

免疫检查点抑制剂应用于肝细胞癌造成肝脏不良事件的分析

汪晚晴, 章礼久*

安徽医科大学第二附属医院消化内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月21日

摘要

目的: 分析肝细胞癌(HCC)患者接受程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)抑制剂治疗的临床特点及肝毒性的影响因素, 为HCC患者免疫相关肝毒性的治疗提供理论依据。方法: 回顾性分析安医大二附院2019年9月至2024年8月HCC患者的临床资料, 以总结和统计分析免疫相关肝脏不良反应的影响因素。结果: 共有156例HCC患者纳入研究, 其中38例出现免疫治疗相关的肝毒性, 发生率为24%。影响因素和肝脏不良反应的统计分析显示, 年龄、总胆红素水平和Child-Pugh分型是影响接受免疫检查点抑制剂治疗的HCC患者肝脏不良反应发生的主要因素($P < 0.05$)。结论: 对于60岁以上、胆红素水平 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ 且肝功能分级高于A级的HCC患者, 建议密切观察免疫治疗期间免疫相关不良反应的发生。

关键词

免疫检查点抑制剂, 免疫相关不良事件, 肝癌免疫治疗, 肝毒性

Analysis of Liver Adverse Events Caused by the Application of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma

Wanqing Wang, Lijiu Zhang*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 21st, 2025

Abstract

Objective: To analyze the clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma (HCC)

*通讯作者。

文章引用: 汪晚晴, 章礼久. 免疫检查点抑制剂应用于肝细胞癌造成肝脏不良事件的分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1307-1315. DOI: 10.12677/acm.2025.1551495

treated with programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors and the influencing factors of hepatotoxicity, and to provide a theoretical basis for the treatment of immune-related hepatotoxicity in HCC patients. **Methods:** The clinical data of HCC patients in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from September 2019 to August 2024 were retrospectively analyzed to summarize and statistically analyze the influencing factors of immune-related adverse liver reactions. **Results:** A total of 156 HCC patients were included in the study, among which 38 cases developed immune therapy-related hepatotoxicity, with an incidence rate of 24%. The statistical analysis of the influencing factors and adverse liver reactions showed that age, total bilirubin level, and Child-Pugh classification were the main factors affecting the occurrence of adverse liver reactions in HCC patients treated with immune checkpoint inhibitors ($P < 0.05$). **Conclusion:** For HCC patients aged over 60 years old, with a bilirubin level $\geq 50 \mu\text{mol/L}$, and a liver function grade higher than grade A, it is recommended to closely observe the occurrence of immune-related adverse reactions during immunotherapy.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Immune-Related Adverse Events, Immunotherapy for Liver Cancer, Hepatotoxicity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(HCC)是一种常见的恶性肿瘤,大约 80%~90%的原发性肝癌是肝细胞癌[1]。根据中国国家癌症中心发布的数据,2022 年全国原发性肝癌发病人数 36.77 万,位列各种癌症新发例数第 4 位,发病率位列第 5 位,2022 年因原发性肝癌死亡人数 31.65 万,死亡人数和死亡率均位列第 2 位[2],明确肝癌的发病机制及持续探索先进的诊断治疗方法和手段仍是需要持续研究的命题。

肿瘤免疫疗法是当今治疗肿瘤的一种创新疗法。近年来,各种新型免疫治疗法相继问世,包括免疫检查点抑制剂(ICIs)、细胞因子疗法、癌症疫苗、过继免疫细胞疗法和溶瘤病毒疗法等。以 ICIs 为代表的肿瘤免疫疗法在临床中应用不断增多,其在体内发挥抗肿瘤作用的同时,也介导了机体的免疫失调从而导致多种免疫相关不良反应(irAEs)的发生[3]。免疫治疗介导的肝毒性(IMH)的发生率在 irAEs 中居第 3 位,仅次于皮肤和胃肠道不良反应[4]。与免疫检查点抑制剂相关的肝毒性特征为肝脏参数值升高,通常是天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)的值。与接受非肝癌(如黑色素瘤或非小细胞肺癌)治疗的患者相比,接受慢性肝炎或肝硬化治疗的 HCC 患者的 AST 和 ALT 升高更频繁[5]。尽管多数 IMH 属于轻症,但如果诊治不当,存在急性肝功能衰竭甚至死亡的风险,且可能因 IMH 的治疗而延误抗肿瘤治疗的时机,并在肝癌发生及发展变化的多种因素共同作用下导致肝功能的恶化及并发症的出现[6] [7]。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

