

贝伐珠单抗致罕见严重不良反应糖尿病酮症酸中毒的个案分析^Δ

徐保平^{1*}, 彭怀文¹, 喻怀斌¹, 沈男逊², 王晓涛^{3#}[1. 安徽中医药大学第四临床医学院(六安市中医院)重症医学科, 安徽六安 237000; 2. 安徽中医药大学第四临床医学院(六安市中医院)药剂科, 安徽六安 237000; 3. 无锡市锡山人民医院鹅湖分院中医科, 江苏无锡 214116]

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0877-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.19



摘要 目的 为肿瘤患者安全使用贝伐珠单抗提供参考。方法 回顾分析1例65岁肺腺癌女性患者使用贝伐珠单抗治疗致糖尿病酮症酸中毒(DKA)的诊疗经过,结合文献复习分析其可能的发生机制和原因。结果与结论 分析患者诊疗经过,排除其他药物和疾病因素导致的DKA;依据诺氏药物不良反应评估量表,考虑DKA为使用贝伐珠单抗所致,予血液透析治疗1次后患者酸中毒迅速改善。贝伐珠单抗致DKA属临床罕见不良反应,临床医师需意识到贝伐珠单抗可能影响胰腺功能,诱发DKA,应做到早期发现和处理,从而改善患者预后。

关键词 贝伐珠单抗;糖尿病酮症酸中毒;罕见不良反应;严重不良反应;胰腺功能

Rare and severe adverse reaction diabetic ketoacidosis induced by bevacizumab: one case report

XU Baoping¹, PENG Huaiwen¹, YU Huaibin¹, SHEN Nanxun², WANG Xiaotao³[1. Dept. of ICU, the Fourth Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine (Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine), Anhui Lu'an 237000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fourth Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine (Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine), Anhui Lu'an 237000, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Ehu Branch of Xishan People's Hospital of Wuxi City, Jiangsu Wuxi 214116, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for the safe use of bevacizumab in cancer patients. **METHODS** The diagnosis and treatment of a 65-year-old female lung adenocarcinoma patient with diabetic ketoacidosis (DKA) induced by bevacizumab was retrospectively analyzed, and the possible mechanisms and causes were analyzed based on literature review. **RESULTS & CONCLUSIONS** The diagnosis and treatment process of patients were analyzed, and DKA caused by other drugs and disease factors were excluded. DKA was considered to be caused by the use of bevacizumab according to Naranjo's ADR evaluation scale; the acidosis of the patient improved rapidly after one hemodialysis treatment. DKA caused by bevacizumab is rare in clinic, clinicians should be aware that bevacizumab may affect pancreatic function and induce DKA, and early detection and treatment should be achieved to improve the prognosis.

KEYWORDS bevacizumab; diabetic ketoacidosis; rare adverse reaction; severe adverse reaction; pancreatic function

贝伐珠单抗是一种重组人源化免疫球蛋白G1(IgG1)单克隆抗体,于2004年获得美国FDA批准上市,是目前被研究得最多的抗血管生成药物,其可以靶向与肿瘤血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合,阻断VEGF与VEGF受体2发生作用,抑制肿瘤血管生成、生长及转移,从而发挥抗肿瘤作用^[1]。贝伐珠单抗在针对不同系统肿瘤及晚期肿瘤治疗

的多项临床试验中均显现出很好的疗效,能显著改善患者的无进展生存期或总生存期^[2-3]。此外,贝伐珠单抗还可减小肿瘤内组织间隙的压力,从而增强化疗药物在肿瘤内部的渗透作用;与单独给药相比,贝伐珠单抗与基础化疗方案联合使用可提高其抗肿瘤疗效^[2]。目前在全球范围内,贝伐珠单抗已经被广泛用于结直肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤等多种肿瘤的治疗^[3-4]。随着贝伐珠单抗的广泛使用,其常见不良反应,如蛋白尿、高血压、出血事件等逐渐被报道^[4-5]。其中,贝伐珠单抗致糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)属临床罕见不良反应,病情危重,国内外未见报道。本文报道1例肺腺癌患者接受贝伐珠单抗治疗后

^Δ基金项目 安徽中医药大学临床科研项目(六安市中医院专项)(No.2021LAYB005, No.2021LAQN010)

