

# 免疫检查点抑制剂相关肝毒性

鲁俊峰<sup>1</sup>, 彭智<sup>2</sup>, 朱向高<sup>3</sup>, 陈新月<sup>1</sup>, 郑素军<sup>1</sup> (1.首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心一科, 北京 100069; 2.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化肿瘤内科, 北京 100142; 3.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 放疗科, 北京 100142)

**摘要:**近年来, 免疫治疗已成为肿瘤领域的一项重大突破。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过阻断免疫检查点的抑制性免疫调节作用活化T细胞, 增强机体抗肿瘤免疫应答。随着ICIs的广泛应用, 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 日益引起各科临床医师的重视。其中, ICIs诱发的免疫相关肝毒性 (immune-mediated hepatotoxicity, IMH) 甚至可导致肝衰竭或死亡, 其发生率有逐渐升高趋势。本文针对IMH的发生、可能机制、病理以及诊治等进行综述。

**关键词:** 免疫检查点抑制剂; 肝毒性

## Immune checkpoint inhibitor related hepatotoxicity

Lu Junfeng<sup>1</sup>, Peng Zhi<sup>2</sup>, Zhu Xianggao<sup>3</sup>, Chen Xinyue<sup>1</sup>, Zheng Sujun<sup>1</sup> (1.The First Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2.Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 3.Department of Radiotherapy, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China)

**Abstract:** In recent years, immunotherapy has become a major breakthrough in the field of oncology. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can activate T cells and enhance the anti-tumor immune response by blocking the inhibitory immune-regulatory effects. With the wide application of ICIs, immune-related adverse events (irAEs) are increasingly concerned by multidisciplinary clinicians. The incidence of ICIs induced immune-mediated hepatotoxicity (IMH) which could lead to liver failure or death has been increasing. This article reviews the occurrence, possible mechanism, pathology, diagnosis and treatment of IMH.

**Key Words:** Immune checkpoint inhibitor; Hepatotoxicity

T细胞是抗肿瘤免疫的主要效应细胞, 在体内受到多种协同刺激分子和抑制性分子的调节, 这类抑制性分子称为免疫检查点。肿瘤细胞通过免疫检查点通路抑制机体抗肿瘤免疫应答, 实现免疫逃逸<sup>[1]</sup>。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是一种靶向免疫检查点的单克隆抗体分子, 通过阻断免疫检查点分子恢复T细胞活性, 增强机体抗肿瘤免疫应答<sup>[2]</sup>。ICIs是一种新型

的治疗晚期恶性肿瘤的方法, 被称之为免疫治疗。ICIs的出现是近年来肿瘤学领域的一个重大突破, 这一机制的发现者也因此获得了2018年诺贝尔生理学 and 医学奖。目前上市的ICIs药物主要靶向细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) 以及程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1)。随着2011年美国食品和药品管理局 (the Food and Drug Administration, FDA) 批准第1种ICIs药物ipilimumab用于治疗转移性黑色素瘤, ICIs逐渐应用于各种肿瘤的治疗。然而, 伴随

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.02.001

基金项目: “十三五”国家科技重大专项课题 (2017ZX10202201、2017ZX10201201-001-008、2017ZX10302201-004、2017ZX10202203-006); 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划 (扬帆计划) (ZYLX202125)

通讯作者: 郑素军 Email: zhengsujun003@126.com

机体免疫功能的增强,在患者预后改善的同时,部分患者也出现了器官或组织损伤,类似自身免疫性疾病,称之为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),可累及皮肤、胃肠道、肺、肝脏、内分泌系统及心脏等全身多个组织和器官。随着ICIs在临床的广泛应用,irAEs也越来越多地受到临床医师的重视。肝脏作为重要的药物代谢器官,是肿瘤免疫治疗中相对较常见的损伤器官之一。ICIs诱发的肝损伤大多表现为免疫相关性肝炎,少部分表现为胆管损伤,本文中统称为免疫相关肝毒性(immune-mediated hepatotoxicity, IMH),严重者可威胁患者的生命,临床医师应高度警惕,及时诊断和治疗。

