

· 实践与交流 ·

1例广泛期小细胞肺癌患者发生免疫相关高血糖伴视神经炎病例分析与药学实践



郑心怡¹, 徐欣², 王晓航², 苏颖杰³

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)
2. 上海交通大学医学院附属仁济医院放射诊疗科 (上海 200127)
3. 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科 (上海 200127)

【摘要】 本文报道 1 例广泛期小细胞肺癌患者发生免疫检查点抑制剂相关严重高血糖伴视神经损伤的病例。1 例 58 岁男性患者, 因右肺小细胞肺癌广泛期伴脑转移, 行全脑放疗及第 1 程 EP 方案化疗联合斯鲁利单抗治疗。第 2 程治疗前发生免疫相关高血糖 (G3 级) 及视神经炎 (G2~3 级), 给予静脉胰岛素强化降糖后转为二甲双胍 + 格列齐特 + 短效胰岛素联合方案控制血糖, 同时给予甲泼尼龙静滴抗炎治疗视神经炎, 治疗反应良好。第 2 程行 EP 方案化疗, 第 3 程开始重启 EP 联合免疫治疗, 斯鲁利单抗转换为阿替利珠单抗, 后续患者顺利完成 4 程 EP 联合阿替利珠单抗治疗, 期间血糖平稳下降, 于第 6 程治疗前回落至正常范围, 视神经炎未见复发。本例患者合并发生免疫治疗相关高血糖和视神经炎, 为临床治疗带来复杂性, 临床药师结合药学知识与临床实践, 为免疫相关不良事件的鉴别诊断、临床处置和治疗转换提供个体化建议, 充分体现临床药师价值, 为复杂免疫相关毒性的临床诊疗提供理论依据。

【关键词】 广泛期小细胞肺癌; 斯鲁利单抗; 免疫相关高血糖; 免疫相关视神经炎; 免疫相关不良事件

【中图分类号】 R979.1 **【文献标识码】** A

Immune-related hyperglycemia accompanied by optic neuritis in extensive-stage small cell lung cancer: a case report and pharmaceutical management

ZHENG Xinyi¹, XU Xin², WANG Xiaohang², SU Yingjie³

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Radiation Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

3. Department of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding authors: WANG Xiaohang, Email: wangxiaohang@renji.com; SU Yingjie, Email: suyingjie@renji.com

【Abstract】 This article reports a case of severe immune checkpoint inhibitor (ICI)-

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506045

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82204440); 中国药学会医院药学专委会医院药学科专项资助项目 (CPA-Z05-ZC-2024-003); 复旦大学附属华山医院“潜力新秀”项目 (30302165006)

通信作者: 王晓航, 博士, 主治医师, Email: wangxiaohang@renji.com

苏颖杰, 硕士, 副主任药师, Email: suyingjie@renji.com

related hyperglycemia accompanied by optic neuritis in a patient with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). A 58-year-old male with right lung ES-SCLC and brain metastases underwent whole-brain radiotherapy followed by the first cycle of etoposide–cisplatin (EP) combined with serplulimab. Before the second treatment cycle, he developed ICI-related grade 3 hyperglycemia and grade 2-3 optic neuritis. Following intensive glucose control with intravenous insulin, the regimen was switched to combination of metformin, gliclazide, and short-acting insulin. Concurrently, intravenous methylprednisolone was given to manage optic neuritis. The patient responded well to treatment. The patient subsequently received EP chemotherapy for the second cycle. Beginning with the third cycle, immunotherapy was resumed, with serplulimab switched to atezolizumab. The patient successfully completed four cycles of EP plus atezolizumab, during which blood glucose levels steadily declined and returned to the normal range by the sixth treatment cycle, with no recurrence of optic neuritis. The concurrent occurrence of immune-related hyperglycemia and optic neuritis in this patient introduced complexity to clinical management. The clinical pharmacist integrated pharmaceutical knowledge with clinical practice to provide personalized recommendations for the differential diagnosis, clinical management, and therapeutic switching of immune-related adverse events, fully demonstrating the value of clinical pharmacists and providing a theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of complex immune-related toxicities.

