



mining was performed on adverse drug events (ADEs) reports of hyperglycemia caused by five ICIs (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, and dupixent) in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from the third quarter of 2017 to the fourth quarter of 2022 by the reporting odds ratio (ROR) method and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method. **Results** A total of 271 263 ICIs - related ADE reports and 3 587 ICIs - related hyperglycemia ADE reports were collected, involving 2 927 patients. Among them, the proportion of males was higher than that of females (58.46% vs. 34.51%); the average age of patients was 65.49 years old, and the proportion of elderly patients aged 65 and above (48.21%) was higher than that of patients in other age groups. All of the five ICIs reported fatality. In the preferred terms of ADE report, the number of reports of diabetes mellitus (DM) was the highest (694 cases, 19.85%), and the signal of fulminant type 1 diabetes mellitus [$ROR = 334.22, 95\%CI(270.69, 412.66), PRR = 333.71, \chi^2 = 28\ 678.65$] was the strongest. There was a significant correlation between ipilimumab and hyperglycemia [$ROR = 158.24, 95\% CI (121.13, 206.71), PRR = 157.75, \chi^2 = 8\ 401.64$]. Type 1 diabetes mellitus, fulminant type 1 diabetes mellitus, and diabetes ketoacidosis were the common preferred terms of five ICIs. **Conclusion** During tumor immunotherapy, ICIs may cause hyperglycemia. ICIs are associated with type 1 diabetes mellitus, fulminant type 1 diabetes mellitus, and diabetes ketoacidosis.

Key words: immune checkpoint inhibitors; hyperglycemia; FAERS; reporting odds ratio; MHRA

近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)的发展带来了肿瘤治疗的重大变革。目前上市的ICIs分为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抗体、程序性死亡受体-1(PD-1)及程序性死亡受体-1配体(PD-L1)抑制剂^[1]。尽管ICIs对晚期肿瘤患者有良好获益,但诸多免疫相关的不良事件(irAEs)仍时有发生,主要涉及肠道、皮肤、内分泌腺、肝脏、肺部等,对其他器官组织也有潜在影响^[2-3]。ICIs导致的糖尿病为罕见的药品不良反应(ADR),患者起病迅速,血糖波动大,短时间内可能出现糖尿病酮症酸中毒(DKA)^[4-5]。大多数ICIs致高血糖的证据来自病例报告和临床试验^[6]。随着ICIs的品种和适应证的增加,有必要及时更新认识,对ICIs相关高血糖药品不良事件(ADE)的风险和特点进行总结与分析。数据挖掘越来越多地用于分析医疗数据库中积累的大量数据,以确定药物和ADE间的潜在联系^[7-8]。美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)是一个公开、自发呈报的数据库,提供ADE和用药错误报告的信息,旨在支持FDA对已批准药物和生物制品上市后的安全监督^[9]。本研究中挖掘了FAERS中ICIs致高血糖的风险信号,进一步描述ICIs治疗方案与糖尿病相关的ADR。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选择FAERS中2017年第3季度至2022年第4季度共22个季度有关ICIs致高血糖的ADE报告,提取个人信息记录、药物使用记录、ADE记录、ADE结局、ADE报告来源、药物治疗时间、药物适应证7个记录文件,将.txt文件导入MySQL数据库。剔除不符合要求的报告后对数据进行去重,“caseid”相同的选取“fda_dt”值最新的报告,“caseid”和“fda_dt”均相同的选取“primarid”值最大的报告。

1.2 数据收集

通过MySQL数据库对国内批准上市的ICIs的商品名和通用名(表1)进行模糊匹配,筛选出以ICIs为首要怀疑药物的所有ADE报告,利用《监管活动医学词典》(MedDRA)进行标准MedDRA查询(SMQ),确定高血糖症/新发糖尿病(狭义SMQ)下的首选语(PT),提取ADE报告中患者的性别、年龄、结局和上报者职业、国家等信息。

表1 国内批准上市的ICIs基本信息

Tab. 1 Basic information of NMPA - approved ICIs

通用名	商品名	靶点	上市时间
伊匹木单抗(Ipilimumab)	Yervoy	CTLA-4	2011年3月25日
纳武利尤单抗(Nivolumab)	Opdivo	PD-1	2014年12月22日
帕博利珠单抗(Pembrolizumab)	Keytruda	PD-1	2015年10月2日
阿替利珠单抗(Atezolizumab)	Tecentriq	PD-L1	2016年5月18日
度伐利尤单抗(Durvalumab)	Imfinzi	PD-L1	2017年5月