*第一作者 主治医师。研究方向:药物临床研究与评价。电话:0564-3318917。E-mail: xu131406@163.com

#通信作者 主治医师, 硕士。研究方向:医学方法学。电话:0510-88741237。E-mail: 568832807@qq.com

出现DKA,以期引起临床医师、药师对此类严重不良反应的重视。

1 诊疗经过

患者,女,65岁,系“确诊肺腺癌3个月余”于2023年7月20日在安徽中医药大学第四临床医学院(六安市中医院,后文简称“我院”)住院治疗。患者4个月前感染新型严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)后出现间断咳嗽,且痰中带血,并伴有头痛不适症状。我院胸部增强CT检查显示(2023年3月25日):右肺下叶占位性病变,纵隔淋巴结,右侧胸腔少量积液;慢性支气管炎改变,肺气肿,局部胸膜增厚粘连。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查显示:颅内多发散在腔梗、缺血灶,右上颌窦炎。4月5日,患者在当地人民医院的肺穿刺活检病理结果提示为腺癌;基因检测结果提示无敏感基因突变。患者家属拒绝手术治疗,我院肿瘤科以“吉西他滨+卡铂”规律化疗4次。患者既往有高血压病史10年余(最高180/100 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),长期口服硝苯地平缓释片(20 mg, bid)控制血压,血压控制尚可;有糖尿病病史4年余,口服二甲双胍片(0.5 g, bid)控制血糖。患者无传染病史,预防接种史不详,无手术外伤史,无输血史,无药物过敏史。

入院体检:体温36.4℃,心率85次/min,呼吸16次/min,血压137/88 mmHg。神清,精神可,皮肤黏膜以及淋巴结未见异常,心肺及腹部查体未见异常。脊柱无畸形,肌力、肌张力正常。血液辅助检查结果:血常规——白细胞计数 $9.07 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数 $6.21 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白122.00 g/L,血小板计数 $235.00 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;尿常规——酮体1+,葡萄糖阴性,尿蛋白阴性;凝血功能——D-二聚体0.59 $\mu\text{g/mL}$,纤维蛋白原3.49 g/L,余正常;C-反应蛋白13.23 mg/L;血清葡萄糖8.3 mmol/L;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) 6.3%, β -羟丁酸0.31 mmol/L;肝、肾功能和电解质正常。入院诊断:(1)肺恶性肿瘤(T2aN2M0, III_A期);(2)高血压病3级;(3)2型糖尿病。予二甲双胍片(0.5 g, 口服, bid)控制血糖,奥美拉唑钠(40 mg, 静脉滴注, qd)护胃及补液支持等治疗。

7月25日,患者行吉西他滨(1.3 g)+卡铂(500 mg)+贝伐珠单抗(400 mg)静脉滴注治疗。当日18:50患者诉胸闷,活动后加重,氧饱和度99%(鼻导管吸氧30%),呼吸22~26次/min,心率100~110次/min,律齐,血压160/100 mmHg,听诊双肺未闻及干湿啰音,腹部无压痛及反跳痛。急查血常规:白细胞计数 $7.17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白108.00 g/L,血小板计数 $104.00 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白和B型尿钠肽正常。心电图:窦性心动过速。予二丙茶碱平喘、沙丁胺醇+异丙托溴铵雾化、甲泼尼龙40 mg静脉注射等对症治疗,患者症状稍改善。7

月26日6:30患者烦躁不安,胸闷加重,无发热,氧饱和度和98%(鼻导管吸氧30%),呼吸28~34次/min,心率130~140次/min,血压178/89 mmHg。查体:神志不清,嗜睡,心肺查体未见异常。动脉血气分析:pH 6.79,动脉二氧化碳分压10.9 mmHg,动脉氧分压133 mmHg,剩余碱-29.0 mmol/L, HCO_3^- 2.5 mmol/L,乳酸1.9 mmol/L, K^+ 4.3 mmol/L, Na^+ 134.0 mmol/L, Ca^{2+} 1.23 mmol/L。血常规:白细胞计数 $14.67 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白115.00 g/L,血小板计数 $150.00 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。D-二聚体0.48 $\mu\text{g/mL}$, C-反应蛋白7.80 mg/L,降钙素原0.11 ng/mL。尿常规:酮体4+,葡萄糖4+,尿蛋白阴性。血清葡萄糖19.5 mmol/L, β -羟丁酸6.76 mmol/L。肝、肾功能和电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白、B型尿钠肽正常,糖尿病自身抗体阴性。心电图显示:窦性心动过速。胸腹CT平扫未见异常。临床诊断为DKA。我院重症医学科和药剂科同时对该患者进行了相关分析,认为贝伐珠单抗与DKA相关,立即进行血液透析及补液对症治疗。透析过程中患者出现休克,予以小剂量去甲肾上腺素维持血压。透析结束患者停用去甲肾上腺素,神志清楚,无烦躁,胸闷明显改善,一般体征稳定。复查动脉血气分析:pH 7.34,动脉二氧化碳分压35.0 mmHg,动脉氧分压152 mmHg(鼻导管吸氧30%),剩余碱-2.4 mmol/L, HCO_3^- 21.5 mmol/L,乳酸1.3 mmol/L, K^+ 3.6 mmol/L, Na^+ 132.21 mmol/L, Cl^- 96.10 mmol/L, Ca^{2+} 0.96 mmol/L。予精蛋白人胰岛素(40 R)早14 U、晚12 U,皮下注射控制血糖。

