

免疫检查点抑制剂诱导的 1 型糖尿病

罗说明¹ 邓敏¹ 杨涛² 周智广¹

¹中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011;²南京医科大学第一附属医院内分泌科,南京 210029

通信作者:周智广,Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

【摘要】 免疫检查点抑制剂在实现肿瘤免疫治疗的同时可产生免疫相关不良事件,其中一种较为罕见的不良反应是发生 1 型糖尿病,伴有危及生命的糖尿病酮症酸中毒,主要与抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/PD-1 配体(PD-L1)治疗有关,称之为免疫检查点抑制剂诱导的 1 型糖尿病(ICIT1D)。由于肿瘤免疫治疗普及,ICIT1D 越来越多。本文就 ICIT1D 的患病情况、临床表现、免疫遗传特征、发病机制与监测治疗等作一综述,以提高临床医师对该病的认识。

【关键词】 糖尿病,1 型; 免疫检查点; PD-1; 免疫疗法

基金项目:湖南省自然科学基金(2018JJ2573);湖南省自然科学杰出青年基金项目(2020JJ2053);国家重点研发计划(2016YFC1305000,2016YFC1305002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191224-02817

免疫检查点抑制剂已成为目前最热门的肿瘤免疫治疗手段之一^[1]。免疫检查点包括程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)及其配体(PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA-4)及其受体 CD80/86^[2-3]。PD-1 和 CTLA-4 在活化的 T 淋巴细胞表面表达,与抗原呈递细胞及各种肿瘤上的受体相结合^[4],其被激活后淋巴细胞失活。免疫检查点抑制剂可抑制负性免疫反应调控,从而使针对癌细胞的免疫反应得以实现。临床上批准的 PD-1 抑制剂为 nivolumab(纳武单抗)和 pembrolizumab(派姆单抗),PD-L1 抑制剂包括 atezolizumab(阿替利珠单抗)、avelumab(阿维鲁单抗)和 durvalumab(德瓦鲁单抗),CTLA-4 抑制剂为 ipilimumab(伊匹单抗)。免疫检查点抑制可引起免疫相关的不良反应,尤其是针对自身组织的自身免疫^[5]。其中一种较为罕见的不良反应是发生 1 型糖尿病(T1D),伴有危及生命的糖尿病酮症酸中毒(DKA),主要与抗 PD-1/PD-L1 治疗有关^[6-7],称之为免疫检查点抑制剂诱导的 1 型糖尿病(immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes, ICIT1D)。本文就 ICIT1D 的患病情况、临床表现、免疫遗传、发病机制与监测治疗等作一综述,以提高临床医师对该病的认识。

一、ICIT1D 患病情况

目前尚无确定的 ICIT1D 患病率或发病率报道。日本制药公司的安全性数据库显示,2014 年 7 月至 2017 年 8 月有 20 600 例患者接受了纳武单抗治疗,其中 67 例(0.33%)患者发生 T1D(40 例,0.19%)或暴发性 T1D(27 例,0.13%);2016 年 12 月至 2017 年 8 月有 3 603 例患者接受了派姆单抗治疗,其中 5 例(0.14%)出现了 T1D(4 例,0.11%)或暴发性 T1D(1 例,0.03%)^[8]。Stamatouli 等^[9]报道在美国大型医疗

中心 ICIT1D 估测发生率<1%(27/2 960,0.9%),纳武单抗处方标签上标注其发生率为 17/1 994(0.9%)。最新 Tsang 等^[10]的研究报道 538 例接受抗 PD-1 免疫治疗的转移性黑色素瘤患者中有 10 例(1.9%)发生 ICIT1D。世界卫生组织(WHO)安全报告数据库显示 ICIT1D 病例有增加趋势^[11],这可能与抗 PD-1 和抗 PD-L1 疗法在各种癌症中的使用增加有关。CTLA-4 和 PD-1 抑制剂联合治疗也可能会增加 T1D 和其他免疫相关不良事件的发生率^[12]。尽管目前 ICIT1D 病例数非常少,但一旦发生则威胁生命,需要立即识别和治疗,因此,有必要了解其临床、代谢和免疫学特征。

