

帕博利珠单抗致免疫介导性肝损伤的文献回顾性分析

狄潘潘¹, 贾淑云¹, 梁海^{1*}, 王杰², 胡云飞³ (1. 安徽医科大学附属亳州医院药学部, 亳州 236800; 2. 蚌埠医学院公共基础学院, 蚌埠 233030; 3. 亳州学院, 亳州 236800)

摘要 目的: 回顾性分析帕博利珠单抗致肝损伤的临床特点与危险因素, 为临床安全用药提供参考。方法: 检索中国知网、万方医学网、维普网、中国生物医学文献网、PubMed、Science Direct、Wiley及Springer等数据库中收录的关于帕博利珠单抗致肝炎的病例报告进行归纳与分析。结果: 帕博利珠单抗致肝损伤的病例报告共28例, 以男性(57.1%)患者居多, 年龄以51~70岁(60.7%)为主, 发生时间多在用药后30 d内(57.2%)。肝损伤类型以胆汁淤积型多见, 损伤程度多为3~4级。大多数患者(78.6%)经停药和治疗后肝损伤好转或痊愈。结论: 临床医师在应用帕博利珠单抗过程中应密切监测患者肝功能, 避免严重肝损伤的发生, 确保临床安全用药。

关键词: 帕博利珠单抗; 肝损伤; 不良反应; 病例分析; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0111-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.015

Pembrolizumab-Induced Immune-Mediated Liver Injury: a Retrospective Study and Review of the Literature

Di Panpan¹, Jia Shuyun¹, Liang Hai^{1*}, Wang Jie², Hu Yunfei³ (1. Department of pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, China; 2. School of Public Basic, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China; 3. Bozhou University, Bozhou 236800, China)

Abstract Objective: To retrospectively analyze the clinical characteristics and risk factors of liver injury caused by pembrolizumab, so as to provide reference for clinical safe drug use. **Methods:** Case reports of hepatitis caused by pembrolizumab in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Medical Network, VIP, China BioMedical Literature Network, PubMed, Science Direct, Wiley, Springer and other databases were searched for induction and analysis. **Results:** A total of 28 cases of liver injury caused by pembrolizumab were reported, most of them were males (57.1%), aged 51~70 years (60.7%), and most of them occurred within 30 days after treatment (57.2%). Cholestasis was the most common type of liver injury, and the degree of injury was grade mostly grade 3~4. Most patients (78.6%) improved or recovered after drug withdrawal and treatment. **Conclusion:** During the application of pembrolizumab, clinicians should closely monitor the patient's liver function to avoid serious liver injury and ensure the clinical safety of drug use.

Keywords: pembrolizumab; liver injury; adverse reactions; case analysis; immune checkpoint inhibitors

基金项目: 安徽医科大学校级基金资助项目(编号 2021xkj095); 亳州市人民医院院级科研项目(编号 by2023006)

作者简介: 狄潘潘 Tel: (0558) 5675085; E-mail: 13285687999@sina.cn

通信作者: 梁海 Tel: 15215679352; E-mail: lianghai_ay@163.com

帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 是一种作用于程序性细胞死亡蛋白 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1) 的人源化单克隆免疫球蛋白 G4-kappa 抗体, 属于免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs), 可阻断 PD-1 与程序性细胞死亡配体 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1) 的相互作用。2014年, 该药在美国首次获得批准上市, 用于伊匹单抗治疗后出现疾病进展的不可切除或转移性黑色素瘤。对于鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) V600 突变患者, 帕博利珠单抗亦可作为 BRAF 抑制剂^[1]。截至 2022 年 2 月 4 日, 其批准适应证除黑色素瘤外, 还包括非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、膀胱上皮癌、皮肤鳞状细胞癌及三阴性乳腺癌等 17 种适应证。帕博利珠单抗具有较强的靶向治疗作用, 较一般化疗药物选择性更高, 毒性更低, 但同样具有不可忽视的不良反应。帕博利珠单抗所致不良反应累及多个器官和系统^[2-4], 包括严重和致命性肝损伤^[5-7]。国内罕见关于帕博利珠单抗致肝损伤的研究和报道。本文对国内外有关帕博利珠单抗致肝损伤的病例报告进行回顾性分析, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方医学网、维普网、中国生物医学文献网、PubMed、Science Direct、Wiley 及 Springer 等数据库中收录的关于帕博利珠单抗致肝炎的病例报告。中文检索关键词为“帕博利珠单抗/可瑞达”“肝炎”“肝损伤”及“肝毒性”, 英文检索关键词为“Pembrolizumab/Keytruda”“hepatitis”“liver injury”“hepatotoxicity”及“liver toxicity”等。检索时间为建库至 2022 年 4 月 30 日, 文献语种仅限中文和英文。剔除综述、临床试验、描述不详及重复的病例报告。