7月27日,患者复查动脉血气正常。尿常规:酮体2+,葡萄糖2+,尿蛋白阴性。 β -羟丁酸3.21 mmol/L。7月30日,增加精蛋白人胰岛素(40 R)早16 U、晚16 U,皮下注射控制血糖,监测血糖控制尚可。尿常规:酮体1+,葡萄糖1+,尿蛋白阴性。 β -羟丁酸0.43 mmol/L。8月4日患者出院,外带精蛋白人胰岛素(40 R)早16 U、晚16 U控制血糖。出院后4周随访,未再出现胸闷症状,血糖控制尚可。

2 贝伐珠单抗与DKA不良反应的关联性分析

该患者使用贝伐珠单抗后出现胸闷、呼吸急促、烦躁不安等DKA相关表现,该不良反应与贝伐珠单抗之间呈现明显的时间关联性。患者住院期间合并使用二甲双胍片、硝苯地平片、奥美拉唑钠注射液、吉西他滨注射液和卡铂注射液,二甲双胍片、硝苯地平片和奥美拉唑钠注射液在发生不良反应前后的使用剂量、频次和给药方式均没有发生变化。患者既往接受4次吉西他滨注射液+卡铂注射液化疗,未出现不良反应,因此可排除合并使用其他药物导致的不良反应。患者入院后血糖控制尚可(6.3~13.1 mmol/L),相关检查及发生不良反应后复查相关指标,排除感染、心衰、脑梗、血糖不佳等疾病因素诱发的DKA,且患者经过1次血液透析治疗后病情迅速好转。患者血气分析、尿常规、 β -羟丁酸明显异

常,DKA客观诊断证据充分。依据诺氏药物不良反应评估量表(判断标准:总分(值)≥9分,肯定;5~8分,很可能;1~4分,可能;≤0分,可疑)^[6],该患者评分为6分,贝伐珠单抗与DKA关联性强(很可能相关),具体评分见表1。

表1 诺氏药物不良反应评估量表得分

相关性问题	问题分值/分			得分
	是	否	未知	
1.该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0
2.该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2
3.该ADR是否在停药或者应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1
4.该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	+2
6.该ADR是否是在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7.药物在血液或者其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8.该ADR是否随剂量增加而加重,或者随剂量减少而得到缓解?	+1	0	0	0
9.患者是否曾暴露于同种或者同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1
总分				+6

