

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0556-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.14

## 替雷利珠单抗致免疫相关糖尿病合并酮症酸中毒 2 例

梅丹<sup>a</sup>, 龚军<sup>b</sup>, 王慧芳<sup>a</sup>, 倪美鑫<sup>a</sup>

(南通大学附属肿瘤医院 a. 药剂科, b. 肿瘤内科, 江苏 南通 226361)

[关键词] 替雷利珠单抗; 糖尿病; 糖尿病酮症酸中毒; 程序性细胞死亡受体 1; 药物不良反应

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] B

## Two cases of immune-related diabetic ketoacidosis induced by tislelizumab

MEI Dan<sup>a</sup>, GONG Jun<sup>b</sup>, WANG Hui-fang<sup>a</sup>, NI Mei-xin<sup>a</sup>

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Medical Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Nantong JIANGSU 226361, China)

[KEY WORDS] tislelizumab; diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; programmed cell death 1 receptor; adverse drug reactions

替雷利珠单抗是由我国自主研发的一种新型人源化 IgG4 型单克隆抗体, 具有区别于其他程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death 1 receptor, PD-1) 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的特有结合表位, 其 Fc 段经改造后可以有效避免抗体依赖的细胞吞噬作用, 减少了 T 细胞损耗, 从而更好地发挥抗肿瘤活性<sup>[1]</sup>。替雷利珠单抗与 PD-1 的解离速率比纳武利尤单抗、帕博利珠单抗的解离速率慢, 因此其靶向亲和力比这两种 PD-1 抑制剂高 35~60 倍<sup>[2]</sup>。替雷利珠单抗于 2019 年 12 月首次获国家药品监督管理局批准用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤患者, 近几年相继获批用于尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等疾病的治疗, 给多癌种患者带来了临床获益。但该药使用后亦可能出现免疫相关不良反应, 其中发生率超过 1% 的包括免疫相关性甲状腺功能减退, 免疫相关性皮肤不良反应, 免疫相关性肝炎、肺炎、结肠炎等。然而, 替雷利珠单抗导致免疫相关糖尿病较为罕见, 仅见 *Cancer Science* 上的一篇临床研究<sup>[3]</sup> 提及使用替雷利珠单抗后出现了 2 例轻度 1 型糖尿病, 但

仅简单提及相关数据, 无病例具体情况。现分析贛门癌和肺癌各 1 例患者使用替雷利珠单抗后出现严重免疫相关糖尿病经治疗好转的病例, 探讨替雷利珠单抗致免疫相关糖尿病的特点和治理措施, 以期为该罕见免疫相关不良反应的防治提供参考。

病例 1, 男, 73 岁, 身高 165 cm, 体重 58 kg。2020 年 6 月 19 日、7 月 11 日分别予替雷利珠单抗 200 mg d1 免疫治疗 2 周期, 6 月 22 日、7 月 13 日予曲妥珠单抗 (首次 520 mg, 其次 390 mg) 靶向治疗 2 周期。7 月 31 日该患者入院, 头晕伴乏力、口干、多饮和多尿, 进食稍不畅, 半流质饮食。患者有慢性肾功能不全病史 3 年、原发性高血压病史 20 余年, 未规律服药与治疗。否认糖尿病等其他病史, 否认食物、药物过敏史。入院诊断为“贛门恶性肿瘤, 慢性肾功能不全, 双侧脑室腔隙性梗塞, 原发性高血压”。入院检查示血糖 52.4 mmol·L<sup>-1</sup>, 肌酐 248 μmol·L<sup>-1</sup>, 尿酸 442 μmol·L<sup>-1</sup>, 血淀粉酶 66 U·L<sup>-1</sup>, 立即予 I 级护理、胰岛素注射液 4 IU·h<sup>-1</sup> 持续静脉泵入、监测末梢血糖 q2h、心电图监护。当晚 20:20 血糖 20.2 mmol·L<sup>-1</sup>, 头晕症状较前明显好转。8 月 7 日予曲妥珠单抗 390 mg, 8 月 10 日予替雷利珠单抗 200 mg 治疗。8 月 12 日准予出院, 出院带药地特胰岛素注射液、门冬胰岛素 30 注射液。9 月 3 日予曲妥珠单抗 390 mg, 静滴。9 月 28 日该患者至本院门诊就诊, 诉口干伴乏力, 查血糖 32.8 mmol·L<sup>-1</sup>,

