

# 1例结肠癌患者靶向联合化疗后血糖异常升高的病例分析



吴燕<sup>1</sup>, 王鑫<sup>2</sup>

1. 苏州市中西医结合医院药剂科 (江苏苏州 215101)
2. 苏州市中西医结合医院肾病内分泌科 (江苏苏州 215101)

**【摘要】** 1例结肠癌患者使用贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶2周期后出现腹痛伴恶心呕吐,完善检查发现血糖异常升高至 $40\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血气分析:酸碱度7.24,实际碳酸氢根 $4\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,酮体+++ ,尿糖+++ ,判定为轻度糖尿病酮症酸中毒。经过大量补液和胰岛素、德谷门冬双胰岛素治疗后,血气分析和酮体、尿糖恢复正常,空腹血糖控制在 $8.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,病情稳定,但患者需要长期使用门冬胰岛素。对糖尿病酮症酸中毒与可疑药物进行关联性分析,评定糖尿病酮症酸中毒“可能”为贝伐珠单抗和氟尿嘧啶联合用药引起。查阅国内外文献,对肿瘤相关糖代谢异常进行了分析和总结,化疗药物或化疗辅助用药引起的血糖异常不容忽视,尤其是有糖尿病史或者糖尿病前期的肿瘤患者,以期同类反应提供一定的参考。

**【关键词】** 糖尿病酮症酸中毒;高血糖;氟尿嘧啶;贝伐珠单抗

## Case analysis of abnormal increase in blood glucose after targeted combination chemotherapy in a patient with colon cancer

WU Yan<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, Jiangsu Province, China

2. Department of Nephrology and Endocrinology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, Jiangsu Province, China

Corresponding author: WU Yan, Email: 563993496@qq.com

**【Abstract】** This article introduced a case of colon cancer patient who developed abdominal pain with nausea and vomiting after two cycles of using bevacizumab combined with fluorouracil. The perfect examination founded that the blood sugar rose abnormally to  $40\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , the pH of blood gas was 7.24, the actual bicarbonate was  $4\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , ketone body 3+, and urine sugar 3+. It was judged as mild diabetes ketoacidosis. After a large amount of fluid infusion, insulin treatment, and dual insulin treatment, The patient's blood gas analysis, ketone bodies, and urine sugar have all been normal, and their fasting blood sugar is controlled at  $8.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . The patient's condition was stable while long term use of insulin aspart was necessary. According to the association evaluation method of the National ADR Monitoring Center, the author evaluated the association of diabetes ketoacidosis, and assessed that diabetes ketoacidosis "may" be caused

by the combined use of bevacizumab and fluorouracil. Through consulting domestic and foreign literature, the author analyzed and summarized tumor related glucose metabolism abnormalities, realized that abnormal blood glucose caused by chemotherapy drugs or chemotherapy adjuvant drugs can not be ignored, especially in tumor patients with diabetes history or pre diabetes. Hope the analysis can provide a certain reference for similar reactions.