3 贝伐珠单抗不良反应文献复习及DKA的可能发生机制分析

贝伐珠单抗的不良反应主要发生在血液系统、淋巴系统、循环系统和内分泌代谢系统等,其中以高血压、血液学异常和蛋白尿最常见,其次是出血(颅内出血、咯血、消化道出血)、高甘油三酯血症、电解质代谢紊乱(低钾或低钙血症)、高转氨酶血症、高胆固醇血症等^[4,7]。不良反应主要发生在用药7 d内,大多数不良反应为1~2级,致死性不良反应罕见,多数患者停药后缓解^[4]。贝伐珠单抗还可致罕见的过敏性休克、胃肠道穿孔、气管纵隔瘘、急性肾损伤等不良反应,甚至导致死亡^[8-11]。关于免疫检查点抑制剂致糖尿病及DKA已有文献报道^[12-13]。刘秀兰等^[14]报道1例患者使用贝伐珠单抗致高血糖,但是未进展为DKA。笔者通过检索PubMed、Elsevier Science Direct、Springer Link、Wiley Online Library、中国知网、万方等数据库,未发现贝伐珠单抗及抗肿瘤血管生成药物致DKA的相关报道。张捷青等^[15]报道1例肺癌患者行化疗联合免疫治疗(培美曲塞二钠+奈达铂+贝伐珠单抗+卡瑞利珠单抗)4个周期后出现DKA,但最终考虑是卡瑞利珠单抗所致。Oshiro等^[16]研究发现,贝伐珠单抗治疗后患者胰腺体积明显缩小,且伴有胰腺形态改变。另一项对照研究报道,贝伐珠单抗可致胰腺炎,发生率为1.49%^[17];发生机制是由于VEGF受到抑制,导致微血管系统紊乱和循环减少,进一步致胰腺缺血损伤、腺泡细胞凋亡及自身消化酶释放,从而导致胰腺炎^[16,18]。该疾病的临床表现为腹泻、无临床症状的血清淀粉酶和脂肪酶明显升高,停药后症状会消退^[16,19]。同时,胰腺损伤也是其他抗肿瘤血管生成药物(包括索拉非尼、舒尼替尼等)少见的不良反应,且与用药剂量和暴露时间相关^[20]。因此,笔者推测本例患

者发生DKA的可能机制为贝伐珠单抗致胰腺(包括胰岛细胞)损伤,导致胰腺功能障碍,最终发生DKA。

本例患者在使用贝伐珠单抗后当天下午已经出现DKA相关表现,但是临床医师未能早期识别。第2日患者症状加重,复查动脉血气提示严重代谢性酸中毒,结合患者尿常规、β-羟丁酸明显升高等实验室诊断结果,我院肿瘤内科医师诊断为DKA。考虑患者病情危重,我院重症医学科建议直接进行血液透析治疗,治疗后患者酸中毒迅速改善,预后良好。贝伐珠单抗致DKA目前国内外文献均未见报道,说明书也未提及这种严重不良反应,临床医师对该药不良反应认识不足是本例患者进展为严重DKA的主要原因。

4 结语

贝伐珠单抗致DKA的可能机制为VEGF受到抑制,导致胰腺缺血损伤,继而导致胰岛细胞功能障碍。临床医师必须意识到贝伐珠单抗可能影响胰腺功能,导致内分泌功能紊乱(包括胰腺炎、DKA、甲状腺功能减退等),做到早期发现和识别。同时,临床应加强对使用贝伐珠单抗患者的不良反应宣教,充分发挥患者在不良反应早期识别中的作用。一旦发生不良反应后需立即处理,必要时可邀请临床药师会诊,协助诊治。

参考文献

- [1] 任晓蕾,邢丽秋,詹轶秋,等.北京地区贝伐珠单抗不良反应报告分析及安全性研究[J].中国新药杂志,2020,29(14):1670-1674.
REN X L, XING L Q, ZHAN Y Q, et al. Analysis of adverse reaction reports of bevacizumab in the Beijing area [J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(14): 1670-1674.
- [2] 王月,金丽艳,刘迁,等.贝伐珠单抗联合FOLFOX治疗转移性结直肠癌的有效性与安全性及生存时间观察[J].肿瘤药学,2020,10(5):568-573.
WANG Y, JIN L Y, LIU Q, et al. Observation on the efficacy, safety and survival of bevacizumab combined with FOLFOX in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Anti Tumor Pharm, 2020, 10(5): 568-573.
- [3] 李静静,许金花,吴国峰,等.不同剂量贝伐珠单抗联合化疗在晚期非鳞NSCLC患者中的疗效及安全性对比研究[J].医学理论与实践,2023,36(11):1872-1874.
LI J J, XU J H, WU G F, et al. Comparative study on the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with advanced non-squamous NSCLC [J]. J Med Theory Pract, 2023, 36(11): 1872-1874.
- [4] 曾艳斌,张海霞,周海辉,等.临床药师参与下的贝伐珠单抗不良反应主动监测与分析[J].中国医院药学杂志,2023,43(16):1840-1845.
ZENG Y B, ZHANG H X, ZHOU H H, et al. Active monitoring and analysis of adverse reactions of bevacizumab with the participation of clinical pharmacists [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(16): 1840-1845.