【Keywords】 Extensive-stage small cell lung cancer; Serplulimab; Immune-related hyperglycemia; Immune-related optic neuritis; Immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 通过激活 T 细胞功能增强抗肿瘤免疫, 但也可可能引发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 其中内分泌毒性较为常见, 主要表现为甲状腺功能异常。ICI 治疗相关糖尿病是较为少见的内分泌 irAE 之一, 但严重者可出现糖尿病酮症 (diabetic ketosis, DK) 或糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA), 需及时识别和干预^[1]。ICI 相关神经毒性相对罕见, 诊断困难, 治疗缺乏统一指南, 常依赖临床经验。本文报道 1 例广泛期小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者发生免疫相关高血糖伴视神经炎的临床诊疗及药学实践, 以期临床合理用药提供参考。本研究已获得患者的书面知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 58 岁, 身高 170 cm, 体重 75 kg, 血压 118/76 mmHg, 身体质量指数 $25.95 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 2024 年 12 月 3 日因“右肺 SCLC 伴脑转移, 1 程化疗联合免疫治疗后 3 周余, 全脑放疗后 2 周余”入院。患者于 2024 年 7 月起出现左侧肢体乏力, 11 月出现头晕、步态不稳。正电子发射计算机

断层显像示右肺下叶恶性肿瘤伴多发转移, 病理确诊为广泛期 SCLC。11 月 8 日起行全脑放疗 (3 Gy/Fx, 计划 30 Gy/10 Fx), 11 月 12 日行第 1 周期 EP 方案化疗 (依托泊苷注射液 0.13 g, d1~3+ 顺铂注射液 60 mg, d1~2), 给予 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注预处理水化, 总补液量达 2 000 mL; 联合斯鲁利单抗注射液 (上海复宏汉霖生物制药有限公司, 批号: S20220013) 200 mg, d1, q21d 免疫治疗。化疗前给予盐酸甲氧氯普胺注射液 10 mg, im, qd+ 醋酸泼尼松片 10 mg, po, qd 预防呕吐。治疗后颅内病灶缩小。近 3 d 患者诉口干、头晕, 为进一步诊治入院。患者既往史、个人史无特殊, 平素健康状况一般, 否认药物过敏史、家族肿瘤病史。

1.2 诊疗经过

12 月 3 日查空腹血糖 $26.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 患者既往无糖尿病史, 考虑与免疫药物相关的可能性较大, 暂停本周期化疗联合免疫治疗, 予静脉滴注胰岛素注射液 (20 U) + 氯化钾注射液 (6 mL) (维持 3 h, 每小时测指尖毛细血管全血血糖值)。查血酮体阴性, 甲状腺、皮质醇等激素水平正常, 予以盐酸二甲双胍片 500 mg, po, bid+ 格列齐特缓释 160 mg, po, qd+ 短效胰岛素皮下注射, 继续根据指尖毛细血管全血血糖值调整用药。

12月13日患者糖化血红蛋白10.0%↑。胰岛素降糖治疗后血糖水平逐步降低,12月16日空腹血糖 $9.27\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ↑,12月18日空腹血糖 $6.72\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ↑。

12月5日行脑转移灶伽玛刀放疗加量,给予托拉塞米片 $5\text{ mg}+$ 螺内酯片 20 mg (前1周bid,后1周改为qd)。12月11日患者出现右眼视物模糊、视力下降。眼科会诊提示右眼视乳头水肿,未见微血管病变,无视网膜缺血表现,磁共振成像示:右侧视神经较对侧稍粗、边缘毛糙。血培养、病毒检测阴性。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg ,ivd抗炎及护胃等对症治疗后症状好转。12月17日起行第2程EP方案化疗,暂停本周期免疫治疗,给予0.9%氯化钠注射液静脉滴注预处理水化,总补液量达 2 000 mL ;请内分泌科会诊,调整降糖方案,胰岛素注射液减量为 4 U ,qd。患者诉右眼视物模糊较前好转,甲泼尼龙琥珀酸钠减量为 20 mg ,ivd。12月20日,右眼视物模糊、视力下降症状明显缓解,予以出院。出院口服醋酸泼尼松片每天 10 mg ,降糖方案调整为阿卡波糖片 50 mg ,po,tid(三餐中口服)。嘱定期复查血常规、肝肾功能等,注意监测血糖,内分泌科门诊随访。