1.3 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法及英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法挖掘信号。通过比较目标药物指定ADE发生比例与其他药物相同ADE发生比例来评估目标药物与指定ADE间的相关性。基于比例失衡法四格表(表2)获得目标药物及其他药物ADE的报告数,根据表3中的计算公式计算ROR值和ROR的95%置信区间(95%CI)、PRR值和 χ^2 值^[10]。采用Microsoft Excel 2016软件完成数据录入、分类与统计。

表2 比例失衡法四格表

Tab. 2 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 3 ROR 法和 MHRA 综合标准法的计算公式与判断标准

Tab. 3 Calculation formulas and judgment criteria for ROR method and MHRA method		
方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = ad/bc$	当 $a \geq 3$ 且 ROR 的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个 ADE 信号
	$95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	
MHRA 综合 标准法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$	当 $a \geq 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, 报 告数不少于 3 份, 则提示生成 1 个 ADE 信号
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共收集到 ICI 相关 ADE 报告 271 263 份, ICI 相关高血糖 ADE 报告 3 587 份, 涉及患者 2 927 例。其中, 男性占比高于女性(58.46% 比 34.51%); 患者平均年龄为 65.49 岁, 65 岁及以上老年患者占比(48.21%) 高于其

他年龄段患者; 上报国家主要集中在亚洲(39.05%)和北美洲(31.50%); ADE 上报者主要为医疗工作者(82.30%); 5 种 ICI 均有死亡事件报告, 患者结局以住院事件 ADE 占比较高(64.06%)。详见表 4。

2.2 ICI 与高血糖狭义 SMQ 的相关性分析

通过分析 ICI 与狭义 SMQ 的相关性发现, 高血糖 ADE 报告数最多的 ICI 为纳武利尤单抗(46.17%), 度伐利尤单抗报告数最少(3.51%) 且未检出阳性信号; 伊匹木单抗信号强度最强 [$ROR = 4.61$, $95\%CI(4.52, 5.04)$, $PRR = 4.52$, $\chi^2 = 1\,385.12$], 其次为纳武利尤单抗 [$ROR = 2.10$, $95\%CI(2.08, 2.20)$, $PRR = 2.08$, $\chi^2 = 930.21$], 其他 ICI 未检测到阳性信号。详见表 5。

2.3 ICI 与高血糖狭义 SMQ 层级下 PT 的相关性分析

通过分析 ICI 与狭义 SMQ 层级下 PT 的相关性发

表 4 ICI 相关高血糖 ADE 报告基本信息[例(%)]

Tab. 4 Basic information of ICI - related hyperglycaemia ADE reports [case (%)]