收集安徽医科大学第二附属医院 2019 年 9 月~2024 年 8 月接受 PD-1 抑制剂治疗的肝细胞癌(HCC)患者进行了回顾性分析。根据纳入标准和排除标准共收集 156 例患者纳入研究。纳入标准:① 接受 PD-1 抑制剂治疗的诊断肝细胞癌患者,② 临床信息完整者;排除标准:① 合并其他恶性肿瘤、血液系统疾

病、免疫系统疾病患者, ② 合并全身感染性疾病、有严重肝肾功能不全患者, ③ 甲状腺功能亢进或心肺功能障碍患者, ④ 参与双盲临床实验数据不详者, ⑤ 有精神疾病、依从性较差的患者。

2.2. 资料收集

收集患者的性别、年龄, 乙型肝炎状况、肝硬化情况、丙型肝炎状况、门静脉肿瘤血栓形成、治疗方法(手术及联合靶向放化疗治疗)等基本情况。所有患者使用免疫治疗前丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、甲胎蛋白(AFP)、凝血功能、总胆红素、白蛋白、Child-Pugh 分级及免疫治疗后相关指标, 采集静脉血前一天晚上十点后需禁食水, 于空腹状态下采集静脉血。记录患者行免疫治疗后发生的有关不良反应表现。

2.3. 统计学方法

通过 SPSS 25.0 统计软件对符合研究标准的患者数据进行统计学分析, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 肝脏不良反应的发生率

在接受免疫治疗的 156 例 HCC 患者中, 38 例出现免疫治疗相关的肝毒性, 发生率为 24% (38/156)。这些病例中有 31 名男性和 7 名女性, 年龄从 41 岁到 83 岁不等, 中位年龄为 63.5 岁, 平均年龄为 59.9 岁。肝脏不良反应的发生时间在 1~102 周内, 中位时间为 74 天。根据 HCC 患者免疫治疗指南评估 38 例肝脏不良反应的分级, 见表 1。

Table 1. Grading of hepatic adverse reactions in patients with hepatocellular carcinoma (n = 38)

表 1. 肝细胞癌患者肝脏不良反应分级(n = 38)

分级	AST、ALT 和总胆红素水平	肝脏不良事件病例
G1	AST 或 ALT < 正常上限(ULN)的 3 倍和总胆红素 < ULN 的 1.5 倍	25
G2	AST 或 ALT 的 3~5 倍 ULN, 总胆红素的 1.5~3 倍 ULN	7
G3	AST 或 ALT 5~20 倍 ULN, 总胆红素 3~10 倍 ULN	4
G4	AST 或 ALT > ULN 的 20 倍和总胆红素 > ULN 的 10 倍	2

3.2. 肝脏不良反应的相关因素

肝炎病例组共 38 人, 其中男性检出人数为 31 人, 占组内总人数的 81.6%, 年龄 ≥ 60 岁检出人数为 24 人, 占组内总人数的 63.2%, HBV 感染者检出人数为 30 人, 占组内总人数的 78.9%, 有门静脉栓子患者检出人数为 9 人, 占组内总人数的 23.7%, Child-Pugh 分级 $\geq B$ 级检出人数为 24 人, 占组内总人数的 63.2%, 68.4% 的患者在免疫治疗前接受了介入治疗, 73.7% 患者在免疫治疗中联用了靶向治疗。

单因素分析显示, 年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分型是影响接受免疫检查点抑制剂治疗的 HCC 患者肝脏不良反应发生的主要因素($P < 0.05$, 表 2)。以肝脏不良反应的发生为因变量, 年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分型为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示 P 值均 > 0.05 不具有统计学差异。

3.3. 不同肝脏不良反应的临床特点及治疗反应

156 例患者中, 38 例出现肝脏不良反应, 其中 6 例(15.79%, 6/38)出现 3 级及以上肝脏不良反应(表 3)。

所有肝脏不良反应患者均表现出 AST、ALT 升高伴或不伴总胆红素水平升高。在 6 例严重肝脏不良反应病例中，仅有 3 例使用糖皮质激素治疗以改善症状并取得获益，2 例病例仅保肝治疗也得到了肝功能改善，其中 1 例属于 G4 级别肝损伤，另有 1 例患者出现严重并发症，见表 3。

Table 2. Univariate analysis of factors influencing hepatic adverse effects (n = 156)
表 2. 影响肝脏不良反应因素的单变量分析(n = 156)