1.3 后续跟踪

2025年1月14日行第3程EP联合免疫治疗(依托泊苷注射液 0.13 g ,d1~3+顺铂注射液

60 mg ,d1~2+阿替利珠单抗注射液 1 200 mg ,d1,q21d)。1月13日查空腹血糖 $6.47\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ↑。2月11日、3月6日、3月31日分别行第4~6程EP化疗方案联合阿替利珠单抗免疫治疗,过程顺利。3月25日空腹血糖 $5.31\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,继续口服阿卡波糖片维持血糖稳定(图1)。

2 讨论

2.1 严重高血糖事件分析

2.1.1 高血糖事件归因分析

恶性肿瘤的治疗过程中可能出现高血糖和/或糖尿病^[2]。本例患者于首次EP方案化疗联合斯鲁单抗治疗后出现严重高血糖,无既往糖尿病史,近期无高糖饮食,肝功能正常,胰腺相关指标正常,排除其他可能因素的影响,可诊断为肿瘤相关性高血糖^[3]。本例患者为神经内分泌肿瘤,入院后查皮质醇、促肾上腺皮质激素等激素水平均正常,排除由肿瘤导致的激素水平调控引起的血糖异常;入院后进一步完善影像学检查,左下肺原发病灶较前缩小,颅内脑转移灶较全脑放疗后再次缩小,大部分病灶消失,排除肿瘤进展因素;因此,可排除由肿瘤本身因素引起的血糖升高。

进一步鉴别可能导致血糖升高的肿瘤治疗相关因素:①ICI治疗相关高血糖;②化疗相关高血糖(如顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、甲氨蝶呤等)^[4];③靶向治疗相关高血糖^[5];④手术应激相关高血

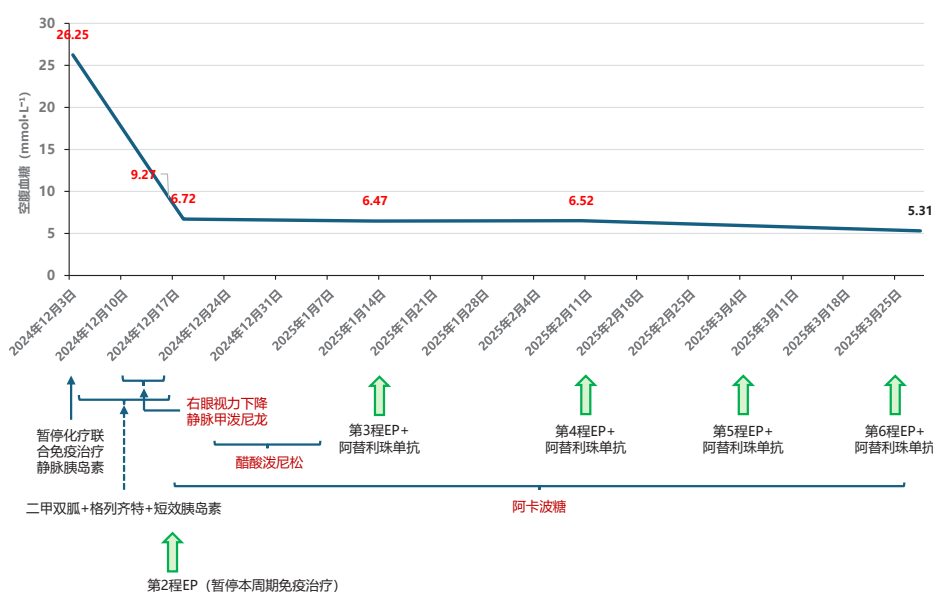


图1 患者血糖变化及病程趋势图

Figure 1. Changes in the blood glucose of the patient during the treatment process

