院后予以清淡饮食和补充消化酶等治疗。除上述对症治疗外,继续帕博利珠单抗减量治疗(100 mg,每 3 周 1 次),随访中患者血糖控制尚好,自身免疫性胰腺炎病情稳定,未再次发生甲状腺功能异常。

讨论 免疫检查点抑制剂主要分为两类,一类是激活剂,以 CD28 为作用靶点,目前还处于临床研究阶段;另一类则是抑制剂,主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 抑制剂和 PD-1 抑制剂^[6,7],本例患者所使用的帕博利珠单抗为 PD-1 抑制剂的一种。免疫抑制剂导致免疫不良事件的机制尚不明确,可能与活化的 T 细胞攻击正常组织、自身抗体增加、炎症细胞因子增加、抗体依赖性细胞介导细胞毒作用等相关^[8]。

免疫抑制剂导致的内分泌腺体功能紊乱的发病率在所有免疫不良事件中大致位于第五位,总体发病率约为 6% 左右^[6]。具备如下特点:①不同类型的免疫抑制剂诱发内分泌腺功能障碍的患病率不一致,PD-1 抑制剂导致轻度的内分泌免疫不良事件的发生率高于 PD-L1 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4,CTLA-4)抑制剂,而 CTLA-4 抑制剂则更容易诱发重度的内分泌免疫不良事件^[6];②不同类型的免疫抑制剂对内分泌腺体的损伤具有一定的倾向性,CTLA-4 抑制剂较容易导致垂体炎和甲状腺功能紊乱,且基本不诱发糖尿病;PD-1/PD-L1 抑制剂则易诱发甲状腺功能紊乱,尤其是甲状腺功能减退(简称甲减),同时可导致甲亢、糖尿病,但较少诱发垂体炎等;③免疫抑制剂联合使用会显著增加各类内分泌腺体免疫不良事件的发生率;④同一类型不同种类的免疫检查点抑制剂所导致内分泌腺体免疫不良事件的发生率亦有区别,例如 PD-1 抑制剂引起的甲状腺毒症发病率的约 3.2%,而帕博利珠单抗则高达 12%;⑤免疫检查点抑制剂诱发内分泌腺体不良事件的出现时间在不同研究中差异较大,例如甲状腺

功能障碍出现时间从起始治疗后 2 周~400 周,但总体而言甲状腺功能障碍出现较早,中位数约 4~7 周,其次是糖尿病、垂体炎以及肾上腺皮质功能不全等^[6,9]。

本病例首先出现的内分泌不良事件为甲状腺毒症,患者在使用帕博利珠单抗 6 周后出现。患者无明显甲状腺毒症的症状,实验检查示 TSH 降低、FT4 和 FT3 升高,但甲状腺自身抗体为阴性,考虑甲状腺炎可能性较大,未予以治疗,动态观察 5 周后甲状腺功能恢复正常。PD-1 引起甲亢的发病率约 3.2%,女性可能多发,仅 16% 的患者存在自身抗体,体液免疫可能发挥作用。存在甲状腺毒症向甲减转换的倾向。常为破坏性甲状腺炎,50% 的患者需要终身治疗^[10]。发病机制尚不明确,可能的机制包括正常甲状腺中存在 PD-L1 和 PD-L2,阻断 PD-1 信号通路可以增加局部免疫活性,诱导甲状腺自身免疫损害;甲亢患者活检示组织中可见大量坏死细胞、淋巴细胞和 CD163 阳性组织细胞,上述细胞可能在甲状腺炎中发挥作用;可能由 T 淋巴细胞介导,以 CD8+ 和 CD4+CD8+ T 淋巴细胞为主。

自身免疫性胰腺炎是该病例在随诊中意外发现的第二个不良事件,患者无典型胰腺炎的腹痛、恶心等症状,予以生长抑素、抑酸等治疗后影像学 and 生化指标均好转。在予以 PD-1 治疗的患者中 2.3% 的患者胰酶升高,但仅有 0.3% 的患者有影像学的诊断依据或腹痛等临床表现,因此常规的胰酶检测并非有效的手段^[11]。存在部分患者胰酶正常,而偶然发现胰腺炎。在一项荟萃分析中,免疫抑制点治疗所导致的胰腺炎发生率约为 1%,且容易复发^[2]。淀粉酶以及脂肪酶升高意义不明。由于病例较少,PD-1 抑制剂导致的胰腺炎的分型尚不明确^[5,11],有研究认为此类胰腺炎可能属于 II 型免疫相关胰腺炎^[12],具备胰腺炎影像学特征、血清 IgG4 阴性、胰外器官受累、胰腺组织病理学、对激素治疗反应良好。该病例 CT 平扫示胰腺弥漫性肿大,失去正常胰腺的“羽毛状”形态,呈等或稍低密度,呈现典型的“胶囊征”。实验室检查示血清 IgG4 阴性,与既往病例报道一致^[12]。PD-1 抑制剂导致胰腺炎发病机制尚不明确,可能与免疫平衡状态被打破,大量的炎症细胞因子被激活并迁移至胰腺组织有关。本病例胰腺受损并不严重,患者后续发生的糖尿病应该与胰腺炎本身无因果关联。

ICI 治疗导致的糖尿病有如下特点:①确诊时间根据不同文献报道可从 1~52 周,或 2~72 周不等;②黑色素瘤患者使用 PD-1 抑制剂治疗后糖尿病的发病率高于其他肿瘤患者;③两种不同类型免疫检查点抑制剂联合治疗增加糖尿病的发病率^[13]。PD-L1 在血管内皮以及胰岛细胞也有表达,因此当 PD-1 通路被阻断时,T 细胞不仅杀伤肿瘤细胞,而且还杀伤胰岛细胞,从而导致糖尿病。此外,严重的胰岛细胞炎症,干扰素 γ 等细胞因子表达增加、胰岛中 T 细胞的浸润明显增多、激活和静止的 T 细胞不平衡也可能导致糖尿病的发生。大多数的 PD-1 抑制剂治疗导致糖尿病表现为:①起病急,进展迅速;②50% 以上患者可表现为暴发性 1 型糖尿病;③可出现烦渴、多饮水、多尿、体重减轻,严重者出现糖尿病

