

- [3] IMPERIALI M, JELMINI P, FERRARO B, et al. Interference in thyroid-stimulating hormone determination[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40: 756-758.
- [4] SEGOBIN K, MAHARAJ S, NELSON G, et al. Rapid onset of B₁₂ deficiency in the setting of worsening multiple myeloma: correlations between B₁₂ deficiency and multiple myeloma[J]. Case Rep Oncol Med, 2017, 2017: 6458676.
- [5] 褚娜利, 张靖宇, 郭丽, 等. 血液不同分离结果的多发性骨髓瘤患者 IL-6、IL-10、TNF- α 、 β_2 -MG 表达水平及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1625-1630.
- [6] 张靖宇, 范洪, 张静, 等. 不同血液分离结果的多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 547-552.
- [7] KING R I, FLORKOWSKI C M. How paraproteins can affect laboratory assays: spurious results and biological effects[J]. Pathology, 2010, 42(5): 397-401.
- [8] CHAKRABORTY S, SEN S, GUPTA D. Spurious hyperphosphatemia in a case of multiple myeloma[J]. Ind J Clin Biochem, 2014, 29(2): 250-252.
- [9] PANT V, TUMBAPO A, YADAV B K. Vitamin B₁₂ immunoassay interference in a patient with multiple myeloma-troubleshooting in a two step reagent kit based on enhanced chemiluminescence testing[J]. EJIFCC, 2018, 29(2): 152-155.

(收稿日期: 2022-10-13 修回日期: 2023-02-16)

• 个案分析 •

PD-1 抑制剂导致免疫性胰腺炎所致暴发性 1 型糖尿病案例报道

崔丽丽^{1,2}, 李贵星^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 贵州中医药大学第二附属医院检验科, 贵州贵阳 550002

关键词: PD-1 抑制剂; 免疫性胰腺炎; 暴发性 1 型糖尿病; 血糖; C 肽

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.027

中图分类号: R576; R587.1

文章编号: 1673-4130(2023)10-1279-02

文献标志码: C

随着免疫检查点抑制剂(ICI)在实体肿瘤治疗中的广泛应用, 相关不良反应也逐渐增多, 但由于其不良反应较为少见, 容易被临床医生忽视。本文报道的 1 例 PD-1 抑制剂导致免疫性胰腺炎所致的暴发性 1 型糖尿病(F-T1DM)案例, 为检验人员于工作中发现检验结果的异常, 经过思考分析, 以及及时与临床医生沟通, 明确了疾病的诊断, 帮助患者及时得到精准的治疗的案例。笔者希望该报道能够加强临床医生对于 ICI 少见不良反应的关注, 从而避免严重并发症的发生。

1 临床资料

患者, 男, 59 岁, 因“口干、乏力 4 个月, 血糖波动大 1 个月”于 2022 年 3 月 30 日收入四川大学华西医院(以下简称本院)内分泌科。患者 2016 年曾诊断为腹膜上皮样间皮瘤, 于 2020 年 6 月在外院行“腹腔镜下大网膜切除术+肝肿物切除术+腹腔肿物切除术+腹腔肿物灭活术+腹腔热灌注置管术”, 随后接受 6 次化疗(培美曲塞+顺铂)和 11 次免疫治疗(信迪利单抗, 具体用量不详)。4 个多月前(2021 年 11 月), 患者出现“口干、口苦、乏力, 体重下降 2.5 kg, 伴声音嘶哑、言语不清, 伴恶性呕吐数次, 呕吐物为胃内容物, 无喷射状, 无头晕、头痛, 无腹泻、腹痛”, 就诊于当地医院, 检查结果如下: (1) 初诊血糖 > 38.9 mmol/L, 血酮 6.5 mmol/L; (2) 血气分析示 pH 值为 7.192, 乳酸(Lac) 3.26 mmol/L, 碱剩余(BE) -20

mmol/L, HCO₃⁻ 8.3 mmol/L, 提示酸中毒; (3) 糖化血红蛋白(HbA1c) 8.4%, 口服葡萄糖耐量试验(OGTT 试验)及 C 肽释放试验示空腹血糖 20.08 mmol/L(参考范围: 3.9~5.9 mmol/L), 餐后 1 h 血糖 28.9 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 33.5 mmol/L, 空腹 C 肽 0.24 mmol/L(参考范围: 0.8~4.2 mmol/L), 餐后 1 h C 肽 0.22 mmol/L, 餐后 2 h C 肽 0.24 mmol/L; (4) 糖尿病相关抗体(酪氨酸磷酸酶抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛素自身抗体、抗胰岛细胞抗体)检测均为阴性。随后患者出现昏迷, 考虑“1 型糖尿病酮症酸中毒昏迷”, 给予补液、纠正酸中毒、控制血糖等对症治疗, 血糖控制稳定后出院, 出院后给予“门冬胰岛素 10 U、8 U 及 8 U 三餐前皮下注射+德谷胰岛素 8 U 每晚皮下注射”, 空腹血糖控制在 6~7 mmol/L, 将餐后血糖控制在 8~10 mmol/L。1 个多月前, 患者自测血糖较高, 空腹血糖波动在 18 mmol/L, 餐后血糖波动在 22 mmol/L, 2 d 前行动态血糖监测, 血糖仍控制不佳, 餐后血糖波动在 25 mmol/L, 为进一步诊治收入本院。

患者既往无家族史及遗传病史。查体: 体温 36.2℃, 呼吸 20 次/分, 心率 90 次/分, 血压 103/85 mmHg, 身高 172 cm, 体重 49 kg, 神志清楚, 形体消瘦, 查体合作。实验室及影像学检查: 血糖 18.65 mmol/L, 尿糖(+++), HbA1c 8.3%, C 肽 < 0.007 nmol/L, 余未见异常。腹部彩超示: 胰腺形态大小正