项目		伊匹木单抗 (n = 409)	纳武利尤单抗 (n = 1 352)	帕博利珠单抗 (n = 776)	阿替利珠单抗 (n = 288)	度伐利尤单抗 (n = 102)	合计 (n = 2 927)
性别	男	249(60.88)	835(61.76)	424(54.64)	149(51.74)	54(52.94)	1 711(58.46)
	女	130(31.78)	421(31.14)	322(41.49)	98(34.03)	39(38.24)	1 010(34.51)
	未知	30(7.33)	96(7.10)	30(3.87)	41(14.24)	9(8.82)	206(7.04)
年龄	≤ 18 岁	1(0.24)	1(0.07)	2(0.26)	0(0)	0(0)	4(0.14)
	19~44 岁	38(9.29)	66(4.88)	28(3.61)	5(1.74)	1(0.98)	138(4.71)
	45~64 岁	147(35.94)	441(32.62)	181(23.32)	71(24.65)	25(24.51)	865(29.55)
	≥ 65 岁	167(40.83)	654(48.37)	397(51.16)	144(50.00)	49(48.04)	1 411(48.21)
	未知	56(13.69)	190(14.05)	168(21.65)	68(23.61)	27(26.47)	509(17.39)
上报国家	北美洲国家	111(27.14)	386(28.55)	315(40.59)	68(23.61)	42(41.18)	922(31.50)
	欧洲国家	119(29.10)	366(27.07)	188(24.23)	61(21.18)	18(17.65)	752(25.69)
	亚洲国家	147(35.94)	558(41.27)	248(31.96)	152(52.78)	38(37.25)	1 143(39.05)
	大洋洲国家	24(5.87)	22(1.63)	13(1.68)	0(0)	3(2.94)	62(2.12)
	南美洲国家	8(1.96)	19(1.41)	10(1.29)	6(2.08)	1(0.98)	44(1.50)
	非洲国家	0(0)	0(0)	2(0.26)	0(0)	0(0)	2(0.07)
	未知	0(0)	1(0.07)	0(0)	1(0.35)	0(0)	2(0.07)
报告者职业	医师	156(38.14)	562(41.57)	314(40.46)	224(77.78)	55(53.92)	1 311(44.79)
	药师	124(30.32)	386(28.55)	125(16.11)	41(14.24)	14(13.73)	690(23.57)
	患者	20(4.89)	164(12.13)	276(35.57)	17(5.90)	11(10.78)	488(16.67)
	其他医疗工作人员	109(26.65)	235(17.38)	56(7.22)	4(1.39)	4(3.92)	408(13.94)
	律师	0(0)	1(0.07)	2(0.26)	0(0)	0(0)	3(0.10)
	未知	0(0)	4(0.30)	3(0.39)	2(0.69)	18(17.65)	27(0.92)
	死亡事件	13(3.18)	110(8.14)	68(8.77)	26(9.03)	4(3.92)	221(7.55)
结局	致死事件	21(5.13)	51(3.77)	71(9.15)	6(2.08)	2(1.96)	151(5.16)
	住院事件	282(68.95)	913(67.53)	465(59.92)	164(56.94)	51(50.00)	1 875(64.06)
	威胁生命事件	40(9.78)	239(17.68)	113(14.56)	17(5.90)	15(14.71)	424(14.49)
	其他事件	363(88.75)	1 244(92.01)	622(80.15)	162(56.25)	48(47.06)	2 439(83.33)

注: 同一患者可能发生多项 ADE。

Note: The same patient may have multiple ADEs.

表 5 基于高血糖狭义 SMQ 的 ICIs 比例失衡法分析结果
(*n* = 3 587)

Tab. 5 Results of the disproportionality analysis method for ICIs based on the specific SMQ of hyperglycaemia (*n* = 3 587)

通用名	信号数[项(%)]	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
伊匹木单抗	500(13.94)	4.61(4.52,5.04)	4.52(1 385.12)
纳武利尤单抗	1 656(46.17)	2.10(2.08,2.20)	2.08(930.21)
帕博利珠单抗	968(26.99)	1.94(1.92,2.06)	1.92(429.47)
阿替利珠单抗	337(9.40)	1.55(1.54,1.72)	1.54(64.74)
度伐利尤单抗	126(3.51)	1.55(1.54,1.84)	1.54(24.08)

现,PT中糖尿病的报告数最多(19.85%),其次为1型糖尿病(17.93%)、糖尿病酮症酸中毒(17.67%)、高血糖症(13.84%)、暴发性1型糖尿病(11.95%)。通过信号检测发现,暴发性1型糖尿病的信号最强[*ROR* = 334.22, 95%*CI*(270.69,412.66),*PRR* = 333.71, χ^2 = 28 678.65],

表 6 ICIs与高血糖狭义 SMQ 层级下PT的相关性分析结果
(*n* = 2 879)

Tab. 6 Results of the correlation analysis between ICIs and PT based on the specific SMQ of hyperglycaemia (*n* = 2 879)

