



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.16

文章编号: 2095-1264(2025)05-0690-03

贝林妥欧单抗致糖尿病 1 例*

谢风帆^{1,2}, 吴 薇¹, 俞晓玲², 王春晖^{1*}

(¹复旦大学附属中山医院 药剂科, 上海, 200032; ²福建医科大学孟超肝胆医院 药学部, 福建 福州, 350007)

摘要: 本文报道 1 例急性 B 淋巴细胞白血病患者在接受双特异性免疫药物贝林妥欧单抗治疗后新发糖尿病的临床案例, 详细描述了该不良反应的发生、发展、治疗及转归过程, 并分析其与贝林妥欧单抗的潜在相关性, 探讨贝林妥欧单抗导致糖代谢异常或糖尿病的可能机制。

关键词: 急性 B 淋巴细胞白血病; 贝林妥欧单抗; 糖尿病; 药物不良反应

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A

Diabetes mellitus induced by blinatumomab for injection: one case report*

XIE Fengfan^{1,2}, WU Wei¹, YU Xiaoling², WANG Chunhui^{1*}

(¹Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200032, China; ²Department of Pharmacy, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, 350007, Fujian, China)

Abstract: This article reports a clinical case of newly developed diabetes in a patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia following treatment with the bispecific immunotherapeutic agent blinatumomab. It provides a detailed description of the onset, progression, treatment, and outcome of this adverse reaction, analyzes its potential correlation with blinatumomab, and explores the possible mechanisms underlying blinatumomab-induced glucose metabolism disorders or diabetes.

Keywords: B-acute lymphoblastic leukemia; Blinatumomab; Diabetes mellitus; Adverse drug reactions

0 前言

贝林妥欧单抗是一种双特异性 CD19/CD3 细胞衔接分子, 可同时结合 B 细胞表面 CD19 抗原与 T 细胞表面 CD3 分子, 介导 T 细胞与良恶性 B 细胞之间的连接, 激活内源性 T 细胞免疫应答, 从而诱导细胞毒性免疫反应, 定向裂解 CD19+ 细胞^[1-2]。该药先后被美国和欧盟批准用于治疗复发或难治急性 B 淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)。2022 年 7 月, 贝林妥欧单抗在我国上市, 用于成人和儿童复发或难治 CD19+ 前体 B-ALL 的治

疗, 其常见严重不良反应包括细胞因子释放综合征、神经毒性及肿瘤溶解综合征等^[3-4], 但目前国内外尚无该药引发糖尿病的病例报道。本文首次报道 1 例男性 B-ALL 患者在接受贝林妥欧单抗治疗后出现糖代谢异常的案例, 旨在为临床安全用药提供参考与警示。

1 病例资料

患者, 男, 76 岁, 2023 年 11 月 14 日出现活动后胸闷胸痛, 持续时间约数分钟, 活动后加重, 日常活动受限, 静息略好转。患者有冠心病史, 否认糖尿

*基金项目: 上海市临床重点专科项目 (shslczdzk06504); 上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划 [沪卫人事 (2022) 65 号]; 上海青年药理学人才能力提升项目 (SPAQNRC2025A10)。