影响因素		对照组	肝脏不良反应病例	c2	P 值
性别	男性	97	31	0.008	0.930
	女性	21	7		
年龄	<60 岁	68	14	4.980	0.026
	≥60 岁	50	24		
HBV	有	89	30	0.197	0.657
	无	29	8		
手术治疗	有	29	11	0.288	0.591
	无	89	27		
介入治疗	有	97	26	3.274	0.070
	无	21	12		
靶向治疗	有	95	28	0.803	0.370
	无	23	10		
ALT	<50 U/L	88	33	2.485	0.115
	≥50 U/L	30	5		
AST	<40 U/L	42	20	3.484	0.062
	≥40 U/L	76	18		
总胆红素水平	<50 μmol/L	114	33	5.045	0.025
	≥50 μmol/L	4	5		
白蛋白水平	<25 g/L	10	3	0.013	0.910
	≥25 g/L	108	35		
门静脉栓子形成	有	37	9	0.814	0.367
	无	81	29		
PT	<16 s	110	37	0.910	0.340
	≥16 s	8	1		
Child-Pugh 分级	A 级	67	14	4.577	0.032
	≥B 级	51	24		
AFP	<25 ng/mL	32	12	0.282	0.595
	≥25 ng/mL	86	26		

Table 3. Clinical characteristics of 6 patients with severe hepatic adverse reactions**表 3.** 6 例严重肝脏不良反应患者的临床特征

病例	性别	年龄(岁)	HBV	HBV-DNA	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白 (g/L)	Child-Pugh 分级	不良反应 分级	后续治疗
1	女	73	+	+	33.3	32.9	B	G3	保肝治疗 2 周后指标好转
2	男	62	+	-	85.7	24.9	C	G3	予以保肝治疗, 病程中并发肝性脑病及消化道出血, 放弃进一步治疗
3	男	66	+	-	32.9	41.5	A	G3	激素 + 保肝治疗 3 天, 指标改善
4	女	54	-	-	186	38.1	B	G4	激素 + 肝治疗 1 周后改善, 停用免疫治疗
5	男	55	+	+	49.4	36.2	B	G4	仅保肝治疗 2 周后指标好转
6	男	41	+	-	63.4	36.4	B	G3	激素 + 保肝治疗 2 周后指标好转, 后续调整免疫治疗药物

4. 讨论

4.1. 免疫相关性肝损伤的诊断

IMH 是一种排除性的临床诊断。大多数病例通常无症状, 因此 IMH 通常在 ICI 治疗的常规监测中被识别。IMH 的临床表现从转氨酶轻度升高(患者临床无症状)到严重的急性肝损伤不等[8]。最常见的临床表现是无症状肝炎(46%) [9], 在每个治疗周期前进行的常规血液检查中观察到转氨酶升高[10]。它往往出现在 ICI 治疗开始后的第 6~14 周之间, 通常对应于 1~3 个治疗周期[11][12]。由于没有特异性生物标志物来区分 ICI 诱导的肝毒性, 因此必须排除肝炎的所有典型原因之后, 才考虑诊断 IMH, 这代表着在临床实践中免疫相关性肝损伤的诊断存在一定的误差。轻度的 IMH 通常仅有转氨酶的轻度升高, 而无其他临床表现, 且并不影响免疫治疗药物的使用, 尽管继续治疗, 但仍会自发恢复正常[8]。这代表其在药物临床分析中可能被归于转氨酶升高这一不良反应而非肝炎不良事件。影像学检查及组织病理学检查可用于协助明确 ICI 诱导的肝毒性诊断检查的一部分。影像学检查的目的是排除肝转移、血管血栓形成、胆道梗阻和慢性肝病特征的存在。肝活检可以确认免疫介导性肝炎的疑似诊断, 并可用于评估肝组织损伤的特征和严重程度, 以及排除任何潜在的误诊慢性肝病。尽管没有特异性的生物标志物, 以上这些检查手段及临床病史的采集分析为临床诊断 IMH 提供了一些具体的方案。不过处于患者本人的一般状况及经济因素、有创性操作手段的风险等角度看, 临床过程中基本不会为特地明确 IMH 而采用病理学手段。在本回顾性研究中, IMH 主要基于实验室检查中转氨酶及胆红素的升高, 在排除了肿瘤的进展、其他药物的作用、手术或介入等有创治疗手段、肝炎等肝脏疾病本身的活动后才考虑诊断明确, 存在偏倚的可能。