[收稿日期] 2022-04-29 [接受日期] 2024-06-17

[基金项目] 南通市卫健委科研课题 (QN2022032); 江苏省药学会-奥赛康医院药学科科研项目 (A202331)

[作者简介] 梅丹, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事抗肿瘤药物临床药学研究, E-mail: mdxyfmj@126.com

[责任作者] 倪美鑫, E-mail: nmx1965@163.com

血钾  $6.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 尿常规: 酮体 (++) , 尿葡萄糖 (++++), 心电图示窦性心律, ST-T 改变, 收治入院。立即予胰岛素降糖、呋塞米排钾利尿、碳酸氢钠碱化尿液等治疗。患者两次住院期间的血糖等相关检查指标及胰岛素治疗情况见表 1。患者血糖控制欠佳, 于 10 月 3 日出院, 转至综合医院安装胰岛素皮下泵, 后继续使用曲妥珠单抗  $390 \text{ mg}$  靶向治疗第 11 周期, 未再使用替雷利珠单抗及其他免疫治疗。至 2022 年 8 月, 患者仍处于生存期。

病例 2, 男, 60 岁, 身高  $170 \text{ cm}$ , 体重  $61.5 \text{ kg}$ 。患者于 2021 年 4 月 8 日至 7 月 27 日予替雷利珠单抗  $200 \text{ mg d0+}$  紫杉醇 (白蛋白结合型)  $400 \text{ mg d1}$  化疗 4 周期。9 月 2 日、10 月 6 日分别予

替雷利珠单抗单药  $200 \text{ mg d1}$  维持治疗。11 月 10 日凌晨患者突发胸闷、气促不适, 至本院急诊查血常规示白细胞  $19.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , 中性粒细胞占比  $0.911$ ; 血生化: 尿酸  $792 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 葡萄糖  $37.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血气分析:  $\text{pH}$   $7.15$ , 动脉血二氧化碳分压 ( $\text{pCO}_2$ )  $15 \text{ mmHg}$ , 动脉血氧分压 ( $\text{pO}_2$ )  $137 \text{ mmHg}$ 。患者 20 余年前因“左眼外伤”致“左眼失明”, 5 年前因“右下肺鳞癌”行“右肺中下叶切除术”, 术后分期  $\text{pT2aN0M0 II B}$  期, 否认糖尿病等其他病史, 否认食物、药物过敏史。入院诊断: 酮症酸中毒, 左肺上叶鳞癌化疗后 ( $\text{pT3NxM0}$ ), 右下肺下叶鳞癌术后 ( $\text{pT3N0M0}$ )。当日凌晨入院后立即予胰岛素  $10 \text{ IU}$  皮下注射,  $5\%$  碳酸氢钠  $250 \text{ mL}$  静滴等治疗。患者本次住院期间的血糖等检查指标及相

