

6例程序性死亡受体-1抑制剂 介导肝损伤的临床病理特征分析

赵梦鱼¹, 王艳¹, 陈炜², 赵新颜¹ (1. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 消化科, 北京 100050)

摘要: **目的** 探讨程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂介导肝损伤患者的临床特征、肝脏组织学特点、诊疗方法及预后。 **方法** 回顾性收集2016年4月1日至2024年10月31日于首都医科大学附属北京友谊医院住院应用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗并行肝穿刺活检的恶性肿瘤患者的临床资料, 分析其临床表现、实验室结果、影像学表现、肝脏病理特征、治疗及随访结果。 **结果** 共纳入6例患者, 所有患者应用ICIs类型均为PD-1抑制剂, 出现肝损伤时应用的ICIs周期中位数为3.5。6例患者的临床症状无特异性, 均出现了黄疸; 3例患者腹部影像学无肝胆系统异常表现; 5例患者的肝损伤类型为胆汁淤积型; 所有患者的RUCAM评分均在7分以上, CTCAE分级均在3级以上。6例患者的肝组织病理特点为总体炎症较轻, 主要表现为小叶内或汇管区炎症, 伴淋巴细胞、中性粒细胞等炎细胞浸润, 均有不同程度的胆管损伤表现。4例患者应用激素治疗, 2例患者未用激素治疗, 所有患者肝脏生物化学指标均好转或复常。 **结论** PD-1抑制剂介导肝损伤患者的临床症状及影像学表现无特异性, 肝组织总体炎症较轻, 以小叶内或汇管区炎症为主, 可伴有胆管损伤。PD-1抑制剂介导肝损伤类型多为胆汁淤积型, 激素治疗有效但肝脏生物化学指标恢复较慢。

关键词: 程序性死亡受体-1抑制剂; 肝损伤; 病理

Clinical pathological features of 6 cases of programmed death receptor-1 inhibitor-induced liver injury

Zhao Mengyu¹, Wang Yan¹, Chen Wei², Zhao Xinyan¹ (1. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics, histological features of liver tissue, diagnostic and therapeutic methods, and prognosis in patients with liver injury mediated by programmed death-1 (PD-1) inhibitors. **Methods** Clinical data of patients with malignant tumors who were admitted to Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University and treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) with liver biopsy from April 1st, 2016 to October 31st, 2024 were retrospectively collected. The clinical manifestations, imaging findings, pathological features of liver, treatments and follow-up results were analyzed. **Results** A total of 6 patients were included. All patients were treated with PD-1 inhibitors. The median ICI cycle was 3.5. The clinical symptoms of the 6 patients were nonspecific, with all patients presenting jaundice. Three patients had no abnormalities in the hepatobiliary system on abdominal imaging. Five patients had cholestatic liver injury. All patients had a RUCAM score of 7 or higher and a CTCAE grade of 3 or higher. The histological features of liver in the 6 patients were characterized by mild overall inflammation, mainly manifested as inflammation within the lobules or portal areas, with lymphocyte, neutrophil, and other inflammatory cell infiltration, and all had varying degrees of biliary tract injury. Four patients were treated with corticosteroids, and 2 patients were not treated with corticosteroids. The

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.012

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2024-2-2026)

通信作者: 赵新颜 Email: zhao_xinyan@ccmu.edu.cn

liver function indicators of all patients improved or normalized. **Conclusions** Clinical symptoms and imaging findings in patients with liver injury mediated by PD-1 inhibitors were nonspecific. The overall inflammation in liver tissue was relatively mild, mainly characterized by inflammation within the lobules or portal areas, and might be accompanied by biliary tract injury. The type of liver injury mediated by PD-1 inhibitors was mostly cholestatic. Corticosteroid treatment was effective, but the recovery of liver biochemical indicators was relatively slow.