PT	信号数[项(%)]	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
糖尿病	694(19.85)	2.49(2.31,2.69)	2.49(600.44)
1型糖尿病	627(17.93)	37.43(34.08,41.10)	37.34(15 519.61)
糖尿病酮症酸中毒	618(17.67)	5.28(4.87,5.73)	5.27(2 016.53)
高血糖症	484(13.84)	3.51(3.20,3.84)	3.51(833.43)
暴发性1型糖尿病	418(11.95)	334.22(270.69,412.66)	333.71(28 678.65)
血葡萄糖升高	233(6.66)	0.32(0.28,0.37)	0.32(331.30)
2型糖尿病	150(4.29)	1.60(1.36,1.88)	1.60(33.10)
酮症酸中毒	78(2.23)	2.45(1.95,3.06)	2.45(64.80)
类固醇糖尿病	31(0.89)	3.41(2.39,4.89)	3.41(50.94)
糖尿病代谢失代偿	25(0.71)	2.38(1.63,3.55)	2.38(19.53)
糖化血红蛋白升高	25(0.71)	0.21(0.14,0.31)	0.21(72.70)
高血糖高渗非酮症综合征	21(0.60)	3.72(2.40,5.76)	3.72(40.09)
糖尿病酮症	15(0.43)	7.55(4.45,12.79)	7.54(78.37)
葡萄糖耐受受损	14(0.40)	0.65(0.39,1.10)	0.65(2.56)
糖尿病昏迷	12(0.34)	2.14(1.21,3.80)	2.14(7.15)
糖尿病高血糖昏迷	9(0.26)	10.31(5.16,20.57)	10.30(67.61)
糖尿病高渗昏迷	8(0.23)	6.22(3.03,12.74)	6.22(32.68)
糖尿病酮症酸中毒性高血糖昏迷	7(0.20)	8.34(3.84,18.12)	8.34(41.29)
胰源性糖尿病	4(0.11)	21.76(7.27,65.07)	21.75(63.36)
尿糖检出	4(0.11)	0.95(0.35,2.54)	0.95(0.01)
酮症	4(0.11)	0.92(0.34,2.47)	0.92(0.03)
正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	4(0.11)	0.16(0.06,0.43)	0.16(17.64)
酮症倾向性糖尿病	3(0.09)	10.88(3.28,36.12)	10.88(23.92)
尿酮体存在	3(0.09)	0.39(0.12,1.21)	0.39(2.88)
酮尿	2(0.06)	0.54(0.13,2.15)	0.54(0.80)
糖化血红蛋白异常	2(0.06)	0.27(0.07,1.10)	0.27(3.81)
高渗性糖尿病	1(0.03)	7.25(0.94,55.77)	7.25(4.97)
高血糖危象	1(0.03)	17.40(2.03,148.97)	17.40(12.88)

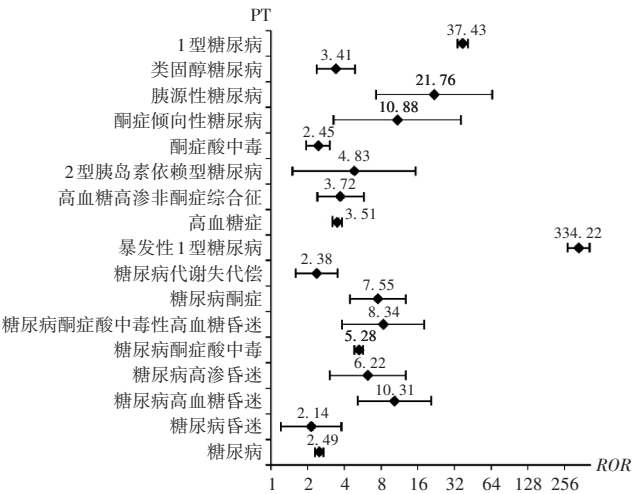


图 1 ICIs基于高血糖狭义 SMQ 的 ROR 值

Fig. 1 ROR values of ICIs based on the specific SMQ of hyperglycaemia

与 ICIs 表现出显著的关联性。详见表 6。进一步分析发现,17种高血糖相关PT与 ICIs 表现出阳性信号,提示与 ICIs 具有关联性。详见图 1。

2.4 单个 ICIs 与高血糖相关 PT 的相关性分析

通过分析单个 ICIs 与狭义 SMQ 相关 PT 的相关性发现,伊匹木单抗相关糖尿病酮症酸中毒的报告数最多(25.60%),其次为1型糖尿病(22.40%)、高血糖症(17.20%)、糖尿病(13.40%)、暴发性1型糖尿病(12.20%)。信号检测结果显示,高血糖症[*ROR* = 158.24, 95%*CI*(121.13,206.71),*PRR* = 157.75, χ^2 = 8 401.64]的信号最强,与 ICIs 表现出显著的关联性。详见表 7。帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗表 7 伊匹木单抗与高血糖狭义 SMQ 层级下PT的相关性分析结果(*n* = 500)

Tab. 7 Results of the correlation analysis between ipilimumab and PT based on the specific SMQ of hyperglycaemia (*n* = 500)