作者简介: 谢风帆, 主管药师, 研究方向为肿瘤临床药学、抗炎免疫药理。

*通信作者: 王春晖, 副主任药师, 研究方向为肿瘤临床药学、药源性疾病。

病、高血压和传染病史,无药物和食物过敏史。11月15日我院急诊实验室检查:红细胞 $1.96 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 $67 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板 $58 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,白细胞 $19.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,原幼细胞71%,空腹血糖 $6.18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,糖化血红蛋白(HbA1c)5.8%。经多参数流式细胞术及骨髓穿刺病理检查诊断为B-ALL。免疫组化:CD19(弥漫+)。11月27日起行贝林妥欧单抗治疗($4.5 \mu\text{g} \text{ 2 d}$, $9 \mu\text{g} \text{ 5 d}$, $28 \mu\text{g} \text{ 2 d}$)。12月6日下午,患者出现嗜睡、对答不切题,考虑贝林妥欧单抗所致神经系统不良反应,予暂停贝林妥欧单抗治疗。完善相关检查未见明显内环境紊乱,查空腹血糖 $6.44 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,HbA1c 5.9%。12月15日,患者出现骨髓恢复趋势,完善骨髓穿刺检查示完全缓解。2024年1月6日,患者神经系统症状缓解,继续第2周期贝林妥欧单抗治疗($9 \mu\text{g} \text{ 2 d}$, $28 \mu\text{g} \text{ 12 d}$),当日查空腹血糖 $9.42 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2024年2月18日,患者入院拟行第3周期贝林妥欧单抗治疗,当日查空腹血糖 $20.93 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血常规及肝、肾功能检查均无异常。2月19日起予二甲双胍 0.5 g bid po ,阿卡波糖 0.1 g tid po 。2月20日予贝林妥欧单抗 $9 \mu\text{g ivgtt}$,同时予短效胰岛素 4 IU ih 。2月21日查空腹血糖 $16.02 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,HbA1c 8.0%,尿葡萄糖(4+),胰岛素(空腹) $18.10 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,C肽(空腹) $6.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,经内分泌科会诊,诊断为特殊类型糖尿病。考虑血糖控制不佳,2月22日起予吡格列酮二甲双胍 $5 \text{ mg}/500 \text{ mg bid po}$ 和恩格列净 10 mg qd po 。2月26日复查空腹血糖 $8.60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,3月3日出院前复查空腹血糖 $8.01 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,此后继续接受3个周期贝林妥欧单抗治疗,规律接受降糖药物治疗,随访血糖稳定($5.18 \sim 6.09 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2 讨论

2.1 国内外文献分析

贝林妥欧单抗因可同时靶向恶性和非恶性淋巴细胞,存在诱发严重不良事件的风险,包括细胞因子释放综合征及神经毒性^[3-4],此外亦有肿瘤溶解综合征、血细胞减少、发热与贫血等相关不良事件的报道^[5]。截至2024年4月30日,贝林妥欧单抗在我国获批上市已近4年,然而,在PubMed、中国知网及万方数据库中尚未检索到其引起高血糖或糖尿病的个案报告。Patrick等^[6]开展的一项针对B-ALL首次复发患者的多中心、对照、III期临床试验中,共88例患者完成2周期贝林妥欧单抗治疗,其中31例

(35%)出现血糖升高,2例(2%)发生 ≥ 3 级高血糖不良事件。Anjali^[7]等开展的一项贝林妥欧单抗治疗费城染色体阴性B-ALL新诊断患者的II期临床试验中,29例患者中有4例(13%)出现3级高血糖,均被判定与药物治疗相关。

2.2 药物不良反应关联性评价

本例患者在接受贝林妥欧单抗治疗前无糖尿病史,空腹血糖及HbA1c水平基本正常。患者确诊为CD19+ B-ALL,治疗第1周期采用剂量递增方案($4.5 \mu\text{g} \text{ 2 d}$, $9 \mu\text{g} \text{ 5 d}$, $28 \mu\text{g} \text{ 2 d}$),第2周期采用标准治疗剂量($9 \mu\text{g} \text{ 2 d}$, $28 \mu\text{g} \text{ 12 d}$),均符合贝林妥欧单抗说明书中批准的适应证和剂量范围。治疗1周期后(首次治疗后第40天)空腹血糖 $9.42 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,HbA1c为5.9%;治疗2周期后(首次治疗后第83天)空腹血糖进一步升高至 $20.93 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,HbA1c为8.0%,符合3级高血糖标准^[8]。虽然患者暂未出现典型糖尿病相关症状,但在多个不同时间点复查空腹血糖均 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,符合糖尿病诊断标准^[9]。患者的糖尿病诊断与贝林妥欧单抗使用存在明确的时间相关性,同期并未使用其他可疑药物(首次治疗前曾使用甲泼尼龙 60 mg 预处理3天,后续未再使用,可排除糖皮质激素导致高血糖可能),故考虑其与贝林妥欧单抗相关,根据病因学证据将其归类为特殊类型糖尿病。