二、临床表现

日本一项全国性调查收集了 22 例抗 PD-1 相关性 T1D,其中 11 例(50%)为暴发性 T1D,11 例(50%)为急性起病 T1D^[8]。美国研究人员从 56 篇文献中确认了 71 例 ICIT1D,这些患者平均年龄为 61.7 岁(范围:23~84 岁),男性占 55%,与日本^[8]及比利时^[7]报道的年龄、性别情况基本一致。T1D 起病年龄一般不超过 40 岁,发病年龄较晚是 T1D 的非典型表现。根据发病年龄,ICIT1D 患者易被误诊为 2 型糖尿病,但是高发的 DKA 往往提示其为 T1D。

ICIT1D 患者最常用的是针对 PD-1 的单克隆抗体(纳武单抗和派姆单抗),占 90%。从首次注射抗 PD-1 抗体到发生 T1D 时间 13~504(155±123) d^[8]。Akturk 等^[13]报道 ICIT1D 中位发病时间 49 d,最短发病时间为 5 d,最长为 448 d。值得注意的是,71%的 ICIT1D 病例在首次抗 PD-1/PD-L1 治疗后的 3 个月内发病,因此,开始治疗的前 3 个月为 ICIT1D 发生的关键窗口期。单独评估这些药物时,使用派姆单抗发生 ICIT1D 中位时间为 42 d,纳武单抗为 73.5 d,

抗PD-L1药物为84 d。

76%的ICIT1D患者出现DKA,其中严重DKA占38.9%,中度DKA占20.4%,轻度DKA占11.1%。发病时血糖为(33.4±11.5)mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)为(7.8±1.0)%。有趣的是,HbA1c与发生T1D的时间之间没有相关性^[13]。极低的C肽水平结合中等的HbA1c水平可能表明糖尿病呈暴发起病, β 细胞破坏迅速,高血糖持续时间较短^[7]。

Baden等^[8]的统计数据示,52.6%的患者至少有1种外分泌胰酶水平升高,其中7例患者中有2例在发病前1个月出现外分泌胰酶水平升高。Akturk等^[13]研究发现,在有报告数值的17例ICIT1D患者中,有8例脂肪酶和(或)淀粉酶升高,这表明在ICIT1D患者中存在胰腺炎症。因此,仔细监测外分泌胰酶水平可能有助于早期检测到ICIT1D中 β 细胞破坏的发展。

有研究比较了22例ICIT1D与63例老年起病的暴发性T1D的临床特征,结果显示,ICIT1D患者的主观症状如流感样症状、腹部症状与嗜睡发生率更少,血糖水平更低,HbA1c水平更高,代谢性酸中毒程度更轻^[8],ICIT1D与暴发性T1D及经典T1D的临床表现差异如表1所示,提示ICIT1D较暴发性T1D的 β 细胞功能衰减速度缓慢。

三、胰岛细胞功能

Marchand等^[14]报道4例抗PD-1/PD-L1诱导的T1D患者每天接受多次胰岛素注射治疗,并佩戴基于传感器的快速血糖监测系统,发现其葡萄糖的变异系数高达43%~57%,并经历严重的低血糖事件,这种现象可能与起病后1个月C肽分泌完全缺失有关。

由于所有ICIT1D患者都需要持续接受外源性胰岛素治疗,且未曾停用过胰岛素,提示胰岛素缺乏是永久性。研究资料显示ICIT1D患者残留的 β 细胞功能低于检测下限或过低。日本学者对ICIT1D患者胰岛功能做了比较分析,结果发现这些患者起病时的血清C肽为0.46(0.20~0.70) μ g/L,与日本经典T1D患者和美国经典T1D患者的C肽水平几乎相同。多数ICIT1D患者的胰岛素分泌能力在起病后2~3周内衰竭,这个速度比暴发性T1D慢,但比经典T1D快^[8]。有