PT	信号数[项(%)]	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
糖尿病酮症酸中毒	128(25.60)	3.25(2.56,4.13)	3.24(103.66)
1型糖尿病	112(22.40)	5.90(2.21,15.76)	5.90(16.20)
高血糖症	86(17.20)	158.24(121.13,206.71)	157.75(8 401.64)
糖尿病	67(13.40)	0.54(0.17,1.68)	0.54(1.17)
暴发性1型糖尿病	61(12.20)	6.46(2.68,15.56)	6.46(22.94)
血葡萄糖升高	10(2.00)	8.36(7.10,9.84)	8.28(933.79)
2型糖尿病	9(1.80)	68.69(56.75,83.14)	68.31(7 030.12)
酮症酸中毒	7(1.40)	11.89(4.93,28.69)	11.88(49.36)
糖尿病代谢失代偿	5(1.00)	26.20(9.73,70.57)	26.20(94.88)
高血糖高渗非酮症综合征	5(1.00)	8.38(6.78,10.37)	8.35(552.75)
糖尿病酮症	4(0.80)	15.26(2.12,109.66)	15.25(13.15)
类固醇糖尿病	4(0.80)	16.07(2.23,115.58)	16.07(13.94)
糖尿病酮症酸中毒性高血糖昏迷	1(0.20)	14.51(12.18,17.28)	14.42(1 580.67)
酮尿	1(0.20)	2.96(1.41,6.22)	2.96(9.08)

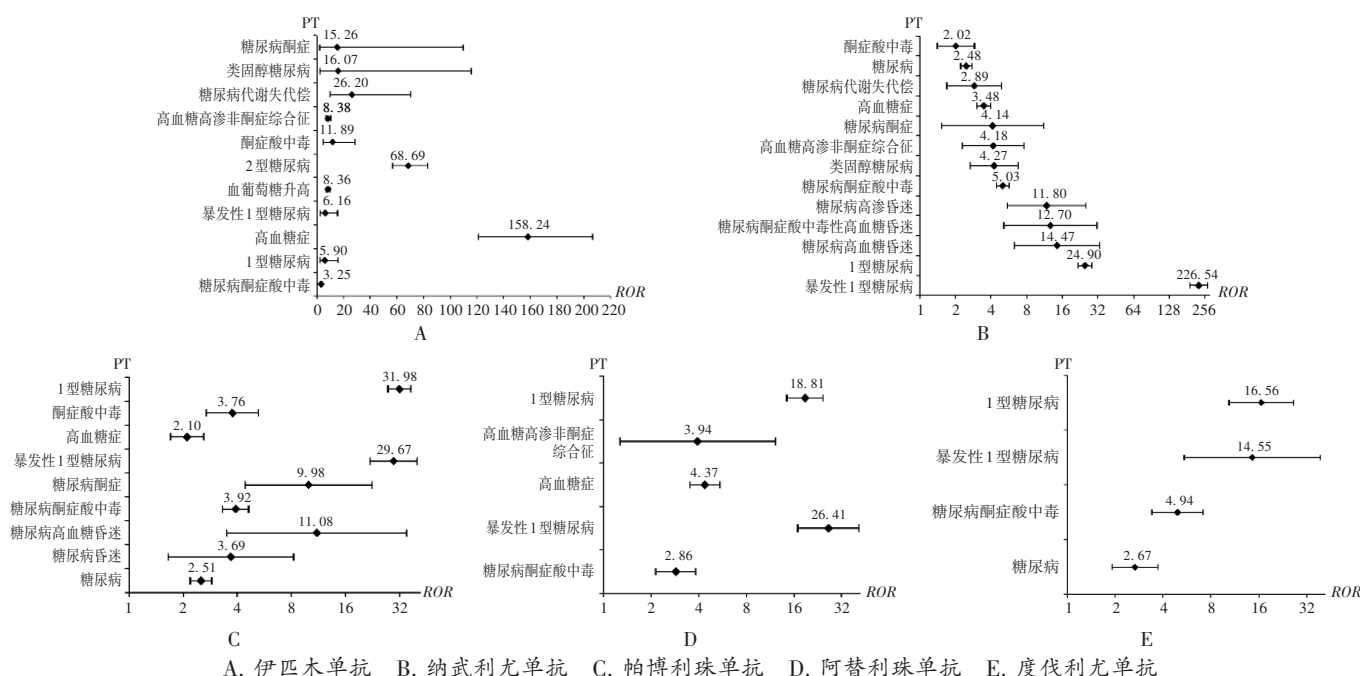


图2 5种ICIs基于高血糖狭义SMQ的ROR值

A. Ipilimumab B. Nivolumab C. Atezolizumab D. Dupixent E. Pembrolizumab

Fig. 2 ROR values of five ICIs based on the specific SMQ of hyperglycaemia

与狭义SMQ相关PT检测到的阳性信号表现出显著的关联性,阳性信号主要为高血糖相关的急危重症,其中糖尿病酮症酸中毒、1型糖尿病、爆发性1型糖尿病为5种ICIs共有的阳性信号PT。详见图2。