表 1 病例 1 的血糖等检查指标及胰岛素治疗

日期	血糖 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$			糖化血红蛋白	尿酮体	尿葡萄糖	胰岛素治疗
	早	中	晚				
第一次住院							
7 月 31 日		52.4	20.2				胰岛素, $4 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1} \text{ civ}$ ; 门冬胰岛素 30, $16 \text{ IU qn sc}$
8 月 1 日	6.4	14.1~16.3	9.0		-	++++	门冬胰岛素 30, 早晚各 $16 \text{ IU sc}$ , 余同上
8 月 2 日	9.2	11.2~19.9	18.4				同上
8 月 3 日	12.8	13.6~29.1	19.9				地特胰岛素, $8 \text{ IU qn sc}$ , 余同上
8 月 4 日	5.6	11.5~16.8	11.6	8.80%			同上
8 月 5 日	14.4	11.6~15.4	8.9				地特胰岛素, $14 \text{ IU qn sc}$ , 余同上
8 月 6 日	7.2	9.8~10.3	11.3				门冬胰岛素 30, 早 $18 \text{ IU sc}$ 、中 $6 \text{ IU sc}$ 、晚 $18 \text{ IU sc}$ , 余同上
8 月 7 日	5.1	4.9~8.8	9.8				同上
8 月 8 日	4.5	8.5~16.5	9.0				同上
8 月 9 日	15.5	7.3~17.3	7.7				门冬胰岛素 30, $4 \text{ IU qd sc}$ , 余同上
8 月 10 日	4.7	8.5~19.3	6.2				同上
8 月 11 日	9.3	7.2~11.6	8.8				同上
第二次住院							
9 月 28 日			32.8		++	++++	胰岛素, $2 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1} \text{ civ}$ ; 门冬胰岛素 30, 早、中、晚各 $8 \text{ IU sc}$ ; 地特胰岛素, $10 \text{ IU qn sc}$
9 月 29 日		13.3	26.6				同上
9 月 30 日	27.0	25.2	18.8				同上
10 月 1 日	21.0	31.2	25.6				胰岛素, $4 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1} \text{ civ}$ ; 门冬胰岛素 30, 早 $12 \text{ IU sc}$ 、中 $8 \text{ IU sc}$ 、晚 $8 \text{ IU sc}$ ; 地特胰岛素, $8 \text{ IU qn sc}$
10 月 2 日	14.0	16.7	20.5				胰岛素, $2 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1} \text{ civ}$ , 余同上
10 月 3 日	13.5						出院

civ: 持续静脉泵注, sc: 皮下注射

表 2 病例 2 的血糖等检查指标及相关治疗

日期	血糖 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$			血淀粉酶 / $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	相关治疗
	早	中	晚		
11 月 10 日	37.2	16.6	19.8		胰岛素, $10 \text{ IU st sc}$ ; $4.8 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1} \text{ civ}$ , 持续 $16 \text{ h}$
11 月 11 日	17.7	14.9	12.3		胰岛素, $10 \text{ IU}$ 午餐前 $\text{st sc}$ ; 门冬胰岛素, $10 \text{ IU tid sc}$
11 月 12 日	13.6	11.2	7.8	49	门冬胰岛素 30, 基础量 $0.5 \text{ IU} \cdot \text{h}^{-1}$ , 持续皮下泵入; 三餐前 $8 \text{ IU sc}$
11 月 13 日	11.1	13.3	12.1		门冬胰岛素 30, 三餐前 $10 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 15 日	13.7	22.0	16.7		甲泼尼龙 $80 \text{ mg qd ivgtt}$ ; 门冬胰岛素 30, 三餐前 $12 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 16 日	15.9	16.7	19.8		门冬胰岛素 30, 三餐前 $16 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 17 日	18.6	16.0	15.2		达格列净 $10 \text{ mg qd po}$ ; 门冬胰岛素 30, 三餐前 $18 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 18 日	6.8	12.2	14.4		甲泼尼龙 $40 \text{ mg qd ivgtt}$ ; 门冬胰岛素 30, 三餐前 $12 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 22 日	9.9	17.4	19.3		停门冬胰岛素; 门冬胰岛素 30, 早晚餐前 $24 \text{ IU sc}$ 、中餐前 $8 \text{ IU sc}$ , 余同上
11 月 24 日	4.5	3.6	15.5		甲泼尼龙 $20 \text{ mg qd ivgtt}$ ; 门冬胰岛素 30, $20 \text{ IU bid sc}$ , 余同上
11 月 25 日	7.4				门冬胰岛素 30, $16 \text{ IU bid sc}$ , 带药出院