Keywords: Programmed death-1 inhibitors; Liver injury; Pathology

近年来,免疫治疗在改善晚期肿瘤患者生存方面取得了显著进展^[1,2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)通过阻断内源性免疫下调因子如细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)来增强抗肿瘤免疫应答。但ICIs可引起炎症等不良反应,通常称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),胃肠道、内分泌腺、皮肤、肺和肝脏是最常见的受累部位^[3,4]。研究表明,ICIs介导的肝损伤发生率为2%~10%^[5-8],其中0~20%为重度肝损伤(3级或4级)^[9]。因受到有创性及费用等方面的限制,ICIs介导肝损伤的组织学研究较少,本研究对PD-1抑制剂介导肝损伤患者的临床特征及病理学特征进行分析,以期为其诊断治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2016年4月1日至2024年10月31日于首都医科大学附属北京友谊医院住院应用ICIs治疗并行肝穿刺活检的恶性肿瘤患者的临床资料。纳入标准:①应用ICIs治疗且出现ICIs介导肝损伤的患者;②在院期间行肝组织病理活检。排除标准:①合并其他基础肝病者,如常见嗜肝病毒(甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒)及非嗜肝病毒(如EB病毒、巨细胞病毒)感染、遗传代谢性肝病(血色病、肝豆状核变性等)、自身免疫性肝病(原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎)等;②合并其他可影响肝功能的基础病,如嗜血细胞综合征等;③失访及外院应用ICIs治疗的患者。本研究已通过首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准(批件号2022-P2-269-01)。

1.2 ICIs介导肝损伤的相关定义

1.2.1 ICIs介导肝损伤的因果关系判定 采用RUCAM量表评分,结果分为5级:排除(<1分)、不太可能(1~2分)、可能(3~5分)、很可能(6~8分)或极可能(>8分)^[10]。

1.2.2 严重程度分级 依据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCICTCAE) v5.0,对ICIs介导肝损伤的严重程度分为1~4级。

1.2.3 肝损伤类型 依据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[11],以疑似药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)事件的首次异常肝脏生物化学检查结果计算R值, $R值 = [丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(ASP)两者中的高值 / ALT或AST的正常上限(upper limit of normal, ULN)] / [碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)实测值 / ALP的ULN]$ 。根据R值,肝损伤类型分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型。

1.3 观察指标 一般资料包括患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)等。实验室数据包括ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb),肌酐(creatinine, Cr)、白细胞(white blood cell, WBC)、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EO)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)等。

1.4 统计学处理 应用SPSS 27.0软件进行数据分析。本研究中各项生物化学指标均为非正态分布的计量资料,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例数表示。

2 结果

2.1 一般资料 2016年4月1日至2024年10月31日在首都医科大学附属北京友谊医院住院并接受ICIs治疗的恶性肿瘤患者共1555例,排除影响肝功能的血液系统疾病及失访患者后的1355例患者中,有322例出现肝损伤,其中ICIs相关肝损伤66例,ICIs介导肝损伤的发生率为4.9%(66/1355),66例ICIs介导肝损伤患者中共6例行肝组织病理活检(图1)。6例患者的中位数年龄为66.5岁,4例男性,2例女性,中位BMI为23.4 kg/m²。食管癌、肺癌、胃癌患者分别有2例。6例患者应用

的ICIs种类均为PD-1抑制剂，出现肝损伤时应用ICIs的周期数为1~11，中位数为3.5，见表1。

2.2 临床特征、实验室及影像学检查结果 6例患者的临床症状无明显特异性，多数患者表现为尿色加深（5/6）、食欲不振（5/6）、乏力（4/6），偶有患者表现为恶心（2/6）、呕吐（2/6）、发热（1/6）、腹泻（1/6）。5例患者肝损伤类型为胆汁淤积型（ $R < 2$ ），1例为肝细胞损伤型（ $R > 5$ ）；RUCAM评分在7~10分，中位数为8分，CTCAE分级在3~4级，中位数为4级。6例患者的基线肝脏生物化学指标均在正常范围内，肝脏生物化学指标峰值分别为ALT 153.9 U/L，AST 185.5 U/L，ALP 680.5 U/L，GGT 651.0 U/L，TBil 176.8 $\mu\text{mol/L}$ ，见表2。6例患者的腹部影像学无特异性，3例患者的腹部影像无肝胆系统病变，2例患者出现格林森鞘水肿及胆囊壁增厚，仅1例患者出现肝脏表面形态不规则、实质信号不均、门静脉增宽的表现。