3 讨论

3.1 ICIs致高血糖风险分析的意义

近年来,肿瘤靶向治疗得到了快速发展,ICIs对晚期肿瘤患者有良好的疗效。虽然ICIs相关高血糖的发病率很低,但各种肿瘤的发病率呈上升趋势,使用ICIs进行治疗的患者也随之增加,尤其是ICIs治疗有效的患者可能获得较长生存期,故ICIs相关高血糖患者会越来越常见,对ICIs相关高血糖的甄别及处置尤为重要。为此,本研究中基于FAERS分析真实世界患者使用ICIs与高血糖的关联性,为患者提供ICIs的个体化治疗监测策略。

3.2 ICIs致高血糖患者的基本特征

本研究结果显示,男性ICIs相关高血糖的发生率高于女性(58.46%比34.51%),这可能与肿瘤发病的性别差异有关。流行病学研究显示,男性与女性发病率的差距在缩小,但男性的发病率仍高于女性^[11]。年龄分组数据显示,65岁及以上老年患者ICIs相关高血糖的占比最高,平均年龄为65.49岁。年龄增长是多种癌症^[12]和糖尿病^[13]的风险因素,应更加关注使用ICIs的老年患者,要注重监测用药后的血糖及相关临床症状。

3.3 ICIs致高血糖ADE类型分析

本研究中发现,ICIs相关ADE的PT中,糖尿病的报

告数最多(694份)。通过信号检测,爆发性1型糖尿病的信号最强,5种ICIs有阳性信号的PT主要为高血糖相关的危急重症,其中1型糖尿病、爆发性1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒为5种ICIs共有阳性信号的PT。有研究显示,ICIs相关糖尿病是ICIs治疗过程中罕见的ADR,主要临床表现与1型糖尿病或爆发性1型糖尿病一致,其危险因素尚未明确,发病率约为0.9%~1.0%^[14],约76%的患者临床症状起病迅速,血糖波动大,在较短时间内可能出现糖尿病酮症酸中毒^[15-16]。与典型的1型糖尿病一样,ICIs诱发的糖尿病也是由严重胰岛素缺乏引起的,C肽水平较低或检测不到,则需进行长期的胰岛素治疗^[17]。最新的研究显示,ICIs相关爆发性1型糖尿病引起的糖尿病酮症酸中毒或明显的高血糖可在ICIs治疗开始后1周至12个月出现,中位时间为治疗后8.5周,中位血糖为530 mg/dL^[18]。自身抗体水平是自身免疫性1型糖尿病的重要标志物,ICIs相关糖尿病患者的自身抗体水平可能升高,包括谷氨酸脱羧酶抗体、抗酪氨酸磷酸酶2抗体、抗锌转运体8抗体、抗胰岛细胞抗体等。谷氨酸脱羧酶抗体在ICIs相关1型糖尿病患者中的阳性比例最高,有30%~50%的ICIs致糖尿病患者能检测到谷氨酸脱羧酶抗体阳性^[19]。

3.4 伊匹木单抗致高血糖ADR分析

伊匹木单抗是FDA批准的第1个ICIs,在治疗黑色素瘤的临床试验中,其免疫相关内分泌ADR主要包括垂体功能减退、肾上腺功能不全、甲状腺功能亢进和甲

状腺功能减退,免疫相关糖尿病较罕见^[20]。本研究结果显示,伊匹木单抗与ICIs致高血糖有显著相关性。其单药治疗引起的高血糖ADE极罕见,临床实践中常联用PD-1抑制剂或干扰素^[21];联用纳武利尤单抗治疗转移性黑色素瘤的疗效优于单药治疗,但3级或4级ADR的发生率也高于单药治疗^[22]。