1.2 方法

采用回顾性研究方法, 对 26 篇检索到的病例报告进行详细阅读与整理, 对患者的年龄、性别、原患疾病、用药剂量、用药前肝功能是否正常、肝炎发生时间、临床表现、肝损伤类型、不良反应分级、影像学检查、治疗与转归及再次用药是否复发

等信息进行统计和分析。

2 结果

2.1 文献纳入结果

共筛选出 26 篇文献, 合计 28 个案例, 其中中文 1 篇, 英文 25 篇。

2.2 患者性别及年龄

帕博利珠单抗致肝损伤的 28 个病例报告中, 男性 16 例 (57.1%), 女性 12 例 (42.9%)。患者年龄最小为 48 岁, 最大年龄为 86 岁, 平均年龄为 (66.3 ± 10.8) 岁, 年龄 61~70 岁的患者占比最高 (42.9%)。具体见表 1。

表1 纳入病例的性别和年龄分布

年龄/岁	例数/例			占比/%
	男	女	合计	
≤50	2	1	3	10.7
51~70	10	7	17	60.7
≥71	4	4	8	28.6
合计	16	12	28	
构成比/%	57.1	42.9		100

2.3 原患疾病及给药剂量

28 例使用帕博利珠单抗治疗的癌症患者中, 包括肺癌 12 例 (42.9%), 黑色素瘤 7 例 (25.0%), 肝癌、胃癌、膀胱癌、尿路上皮癌、喉部鳞状细胞癌、肾细胞癌、上皮样间皮瘤、乳腺癌及食管癌各 1 例 (3.6%)。帕博利珠单抗于 2014 年 9 月获批上市时的推荐用药剂量为 2 mg · kg⁻¹, 每 3 周静脉注射一次, 后修改为 200 mg/3 周或 400 mg/6 周。本文所统计的 28 例患者中, 有 13 例 (46.4%) 患者未提及用药剂量。仅 1 例帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇的病例报道。用药剂量为 200 mg/3 周和 2 mg · kg⁻¹/3 周者各 7 例 (25.0%), 1 例患者用药剂量为 100 mg/2 周, 具体见表 2。

表2 帕博利珠单抗的用药剂量

用药剂量	例数/例	占比/%
2 mg · kg ⁻¹ /3 周	7	25.0
200 mg/3 周	7	25.0
100 mg/2 周	1	3.6
未提及	13	46.4
总计	28	100

2.4 用药前肝功能状态及用药后肝损伤发生时间

28例报道中，仅9例提及用药前肝功能，其中7例正常，1例表现为谷氨酰转移酶（GGT）和碱性磷酸酶（ALP）轻度升高，1例为谷草转氨酶（AST）和谷丙转氨酶（ALT）轻度升高。帕博利珠单抗所致肝损伤发生时间最短为1 d，最长为365 d，平均发生时间为（66.8 ± 94.5）d，具体见表3。

表3 肝损伤发生时间

时间/d	例数/例	占比/%
0~30	16	57.2
31~90	6	21.4
91~180	3	10.7
≥181	3	10.7
总计	28	100

2.5 肝损伤临床表现、类型及不良反应等级

本文28例帕博利珠单抗致肝损伤的报道中，11例患者提供了肝脏的影像学检查结果。大部分肝损伤患者未见明显的肝脏和胆囊异常，2例异常患者仅为轻度肝肿大和肝内胆管和总胆管轻度扩张。实验室检查异常主要为AST、ALT、ALP和胆红素升高，部分患者伴有GGT、乳酸脱氢酶或γ-谷氨酰转肽酶升高。个别患者可出现黄疸、皮肤瘙痒或发热症状。根据《药物性肝损伤诊治指南》中