△ 通信作者, E-mail: liguixing67@163.com。

常,回声均匀,未见占位,主胰管未见增粗。

患者入院诊断:(1)糖尿病,分型待定;(2)膜上皮样型间皮瘤术后,化疗后、免疫治疗后。入院后给予胰岛素对症治疗和营养治疗,住院期间患者血糖水平波动较大。笔者发现患者实验室检查指标 C 肽 <0.007 nmol/L、血糖 18.65 mmol/L、尿糖(+++),且患者目前临床无法进行分型,从检验角度综合分析并结合患者的病史、治疗史和实验室检查结果,考虑患者是使用 PD-1 抑制剂后损伤胰腺,导致胰岛素绝对不足,引起突发的 F-T1DM。随后,笔者与临床积极沟通,临床接受该推测,明确诊断后,临床考虑到患者胰腺的损伤是不可逆的,需要胰岛素替代治疗,不断调整胰岛素用量,待血糖平稳后患者出院,嘱患者出院后每天监测血糖,定期门诊随诊。

2 讨论

ICI 通过阻断免疫抑制分子,使静息的免疫细胞被重新激活发挥细胞毒性作用杀伤肿瘤^[1],但同时也会因过度激活造成自身的免疫反应,称为免疫相关不良事件(irAEs),轻者出现自限性症状,重者危及生命^[2]。内分泌功能的紊乱是最为常见的不良反应之一,主要涉及垂体、胰腺、甲状腺等内分泌腺体。

ICI 损伤胰腺引起的 1 型糖尿病(ICI-T1DM)临床上较为少见,轻者仅出现血糖升高,重者会发生糖尿病酮症酸中毒,危及生命,ICI-T1DM 的临床表现具有以下特点:(1)发病年龄较晚,与典型的 1 型糖尿病相比,其平均发病年龄为 61.7 岁,从初次注射 PD-1 抑制剂到发生 1 型糖尿病的时间为 13~504 d^[3-4],这可能与肿瘤患者患病的年龄和治疗时间有关;(2)临床表现多样;(3)胰岛功能衰竭快;(4)易合并其他腺体损伤等^[5]。ICI-T1DM 中,以 F-T1DM 多见,它为 1 型糖尿病的一种亚型,有 70% 的患者发病前会出现流感样症状(发热、上呼吸道症状)或胃肠道症状(上腹痛、恶性、呕吐等),且糖尿病自身抗体多为阴性,由于起病迅速,HbA1c 可以不升高或是在正常范围内,该病的发生多见于使用 PD-1 抑制剂的患者^[6]。根据 2012 年日本糖尿病学会发布并修订的 FT1DM 诊断标准^[7]:(1)高血糖症状发作后约 7 d 内发生糖尿病酮症或酮症酸中毒;(2)初诊时血糖 ≥ 16 mmol/L, HbA1c $< 8.7\%$;(3)空腹血清 C 肽水平 < 0.3 ng/mL,餐后 2 h 血清 C 肽水平 < 0.5 ng/mL。当同时满足以上三个条件时,即可诊断为 F-T1DM。该患者的病史、临床表现及实验室检查符合 F-T1DM 的诊断标准,因此考虑是 PD-1 抑制剂使用所致免疫性胰腺炎引起的 F-T1DM。值得注意的是,患者在第 1 次入院行 C 肽释放试验显示检测水平低下,提示胰岛 β 细胞受到破坏,出院后血糖控制不佳,波动较大,且再次入院时空腹 C 肽水平 < 0.007 nmol/L,说明此时胰岛 β 细胞已无功能,其损伤也是不可逆的,因此,需终生胰岛素治疗。

F-T1DM 虽然比较罕见,但随着 ICI 的广泛应用,其不良反应发生率也逐渐增高,但因起病隐匿,临床上往往不容易早期识别。因此,笔者希望通过本病例使临床医生提高对此病的认识,在早期加强对血糖的监测,减少并发症的发生。

检验医学是由多个亚学科组成的独立学科^[8],具有双重任务,即“做检验”和“看检验”两方面。“做检验”体现检验技术价值,而“看检验”包括分析结果、临床沟通和临床咨询等方面,体现检验的知识价值。随着时代的发展,检验技术也越来越成熟,自动化仪器设备也被广泛应用,检验结果的质量得到了充分保证。本例患者入院后医生对于糖尿病的分型不确定,笔者发现患者的 C 肽 < 0.007 nmol/L,血糖 18.65 mmol/L,尿糖(+++),经过与临床医生的沟通,查阅相关资料,给予临床对该结果的合理解释,临床给予认可,并调整患者的用药方案,使患者得到了及时治疗。在逐渐自动化的检验技术下,检验人更重要的是检验结果的分析,应该从每个数据中洞察背后可能的原因。而检验结果的分析是一个需要长期学习和积累的过程,同时需要不断与临床进行沟通。

参考文献

- [1] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [2] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [3] 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.
- [4] BADEN M Y, IMAGAWA A, ABIRU N, et al. Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy[J]. *Diabetol Int*, 2019, 10(1): 58-66.
- [5] 施云, 沈敏, 顾榕等. 免疫检查点抑制剂相关 1 型糖尿病[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 12(12): 945-948.
- [6] BAI X, LIN X, ZHENG K, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase[J]. *Endocrine*, 2020, 69(3): 670-681.
- [7] HANAFUSA T, IMAGAWA A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(1): 36-45.
- [8] 赵桂梅. 检验医师: 检验医学发展的出路[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(6): 763-764.