**【Keywords】** Diabetic ketoacidosis; High blood sugar; Fluorouracil; Bevacizumab

肿瘤治疗手段日新月异，与之伴随的血糖升高并不少见。恶性肿瘤与高血糖及糖尿病关系密切，高血糖和糖尿病可增加部分恶性肿瘤的发病率，且与肿瘤的不良预后有关；恶性肿瘤治疗期间一些抗肿瘤药物也可能引发高血糖及糖尿病<sup>[1]</sup>。肿瘤治疗过程中，血糖管理容易被忽视，如果处理不及时，可能发生严重并发症，如糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）。DKA 是一种严重代谢紊乱综合征，包括高血糖、高血酮、低血钾、酸血症等，以呕吐、高血糖、酮症和酸中毒为主要表现<sup>[2]</sup>，是常见的威胁患者生命安全的急症。DKA 发展到重度时，会导致患者出现休克、昏迷等严重临床症状，因此需要早诊断早治疗<sup>[3]</sup>。肿瘤治疗引起的一些延迟性反应如胃肠道反应、流感样症状等与 DKA 早期表现相似，容易造成误诊与漏诊，而 DKA 起病及发展迅速，不及时治疗可能导致严重后果。本文报道 1 例肿瘤靶向治疗引发轻度 DKA 的病例，希望临床对肿瘤患者，尤其是存在糖尿病前期患者的异常血糖给予更多关注和重视。本研究已获得苏州市中西医结合医院伦理委员会审批通过（伦理审查批件编号为 2023006），并已取得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者，男，68 岁，身高 170 cm，体重 72 kg，身体质量指数  $24.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，体表面积  $1.82 \text{ m}^2$ ；否认高血压史、糖尿病史，否认家族糖尿病史。患者于 2020 年 1 月无明显诱因出现右中上腹部疼痛，3 月 13 日肠镜检查提示升结肠占位，病理结果：腺癌；腹部 CT 示：升结肠肿瘤伴狭窄。3 月 21 日行根治性右半结肠切除及胆囊切除术，术后病理结果：右半结肠中分化腺癌，肿瘤侵犯肠壁全层，上下切缘未见累及，结肠旁淋巴结未见转移（0/14）。免疫组化结果示：MLH1（+），MSH2（+），MSH6（+），PMS2（+），P53（+

突变型），D2-40（淋巴管+，未见明确癌栓），S-100（神经+，未见明确侵犯），ki-67（+约 60%）。分期为 pT3N0M0II 期，有高危因素，术后予以奥沙利铂联合卡培他滨化疗 4 个疗程，病情平稳，定期随访。

2022 年 3 月 23 日复查 MRI 提示肝转移可能。调整化疗方案，于 4 月 17 日、5 月 11 日予贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 化疗方案抗肿瘤治疗 2 次，具体为：贝伐珠单抗（齐鲁制药有限公司，批号：202204008K）400 mg、伊立替康（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：200908AL）300 mg、氟尿嘧啶（天津金耀制药有限公司，批号：2202181） $0.7 \text{ g iv}$ ，亚叶酸钙  $300 \text{ mg} \times 2 \text{ d}$ ，氟尿嘧啶  $4.3 \text{ g}$ ，微泵静注 46 h。两次化疗前，查空腹血糖分别为  $6.85 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $6.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，未予重视。2022 年 5 月 17 日患者出现无明显诱因的脐周腹痛伴腹胀、恶心呕吐，拟“肠梗阻、结肠癌术后”收住入院。

5 月 18 日入院查血糖 High（超过仪器检测范围），血气分析：酸碱度 7.24，实际碳酸氢根  $4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；其他检查：钾  $6.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；酮体 +++，尿糖 +++。内分泌科会诊考虑 DKA，予胰岛素  $8 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  泵注降糖，大剂量 0.9% 氯化钠注射液补液。5 月 19 日复查空腹血糖  $40.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，糖化血红蛋白 14.10%，胰岛素  $12.46 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，C 肽  $0.6 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；转入内分泌科治疗。

5 月 20 日患者进食少量，口干多饮，甲状腺功能示：游离三碘甲状腺原氨酸  $1.18 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，血淀粉酶正常；血气分析：酸碱度 7.42，实际碳酸氢根  $14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，其余指标均正常。调整降糖方案为每日德谷门冬双胰岛素皮下注射 14 U，胰岛素 8 U 加入 5% 葡萄糖注射液静滴，根据血糖值，每日增加 2 U 德谷门冬双胰岛素。5 月 24 日除血糖外胰岛素及 C 肽已恢复正常，排除 1 型糖尿病的可能，德谷门冬双胰岛素继续增加 2 U。

因血糖控制不佳, 5月25日调整德谷门冬双胰岛素早20 U、晚8 U, 5月26日调整为德谷门冬双胰岛素早22 U、晚12 U。5月30日血糖稍有控制不佳, 调整为门冬胰岛素30注射液早24 U、晚14 U控制血糖。6月1日复查各项指标均已恢