肝损伤类型分类^[8]，病例报告中患者肝损伤类型以胆汁淤积型为主（28.6%），其次为肝细胞损伤型（21.4%），具体见表4。报道中肝损伤的严重等级判断是基于《不良事件通用术语标准》^[9]，其中3级肝损伤患者5例，4级肝损伤患者6例，余17例未提及。

表4 报告中肝损伤的类型

肝损伤类型	例数/例	占比/%
胆汁淤积型	8	28.6
肝细胞损伤型	6	21.4
混合型	3	10.7
未提及	11	39.3
总计	28	100

2.6 治疗与转归及肝损伤好转/痊愈后再次用药情况

28例患者中，26例患者经停药和（或）对症处理后肝功能好转或完全恢复正常，2例因肝损伤无法逆转而死亡。26例好转或痊愈的患者中，4例因原患疾病进展而死亡。其中2例患者的治疗方案为类固醇联合抗病毒药物，因为该案例中患者的肝损害是因肝炎病毒被重新激活所致，因此需加用抗肝炎病毒药物，具体见表5。本次研究中，仅5例报道在肝损伤逆转后再次启用帕博利珠单抗治疗，并且皆未观察到肝损伤复发。

表5 帕博利珠单抗致肝损伤的治疗与转归

转归	治疗方案							总计
	仅停药	类固醇治疗	类固醇+肝保护剂	类固醇+抗病毒药物	类固醇+免疫抑制剂	类固醇+免疫抑制剂+血浆置换	类固醇+血浆置换+免疫球蛋白+免疫抑制剂	
好转	2	4	4	-	4	-	1	15
痊愈	-	2	2	2	1	-	-	7
死亡	-	2	2	-	1	1	-	6
总计	2	8	8	2	6	1	1	28

注：“-”表示无。

3 讨论

根据帕博利珠单抗说明书, 肝炎是其常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)不良反应之一, 如自身免疫性肝炎、免疫介导性肝炎、药物性肝损伤和急性肝炎等。根据报道, PD-1/PD-L1抑制剂导致的肝损伤发生率在5.0%以下, 其中1.0%~2.0%的肝损伤不良反应等级为3~4级^[10]。在帕博利珠单抗 I~II 期临床试验中, 观察到肝损伤的发生率为 $\leq 6\%$, 不良反应等级为3~4级^[11-13]。在其 III 期临床试验中, 帕博利珠单抗所致肝损伤发生率 $\leq 7\%$, 联合化疗时肝损伤发生率有所增加^[14-16]。帕博利珠单抗致肝损伤虽然发生率较低, 但由于不良反应等级较高, 易导致停药^[17]。

3.1 帕博利珠单抗致肝损伤的临床特点与危险因素

本研究中所收集的病例报告中, 患者以男性居多(16/28, 57.1%), 年龄以51~70岁占比最高(17/28, 60.7%)。据报道, 与70岁以上的患者相比, 30~50岁和50~70岁的患者肝损伤风险分别增加了4.9倍(95%CI, 1.3~18.0)和2.7倍(95%CI, 1.3~5.5)^[18]。男性患者和年龄小于65岁的患者, 达到肝毒性的时间风险增加了约1.5倍。这可能是由于随着年龄的增加, 免疫系统功能下降, 导致免疫介导的炎症不良反应也减少^[18]。本研究与文献报道基本一致。原患疾病以肺癌占比最高(12/28, 42.9%), 其中男性肺癌患者8例(8/12, 66.7%), 这可能与男性患者喝酒、吸烟及其他不良生活习惯有关。本研究收集到的肝损伤类型包括胆汁淤积型8例(8/28, 28.6%)、肝细胞损伤型6例(6/28, 21.4%)和混合型3例(3/28, 10.7%), 肝损伤严重程度多为3~4级(11例), 与帕博利珠单抗的临床试验结果一致^[11-16]。

根据本研究的统计, 帕博利珠单抗致肝损伤的发生时间为(66.8 \pm 94.5) d, 中位发生时间为23.5 d(1~365 d), 即3.4周(0.1~52.1周)。其中57.2%(16/28)的患者在4周内出现肝损伤, 21.4%(6/28)的患者在4~12周内出现肝损伤。据报道, ICI 致肝损伤常见的发病时间是在开始治疗后的6~14周^[19-20]。在肺癌患者中, 发生时间为19周(0.3~93周)^[21]。本次研究结果与以往文献报道发生时间不尽相同, 可能是由于研究样本基线资料不同所致。也可能是因为帕博利珠单抗致肝损伤较为罕见, 不同研究对其认识和报道不一致。