civ: 持续静脉泵注, sc: 皮下注射

关治疗情况见表 2。11 月 11 日该患者胸闷不适较入院时明显好转, 无气喘、气急, 测空腹血糖  $17.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。尿常规: 酮体 (+++)、尿蛋白 (+)、尿葡萄糖 (++++); 血气分析示 pH 7.43,  $\text{pCO}_2$  28 mmHg,  $\text{pO}_2$  131 mmHg。11 月 25 日患者无胸闷、气喘, 测随机血糖  $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 门冬胰岛素 30 调整为 16 IU bid, 予带泼尼松片、达格列净片出院。2022 年 2 月患者因脑多发转移瘤予全脑姑息放疗, 入院前未再予替雷利珠单抗及其他抗肿瘤药物治疗。2022 年 8 月采集患者的生存情况时, 发现其已不在生存期。

以上 2 例患者发生的糖尿病合并酮症酸中毒与替雷利珠单抗的因果关系, 以诺氏 (Naranjo's) 药物不良反应评估表法进行评价, 结果见表 3。2 例患者均为男性, 年龄  $\geq 60$  岁, 无糖尿病病史, 用药前血糖水平正常, 多次住院治疗期间血糖监测均在正常范围内。病例 1 接受 2 个疗程替雷利珠单抗 (距首次给药 6 周、末次给药约 3 周) 联合曲妥珠单抗治疗后出现高血糖, 随后确诊糖尿病, 血糖控制后再次给予替雷利珠单抗治疗, 后出现糖尿病合并酮症酸中毒。病例 2 接受 4 个疗程含替雷利珠单抗的联合化疗、2 个疗程替雷利珠单抗单药维持治疗后 (距首次给药约 31 周、末次给药 5 周) 出现高血糖, 并确诊为糖尿病合并酮症酸中毒。2 例患者发生糖尿病时间差异较大, 但与替雷利珠单抗的使用均有时间相关性, 且 2 例患者合并使用的曲妥珠单抗、紫杉醇 (白蛋白结合型) 或其他药物均未见致糖尿病或高血糖的相关报道。替雷利珠单抗说明书中“特定不良反应描述”里提及, 单药治疗和联合化疗时免疫相关糖尿病或高血糖症发生率分别为 0.5%、0.8%, 其中 4 级不良反应发生率分别为  $<0.1\%$  (1/1797)、0.2% (1/497)。因此, 根据诺氏药物不良反应评估量表<sup>[7]</sup>, 病例 1 评分为 9 分, 判定该患者发生糖尿病合并酮症酸中毒与使用替雷利珠单抗的因果关系为肯定; 病例 2 评分为 7 分, 判定该患者发生糖尿病合并酮症酸中毒与使用替雷利珠单

抗的因果关系为很可能。

**讨论** ICI 通过靶向结合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 和 PD-1 及其配体 PD-L1, 产生了一系列因 T 细胞组织浸润而导致的毒性反应, 被称为免疫相关不良反应<sup>[4]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关糖尿病近两年偶有报道, 但仍属于比较罕见的免疫相关不良反应。据报道, ICI 相关糖尿病发生率  $<1\%$ <sup>[5,6]</sup>, 但一旦发生则常发展为严重的糖尿病酮症酸中毒, 对肿瘤患者预后及后续治疗均产生负面影响, 甚至危及生命安全。ICI 治疗诱发的免疫相关糖尿病, 平均在接受 ICI 治疗后 8.5 周 (1~48 周) 开始出现临床表现, 其中 75% 以糖尿病合并酮症酸中毒起病<sup>[8]</sup>。一篇纳入了 90 例使用不同 ICI 治疗后出现糖尿病的综述<sup>[9]</sup>显示, 71% 的患者存在酮症酸中毒, 平均 4.5 个疗程后确诊糖尿病; 若接受不同 ICI 联合治疗, 则平均在 2.7 个疗程后确诊, 且各种 ICI 治疗方案均可能导致早发性糖尿病 (即治疗后 1~2 个疗程确诊)。本文 2 例患者均存在酮症酸中毒, 使用替雷利珠单抗后出现糖尿病的发病时间及相关特点与文献报道的其他 ICI 基本一致<sup>[3]</sup>。2 例患者使用同一种 ICI 出现糖尿病的时间点差异较大, 提示 ICI 导致糖尿病出现时间长短与使用药物种类的相关性可能不大, 而更可能与患者的个体差异性相关。不同人群的糖尿病易感性不同, 本身存在内分泌功能障碍、PD-L1 的单核苷酸多态性 rs4143815 或 rs2297137<sup>[10,11]</sup>、HLA-DR4-DQ8 或 HLA-DR3-DQ2 等位基因<sup>[12]</sup>均与糖尿病的易感性之间存在显著相关性。