报道3例患者在中断抗PD-1治疗后血清C肽倾向于升高^[15-17],但绝大多数患者血清C肽从一开始就无法检测或持续下降。

四、免疫学特征

Hughes等^[18]报道5例使用抗PD-1抗体治疗后出现的新发T1D,其中3例胰岛自身抗体阳性,1例谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)滴度显著升高;在4例主要组织相容性A2抗原(HLA-A2)阳性患者中,有2例糖尿病抗原特异性CD8⁺T细胞增加。该研究显示ICIT1D患者出现体液和细胞自身免疫,为自身免疫机制参与ICIT1D发病提供了证据。

比利时Clotman等^[7]研究发现56%的ICIT1D患者(22/39)可检测到胰岛自身抗体。这22例患者中,GADA均为阳性,酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A)阳性4例,胰岛细胞抗体(ICA)阳性2例,胰岛素自身抗体(IAA)和锌转运体8自身抗体(ZnT8A)阳性1例^[7]。日本Baden等^[8]的研究发现22例ICIT1D患者中仅1例GADA阳性,而Gauci等^[19]的分析显示,有50%的患者可以检测到胰岛自身抗体阳性,其中最常见的是GADA。与胰岛抗体阴性者相比,抗体阳性的ICIT1D患者发病时间更短(55 d比117 d, $P=0.005$),出现DKA的频率也更高(86%比60%, $P=0.02$)^[13]。推测ICIT1D患者GADA抗体阳性率的差异可能与遗传背景有关,但有待进一步积累病例进行分析。

Usui等^[20]研究认为从开始使用抗PD-1/PD-L1治疗到T1D发生的间隔与是否存在GADA有关。理由是GADA阳性者在开始治疗后的前2个月更早发生T1D,而GADA阴性者在治疗2个月后才出现T1D^[20]。Gauci等^[19]的研究也发现,从免疫治疗开始到诊断T1D的中位时间间隔在GADA阳性的患者中为3周,而在GADA阴性者中为12.5周。Clotman等^[7]发现与之类似的结果,从免疫治疗开始到诊断T1D,GADA阳性者中位间隔为5周,GADA阴性者为9周。

在某些情况下,可以观察到血清抗体转化^[21],也有研究显示在免疫治疗之前就已经存在自身抗体^[19,22]。Lowe等^[21]的研究显示,开始使用伊匹单抗/纳武单抗联合治疗前1个月,患者未检测到GADA滴度,诊断为T1D时GADA浓度升高

表1 暴发性T1D、ICIT1D及经典T1D的临床表现差异

项目	暴发性T1D	ICIT1D	经典T1D
患病情况	少见	罕见	较常见
起病情况	暴发性起病	从暴发到急性不等	急性起病
发病年龄	20岁以上的成年人较多	60岁以上的老年人较多	儿童青少年多见
病程	非常短,常在1周内	多数3个月内	从数周到数月不等
诱发因素	药物过敏、病毒感染及妊娠	免疫检查点抑制剂	病毒感染、牛乳蛋白等
流感样症状	非常常见	不常见	少见
酮症酸中毒	非常常见,90%以上	常见,约70%	不常见,约30%
HbA1c	非常低	相对低水平	较高
C肽	极低	低或持续下降	存在残余C肽分泌
外分泌胰酶水平升高	常见	较常见	少见
胰岛自身抗体	大多数阴性	部分阳性	大多数阳性

注:T1D为1型糖尿病;ICIT1D为免疫检查点抑制剂诱导的T1D;HbA1c为糖化血红蛋白

至 0.38 nmol/L (正常参考值: <0.02 nmol/L)。Gauci 等^[19]报道纳武单抗治疗开始前 3 个月患者血清中已经存在自身抗体, 但胰岛素、C 肽和血糖水平均正常。同样, Godwin 等^[22]报道在抗 PD-1 治疗之前就已存在糖尿病相关的自身抗体。与自身抗体阴性者比, 自身抗体阳性 (主要是 GADA) 的 ICIT1D 患者更有可能在较短的时间内出现 DKA^[9], 但是这些抗体是在治疗开始之前出现还是在暴露于免疫检查点抑制剂后产生尚不清楚。一部分人可能已经存在 T1D 相关抗体, 因此在开始治疗后的几天至几周内便发生 T1D^[23], 但需要更多的研究来评估。