酮症酸中毒的表现。少部分患者可能仅表现为高血糖,而无显著临床表现。大多数患者 β 细胞功能迅速下降,胰岛素和 C 肽迅速降低至正常 1/3 以下,或低于正常下限,极个别患者由于糖毒性的解除或蜜月期^[10],胰腺功能可得到部分恢复。胰腺 α 细胞功能通常不受影响,胰高血糖素常表达正常。并非所有的患者胰岛素自身抗体阳性,40% 的患者单一抗体阳性,谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADA) 阳性率较其他抗体高,20% 左右的患者存在 2 个或 2 个以上的抗体阳性^[13]。研究表明 GADA 阳性患者初诊糖尿病的时间较 GADA 阴性患者早,胰岛素自身抗体产生的机制尚不明确,可能是由于胰岛的破坏会导致细胞内蛋白质的释放,如谷氨酸脱羧酶 (GAD)。这些细胞内蛋白质的释放可能触发免疫系统的反应,形成抗 GAD 等自身抗体^[13]。国内报道的 3 例糖尿病患者中,仅 1 例胰岛素抗体阳性^[14-16]。本例患者的抗体为阴性,此外,笔者后续还接诊 1 位 PD-1 抑制剂导致糖尿病酮症酸中毒患者,抗体同样为阴性。其诊断标准在我国《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)》指出:使用免疫检查点抑制剂治疗前血糖正常者,治疗后具备以下 3 条之一:①典型糖尿病症状,且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;③糖尿病耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。已确诊为糖尿病的患者在使用免疫检查点抑制剂治疗前应更严密监测血糖,若血糖快速升高或酮症应该考虑免疫抑制治疗导致,并重新评估胰腺功能。其糖尿病分型尚未达到共识,治疗方面以对症降糖、改善酮症酸中毒为主,既往曾有研究使用糖皮质激素或肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂治疗,但效果欠佳,且目前指南并不作为推荐。

近期的研究有认为免疫治疗不良事件的发生可能预示肿瘤患者较好的预后。治疗过程中出现甲状腺炎患者的总生存期显著高于未出现甲状腺炎的恶性肿瘤患者^[17,18];进一步研究发现免疫治疗前 TSH 正常且治疗后 TSH 异常的肿瘤患者总生存期高于治疗前、后 TSH 正常的患者^[19]。此外,在非小细胞肺癌患者中,无论是出现所有的免疫相关不良事件还是内分泌相关的免疫相关不良事件后,患者的总生存期都有所改善^[20]。不良事件的发生与预后改善之间的机制尚不明确,但可能提示较好的预后,因此在临床应用 ICI 中出现不良事件,应及时与肿瘤科医生商讨以决定是否延续或减量免疫抑制治疗方案。

参考文献

- 1 Trinh S, Le A, Gowani S, et al. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a minireview of Current Clinical Guidelines [J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2019, 6(2): 154-160.
- 2 Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic

review of case reports [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0160221.

- 3 张彦景, 宋晓坤. 免疫检查点抑制剂致多系统免疫相关不良事件的诊疗思路 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(23): 2930-2935.
- 4 Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36): 4073-4126.
- 5 Rawson RV, Robbins E, Kapoor R, et al. Recurrent bowel obstruction: unusual presentation of pembrolizumab-induced pancreatitis in annular pancreas [J]. Eur J Cancer, 2017, 82: 167-170.
- 6 Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Endocrinol [J], 2021, 17(7): 389-399.
- 7 关倩婷. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(3): 187-192.
- 8 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.
- 9 Chen C, Wu B, Zhang C, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. Int Immunopharmacol [J], 2021, 95: 107498.
- 10 中华医学会内分泌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.
- 11 Capurso G, Archibugi L, Tessieri L, et al. Focal immune-related pancreatitis occurring after treatment with programmed cell death 1 inhibitors: a distinct form of autoimmune pancreatitis? [J]. Eur J Cancer, 2018, 95: 123-126.
- 12 Xie T, Wang N, Yao G, et al. PD-1/PDL1 blockade exacerbates pancreatic damage and immune response in a mouse model of acute pancreatitis. Inflammation [J], 2021, 44(4): 1441-1451.
- 13 Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1471-1480.
- 14 刘旭阳, 赖晓阳, 邹芳. 程序性死亡受体 1 抑制剂导致暴发性 1 型糖尿病一例及文献复习 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 1001-1003.
- 15 曾海奎, 李晓牧, 高鑫. 曾海奎, 李晓牧, 高鑫. 一例 PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病病例报道及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(7): 559-563.
- 16 王焱, 李宝, 张赛春, 等. 一例程序性死亡受体 1 抑制剂导致多发内分泌腺病病例报道及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(5): 462-466.
- 17 Street S, Chute D, Strohhenn I, et al. The positive effect of immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis on overall survival accounting for immortal time bias: a retrospective cohort study of 6596 patients [J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 1050-1051.
- 18 Cheung YM, Wang W, McGregor B, et al. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(8): 1795-1812.
- 19 Von Itzstein MS, Gonugunta AS, Wang Y, et al. Divergent prognostic effects of pre-existing and treatment-emergent thyroid dysfunction in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(9): 2169-2181.
- 20 Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000779.

(2023-03-10 收稿 2024-11-13 修回)