本研究中, 除13例未提及用药剂量, 1例用药剂量低于说明书推荐外, 其余14例(14/28, 50.0%)患者用药剂量均符合说明书, 尚未发现帕博利珠单抗用药过量的病例。有研究显示, 联合使用对乙酰氨基酚可使肝毒性发生率增加2.1倍, 联合使用3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶还原酶抑制剂可使3~4级肝毒性的发生风险增加至4.7倍^[18]。本研究仅收集到1例联合用药报告, 为帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇^[22]。紫杉醇不良反应也包括AST、ALT及ALP升高, 可能是本例联合用药患者肝损伤发生的因素之一。

28例报告中, 仅有9例提及用药前肝功能, 多数患者用药前肝功能正常或肝酶轻度升高。Tsong等^[23]研究表明, 患者基线AST值和ALP值较高的患者, 先前经历过化疗、放疗、经动脉肿瘤栓塞术及放射性栓塞术的患者, 肝损伤的发生率较高。

值得注意的是, 本研究中有4例使用帕博利珠单抗的患者因为甲型或乙型肝炎病毒的重新激活而导致肝损伤, 而肝炎病毒再激活是接受免疫抑制剂治疗或化疗的癌症和肝炎病毒感染患者的严重并发症, 可发展为致命性肝衰竭^[24]。Zhang等^[25]对114例乙型肝炎表面抗原阳性癌症患者进行分析研究, 其中有6例患者发生了乙型肝炎病毒的重新激活, 而这些患者的基线乙型肝炎病毒DNA均检测不到。

因此, 帕博利珠单抗相关肝损伤的危险因素可能包括年龄、性别、用药前肝功能状态、基础肝病、联合使用已知肝损伤药物、联合化疗和放疗等, 也可能与遗传、饮酒及用药剂量有关^[26]。

3.2 肝损伤的可能机制

帕博利珠单抗等ICIs类药物易导致免疫相关不良反应, 但帕博利珠单抗导致的肝损伤并不具有自身免疫性肝炎的典型特征, 如浆细胞浸润、严重的界面性肝炎、片状坏死及玫瑰花结样改变等, 且自身抗体一般为阴性^[27-28]。因此, 帕博利珠单抗致肝损伤应该被称为免疫介导性肝炎, 而不是自身免疫性样肝炎^[29]。帕博利珠单抗相关肝损伤类型包括干细胞和胆道损伤、免疫相关性肝损伤及胆管消失综合征等^[30], 但帕博利珠单抗致肝损伤的确切机制尚未阐明, 可能与其引发的肝细胞免疫耐受失调有关。在肝脏组织中存在两种可高度表达PD-L1的细胞, 肝巨噬细胞(即Kupffer细胞)和肝窦内皮细胞。肝巨噬细胞和肝窦内皮细胞具有抗原递呈的

作用,可诱导产生调节性T细胞,在调节人体对自身抗原的耐受性方面起着至关重要的作用,并可维持肝脏的生理性免疫耐受^[31-33]。当帕博利珠单抗等PD-1抑制剂进入肝脏细胞后,会阻断PD-1/PD-L1信号通路,导致T细胞的过度活化,打破肝脏的生理性免疫平衡,从而导致肝组织受到损伤^[34]。有研究显示,针对肿瘤细胞的T细胞与针对正常组织中相关抗原的T细胞之间存在交叉反应,这也可能是导致正常肝细胞损伤的原因之一^[35]。也有研究推测肝炎可能是由免疫相关T细胞激活导致CD₄辅助性T细胞因子分泌和细胞溶解性CD₈T细胞组织浸润引起的^[36]。此外,一些细胞因子也可能参与了免疫相关不良反应的病理生理学过程^[37-38]。

3.3 肝损伤的预防与治疗

帕博利珠单抗等ICI类药物致肝损伤的临床表现无特征性,主要表现为无症状的AST和ALT水平升高,部分患者可能伴有胆红素和碱性磷酸酶升高^[39-40],罕见病例可伴有发热^[41]。因此接受帕博利珠单抗治疗的患者在每个治疗周期前都应评估其血清转氨酶和胆红素水平。如果发现生化异常,应排除疾病相关原因、药物原因(包括酒精)和传染性原因,特别是病毒性肝炎。若有严重肝损伤,在排除急性肝炎或癌症肝转移等常见原因后,可考虑进行肝活检^[42-43]。