PD-L1 在胰岛细胞上表达, PD-1/PD-L1 抑制自身反应性 T 淋巴细胞的活化, 从而对自身免疫性糖尿病有保护作用。阻断 PD-1/PD-L1 通路, 例如使用 PD-1/PD-L1 抑制剂, 解除了对该活化的抑制, 使得

表 3 诺氏 (Naranjo's) 药物不良反应评估结果

评分项目	病例 1			病例 2		
	是	否	未知	是	否	未知
该 ADR 先前是否有结论性报告?	1			1		
该 ADR 是否在使用可疑药物后发生?	2			2		
该 ADR 是否在停药或使用拮抗剂后有缓解?	1			1		
该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2					0
是否存在其他因素能单独引起该 ADR?		2			2	
该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?			0			0
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?			0			0
该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?			0			0
患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?			0			0
是否存在任何客观证据证实该 ADR?	1					1
总分	9			7		

总分  $\geq 9$  分, 因果关系为肯定相关; 总分 5~8 分, 因果关系为很可能相关; 总分 1~4 分, 因果关系为可能相关

自身反应性 T 淋巴细胞异常活化, 进而导致胰岛细胞浸润和破坏, 这可能是 PD-1/PD-L1 抑制剂导致糖尿病的主要机制。因此, PD-1/PD-L1 抑制剂可直接破坏胰岛  $\beta$  细胞, 抑制胰岛素的合成, 降低胰岛素分泌甚至加重胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>, 其临床表现可能与 1 型糖尿病相似<sup>[14]</sup>。但是 PD-1/PD-L1 抑制剂引起的胰岛功能损伤更为快速和显著, 这是 PD-1/PD-L1 抑制剂导致胰岛  $\beta$  细胞急性丢失的结果, 表现为从正常血糖到高血糖水平的快速转变, 大多数患者甚至发展为酮症酸中毒。