复, 血糖控制良好, 予以出院并随访。1个月后门诊复查, 血糖稳定, 每日使用门冬胰岛素30注射液早晚各20 U。

住院期间患者血糖和胰岛素、C肽等指标变化情况见图1。

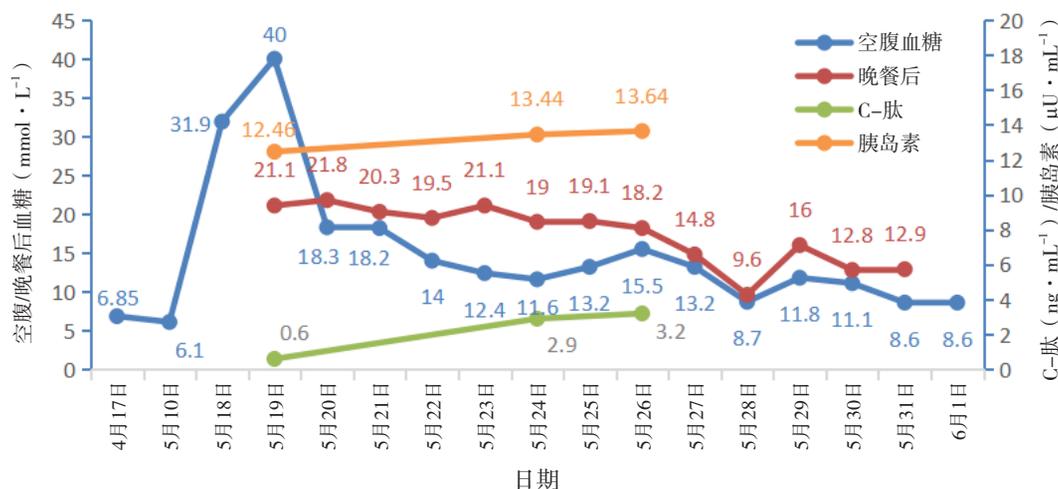


图1 患者住院期间血糖及胰岛素功能指标变化情况

Figure 1. Changes in blood glucose and insulin function indicators during hospitalization

## 2 讨论

### 2.1 肿瘤药物相关高血糖的关联性评价

根据《肿瘤相关性高血糖管理指南》(2021年版)<sup>[4]</sup>, 患者入院时的血糖最高达40 mmol·L<sup>-1</sup>, 已存在高糖状态。患者初期表现为腹痛及恶心呕吐, 由于发生在化疗后, 很可能误诊为化疗延迟性反应而贻误治疗。因此应密切关注肿瘤患者的血糖指标, 尤其本例患者糖化血红蛋白值提示存在糖尿病前期但未重视, 若未及时合理处置可能导致患者死亡。

患者体型正常, 无糖尿病史, 询问患者化疗后进食较少, 末次复查MRI未提示胰腺炎等相关疾病, 可排除疾病及环境因素; 近期2次化疗前空腹血糖值提示糖尿病前期, 但未引起重视, 第2次化疗后7 d出现高血糖, 考虑与使用药物相关。患者末次住院期间使用的药品有胎盘多肽、雷贝拉唑钠、阿扎司琼、地塞米松、贝伐珠单抗以及化疗药物氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康。以上药物中, 胎盘多肽、雷贝拉唑钠、阿扎司琼等药物的说明书中均未记载可能引起高血糖; 地塞米松剂量为5 mg, 相当于泼尼松30~35 mg, 泼尼松剂量超过30 mg·d<sup>-1</sup>对糖代谢影响较大,

但短期使用停药后可逐渐恢复, 此药患者已停用7 d, 因此也可以排除。而化疗药物引起的不良反应一般具有延迟性, 临床药师推测引起DKA相关的药物可能是贝伐珠单抗、氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康。依据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准<sup>[5]</sup>, 对DKA与可疑药物进行关联性评价: ①该患者最近一次用药是5月11日行贝伐珠单抗+FOLFIRI化疗方案抗肿瘤治疗, 与DKA有时间关联。②查阅贝伐珠单抗、氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康的说明书, 其中贝伐珠单抗与高血糖相关的不良反应在宫颈癌和卵巢癌中有发生, 结直肠癌中未有提及; 氟尿嘧啶在内分泌代谢系统有严重或致命不良反应风险增加的可能, 伊立替康未见糖尿病相关的代谢毒性类型。检索PubMed、CNKI、WanFang Data等文献数据库2010—2022年的相关文献, 有贝伐珠单抗及氟尿嘧啶致糖尿病的相关文献报道<sup>[6-7]</sup>, 但未发现导致DKA的相关文献。③患者诊断明确为DKA, 予以降血糖、补液扩容等对症治疗, 酮症酸中毒有所改善, 出院时血糖也控制良好, 因此停止化疗对症治疗后已总体改善。④因下次化疗时间未到, 再次使用是否发生情况不明, 嘱患者化疗前后注意血糖的波动。⑤患者的DKA不能用