2.3 肝组织病理学特征 6例患者均行经皮肝组织病理活检，肝脏病理提示总体炎症较轻，可表现为汇管区炎症，伴不同程度的淋巴细胞、中性粒细胞等炎细胞浸润（图2A），亦可表现为小叶内炎症、

点灶状坏死，伴胆汁淤积表现（图2B），仅病例5的小叶内坏死较严重。3例患者有轻-中度界面炎表现，所有患者均有不同程度的胆管损伤表现，如小叶间胆管增生及细胆管反应（图2C）。多数患者（4/6）有汇管区轻度纤维组织增生（图2D）。

2.4 治疗及转归 6例患者出现肝损伤后均停用ICIs且未再次使用。2例患者停用ICIs保肝治疗后肝功能复常，未用激素治疗，病例2停药后3个月肝功能复常，病例3停药后6个月肝功能复常。4例患者应用激素治疗，病例1起始应用甲泼尼龙 60 mg，每日1次，静脉滴注，1个月后肝功能基本正常，激素减停，4个月后再次出现肝损伤，经肝穿刺病理活检证实为迟发性ICIs介导肝损伤，加用甲泼尼龙 16 mg，每日1次，口服，肝功能好转但6个月后因肿瘤进展死亡。病例4起始应用甲泼尼龙40 mg，每日1次，静脉滴注，激素逐渐减量，随访8个月肝功能好转未复常。病例5起始应用甲泼尼龙80 mg，每日1次，静脉滴注，激素逐渐减量，1个月后肝功能复常。病例6起始应用甲泼尼龙60 mg，每日1次，静脉滴注，激素逐渐减量，半个月后肝功能好转未复常。