3.5 ICI致糖尿病患者的管理

甄别高危人群是管理ICIs致糖尿病的关键步骤。需格外关注接受ICIs治疗的肿瘤患者的血糖波动,加强血糖监测,警惕ICIs致糖尿病发生,尤其是使用ICIs的前6个月,这是内分泌毒性发生高风险期^[23]。ICIs诱导的糖尿病可在短时间内出现糖尿病酮症酸中毒,快速识别糖尿病酮症酸中毒的症状和紧急诊疗比连续检测血糖水平更有用,对于已患有糖尿病并接受ICIs治疗的患者,更应加强对血糖的自我监测。

3.6 局限性

第一,FAERS的数据来源广泛,上报信息不完善,存在误报、漏报情况,可能导致部分ADE信号分析的偏差;第二,FAERS只包括发生ADE的患者信息,缺少接受治疗患者的总数,无法计算每种可疑药物的ADE发生率;第三,缺乏患者的既往病史信息,无法确定既往病史对特定ADE是否产生影响,不能准确评估ICIs与高血糖间的因果关系。尽管FAERS存在一定局限性,但为药物ADR的监测提供了关键信息,有助于安全用药。

3.7 结语

在肿瘤免疫治疗期间,ICIs可能导致高血糖,ICIs与1型糖尿病、暴发性1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒具有相关性。虽然研究结果需进一步的药物流行病学研究来检验,但也为进一步监测肿瘤免疫治疗相关ADR奠定了基础。

参考文献

[1] THOMPSON JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy - related toxicity [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5): 594 - 596.
[2] QUANQIU W, RONG X. Immunotherapy - related adverse events (irAEs): extraction from FDA drug labels and comparative analysis [J]. JAMIA Open, 2019, 2(1): 173 - 178.
[3] HU Y, GONG J, ZHANG L, et al. Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: A real - world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system [J]. International Immunopharmacology, 2020, 84: 106601.
[4] LUCY BK, APRIL KS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2): 86 - 104.
[5] THIAGO PM, DANIEL VA, KERRY JS, et al. CANDIED: A Pan - Canadian Cohort of Immune Checkpoint Inhibitor - Induced Insulin - Dependent Diabetes Mellitus [J]. Cancers,

2022, 14(1): 89 - 101.

[6] MONAMI M, NALETTO L, NREU B, et al. Immune checkpoint inhibitors and hyperglycemia: a meta - analysis of randomized controlled trials [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108115.
[7] HARPAZ R, DUMOUCHEL W, LEPENDU P, et al. Performance of pharmacovigilance signal - detection algorithms for the FDA adverse event reporting system [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(6): 539 - 546.
[8] TOSHIYUKI S, AKIKO T, KAORI K, et al. Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796 - 803.
[9] JI HH, TANG XW, DONG Z, et al. Adverse Event Profiles of Anti - CTLA - 4 and Anti - PD - 1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(3): 319 - 330.
[10] CHEN G, QIN Y, LI, XM, et al. Renal adverse effects following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real - world pharmacoepidemiology study of post - marketing surveillance data [J]. Cancer Med, 2020, 9(18): 6576 - 6585.
[11] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7 - 33.
[12] GLANZ K, CHEN J, JOFFE S. Understanding risk factors for cancer: What's new and how can it help reduce the cancer burden? [J]. Cancer, 2022, 128(19): 3443 - 3445.
[13] ZIVANOVI D, SIPETI S, STAMENKOVI - RADAK M, et al. Potential risk factors for developing diabetes mellitus type 2 [J]. Med Pregl, 2010, 63(3/4): 231 - 236.
[14] STAMATOULI AM, QUANDT Z, PERDIGOTO AL, et al. Collateral damage: insulin - dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1471 - 1480.
[15] ZHU J, LUO M, LIANG D, et al. Type 1 diabetes with immune checkpoint inhibitors: A systematic analysis of clinical trials and a pharmacovigilance study of postmarketing data [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109053.
[16] AKTURK HK, KAHRAMANGIL D, SARWAL A, et al. Immune checkpoint inhibitor - induced type 1 diabetes: a systematic review and meta - analysis [J]. Diabet Med, 2019, 36(9): 1075 - 1081.
[17] CLOTMAN K, JANSSENS K, SPECENIER P, et al. Programmed cell death - 1 inhibitor - induced type 1 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9): 3144 - 3154.
[18] ELIA G, FERRARI SM, GALDIERO MR, et al. New insight in endocrinorelated adverse events associated to immune checkpoint blockade [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(1): 101370.
[19] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical Care in Diabetes - 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S13 - S28.
[20] O'DAY SJ, MAIO M, CHIARION - SILENI V, et al. Efficacy