非药物其他原因解释。综上分析,临床药师判定 DKA “可能”由贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶导致。

## 2.2 贝伐珠单抗相关血糖异常的文献分析

本例患者使用的贝伐珠单抗是 2019 年在我国获批上市的首个贝伐珠单抗生物类似药,与原研药有相似的有效性和安全性<sup>[6]</sup>。裘琳等<sup>[7]</sup>分析了贝伐珠单抗所致 94 例不良反应,发现恶性肿瘤合并糖尿病患者发生高血糖比例为 7.45%。刘秀兰等<sup>[8]</sup>的个案报道也发现,贝伐珠单抗可能导致合并糖尿病的肿瘤患者血糖异常升高。贝伐珠单抗引起糖代谢异常的机制尚不明确,可能与其抗血管生成作用有关,抗血管生成的治疗原理是影响肿瘤的微环境,包括对葡萄糖的依赖,因此也可能对正常组织产生影响<sup>[9]</sup>。少量个案报道中发生高血糖的患者均合并基础血糖异常,本例患者既往虽无糖尿病病史,但最近 2 次化疗前常规血糖检查提示已处于糖尿病前期。

## 2.3 氟尿嘧啶类药物相关血糖异常的文献分析

一项单中心队列研究<sup>[10]</sup>显示,氟尿嘧啶类药物也可能引起糖代谢异常,可发生在化疗的任何一个时期,多发生在第 3 个化疗周期,发生机制仍在探索阶段。卡培他滨是前体药物,在体内转化为氟尿嘧啶而起效。董利森等<sup>[11]</sup>报告了 1 例无糖尿病史的直肠癌患者使用卡培他滨的第 5 周期出现空腹血糖  $8.45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,但未予治疗,完成第 6 周期化疗后停用卡培他滨开始接受内分泌治疗,同时长期服用二甲双胍。卡培他滨药品说明书也指出,卡培他滨单药化疗时,有 4.4% 的患者出现高血糖症。本例患者 2 年前曾使用卡培他滨,但当时未发现血糖升高。一项病例对照研究<sup>[12]</sup>表明,以氟尿嘧啶为基础的化疗短时间内可能会引起血糖及免疫功能的改变,化疗后可恢复正常。冯觉平等<sup>[13]</sup>对 97 例接受氟尿嘧啶化疗患者的回顾性分析显示,合并基础高血糖的结直肠癌患者接受含氟尿嘧啶方案化疗期间,继发糖尿病甚至 DKA 昏迷的概率很高。氟尿嘧啶类药物引起高血糖的潜在机制是减少胰腺  $\beta$  细胞胰岛素的储存和释放,因此,该类轻症患者可使用磺酰脲类药物控制血糖。且氟尿嘧啶类药物引起的高血糖在停药后是不可逆的<sup>[14]</sup>。本例患者既往服用卡培他滨未发现血糖升高,2 年后病情进展,第 2 次行氟尿嘧啶化疗后的第 5 天出现乏力、呕吐、

腹痛入院,确诊为 DKA。患者 2 次化疗前的空腹血糖值提示为糖尿病前期,糖化血红蛋白水平也提示患者近期处于高血糖状态,但未予重视和监测。氟尿嘧啶的蓄积,进一步破坏胰岛功能而进展为 DKA。