糖^[6]；⑤放射治疗相关高血糖^[7]；⑥辅助药物如糖皮质激素^[8]相关高血糖。本例患者无肿瘤手术史，糖化血红蛋白显著升高支持慢性高血糖而非感染等应激性因素。全脑放疗时间相关性弱，排除放疗因素。该患者未长期使用糖皮质激素，在化疗预处理阶段小剂量用药，相关性较弱。本例患者 EP 化疗方案涉及顺铂，顺铂可能引起血糖升高。文献^[9]表明，化疗相关血糖升高多发生于化疗第 2、第 3 周期后，且随化疗周期延长血糖进行性升高，症状通常以空腹血糖轻度升高为主（ $< 15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），部分为一过性血糖异常，少数进展为糖尿病；且主要以 TP 方案（顺铂 + 紫杉醇）为多见。本例患者顺铂为中低剂量暴露，且预处理水化步骤完善，高血糖症状与文献证据不符，且患者在诊疗过程中行第 2 次 EP 化疗，血糖并未升高，高血糖与顺铂的相关性相对较弱。综合以上分析，基本可判断本例患者血糖升高与斯鲁利单抗免疫治疗相关的可能性大。ICI 治疗相关胰岛功能损伤在 irAEs 中较为罕见^[10]，亦有研究^[11]表明，ICI 治疗发生新发糖尿病的风险显著高于接受常规化疗的患者。采用 Naranjo's 评估量表对斯鲁利单抗与患者高血糖的关联性进行评分，结果评分为 6 分，提示“很可能有关”（表 1）。经病例讨论和鉴别诊断，考虑为 ICI 相关高血糖可能性较大。

2.1.2 免疫相关高血糖事件临床处置

研究^[12-13]表明，程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）抑制剂相关糖尿病常表现为突发性，起病急骤，在程序性死亡配体 1（programmed

death-ligand 1，PD-L1）阻断后发生的时间较早，可能伴有酮症酸中毒，其与较差的预后相关，可能演变为长期慢性糖尿病。本例患者空腹血糖达 $26.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，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》^[14]，其高血糖事件达 G3 级，血酮体阴性，未发生酮症酸中毒。参照美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）指南^[15]评估同样达到 G3 级，需暂停 ICI 治疗，待血糖控制至 $8.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下可评估重启 ICI 治疗，同时需持续监测血糖。该患者发生高血糖不良事件后，予暂停本次化疗联合免疫治疗，静脉胰岛素强化治疗后应用二甲双胍 + 格列齐特 + 短效胰岛素三联降糖方案控制血糖，待血糖水平显著下降后应用第 2 程化疗，患者血糖水平未继续升高。1 个月后患者血糖水平下降至 $8.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下，重启化疗联合免疫方案，将斯鲁利单抗更换为阿替利珠单抗，血糖水平稍高于正常值，后转为阿卡波糖长期口服降糖，血糖得到有效控制。临床研究^[16]表明，阿替利珠单抗内分泌毒性相对较低，且在多款获批用于广泛期 SCLC 一线治疗的 ICI 药物中疗效数据和临床研究质量仅次于斯鲁利单抗方案，对脑转移亚组的疗效也具有一定的证据支持，属于相对最优的转换选择。本例患者处置合宜，血糖控制有效，重启免疫治疗时机符合指南推荐，转换免疫联合化疗方案后未见复发。优化建议为入院时检测糖化血红蛋白、C 肽、胰岛自身抗体，行口服葡萄糖耐量试验，进一步明确病因与机制，更有利于治疗决策。

表1 斯鲁利单抗相关高血糖的 Naranjo's 评估量表评分
Table 1. Naranjo's Scale for serplulimab-induced hyperglycemia

相关问题	问题分值（分）			得分（分）	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应先前是否有结论性报告	+1	0	0	+1	ICI类药物明确存在免疫相关性内分泌毒性
2. 该不良反应是否在使用可疑药物之后发生	+2	-1	0	+2	给予斯鲁利单抗1程后出现
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗药后有缓解	+1	0	0	+1	停药并给予积极治疗后症状缓解
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重新出现	+2	-1	0	0	患者未再使用斯鲁利单抗
5. 是否存在其他因素能单独引起该不良反应	-1	+2	0	+2	结合检验检查结果和循证分析后排除其他因素
6. 该不良反应是否在使用安慰剂后重新出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 该不良反应是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解	+1	0	0	0	患者出现症状后直接停药，其后未再使用斯鲁利单抗
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	0	未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	0	经排除性诊断后确定
总得分				6	

注：总得分 ≥ 9 ，表明该药物与不良反应的关联性为肯定有关；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关； ≤ 0 分为可疑或基本无关。