根据欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南^[44],若出现中度(2级)转氨酶或总胆红素升高,应停止ICI治疗,并每周测量2次转氨酶和总胆红素。在排除其他原因后,若中度转氨酶或总胆红素升高持续1~2周,应使用(甲基)泼尼松龙($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)或其他等效皮质类固醇。在肝损伤改善后,可逐渐减少皮质类固醇用量并恢复ICI治疗。如果肝损伤没有改善甚至恶化,泼尼松龙或其他等效皮质类固醇用量应增加至 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,并永久停止ICI。对于3~4级转氨酶或总胆红素升高,应永久停止ICI治疗,开始使用 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的(甲基)泼尼松龙或其他等效皮质类固醇。若患者2~3 d内对皮质类固醇无反应,应加用吗替麦考酚酯1000 mg,每日2次。对于类固醇和吗替麦考酚酯难治性病例,建议咨询肝病专家并考虑肝活检。三线治疗药物包括抗胸腺细胞球蛋白和他克莫司。经过适当治疗后,患者一般在4~6周内恢复肝功能。

4 小结

综上所述,帕博利珠单抗致肝损伤为免疫介导的不良反应,临床症状不典型,诊断困难。帕博利珠单抗致肝损伤虽然发生率较低,但若不加以干预和治疗可能会发展为致死性肝衰竭。临床在使用帕博利珠单抗前,应充分评估患者肝功能,详细了解患者病史,特别是既往肝炎病史,同时要考虑现用药物的肝毒性。在使用帕博利珠单抗期间,要定期检测患者肝功能,若发现异常,要及时予以对症治疗。可尽早启用皮质类固醇,但应掌握用药剂量,以防继发性感染。本研究的局限性为患者案例较少,结论具有局限性,未来需要对帕博利珠单抗致肝损伤的机制及临床特征做进一步研究。

参考文献:

- [1] Poole RM. Pembrolizumab: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2014, 74(16): 1973-1981
- [2] 狄潘潘,贾淑云,王杰,等.帕博利珠单抗致免疫相关性不良反应文献回顾性分析[J].*中国药事*, 2021, 35(10): 1192-1198.
- [3] 顾永丽,孙增先.帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎和心肌炎1例[J].*中国新药与临床杂志*, 2021, 40(2): 155-157.
- [4] 胡扬,李娇菊,孙雯娟,等.帕博利珠单抗致免疫性心肌炎1例[J].*中国医院药学杂志*, 2020, 40(14): 1600-1602.
- [5] Asatani S, Kanda T, Honda M, et al. Occurrence of Hepatitis in an Elderly Woman During the Treatment of Pembrolizumab for Right Advanced Renal Pelvis, Ureteral Cancer, and Bladder Cancer[J]. *JGH Open*, 2021, 5(6): 722-724.
- [6] Thorsteinsdottir T, Løitegård T, Reims HM, et al. Fatal Cholestatic Liver Injury During Treatment with PD1 Immune Checkpoint Inhibitor for Malignant Melanoma: a Case Report[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 659-663.
- [7] Wu Z, Lai L, Li M, et al. Acute Liver Failure Caused by Pembrolizumab in a Patient with Pulmonary Metastatic Liver Cancer: a Case Report[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9431.
- [8] 于乐成,茅益民,陈成伟.药物性肝损伤诊治指南[J].*实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 257-274.