综上所述,对于合并有基础糖尿病的肿瘤患者,更容易引发高血糖,甚至 1 型糖尿病或者 DKA,其发生机制较为复杂,还需要进一步研究确证,可能是抗肿瘤治疗的同时进一步损害了胰岛功能,也可能是药物间接毒性的蓄积损害了肝肾功能,造成胰岛素抵抗,从而造成糖代谢紊乱。此外化疗期间继发的电解质紊乱可能进一步加剧糖耐量异常,以及一些辅助用药如糖皮质激素的大剂量使用也可能引起血糖异常。合并糖尿病的肿瘤患者应长期监测血糖指标。本例患者既往处于糖尿病前期,但未予重视,未监测血糖,在第 2 次用药时使用大剂量地塞米松可能已经造成血糖波动,化疗药物的蓄积作用继续加剧了血糖的异常升高。且化疗后患者出现腹痛伴恶性呕吐,造成的电解质紊乱进一步引发了 DKA。使用其他抗肿瘤药物如紫杉醇类、铂类、免疫检查点抑制剂等,也应该关注对患者血糖的影响。国外研究<sup>[15]</sup>报道,根据最近的荟萃分析估计,免疫检查点抑制剂治疗所致糖尿病发生率约为 0.2%~4.9%,且通常是不可逆的,最严重的就是引起 DKA 和永久性糖尿病,几乎所有患者在发生糖尿病后都需要终身治疗<sup>[16]</sup>。

## 2.4 肿瘤药物引起高血糖的药学监护

患者入院时处于急性糖代谢严重紊乱状态,合并酸中毒,属于轻中度的 DKA<sup>[17]</sup>,DKA 往往体液丢失严重,临床药师建议尽快补充氯化钠溶液以改善组织灌注,之后以胰岛素连续静滴。该患者以胰岛素泵治疗,监护“7 个点”的血糖值,观察病情,临床症状缓解,血糖降至  $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  以下,调整为皮下注射胰岛素。患者入院时诊断为 DKA,根据 C 肽及胰岛素水平,可排除非 1 型糖尿病,但糖化血红蛋白水平较高,说明既往已存在高血糖状态。《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[3]</sup>指出,新诊断的 2 型糖尿病如有明显的高血糖症状、酮症或 DKA,首选胰岛素治疗,糖化血红蛋白值  $> 8.0\%$  者,以  $0.2\sim 0.3 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  起始,通常每 3~5 d 调整 1 次,根据血糖水平每次调整 1~4 U 直至空腹血糖达标。该患者餐后血

糖控制不佳,因此每日调整胰岛素用量,以求达到快速控制,但需要预防低血糖症状。德谷门冬双胰岛素是混合胰岛素,一般每日给药1次,该患者空腹和餐后血糖下降不明显,调整为每日2次。临床药师在开始胰岛素治疗后对患者及其家属宣教胰岛素治疗的注意事项以及饮食控制和运动的必要性,并指导患者后期胰岛素治疗期间进行自我血糖监测、预防低血糖的措施等,并建议定期复查糖化血红蛋白。患者出院时空腹血糖已稳定控制在 $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下,对其进行门诊随访,每日早晚使用20 U的门冬胰岛素30注射液,血糖控制良好。

## 2.5 小结

临床对于肿瘤相关高血糖应该引起足够重视,进行规范化管理。恶性肿瘤患者和临床医生可能更关注抗肿瘤治疗,而容易忽视异常血糖造成的致命伤害。因此建议所有肿瘤患者定期监测血糖,尤其是合并基础糖尿病患者。对于血糖异常应根据不同发生机制采取针对性治疗<sup>[14]</sup>,如胰岛素抵抗引起的高血糖,建议口服降糖药,严重或住院期间可使用胰岛素治疗,如为胰岛素严重缺乏或破坏,则需使用胰岛素治疗。在抗肿瘤治疗过程中,应做好长期随访管理。