ICI 相关高血糖可能表现出胰岛素依赖特征，需长期监测血糖及胰岛功能，并警惕其他免疫相关内分泌疾病（如甲状腺炎、垂体炎等），若处理不当可能演变成终身依赖降糖治疗。糖化血红蛋白升高提示可能存在慢性高血糖背景，免疫治疗可能加速了隐性糖代谢异常的进展。在肿瘤患者住院期间，指南与文献均强调应由专业团队进行血糖管理，大量研究证明，专业的团队对血糖的管理可以缩短住院时间，有助于血糖控制，改善预后^[12-15]。

2.2 单侧视神经炎事件分析

2.2.1 视神经炎事件归因分析

诊疗过程中患者出现右眼视物模糊、视力下降，眼底镜见视神经炎病变。鉴别诊断需排除肿瘤本身因素：①压迫视神经的转移瘤；②颅内压增高可能导致视乳头水肿。本例患者颅脑磁共振检查未见肿瘤压迫视神经，也已完善降颅压脱水治疗，且肿瘤因素导致视神经损伤对激素治疗不敏感，可排除肿瘤所致。肿瘤治疗相关因素也可能引起视神经炎：①免疫相关视神经炎（immune-related optic neuritis, irON）^[17]；②放射性视神经病变（radiation-induced optic neuropathy, RION）^[18]等。该患者涉及颅脑放疗和伽玛刀治疗。放疗可能损伤视神经微血管内皮，RION 可能是单侧或双侧发生，通常表现为无痛性视力下降，可为急性或慢性进行性，还可能伴有视野缺损、色觉异常等，窗口期多为 3 个月。伽马刀本身不会导致视神经炎，若病灶或照射野紧

邻视神经，可能引发迟发性 RION，多为 6 个月以后出现^[19]。RION 治疗手段有限，激素治疗响应不佳。本例患者激素治疗敏感，不符合 RION。该患者接受了托拉塞米+螺内酯脱水治疗，药品说明书中未见眼部或视神经相关不良事件，循证研究未见其诱发脱髓鞘病变或视神经炎相关报道。该患者同时存在高血糖危象，而高血糖相关视力损害主要表现为糖尿病视网膜病变，与长期血糖控制不佳有关，该患者无常年糖尿病史，且眼底镜未见微血管病变；而急性高血糖可因晶状体渗透压变化导致暂时性屈光异常，但常为双侧、可逆，且不伴视神经影像学异常^[20]，不符合本例患者情况。其他相关因素如血管性事件、感染性视神经炎也可能导致视神经损伤症状。本例患者无视网膜缺血表现（如樱桃红斑），不符合血管性事件，血培养/病毒检测均为阴性，不符合感染因素。

该患者于首次 EP 联合斯鲁利单抗治疗后出现右眼视物模糊，伴视乳头水肿，影像学检查提示视神经增粗，边缘毛糙，符合 irON 的炎性改变特征^[17, 21]。经眼科会诊后应用静脉甲泼尼龙治疗 4 d 后症状有所好转，激素治疗有效，符合免疫介导机制，且后续换用阿替利珠单抗症状未再发，考虑为斯鲁利单抗相关视神经炎的可能性较大。综合以上分析，基本可判断本例患者发生视神经炎最可能与 ICI 相关。采用 Naranjo's 评估量表对斯鲁利单抗与视神经炎的关联性进行评分，结果为 7 分（表 2），提示为“很可能有关”。

表2 斯鲁利单抗相关视神经炎的 Naranjo's 评估量表评分
Table 2. Naranjo's Scale for serplulimab-induced optic neuritis

相关问题	问题分值（分）			得分（分）	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应先前是否有结论性报告	+1	0	0	+1	ICI类药物明确存在免疫相关性神经毒性
2. 该不良反应是否在使用可疑药物之后发生	+2	-1	0	+2	给予斯鲁利单抗1程后出现
3. 该不良反应是否是在停药或应用拮抗药后有缓解	+1	0	0	+1	停药并给予激素治疗后迅速好转，对激素治疗敏感，符合免疫介导
4. 该不良反应是否是在再次使用可疑药物后重新出现	+2	-1	0	0	患者未再使用斯鲁利单抗
5. 是否存在其他因素能单独引起该不良反应	-1	+2	0	+2	结合检验检查结果和循证分析后排除其他因素
6. 该不良反应是否在使用安慰剂后重新出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 该ADR是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解	+1	0	0	0	患者出现症状后直接停药，其后未再使用斯鲁利单抗
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	0	未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	+1	眼底镜见右眼视乳头水肿，磁共振成像示右侧视神经较对侧稍粗、边缘毛糙，符合irON的炎性改变特征
总得分					7