根据《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 (2021)》<sup>[15]</sup>, ICI 导致的高血糖或糖尿病根据空腹血糖水平分为 G1~G4 级, 空腹血糖水平  $>27.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  为 4 级不良反应。根据不同分级的高血糖 / 糖尿病以及酮症酸中毒检查结果, 给予相应的处理措施, 酮症酸中毒检查阴性继续 ICI 治疗, 酮症酸中毒检查阳性则暂停 ICI 治疗, 并实施酮症酸中毒管理, 其中最主要的治疗措施是持续输注胰岛素以控制血糖, 并及时给予补液、纠正酸中毒, 调节水电解质平衡等。ICI 致免疫相关糖尿病合并酮症酸中毒, 经积极治疗后能否重启免疫治疗? 针对这一问题, 包括美国国立综合癌症网络 (NCCN) 免疫治疗相关毒性管理指南在内的多项指南均指出, 免疫相关糖尿病的发生不代表永久停用免疫治疗方案<sup>[16]</sup>。本文 2 例患者入院空腹血糖远超  $27.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 均为 4 级不良反应。其中, 病例 1 首次出现免疫相关糖尿病时未继发酮症酸中毒, 血糖控制平稳后继续予以替雷利珠单抗免疫治疗 1 个周期, 随后患者血糖控制不佳且出现酮症酸中毒, 永久停用替雷利珠单抗; 病例 2 首次出现免疫相关糖尿病合并酮症酸中毒后, 立即停用替雷利珠单抗, 临床考虑其合并免疫相关性胰腺炎, 加用了糖皮质激素治疗后, 血糖控制于正常范围。因此, 免疫相关糖尿病的发生虽不是重启免疫治疗的禁忌, 但重启免疫治疗后免疫相关糖尿病可能会进一步发展并加重, 对于出现严重免疫相关糖尿病的患者, 临床应尤其谨慎重启免疫治疗。另外, 尽管糖皮质激素因为其升高血糖的药理作用而不推荐用于免疫相关糖尿病的治疗<sup>[17]</sup>, 但从病例 2 的治疗效果来看, 若合并其他免疫相关不良反应且单纯依靠胰岛素治疗血糖控制不佳时, 糖皮质激素仍是可选的治疗药物之一。

替雷利珠单抗导致的免疫相关糖尿病比较罕见, 其发生发展的机制被认为与抗肿瘤机制途径相同, 因此免疫治疗想要完全避免糖尿病的发生极为困难。另

外, 免疫相关糖尿病合并酮症酸中毒的临床表现不具特异性, 易与其他的免疫相关不良反应及肿瘤本身症状混淆, 所以不易早期识别。本文 2 例患者出现免疫相关糖尿病时临床表现均无特异性, 病例 1 贲门腺癌患者因合并脑梗死有头晕症状, 病例 2 左肺鳞癌患者出现胸闷、气急, 均可能是患者原发疾病所导致, 不易识别。因此, 血糖监测应列入接受替雷利珠单抗等免疫治疗的长期随访监测计划, 用药期间甚至停药后一段时间内仍需密切监测血糖水平。做好患者用药教育, 优化免疫相关不良反应管理策略, 同时寻求可筛查高危人群的预测指标, 是今后肿瘤免疫治疗临床实践的努力方向之一。

### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] ZHANG T, SONG X, XU L, *et al.* The binding of an anti-PD-1 antibody to Fc $\gamma$ RI has a profound impact on its biological functions [ J ] . *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67 ( 7 ) : 1079-1090.
- [ 2 ] HONG Y, FENG Y, SUN H, *et al.* Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage [ J ] . *FEBS Open Bio*, 2021, 11 ( 3 ) : 782-792.
- [ 3 ] YE D, LIU J, ZHOU A, *et al.* Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [ J ] . *Cancer Sci*, 2021, 112 ( 1 ) : 305-313.
- [ 4 ] 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.
- [ 5 ] 游丽娜, 王重娟, 宋琳婧, 等. 度伐利尤单抗致 1 型糖尿病 1 例 [ J ] . *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 ( 11 ) : 792-794. YOU LN, WANG ZJ, SONG LJ, *et al.* One case of type 1 diabetes mellitus caused by durvalumab [ J ] . *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 ( 11 ) : 792-794.
- [ 6 ] STAMATOULI AM, QUANDT Z, PERDIGOTO AL, *et al.* Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [ J ] . *Diabetes*, 2018, 67 ( 8 ) : 1471-1480.
- [ 7 ] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions [ J ] . *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30 ( 2 ) : 239-245.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] de FILETTE JMK, PEN JJ, DECOSTER L, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review [ J ] . *Eur J Endocrinol*, 2019, 181 ( 3 ) : 363-374.
- [ 10 ] 李思诚. PD-1/PD-L1 在 1 型糖尿病发病机制中的研究 [ D ] . 苏州: 苏州大学, 2019.
- [ 11 ] PIZARRO C, GARCIA-DIAZ DF, CODNER E, *et al.* PD-L1 gene