### 1 IMH 的发生率

FDA注册临床试验中,PD-1抑制剂引起的IMH发生率最低,为0.7%~2.1%,PD-L1抑制剂和标准剂量CTLA-4抑制剂为0.9%~12%,高剂量CTLA-4抑制剂约为16%,CTLA-4抑制剂联合PD-1抑制剂约为13%,总体3/4级IMH发生率为0.6%~11%,少数病例可出现暴发性肝衰竭(0.1%~0.2%)<sup>[3]</sup>。临床研究报道的IMH发生率与注册临床试验类似,所有级别IMH发生率约为8%,3/4级约为3%<sup>[4-6]</sup>。在肝癌患者中,PD-1抑制剂引起肝损伤的发生率为9%~15%(3/4级毒性占4%~6%),而CTLA-4抑制剂引起肝损伤高达55%(3/4级毒性占25%)<sup>[7,8]</sup>。总体上,因ICIs的类型、剂量、使用方法(单药或联合)、肿瘤类型以及潜在肝脏疾病等不同,各研究报道的IMH发生率各不相同;联合治疗发生肝损伤的风险高于CTLA-4抑制剂,CTLA-4抑制剂高于PD-1/PD-L1抑制剂,且呈剂量依赖性(增加剂量,肝损伤风险增加);由于存在其他药物、病毒激活或原发肿瘤进展等导致的肝损伤,IMH的真实发生率可能被高估。

### 2 IMH 的发病机制

IMH的具体发病机制尚未明确。在ICIs诱导的肝损伤小鼠模型中可观察到坏死肝细胞周围有环状的淋巴细胞浸润,且T细胞浸润程度与肝细胞坏死程度呈正相关,转录谱分析显示ICIs可引起强烈的免疫信号(包括白细胞迁移和T细胞活化),并诱导肝细胞死亡信号转导通路<sup>[9]</sup>。在IMH患者中也常见肝实质局部坏死伴CD8<sup>+</sup>T细胞为主的细胞浸润<sup>[10,11]</sup>。推测可能的机制是ICIs诱发T细胞活化,通过表达死亡配体、胞吐颗粒或产生细胞因子等介导肝细胞的死亡和凋亡<sup>[9]</sup>。除T淋巴细胞外,其他免疫细胞如B细胞、Kupffer细胞、DC细胞、巨噬细胞、NK/T细胞等也

可能在ICIs诱导的肝损伤中发挥作用<sup>[12-14]</sup>。这些炎症细胞在ICIs诱导肝损伤中的确切作用尚未明确,从机制上推测IMH与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)类似,但目前尚缺少诊断IMH的特异性自身抗体。此外,临床上仅少部分患者发生IMH,推测遗传因素可能在IMH发生过程中发挥重要作用。

### 3 IMH 的组织病理学

研究表明,IMH最常见的组织病理学表现为小叶性肝炎<sup>[11,15]</sup>。Zen等<sup>[15]</sup>研究表明,IMH患者中约70%为小叶性肝炎,孤立性中央带状坏死约占20%,肉芽肿性肝炎约占5%,其他少见病理约占5%;浸润细胞以淋巴细胞为主,偶见嗜酸性粒细胞;免疫组织化学显示大量CD3<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润,CD4<sup>+</sup>T和CD20<sup>+</sup>B细胞显著减少,CD3<sup>+</sup>T/CD20<sup>+</sup>B和CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T比值的改变有利于IMH与AIH或特异性药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)相鉴别。另有研究表明,CTLA-4抑制剂相关的IMH组织学表现以肉芽肿性肝炎为主,包括纤维环肉芽肿和中央静脉内皮炎,而PD-1/PD-L1抑制剂引起的肝损伤则以小叶性肝炎为主要组织学特征<sup>[16]</sup>。少部分患者病理表现为胆汁淤积型肝炎和胆管炎,以胆管酶升高、弥漫胆管壁增厚和胆管扩张为特点,类似于原发性胆汁性胆管炎<sup>[15,17,18]</sup>。亦有个案报道胆管消失综合征的病理改变<sup>[19]</sup>。肝移植患者接受ICIs治疗后出现肝功能损伤,其病理组织学更多表现为急性排斥反应<sup>[20,21]</sup>。总体来说,IMH呈现多种病理类型表现,虽有一定的特点,但不具有典型的特异性表现,可作为辅助诊断依据。