2.3 药物不良反应机制与处置

特殊类型糖尿病涵盖多种亚类,包括单基因糖尿病、胰腺外分泌疾病相关糖尿病、内分泌疾病相关糖尿病、药物或化学物质诱导的糖尿病及感染相关糖尿病等^[10]。药物或化学物质诱导的糖尿病应根据其病理生理机制及临床表现制定诊疗方案。例如,免疫检查点抑制剂诱导的糖尿病在临床表现上常与1型糖尿病相似,治疗通常以胰岛素为主^[11]。糖皮质激素也可能诱导糖尿病,其机制可能是通过影响肝脏、骨骼肌、脂肪组织和胰腺 β 细胞,导致胰岛素抵抗及 β 细胞胰岛素分泌功能改变,在治疗上首先考虑胰岛素增敏剂如二甲双胍,并根据患者血糖控制情况联合 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类药物或胰岛素等^[12]。贝林妥欧单抗所致糖尿病或高血糖的具体机制尚未明确,目前亦缺乏相应标准诊疗指南。本病例中,患者无典型糖尿病症状,尿酮检测为阴性,空腹C肽水平 $\geq 600 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[13],其临床特征更符合2型糖尿病的表现。

合并糖尿病可能通过多种机制对肿瘤患者的

临床结局产生不利影响,例如高血糖可增加抗肿瘤治疗过程中的感染风险,血糖控制不佳常伴随严重乏力等症状,进而对患者预后及生存率造成负面影响^[14]。故应与内分泌科医师沟通,参照相关糖尿病治疗指南共同制定个体化降糖方案,积极控制空腹血糖在 4.4~10.0 mmol·L⁻¹为宜^[15]。本例患者经多学科会诊后,调整为吡格列酮二甲双胍联合恩格列净治疗方案,空腹血糖控制稳定。

3 总结

贝林妥欧单抗所致血糖升高或糖尿病的不良反应尚未被药品说明书收录,目前仅有 2 项临床研究报道了高血糖不良反应,但均未说明是否为一过性表现,亦未明确其是否符合糖尿病诊断标准。本例患者使用贝林妥欧单抗后空腹血糖呈现进行性升高,达到严重不良事件判定标准,且可明确诊断为特殊类型糖尿病,严重影响患者预后。因此,尽管贝林妥欧单抗致糖尿病属罕见不良事件,其潜在临床风险仍需引起重视。

参考文献

- [1] QUEUDEVILLE M, EBINGER M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia—from salvage to first line therapy (a systematic review) [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2544. DOI: 10.3390/jcm10122544.
- [2] LITZOW M R, SUN Z X, MATTISON R J, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4): 320–333. DOI: 10.1056/NEJMoa2312948.
- [3] LANTZ J, PHAM N, JONES C, et al. Blinatumomab in Practice [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2024, 19(1): 1–8. DOI: 10.1007/s11899-023-00714-7.
- [4] LIU H, XI R, MAO D F, et al. Efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systemic review and meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(3): e139–e149. DOI: 10.1016/j.clml.2022.12.009.
- [5] VIARDOT A, LOCATELLI F, STIEGLMAIER J, et al. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(10): 2215–2229. DOI: 10.1007/s00277-020-04221-0.
- [6] BROWN P A, JI L Y, XU X X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 833–842. DOI: 10.1001/jama.2021.0669.
- [7] ADVANI A S, MOSELEY A, O'DWYER K M, et al. SWOG 1318: a phase II trial of blinatumomab followed by POMP maintenance in older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1574–1582. DOI: 10.1200/JCO.21.01766.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 45–46.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315–409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [10] HARREITER J, RODEN M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019) [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2019, 131(Suppl 1): 6–15. DOI: 10.1007/s00508-019-1450-4.
- [11] 张瑞, 刘柳, 蔡晓凌, 等. 免疫检查点抑制剂治疗后发生 1 型糖尿病二例报道并文献综述[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(1): 62–70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.01.013.
- [12] FÈVE B, SCHEEN A J. When therapeutic drugs lead to diabetes [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(5): 751–762. DOI: 10.1007/s00125-022-05666-w.
- [13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 糖尿病分型诊断中国专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(2): 120–139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211219-00672.
- [14] HARBORG S, KJÆRGAARD K A, THOMSEN R W, et al. New horizons: epidemiology of obesity, diabetes mellitus, and cancer prognosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(4): 924–935. DOI: 10.1210/clinem/dgad450.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌分会. 肿瘤相关性高血糖管理指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7): 651–688. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.013.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 谢风帆, 吴薇, 俞晓玲, 等. 贝林妥欧单抗致糖尿病 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(5): 690–692. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.16.

Cite this article as: XIE Fengfan, WU Wei, YU Xiaoling, et al. Diabetes mellitus induced by blinatumomab for injection: one case report [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 690–692. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.16.