注：总得分≥9，表明该药物与不良反应的关联性为肯定有关；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关；≤0分为可疑或基本无关。

2.2.2 免疫相关视神经炎的临床处置

irON 的发病时间为 ICI 治疗早期, 症状多见单眼视力骤降和视神经乳头水肿, 可能伴随眼球转动痛; 影像学表现多见视神经增粗/强化; 对激素治疗敏感(24~48 h 改善)^[17, 22-23]。其可能的病理机制为免疫介导脱髓鞘: PD-1 抑制剂阻断视神经髓鞘的免疫耐受促使 CD8⁺ T 细胞攻击髓鞘导致传导阻滞; 同时合并血管源性水肿: 炎症因子(如白细胞介素-6)破坏血-视神经屏障导致视乳头水肿。根据美国国家癌症研究所通用不良事件术语评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版, 以及《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》^[14]和《免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识(2022 版)》^[24]评定, 本例患者介于 G2 级~G3 级, 即视力中重度下降, 自理性日常生活活动相对受限。指南推荐糖皮质激素为首选治疗方案, G2 级可给予泼尼松 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹。本例患者体重 75 kg, 换算甲泼尼龙剂量为 35~60 mg·d⁻¹。本例患者起始给予甲泼尼龙 40 mg 静滴抗炎, 符合指南推荐标准。共识指出 G2 级可在症状降至 G1 级以下恢复 ICI 治疗, G3 级需在症状降至 G1 级以下后激素减量, 总疗程维持在 4~6 周。本例患者无视痛, 且在激素给予的第 2 天症状就开始好转, 激素治疗敏感; 4 d 后症状基本恢复, 再开始激素逐渐减量, 符合指南标准。患者出院前症状基本恢复, 跟踪随访后续更换阿替利珠单抗后未见视神经炎复发, 表明本例不良事件得到有效控制。

综上, 本文就 1 例广泛期 SCLC 患者发生免疫相关严重高血糖伴视神经炎的病例进行分析。ICI 可能同时诱发多种不同的 irAEs, 本例患者合并发生 ICI 相关高血糖和视神经炎, 为临床治疗带来复杂性, 需多学科合作, 长期严密监控血糖水平、随访视神经炎症状^[25], 积极评估 ICI 治疗重启风险, 警惕免疫相关毒性造成长期功能损害的风险。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 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): 651-687. [Onco-endocrinology Society of Chinese Anti-Cancer Association, Onco-endocrinology Committee of Chongqing Association of Integrative Medicine. Guidelines for the management of tumor-associated hyperglycemia (2021 edition)[J]. China Oncology, 2021, 31(7): 651-687.] DOI: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.013](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.013).