在细胞免疫方面, 浸润胰岛的 T 淋巴细胞组分以 CD8⁺ T 淋巴细胞为主, 显著多于 CD4⁺ T 淋巴细胞, 此外浸润胰岛的 CD3⁺ T 淋巴细胞数目显著增高, 在胰岛的临近区域也观察到 CD3⁺ T 淋巴细胞^[24]。

五、遗传学特征

众所周知, 人类白细胞抗原 (HLA) 区域尤其是 HLA-II 类 DR 和 DQ 基因是 T1D 的主要遗传易感基因。Baden 等^[8]报道显示, 在有 HLA 分型数据的 32 例 ICIT1D 患者中, 有 27 例 (85%) 至少具有 1 种 T1D 风险 HLA-DR 或 DQ 等位基因, 与儿童 T1D 的风险基因比例相当 (约 90%)。因此, 可以认为高危 HLA 者发生 ICIT1D 的风险增加^[7]。迄今为止, 由于只有少数患者进行过 HLA 分型, 未来的研究中还需要评估 HLA 基因和其他潜在的遗传风险因素。

六、发病机制

PD-1 是在 T 细胞上表达的一种受体, 可以被两个配体激活即 PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 不仅在 T 细胞上表达, 而且在其他造血细胞 (B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等) 以及血管内皮细胞上表达, 最重要的是在胰岛细胞上有表达。当 PD-1 与 PD-L1 结合时, 会抑制免疫系统及产生抑制信号, 调节 T 细胞活化、耐受性和细胞毒性活性, 并可诱导 T 细胞凋亡。PD-1 和 PD-L1 检查点抑制剂则阻断了 PD-1 途径, 从而恢复 T 细胞功能和抗肿瘤免疫应答^[25]。但是, 当 PD-1 通路被阻断时, 不仅靶向癌症的 T 细胞得以存活, 而且诸如靶向胰岛细胞的那些自身反应性 T 细胞也得以存活, 从而导致胰岛细胞破坏, 胰岛素分泌减少。

动物实验表明 PD-1 和 PD-L1 阻断可导致糖尿病前期的非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠发生糖尿病^[26-27]。抗 PD-1 药物可能具有相同的作用, 而 PD-1 的减少可能会激活自身反应性 T 细胞, 从而导致针对胰岛细胞的自身免疫反应^[28]。临床研究证据显示, 与健康对照组比, T1D 患者 CD4⁺ T 细胞中 PD-1 的表达显著降低, 表明 CD4⁺ T 细胞中较低的 PD-1 表达可能通过 T 细胞活化而导致 T1D 的发生^[29]。

考虑到爆发性 T1D 主要发生在东亚, 而在西方国家则很少, 很有可能亚洲人发生的 ICIT1D 与西方高加索人的发病机制之间存在差异, 前者胰岛自身抗体阴性, 后者抗体阳性, 东西方患者 HLA 基因型之间的差异也可能影响自身抗体的产生。由于 ICIT1D 病例尚有限, 需要进一步收集数据进行研究。

简而言之, ICIT1D 由 T 细胞活化异常引起, 并与易感 HLA 单倍型有关。还需要进一步研究阐明这种糖尿病的发病机制和背景因素。此外, 需要评估涉及 T1D 特定的免疫细胞检测方法, 以了解 ICIT1D 的细胞发病机制。

七、诊断与分型

若使用免疫检查点抑制剂前血糖正常, 而用药后出现典型糖尿病症状, 并发现静脉空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 可诊断为糖尿病。通过评估急性起病状态、DKA、胰岛功能低下、糖尿病胰岛自身抗体阳性, 可诊断为 ICIT1D。考虑到 ICIT1D 与典型的爆发性或急性发作 T1D 之间存在许多临床特征差异 (表 1), 在分型上, 可归为 T1D 的一个亚型或“其他特殊类型的糖尿病”。