### 4 IMH 的临床表现

IMH患者主要表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和(或)天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高,伴或不伴胆红素升高。一般无特征性临床表现或非特异性症状如发热、疲乏、食欲下降等。胆红素升高可出现皮肤巩膜黄染、尿黄等(单纯胆红素升高少见)。罕见情况下以急性肝衰竭起病<sup>[22]</sup>。与PD-1/PD-L1抑制剂相比,CTLA-4抑制剂相关的IMH往往发生更早,病情更严重,发热相对更常见<sup>[16]</sup>。尽管总体发生率低,临床上需重视IMH引起的死亡风险,来自世界卫生组织药物警戒数据库的结果显示,在613例ICIs引起的致死性不良事件中,死于IMH的患者占20.2%(124/613例),仅次于结肠炎和肺炎,其中在CTLA-4抑制剂、PD-1/PD-L1抑制剂及联合治疗的患者中分别为16.1%(31/193)、

22.2% (74/333)、21.8% (19/87)<sup>[23]</sup>。IMH可发生在ICIs用药后的任意时间,通常发生在用药后3个月内,与DILI的发生时间类似。2019年欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指定的药物性肝损伤指南将IMH归为特殊类型的DILI,并对IMH的管理提出了明确的指导意见<sup>[24]</sup>。几乎一半IMH患者常合并其他irAEs,如肺炎、垂体炎、支气管炎和胰腺炎等<sup>[4]</sup>,合并irAEs的出现更有利于IMH的诊断。在危险因素方面,既往存在自身免疫性疾病、存在肝脏基础疾病以及大剂量或联合ICIs治疗可增加IMH的发生风险<sup>[25-27]</sup>;亦有研究表明使用ICIs治疗期间感染和抗生素治疗可能增加IMH的风险<sup>[28]</sup>。目前尚缺少预测IMH发生的特异性生物标记物。

### 5 IMH 的诊断与鉴别诊断

所有接受ICIs治疗的患者在基线和每个治疗周期前均应进行肝功能检测,以及时评估肝功能是否受损。IMH是一种排他性诊断,肿瘤患者常同时使用其他药物,因此,首先需评估患者的用药情况,及时终止可疑肝损伤药物;其次需排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝或其他原因导致的肝损伤;基线乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HBcAb)阳性者存在潜在HBV激活风险,需进一步评估HBV DNA水平。影像学检查是评估肝脏肿瘤有无进展或胆道有无梗阻的重要手段。ICIs主要用于晚期恶性肿瘤,肝转移亦是肝功能损伤的一个重要病因。有研究表明,491例采用帕博利珠单抗治疗的肿瘤患者中,70例(14.3%)出现肝损伤,其中肝转移占52.9%,提示肝损伤可能是继发于转移灶或转移灶坏死,而不是IMH<sup>[29]</sup>。当AST与ALT的升高比例不一致时,尚需要考虑心肌炎或肌炎等少见的irAEs。肝组织病理学检查在诊断与鉴别诊断方面具有重要的参考价值。对病因不明、肝损伤较重、病情进展较快、治疗效果欠佳的患者,条件允许的情况下应尽早完善肝组织病理学检查。

### 6 IMH 的治疗

中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、欧洲临床肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)以及美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)联合美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)均已发表了免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南<sup>[30-32]</sup>。各指南均采用常见不良反应评价标准(common terminology

criteria for adverse events, CTCAE)中肝毒性分级标准(根据转氨酶和胆红素水平)指导IMH的治疗。总体上一致建议:肝损伤1级患者可继续免疫治疗,定期监测肝功能;肝损伤2级患者应暂停ICIs的治疗,增加肝功能监测频率,若肝功能恶化,考虑糖皮质激素(相当于泼尼松0.5~1.0 mg/kg)治疗;肝损伤3/4级的患者永久停用ICIs,并使用糖皮质激素(相当于泼尼松1.0~2.0 mg/kg)治疗,如3 d后肝功能无改善,应加用吗替麦考酚酯。因存在潜在的肝脏毒性,不推荐使用英夫利昔单抗。然而,对糖皮质激素和吗替麦考酚酯难治的病例,各指南均未对三线免疫抑制治疗提出明确建议,CSCO指南提出可加用他克莫司,ESMO指南提出可尝试抗胸腺细胞免疫球蛋白。各指南不同之处:ASCO/NCCN指南在肝损伤分级管理中对单纯转氨酶升高和转氨酶升高伴有胆红素升高的患者给予不同的推荐意见,对转氨酶升高伴胆红素升高的患者,提出按4级肝损伤的推荐意见,永久停用ICIs治疗,并给予积极的糖皮质激素治疗。IMH常合并其他系统irAEs,应根据最严重的irAEs来制定治疗计划。