- [5] 颜楠,徐文俊,陈旭,等. 回顾性分析贝伐珠单抗致高血压等重要不良反应[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(2): 164-167.
YAN N, XU W J, CHEN X, et al. Retrospective analysis of hypertension and other important adverse drug reactions induced by bevacizumab[J]. *Pharm Clin Res*, 2023, 31(2):164-167.
- [6] NARANJO C A, SHEAR N H, LANCT T K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10):897-904.
- [7] 吴向新,张宏亮,黄春,等. 基于OpenFDA挖掘和分析贝伐珠单抗的不良反应[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(10):56-60, 64.
WU X X, ZHANG H L, HUANG C, et al. The adverse drug reactions induced by voriconazole based on OpenFDA[J]. *China J Pharm Econ*, 2022, 17(10): 56-60, 64.
- [8] 刘静静,康艳生,王晓琴,等. 贝伐珠单抗致过敏性休克1例[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1):103-106.
LIU J J, KANG Y S, WANG X Q, et al. A case report of anaphylactic shock induced by bevacizumab[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2023, 32(1):103-106.
- [9] 周颖,芮元祎,许培培,等. 8例贝伐珠单抗致胃肠道穿孔的临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(4):516-519.
ZHOU Y, RUI Y Y, XU P P, et al. Clinical analysis of 8 cases of gastrointestinal perforation caused by bevacizumab[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2021, 28(4): 516-519.
- [10] 杜中英,柳芳,崔慧娟. 放疗后使用贝伐珠单抗致气管纵隔瘘1例并文献复习[J]. 中国药房, 2022, 33(12):1500-1505.
DU Z Y, LIU F, CUI H J. A case of tracheo mediastinal fistula associated with bevacizumab after radiation and literature review[J]. *China Pharm*, 2022, 33(12):1500-1505.
- [11] HANNA R M, TRAN N T, PATEL S S, et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury induced after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors VEGF blockade-related TMA after intravitreal use[J]. *Front Med*, 2020, 7:579603.
- [12] 刘冲,牛进波,刘克锋,等. 卡瑞利珠单抗相关自身免疫性糖尿病2例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1506-1508.
LIU C, NIU J B, LIU K F, et al. Two cases of camrelizumab-related autoimmune diabetes mellitus[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(14):1506-1508.
- [13] 任尧尧,张琳琳,王瑜,等. 免疫检查点抑制剂相关糖尿病2例报道及文献回顾[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(1): 61-65.
REN Y Y, ZHANG L L, WANG Y, et al. Immune checkpoint inhibitors related diabetes mellitus: a report of 2 cases and literature review[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2022, 25(1):61-65.
- [14] 刘秀兰,李娟. 贝伐珠单抗致高血糖1例[J]. 中国药师, 2019, 22(2):308-309.
LIU X L, LI J. Hyperglycemia caused by bevacizumab: a case report[J]. *China Pharm*, 2019, 22(2):308-309.
- [15] 张捷青,吕迁洲,李晓宇,等. 肺腺癌免疫治疗引起糖尿病酮症酸中毒1例报道[J]. 复旦学报(医学版), 2023, 50(2):302-305.
ZHANG J Q, LYU Q Z, LI X Y, et al. Immunotherapy for lung adenocarcinoma induced diabetic ketoacidosis: a case report[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2023, 50(2): 302-305.
- [16] OSHIRO Y, NISHIDA K, SHIMAZAKI J, et al. Investigation of morphological and functional changes in the liver and pancreas during bevacizumab treatment[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(6):712-717.
- [17] CAMPBELL R J, BELL C M, BRONSKILL S E, et al. Adverse gastrointestinal events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(9):723-733.
- [18] PAULRAJ S, ASHOK KUMAR P, HABIB G, et al. Bevacizumab and pancreatitis: an uncommon association[J]. *Am J Ther*, 2020, 29(2):e261-e263.
- [19] HOWARD S A, KRAJEWSKI K M, THORNTON E, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities: what radiologists should know[J]. *Am J Roentgenol*, 2012, 199(1):58-64.
- [20] TAKAHASHI H, NASU K, MINAMI M, et al. Organ atrophy induced by sorafenib and sunitinib-quantitative computed tomography (CT) evaluation of the pancreas, thyroid gland and spleen[J]. *Pol J Radiol*, 2016, 81: 557-565.

(收稿日期:2023-08-18 修回日期:2024-01-13)

(编辑:刘明伟)