八、治疗与筛查

与其他使用高剂量皮质类固醇或肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂治疗的免疫相关不良事件相比, 目前没有针对自身免疫性糖尿病的治疗方法。有研究尝试口服泼尼松龙 2 mg/kg 治疗 3 d, 然后 1 mg/kg 治疗 10 d, 并逐渐减量, 总共 6 周疗程作为标准的 ICIT1D 治疗方案, 结果失败^[30]。该研究认为对胰岛细胞无毒的其他免疫抑制剂 (例如单克隆抗体) 可能更有效, 尚需进一步研究来验证^[30]。当前, ICIT1D 和 DKA 仍然采用胰岛素治疗。

日本糖尿病协会推荐接受免疫检查点抑制剂治疗的患者在每次访视 (2~3 周) 时应检测血糖水平。美国临床肿瘤学会推荐在诱导期间每个疗程 12 周及此后每 3~6 周应检测血糖水平^[31]。由于大多数患者在首次服用抗 PD-1 抗体后的 7 个月内出现 ICIT1D, 在这 7 个月期间应仔细监测血糖水平。此外, 建议对所有患者进行高血糖症状和 DKA 的教育, 并提高临床医师的认识以加强疾病筛查和诊断。

总之, ICIT1D 表现为从典型的爆发性 T1D 到急性发作的 T1D 不等, DKA 在起病时非常常见。由于肿瘤免疫疗法使用不断增加, ICIT1D 有增多趋势, 应当快速诊断和及时治疗, 以避免危及生命。将来有必要进行前瞻性临床研究, 筛选接受免疫疗法的患者, 评估 T1D 发生的相关危险因素, 将有助于降低 DKA 的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 南敏, 张晓梅. 免疫检查点抑制剂相关内分泌功能障碍研究现状[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(34): 2717-2720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.34.017.
- [2] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [3] Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9): 3384-3391. DOI: 10.1172/JCI80011.
- [4] Zarour HM. Reversing T-cell dysfunction and exhaustion in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(8): 1856-1864. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1849.
- [5] 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. DOI: 10.1056 / NEJMr1703481.
- [6] Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): e137-e138. DOI: 10.2337/dc15-0889.
- [7] 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. DOI: 10.1210 / jc.2018-00728.
- [8] Baden MY, 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. DOI: 10.1007/s13340-018-0362-2.
- [9] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigo AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1471-1480. DOI: 10.2337 / dbi18-0002.
- [10] Tsang V, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5499-5506. DOI: 10.1210/jc.2019-00423.
- [11] Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12):e150-e151. DOI: 10.2337/dc18-1465.
- [12] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [13] 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. DOI: 10.1111/dme.14050.
- [14] Marchand L, Reffet S, Dalle S, et al. Fulminant diabetes induced by PD-1 and PD-L1 inhibitors: what about glucose variability? [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(3): 377-378. DOI: 10.1007/s00592-018-1262-4.
- [15] 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. DOI: 10.1111/1346-8138.13486.
- [16] 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. DOI: 10.1111/jdi.12627.
- [17] 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. DOI: 10.1111/jdi.12679.
- [18] 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. DOI: 10.2337/dc14-2349.
- [19] 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. DOI: 10.1007/s00262-017-2033-8.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.12.015.
- [21] 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. DOI: 10.1186/s40425-016-0196-z.
- [22] 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. DOI: 10.1186 / s40425-017-0245-2.
- [23] 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. DOI: 10.1210/jc.2018-01430.
- [24] Yoneda S, Imagawa A, Hosokawa Y, et al. T-lymphocyte infiltration to islets in the pancreas of a patient who developed type 1 diabetes after administration of immune checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): e116-e118. DOI: 10.2337/dc18-2518.
- [25] Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1490-1492. DOI: 10.1056 / NEJMp1510079.
- [26] 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. DOI: 10.1084/jem.20022125.
- [27] Kochupurakkal NM, Kruger AJ, Tripathi S, et al. Blockade of the programmed death-1 (PD1) pathway undermines potent genetic protection from type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89561. DOI: 10.1371/journal.pone.0089561.
- [28] 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.
- [29] 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. DOI: 10.1111/cei.12603.
- [30] 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. DOI: 10.1136/bcr-2016-217454.
- [31] 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

(收稿日期:2019-12-24)

(本文编辑:郭瑞)