此外,在临床诊治过程中仍存在一些问題。第一,在CTCAE肝毒性分级中,转氨酶和胆红素是并列的两个指标,但具有不同的权重,如ASCO/NCCN指南中所述,更需要重视胆红素水平的升高,给予更加积极的处理(单纯胆红素升高除外)。CTCAE肝毒性分级中也存在不足,其未考虑凝血功能,临床实践中需要结合凝血功能来综合评估肝功能。第二,各指南均推荐糖皮质激素作为IMH的主要治疗药物,但激素的使用依然存在一定争议。有研究表明,对于3/4级IMH患者,在激素减量过程中1/3患者可出现肝炎反复,提示激素减量需缓慢,疗程可适当延长(6~8周)<sup>[28]</sup>;亦有研究表明,部分3/4级IMH患者未使用激素治疗肝功能亦可自发缓解<sup>[5]</sup>。因此,激素使用的最佳时机和最佳疗程仍待进一步确定。笔者认为,鉴于IMH可导致严重的肝损伤或进展至肝衰竭,且尚无明确证据显示激素可降低ICIs的抗肿瘤疗效,若无激素禁忌证,IMH患者应给予更积极的激素治疗。第三,对病情进展快或肝衰竭患者,基于免疫因素为主要发病机制,血浆置换可能是一种可选择的治疗手段<sup>[33]</sup>。第四,部分患者以胆管损伤为主,临床上以 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶和(或)总胆红素升高为主,凝血功能一般不受影响。若条件允许,应尽可能通过肝组织病理学评估有无合并肝小叶或汇管区炎症,若无明显肝组织炎症表现,大多对激素和(或)免疫抑

制剂应答较差,可给予熊去氧胆酸治疗,治疗疗程较长,恢复缓慢<sup>[19]</sup>。第五,原发性肝癌或肝转移癌患者,基线时往往存在肝功能异常,可在相当于2级肝损伤以内的肝功能水平下进行ICIs治疗,并密切监测治疗过程中肝功能的动态变化。第六,合并慢性病毒性肝炎的肿瘤患者总体上使用ICIs是安全的,对乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性和(或)HBcAb阳性者,尚未明确是否存在HBV激活风险,建议首次使用ICIs前应给予抗病毒治疗,HCV RNA阳性者,条件允许时应尽量在使用ICIs前完成抗病毒治疗。第七,从潜在发病机制方面尚需警惕免疫重建炎症综合征<sup>[34]</sup>,必要时监测感染指标,积极给予抗感染治疗。

## 7 何时重启 ICIs 治疗

一般原则是当出现IMH后,再次重启免疫治疗需谨慎。临床上对一些晚期恶性肿瘤患者,尤其在治疗选择有限时,暂停或永久停用ICIs往往使临床医师难以抉择。如前述,目前国内外指南均推荐2级肝脏毒性暂停ICIs治疗,待肝功能好转后再次启用ICIs,而3/4级肝毒性患者再次启用ICIs治疗后发生严重肝损伤的概率增加,建议永久停用ICIs。然而也有部分研究报道了3/4级肝毒性恢复后成功重启ICIs治疗而IMH并未复发的病例<sup>[35,36]</sup>。亦有研究表明联合使用布地奈德可安全重启ICIs治疗<sup>[35]</sup>。因此,对3/4级肝毒性患者来说,尤其是单纯转氨酶水平升高的患者,肝功能恢复至1级或基线水平时,权衡利弊,可考虑重启ICIs治疗。当重启免疫治疗后再次引起肝功能损伤者,应考虑永久终止使用免疫治疗。当然,对IMH患者经治疗后未能恢复至1级或基线水平者或肝功能失代偿表现者,不建议重启ICIs治疗;对转氨酶升高伴有胆红素升高者,尤其同时存在凝血酶原活动度降低者,应避免重启ICIs。