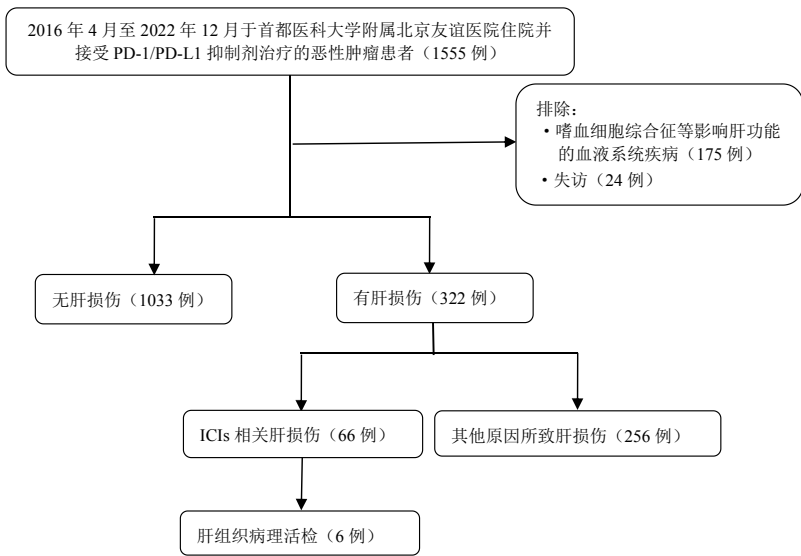


图1 患者入组流程图

表1 6例ICIs相关肝损伤患者的人口学及临床特征

序号	年龄 (岁)	性别	BMI (kg/m ²)	原发肿瘤	ICIs种类	总共使用ICIs周期数 (个)	肝损伤类型	R值	RUCAM评分 (分)	CTCAE分级 (级)
1	76	女	16.0	食管癌	卡瑞利珠单抗	8	胆汁淤积型	1.2	8	4
2	68	男	23.7	肺癌	替雷利珠单抗	3	胆汁淤积型	0.6	8	3
3	65	男	19.5	胃癌	信迪利单抗	11	胆汁淤积型	1.1	7	3
4	82	男	23.0	胃癌	信迪利单抗	4	胆汁淤积型	1.7	7	4
5	59	女	26.7	肺癌	替雷利珠单抗	1	肝细胞损伤型	9.1	9	4
6	65	男	24.9	食管癌	特瑞普利单抗	2	胆汁淤积型	0.8	10	4

表 2 6 例 ICIs 介导肝损伤患者的实验室指标

项目	数值	项目	数值
基线实验室数据		肝损伤后的实验室数据	
ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	25 (7.5, 42.5)	ANA (例)	
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	16.5 (12, 40.7)	阴性	1
ALP [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	80 (61.5, 86.5)	1 : 80	4
GGT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	19 (17, 79.5)	1 : 160	1
TBil [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	17.5 (8.8, 22.2)	IgG (g/L)	14.4 (9.7, 17.3)
Alb [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	42 (35.3, 43.7)	峰值肝脏生物化学指标	
Cr [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	71.2 (52.6, 91.1)	ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	153.9 (145.3, 454.8)
WBC [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	4.6 (2.9, 7.6)	AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	185.5 (120.2, 625.1)
EO [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	0.1 (0.06, 0.22)	ALP [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	680.5 (454.3, 837.0)
HGB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	106 (89.5, 140)	GGT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	651.0 (305.3, 819.5)
PLT [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	218.0 (160.3, 277.0)	TBil [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	176.8 (125.5, 241.1)

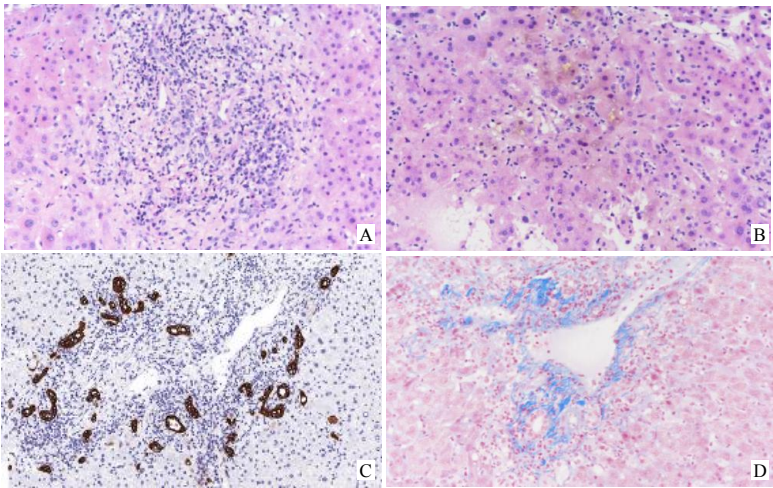


图 2 ICIs 介导肝损伤患者的肝组织病理特征

注: A 为间质疏松水肿, 轻 - 中度混合性炎性细胞浸润, 部分汇管区可见轻度界面炎 (HE 染色, $\times 20$); B 为小叶中心 III 带肝细胞坏死, 部分坏死灶融合伴轻度混合性炎性细胞浸润, 小叶内肝细胞淤胆 (HE 染色, $\times 20$); C 为胆管损伤伴胆管反应 (CK7 染色, $\times 20$); D 为汇管区轻度纤维组织增生 (Masson 染色, $\times 20$)。