- 2 Garg R, Schuman B, Bader A, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery[J]. Ann Surg, 2018, 267(5): 858-862. DOI: [10.1097/sla.0000000000002323](https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002323).
- 3 吴绮楠, 童南伟.《肿瘤相关性高血糖管理指南(2021 年版)》解读[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(12): 1153-1161. [Wu QN, Tong NW. Interpretation of the *Guidelines for the Management of Tumor-associated Hyperglycemia (2021 edition)* [J]. China Oncology, 2021, 31(12): 1153-1161.] DOI: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.12.002](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.12.002).
- 4 Muhammad SA, Qousain Naqvi ST, Nguyen T, et al. Cisplatin's potential for type 2 diabetes repositioning by inhibiting CDKN1A, FAS, and SESN1[J]. Comput Biol Med, 2021, 135: 104640. DOI: [10.1016/j.combiomed.2021.104640](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104640).
- 5 Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management[J]. Drug Saf, 1999, 21(6): 449-456. DOI: [10.2165/00002018-199921060-00002](https://doi.org/10.2165/00002018-199921060-00002).
- 6 Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia[J]. Lancet, 2009, 373(9677): 1798-1807. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5).
- 7 Baek JY, Lim DH, Oh D, et al. Increased risk of diabetes after definitive radiotherapy in patients with indolent gastroduodenal lymphoma[J]. Cancer Res Treat, 2022, 54(1): 294-300. DOI: [10.4143/crt.2021.073](https://doi.org/10.4143/crt.2021.073).
- 8 Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(2): 96-102. DOI: [10.1002/dmrr.2486](https://doi.org/10.1002/dmrr.2486).
- 9 闫晶. 化疗药物对恶性肿瘤患者血糖水平的影响分析和处理[J]. 中国实用医药, 2014, 9(30): 142-143. [Yan J. Analysis and management of the influence of chemotherapeutic agents on blood glucose levels in patients with malignant tumors[J]. China Practical Medical, 2014, 9(30): 142-143.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.30.339](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.30.339).
- 10 Ruiz-Esteves KN, Shank KR, Deutsch AJ, et al. Identification of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(10): 1409-1416. DOI: [10.1001/jamaoncol.2024.3104](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3104).
- 11 Lee M, Jeong K, Park Y R, et al. Increased risk of incident diabetes after therapy with immune checkpoint inhibitor compared with conventional chemotherapy: a longitudinal trajectory analysis using a tertiary care hospital database[J]. Metabolism, 2023, 138: 155311. DOI: [10.1016/j.metabol.2022.155311](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155311).
- 12 Wu L, Tsang VHM, Sasson SC, et al. Unravelling checkpoint inhibitor associated autoimmune diabetes: from bench to bedside[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 764138. DOI: [10.3389/fendo.2021.764138](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.764138).
- 13 Akturk HK, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced

- type 1 diabetes: an underestimated risk[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(3): 614–615. DOI: [10.1016/j.mayocp.2019.12.009](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.009).
- 14 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 74.
- 15 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 summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247–249. DOI: [10.1200/JOP.18.00005](https://doi.org/10.1200/JOP.18.00005).
- 16 Wang S, Li Y, Liu Z, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: a network Meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2023, 178: 47–56. DOI: [10.1016/j.lungcan.2023.02.003](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.02.003).
- 17 Chang EL, Liu R, Keyhanian K, et al. Consensus disease definitions for ophthalmic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(4): e011049. DOI: [10.1136/jitc-2024-011049](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-011049).
- 18 Brecht S, Boda-Heggemann J, Budjan J, et al. Radiation-induced optic neuropathy after stereotactic and image guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT)[J]. Radiother Oncol, 2019, 134: 166–177. DOI: [10.1016/j.radonc.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.003).
- 19 Albano L, Losa M, Barzaghi L R, et al. Single versus fractionated gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas close to the optic pathway: a multicenter propensity score matched study[J]. Neurosurgery, 2024, 95(2): 357–364. DOI: [10.1227/ neu.0000000000002886](https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002886).
- 20 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy[J]. Lancet, 2010, 376(9735): 124–136. DOI: [10.1016/s0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62124-3).
- 21 Pietris J, Santhosh S, Ferdinando Cirocco G, et al. Immune checkpoint inhibitors and optic neuropathy: a systematic review[J]. Semin Ophthalmol, 2023, 38(6): 547–558. DOI: [10.1080/08820538.2023.2168494](https://doi.org/10.1080/08820538.2023.2168494).
- 22 Hunting JC, Faucheux AT, Price SN, et al. Patterns of neurological adverse events among a retrospective cohort of patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Immunotherapy, 2024, 16(6): 381–390. DOI: [10.2217/imt-2023-0273](https://doi.org/10.2217/imt-2023-0273).
- 23 李琛, 向世强. 基于炎症指标和营养指标构建微波消融联合免疫治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后列线图模型[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(12): 899–911. [Li C, Xiang SQ. Construction of a nomogram model for the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with microwave ablation combined with immunotherapy based on inflammatory and nutritional indicators[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(12): 899–911.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409185](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409185).
- 24 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识 (2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 935–941. [Chinese Association of Supportive Care in Cancer, Chinese Association of Clinical Chemotherapy in Cancer. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(9): 935–941.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20220213-00098](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220213-00098).
- 25 Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, et al. Cranial nerve disorders associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Neurology, 2021, 96(6): e866–e875. DOI: [10.1212/ wnl.00000000000011340](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011340).

收稿日期: 2025 年 06 月 13 日 修回日期: 2025 年 12 月 24 日

本文编辑: 周璐敏 杨 燕