## 参考文献

- Adachi J, Mimura M, Gotyo N, et al. The development of fulminant type 1 diabetes during chemotherapy for rectal cancer[J]. *Intern Med*, 2015, 54(7): 819–822. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3413.
- 谭晓娟,王慧,张瑞.新诊断合并糖尿病酮症酸中毒的1型糖尿病和2型糖尿病患者临床特征比较[J].*中国医药*, 2020, 15(2): 235–238. [Tan XJ, Wang H, Zhang R. Comparison of clinical characteristics between type 1 diabetes and type 2 diabetes patients newly diagnosed with diabetes ketoacidosis[J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15(2): 235–238.] DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.02.018.
- 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.
- 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.
- 陈静静,钱佩佩,曹凯,等.我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J].*中国药事*, 2020, 34(8): 988–992. [Chen JJ, Qian PP, Cao K, et al. Comparison and analysis of the correlation evaluation method for adverse drug reactions in China and the Knoop assessment scale method[J]. *China Pharmaceutical Journal*, 2020, 34(8): 988–992.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2020.08.021.
- 黄丽霞,刘基华,刘雪莹,等.贝伐珠单抗生物类似药与原研药疗效及不良反应的回顾性分析比较[J].*中国处方药*, 2022, 20(8): 1–4. [Huang LX, Liu JH, Liu XY, et al. Retrospective analysis and comparison of efficacy and adverse reactions between bevacizumab biologically similar drugs and original research drugs[J]. *Chinese Prescription Medicine*, 2022, 20(8): 1–4.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2022.08.002.
- 裘琳,刘异,侯黎伟,等.贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤相关不良反应回顾性分析[J].*药物流行病学杂志*, 2019, 28(2): 118–121. [Qiu L, Liu Y, Hou LW, et al. Retrospective analysis of adverse reactions related to bevacizumab in the treatment of malignant tumors[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2019, 28(2): 118–121.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.02.010.
- 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 XL, Li J. One case of hyperglycemia caused by bevacizumab[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(2): 308–309.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.030.
- Quintieri L, Selmy M, Indraccolo S. Metabolic effects of antiangiogenic drugs in tumors: therapeutic implications[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(2): 162–170. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.02.018.
- Feng JP, Yuan XL, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(1): 27–33. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03097.x.
- 董利森,王越,邬旭日,等.1例卡培他滨联合奥沙利铂致非糖尿病患者血糖升高的病例分析[J].*肿瘤药学*, 2021, 11(5): 645–650. [Dong LS, Wang Y, Wu XR, et al. One case analysis of non diabetes patients with hyperglycemia caused by capecitabine combined with

- oxaliplatin[J]. *Oncology Pharmacology*, 2021, 11(5): 645–650.] DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2021.05.22.
- 12 吕国庆, 邹静, 祖木热提, 等. 以 5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗对结直肠癌患者血糖代谢和免疫细胞数量的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(16): 1606–1609. [Lyu GQ, Zou J, Zumu RT, et al. Effects of 5-fluorouracil based combination chemotherapy on blood glucose metabolism and immune cell count in colorectal cancer patients[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, 15(16): 1606–1609.] DOI: 10.3969/j.issn.1671–4695.2016.16.019.
- 13 冯觉平, 方静, 袁响林, 等. 5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗对结直肠癌患者血糖代谢的影响 [J]. *肿瘤*, 2010, 30(10): 865–869. [Feng JP, Fang J, Yuan XL, et al. The effect of 5-fluorouracil based combination chemotherapy on blood glucose metabolism in colorectal cancer patients[J]. *Cancer*, 2010, 30(10): 865–869.] DOI: 10.3781/j.issn.1000–7431.2010.10.011.
- 14 Yim C, Mansell K, Hussein N, et al. Current cancer therapies and their influence on glucose control[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(7): 1010–1025. DOI: 10.4239/wjd.v12.i7.1010.
- 15 Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review[J]. *Endocr Connec*, 2020, 9(10): 207–228. DOI: 10.1530/EC–20–0342.
- 16 Hong AR, Yoon JH, Kim HK, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetic ketoacidosis: a report of four cases and literature review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 14. DOI: 10.3389/fendo.2020.00014.
- 17 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(8): 449–461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674–5809.2013.08.001.

收稿日期: 2023 年 06 月 20 日 修回日期: 2023 年 09 月 26 日  
本文编辑: 洗静怡 周璐敏