综上,随着经验的不断积累,大多数IMH患者可自发缓解或经激素治疗后缓解,总体预后相对较好,多数在1~3个月内恢复至基线状态,及时诊断和处理是改善预后的关键。

## 参考文献

- [1] POSCHKE I, MOUGIAKAKOS D, KIESSLING R. Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2011,60(8):1161-1171.
- [2] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*,2018,175(2):313-326.
- [3] PEERAPHATDIT T B, WANG J, ODENWALD M A, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation[J]. *Hepatology*,2020,72(1):315-329.
- [4] HUFFMAN B M, KOTTSCHADE L A, KAMATH P S, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management[J]. *Am J Clin Oncol*,2018,41(8):760-765.
- [5] GAUCI M L, BAROUDJIAN B, ZEBOLUN C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: are corticosteroids always needed?[J]. *J Hepatol*,2018,69(2):548-550.
- [6] CHEUNG V, GUPTA T, PAYNE M, et al. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre[J]. *Frontline Gastroenterol*,2019,10(4):364-371.
- [7] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(7):940-952.
- [8] SANGRO B, GOMEZ-MARTIN C, DE LA MATA M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2013,59(1):81-88.
- [9] AFFOLTER T, LLEWELLYN H P, BARTLETT D W, et al. Inhibition of immune checkpoints PD-1, CTLA-4, and IDO1 coordinately induces immune-mediated liver injury in mice[J]. *PLoS One*,2019,14(5):e0217276.
- [10] KLEINER D E, BERMAN D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(8):2233-2240.
- [11] ZEN Y, YE H M M. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Mod Pathol*,2018,31(6):965-973.
- [12] CRISPE I N. Immune tolerance in liver disease[J]. *Hepatology*, 2014,60(6):2109-2117.
- [13] CZAJA A J, MANNS M P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010,139(1):58-72.e4.
- [14] PENG H, JIANG X, CHEN Y, et al. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation[J]. *J Clin Invest*,2013,123(4):1444-1456.
- [15] ZEN Y, YE H M M. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy[J]. *Semin Diagn Pathol*,2019,36(6):434-440.
- [16] DE MARTIN E, MICHOT J M, PAPOUIN B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hepatol*,2018,68(6):1181-1190.
- [17] YILDIRIM S, DENIZ K, DOĞAN E, et al. Ipilimumab-associated cholestatic hepatitis: a case report and literature review[J]. *Melanoma Res*,2017,27(4):380-382.
- [18] GELSOMINO F, VITALE G, D'ERRICO A, et al. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury[J]. *Ann Oncol*,2017,28(3):671-672.
- [19] DOHERTY G J, DUCKWORTH A M, DAVIES S E, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury[J]. *ESMO Open*,2017,2(4):e000268.
- [20] GASSMANN D, WEILER S, MERTENS J C, et al. Liver allograft

- failure after nivolumab treatment - a case report with systematic literature research[J]. *Transplant Direct*,2018,4(8):e376.
- [21] FRIEND B D, VENICK R S, MCDIARMID S V, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2017,64(12).
- [22] INAMORI O, MIYAGAWA-HAYASHINO A, UENO A, et al. Fulminant hepatitis as an immune-related adverse event after nivolumab treatment[J]. *Pathol Int*,2019,69(7):434-436.
- [23] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*,2018,4(12):1721-1728.
- [24] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*,2019,70(6):1222-1261.
- [25] JOHNSON D B, SULLIVAN R J, OTT P A, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders[J]. *JAMA Oncol*,2016,2(2):234-240.
- [26] MENZIES A M, JOHNSON D B, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*,2017,28(2):368-376.
- [27] WOLCHOK J D, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. *Lancet Oncol*,2010,11(2):155-164.
- [28] ROMANSKI N A, HOLMSTROEM R B, ELLEBAEK E, et al. Characterization of risk factors and efficacy of medical management of immune-related hepatotoxicity in real-world patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*,2020,130:211-218.
- [29] TSUNG I, DOLAN R, LAO C D, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,50(7):800-808.
- [30] 中国临床肿瘤学会. 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,2019.
- [31] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2017,28(Suppl 4):iv119-iv142.
- [32] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*,2018,36(17):1714-1768.
- [33] RIVEIRO-BARCIELA M, MUÑOZ-COUSELO E, FERNANDEZ-SOJO J, et al. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies?[J]. *J Hepatol*,2019,70(3):564-566.
- [34] BARBER D L, SAKAI S, KUDCHADKAR R R, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*,2019,11(475):eaat2702.
- [35] POLLACK M H, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*,2018,29(1):250-255.
- [36] SIMONAGGIO A, MICHOT J M, VOISIN A L, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(9):1310-1317.

收稿日期: 2021-02-02

鲁俊锋, 彭智, 朱向高, 等. 免疫检查点抑制剂相关肝毒性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(2):1-5.