- [9] US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0[J]. National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009, 4 (3) : 1-96.
- [10] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (12) : 2375-2391.
- [11] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17) : 1470-1478.
- [12] Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (21) : 2460-2467.
- [13] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (19) : 2125-2132.
- [14] Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab Alone or Combined with Chemotherapy versus Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-361): a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (7) : 931-945.
- [15] Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, et al. Pembrolizumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Patients with Treatment-Naive Multiple Myeloma (KEYNOTE-185) : a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (9) : e448-e458.
- [16] Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epcadostat plus Pembrolizumab versus Placebo plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a Phase 3, Randomised, Double-Blind Study[J]. *Lancet Oncology*, 2019, 20 (8) : 1083-1097.
- [17] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Results of a Multicentre, Randomised, Open-Label Phase 3 Study (KEYNOTE-006)[J]. *Lancet*, 2017, 390 (10105) : 1853-1862.
- [18] Cho YA, Han JM, Kang SY, et al. Analysis of Risk Factors for Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Immunother*, 2021, 44 (1) : 16-21.
- [19] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: a Review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (10) : 1346-1353.
- [20] Peeraphatdit T, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from Immune Checkpoint Inhibitors: a Systematic Review and Management Recommendation[J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1) : 315-329.
- [21] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Drug Reactions of Anti-PD-1 Antibody Therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18.
- [22] Nagra NK, Siddique A, Singhvi G, et al. S2684 Pembrolizumab-Induced Hepatitis: a Severe Complication Effectively Treated with Steroids[J]. *Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG*, 2020, 115: S1405-S1406.
- [23] Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver Injury is Most Commonly Due to Hepatic Metastases rather than Drug Hepatotoxicity During Pembrolizumab Immunotherapy[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2019, 50 (7) : 800-808.
- [24] Lin CL, Kao JH. Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy: a Hidden Menace[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11 (1) : 31-33.
- [25] Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients With Positive Hepatitis B Surface Antigen Undergoing PD-1 Inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1) : 1-10.
- [26] 雷晓红, 唐颖悦, 李静, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂相关的肝毒性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020 (2) : 175-178.
- [27] Ziemer M, Koukouliti E, Beyer S, et al. Managing Immune Checkpoint-Inhibitor-Induced Severe Autoimmune-Like Hepatitis by Liver-Directed Topical Steroids[J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (3) : 657-659.
- [28] De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of Liver Injury Induced by Cancer Immunotherapy Using Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (6) : 1181-1190.
- [29] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management

- of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2019, 17 (3) : 255-289.
- [30] Shah P, Sundaram V, Björnsson E. Biologic and Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury: a Systematic Literature Review[J]. Hepatol Commun, 2020, 4 (2) : 172-184.
- [31] Doherty DG. Immunity, Tolerance and Autoimmunity in the Liver: a Comprehensive Review[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 60-75.
- [32] Heymann F, Peusquens J, Ludwig Portugall I, et al. Liver Inflammation Abrogates Immunological Tolerance Induced by Kupffer Cells[J]. Hepatology, 2015, 62 (1) : 279-291.
- [33] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. New Engl J Med, 2018, 378 (2) : 158-168.
- [34] Fessas P, Possamai LA, Clark J, et al. Immunotoxicity from Checkpoint Inhibitor Therapy: Clinical Features and Underlying Mechanisms[J]. Immunology, 2020, 159 (2) : 167-177.
- [35] Byrne EH, Fisher DE. Immune and Molecular Correlates in Melanoma Treated with Immune Checkpoint Blockade[J]. Cancer, 2017, 123 (S11) : 2143-2153.
- [36] Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 Blockers for Treatment of Cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38 (1) : 1-12.
- [37] Esfahani K, Miller Jr WH. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade[J]. New Engl J Med, 2017, 376 (20) : 1989-1991.
- [38] Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, et al. Th17 Cells Give Rise to Th1 Cells that are Required for the Pathogenesis of Colitis[J]. P Natl Acad Sci, 2015, 112 (22) : 7061-7066.
- [39] Yang H, Zhou C, Yuan F, et al. Case Report: Severe Immune-Related Cholestatic Hepatitis and Subsequent Pneumonia after Pembrolizumab Therapy in a Geriatric Patient with Metastatic Gastric Cancer[J]. Front Med, 2021, 8: 719236.
- [40] Phan T, Patwala K, Lipton L, et al. Very Delayed Acute Hepatitis after Pembrolizumab Therapy for Advanced Malignancy: How Long Should We Watch?[J]. Curr Oncol, 2021, 28 (1) : 898-902.
- [41] Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis[J]. Immunotherapy, 2018: 159-164.
- [42] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Drug Reactions of Anti-PD-1 Antibody Therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 7-18.
- [43] Osman GA, Marra A, Iacono D, et al. Misleading Impaired Liver Function in a Non-Small-Cell Lung Cancer Patient Treated with Pembrolizumab: a Case Report[J]. Anti-Cancer Drug, 2019, 30 (7) : 757-761.
- [44] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-up[J]. Annals of Oncology, 2022, 33 (12) : 1217-1238.

(收稿日期 2022年6月2日 编辑 王丹)