3 讨论

本研究总结了 ICIs 介导肝损伤患者的临床及病理特征, 发现 ICIs 介导肝损伤的发生率为 4.9%。Jiang 等^[12]发现 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 DILI 的发生率为 7.6%。一项荟萃分析纳入了 46 项研究, 包括 12 808 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的肿瘤患者, 2%~5% 患者出现 ALT/AST 升高^[13]。本研究结果与既往研究的数据基本一致。有研究表明, ICIs 介导肝损伤发生时间大多在治疗开始后 1~5 个月内, 但也有极个别病例发生时间在用药 1 年以上^[14]。唐亚娟等^[12]研究表明 70.7% 的 ICIs 介导肝损伤发生于用药后 3 个月内; 曹静等^[15]发现 ICIs 相关肝损伤大多集中于开始治疗后 6 个月内; 本研究中发生 ICIs 相关肝损伤的平均使用 ICIs 周期中位数为 3.5 周期, 与既往研究结果相似。本研究发现 ICIs 介导肝损伤的临床表现无明显特异性, 但所有患者均出现了皮肤巩膜黄染, 5 例患者出现尿色加深、食欲不振, 4 例出现乏

力, 少数患者表现为恶心、呕吐、发热、腹泻。唐亚娟等^[12]研究发现 65.9% 的患者表现为全身皮肤及巩膜黄染或乏力, 与本研究结果基本一致^[16]。本研究 6 例患者中有 5 例肝损伤类型为胆汁淤积型 ($R < 2$), 1 例为肝细胞损伤型 ($R > 5$)。既往报道显示, ICIs 介导肝损伤中肝细胞损伤型占比低 (约 38%), 而胆汁淤积型或混合型占比高^[15], 可达 62%^[17]; Tsung 等^[18]也发现 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 DILI 以胆汁淤积型为主, 占 71.4%, 与本研究结果相似, 但与传统的特异质型 DILI 不同, 传统的特异质型 DILI 中胆汁淤积型仅占 43%~58%, 这可能是 ICIs 介导肝损伤的特征表现。ICIs 介导肝损伤的病理表现主要有 2 种, PD-1/PD-L1 抑制剂介导的肝损伤主要表现为以小叶中心区为主的小叶性肝炎^[19,20], CTLA-4 抑制剂介导的肝损伤主要表现为肉芽肿性肝炎, 均可有淋巴细胞性胆管炎伴胆管变性或增生^[21,22]。本研究 PD-1

抑制剂介导的肝损伤中,肝细胞损伤型患者主要表现为小叶中心型肝炎和点状、局灶性坏死,胆汁淤积型患者表现为汇管区炎症,但均有不同程度的胆管损伤表现,说明DILI的分型也有组织学支持。本研究中有2例患者停用ICIs保肝治疗后于6个月内肝脏生物化学指标复常且未出现复发,肝损伤程度为CTCAE 3级;4例患者应用糖皮质激素治疗后肝脏生物化学指标均有好转,肝损伤程度为CTCAE 4级,提示预后与肝损伤严重程度可能有关,肝损伤程度较轻的患者肝脏生物化学指标更易复常。有研究表明,不同类型肝损伤对糖皮质激素治疗的应答效果不同:肝细胞损伤型预后相对较好,通常使用糖皮质激素治疗有效,较少发生肝衰竭和死亡,多数患者在肝功能1~3个月恢复至基线水平;胆汁淤积型及混合型肝损伤对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗不敏感,预后相对较差^[12,23,24]。本研究发现肝细胞损伤型患者在激素治疗1个月后肝功能完全复常,而胆汁淤积型患者激素治疗后1例出现复发,1例治疗8个月后肝脏生物化学指标仍未复常,1例随访半个月肝脏生物化学指标目前仍未复常,与既往研究相似,推测胆汁淤积型患者存在胆管损伤,相对于其他损伤类型,需要较长时间的再生修复。6例患者中有1例患者因肿瘤进展而非ICIs介导肝损伤死亡,一项对112项ICIs临床试验进行的荟萃分析表明死于ICIs介导肝损伤的患者仅占0.04%^[9],提示ICIs介导肝损伤重症化及病死率低,相对预后较好。王君等^[25]也发现ICIs相关肝损伤中1级肝损伤最常见,较少发生肝衰竭和死亡。

综上,ICIs介导肝损伤患者的肝组织病理学特征无特异性,表现多样,因本研究为单中心小样本回顾性研究,存在一定局限性。本研究希望能为临床诊治提供一定依据并为今后开展大规模前瞻性研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(11):1480-1492.
- [2] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(1):1-10.
- [3] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*,2017,35(7):785-792.
- [4] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):38.
- [5] TWOMEY J D, ZHANG B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J]. *AAPS J*,2021,23(2):39.
- [6] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*,2016,387(10031):1909-1920.
- [7] 葛磊,李红霞,汪毅,等.免疫检查点抑制剂治疗晚期恶性肿瘤所致免疫相关不良反应[J]. *中国临床研究*,2022,35(5):644-648.
- [8] 王凯峰,彭忠忠,张西凯,等.肿瘤免疫检查点抑制剂治疗相关性肝损伤诊疗进展及存在的问题[J]. *肿瘤*,2024,44(1):89-100.
- [9] 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.
- [10] DANAN G, BENICHOU C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clin Epidemiol*,1993,46(11):1323-1330.
- [11] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组.中国药物性肝损伤防治指南(2023年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2023,31(4):355-384.
- [12] JIANG Y, LV M, JIN Z, et al. Clinical characteristics and prognosis of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with malignancies: a real-world retrospective study[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2024,90(11):2870-2882.
- [13] WANG P F, CHEN Y, SONG S Y, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a Meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*,2017,8:730.
- [14] LLEO A, RIMASSA L, COLOMBO M. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: approach and management[J]. *Dig Liver Dis*,2019,51(8):1074-1078.
- [15] 曹静,刘慈.原发性肝癌患者并发免疫检查点抑制剂相关肝损伤的临床特征及预后分析[J]. *中外医学研究*,2025,23(10):127-132.
- [16] 唐亚娟,史金平,张琰,等.免疫检查点抑制剂所致免疫相关性肝损伤的真实世界研究[J]. *中南药学*,2024,22(3):772-777.
- [17] HOUNTONDI L, FERREIRA DE MATOS C, LEBOSSE F, et al. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort[J]. *JHEP Rep*,2023,5(6):100719.
- [18] 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.
- [19] TAN Y, YE Y, CHEN L. Fatal immune-related hepatitis with intrahepatic cholestasis and pneumonia associated with camrelizumab: a case report and literature review[J]. *Open Med (Wars)*,2021,16(1):553-557.
- [20] 张聪丽,汪佳兵.卡瑞利珠单抗致免疫性肝损伤的临床特征分析[J]. *中国现代医生*,2024,62(18):100-103.
- [21] PAPOUIN B, MUSSINI C, DE MARTIN E, et al. Hepatic and digestive adverse events of immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1): a clinico-pathological review[J]. *Ann Pathol*,2018,38(6):338-351.
- [22] KAWANO M, YANO Y, YAMAMOTO A, et al. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced liver injury and the significance of liver biopsy[J]. *Diagnostics (Basel)*,2024,14(8):815.
- [23] ITO T, ISHIGAMI M, YAMAMOTO T, et al. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies[J]. *Hepatol Int*,2021,15(5):1278-1287.
- [24] TAKINAMI M, ONO A, KAWABATA T, et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis[J]. *Invest New Drugs*,2021,39(6):1716-1723.
- [25] 王君,金俊,余吉仙.ICIs相关肝损伤严重程度与影像表现及疗效的相关性分析[J]. *浙江临床医学*,2025,27(3):407-409.

收稿日期: 2025-02-13

赵梦鱼,王艳,陈炜,等.6例程序性死亡受体-1抑制剂介导肝损伤的临床病理特征分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2025,17(2): 68-72.