4.2. 肝脏不良反应的影响因素分析

在本研究中, 单因素分析显示, 年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分型是影响接受免疫检查点抑制剂治疗的 HCC 患者肝脏不良反应发生的主要因素($P < 0.05$)。自身免疫性疾病可能是免疫疗法诱导的肝脏不良事件的危险因素[13][14]。也有研究认为, 与普通人群相比, 患有免疫疾病的患者并没有显示出 IMH 的频率更高[15]。在本研究所统计的病例未见自身免疫性疾病和非酒精性脂肪肝, 如需进一步明确, 还有待更大样本量的回顾及前瞻性研究。

年龄是作为人类健康的主要危险因素, 随着年龄增加, 身体机能逐渐老化, 由于免疫系统破坏和导

致慢性炎症状态的分泌表型的衰老相关变化,会增加患自身免疫性疾病的风险[16]。在本研究中,年龄是导致免疫抑制治疗诱导肝脏不良事件的一个因素, ≥ 60 岁的患者在接受免疫治疗过程中应关注其发生IMH的可能性。相关研究认为年龄与免疫状态密切相关,因此导致免疫反应的发生。不过也有研究认为,与70岁以上的患者相比, <65 岁肿瘤患者患IMH的风险似乎高5倍,这很可能与老年患者特有的免疫衰老有关。一方面年龄增加弱化了人体自身的免疫功能,导致免疫缺陷的增加引起免疫性疾病发生率的提高。同时免疫检查点抑制剂作用于肿瘤时阻断了人本身的免疫进程可能起到正向的作用[17]。这些结果表明,针对年龄的这一影响因素的分析仍不确切,未来需要更多数据量的回顾性研究及前瞻性研究来分析,确定肿瘤类型,药物类型以及治疗方案,开展更加完善的实验项目,以探索是否存在某一区间年龄段的IMH发生率最高。

此外,高水平的总胆红素($\geq 50 \mu\text{mol/L}$)和Child-Pugh高分可以反映身体炎症程度的变化。根据这项研究的数据,年龄、总胆红素和Child-Pugh评分与自身免疫程度和免疫抑制治疗诱导的肝脏不良事件密切相关。

既往研究表明,性别是影响肝脏不良事件的一个因素,女性患者更容易发生严重的肝脏不良反应[18]。但其他研究发现,65岁以下男性的肝毒性发生率更高[16]。在本研究中,P值为0.241代表性别在IMH的发生中无明显差异。且男性发生免疫相关性肝损伤的概率要高于女性,这可能与男性在肝细胞癌中的患病率要明显高于女性相关。具体性别是否作为肝脏不良反应的影响因素,有待更大样本量的临床研究来明确。

X. Zhou等人一项系统评价和荟萃分析表明,免疫疗法-化疗联合治疗产生的irAEs发生率高于抗PD1或抗PD-L1与血管内皮生长因子抑制剂的组合,以及ICIs的组合(抗PD1或抗PD-L1与抗CTLA-4)。高达25%接受化疗-免疫疗法联合治疗的患者出现转氨酶升高(任何级别),但只有2%-4%为3级或更高级别[19]。但由于化疗在肝细胞癌中的应用较少,这项研究在HCC患者发生IMH的影响中无法被证实。目前本研究结果显示参与手术治疗、介入治疗、靶向治疗对IMH的影响无统计学差异。放疗及化疗的病例因数量过少不具有统计学价值。

此外,Sangro *et al.*等人的研究表明慢性肝病背景的患者,IMH的发病率高于无肝功能障碍的患者[20]。本研究中认为HBV的发生与IMH的发生之间无统计学意义。El-Khoueiry等人于2017年进行的一项临床试验报告显示在接受纳武利尤单抗单药治疗的HCC患者中,IMH的发生与病毒性肝炎的背景之间没有关系[21]。可见目前相关研究仍存在争议,需要更大量的综合研究来论证观点。Sawada等人于2020年发表的一项对总共135名接受PD-1抑制剂治疗的患者进行的回顾性研究报告了8例IMH,其中2例联合非酒精性脂肪肝(NAFLD)和1例联合酒精性肝病,这表明慢性病毒性肝炎以外的一些肝病也可能增加IMH的风险。该研究的进一步分析表明,NAFLD和IMH之间存在显著相关性(风险比[HR]=29.34, $P=0.003$) [22]。在本研究中,有1例HCV患者被证实在HCC的免疫治疗过程中发生了免疫相关性肝损伤,肝脏不良反应的分级为G2,经过激素联合保肝药物使用后肝功能得到改善。此外,还有1例布加综合征的患者出现了IMH,但相对来说肝脏不良反应分级为G1,并未对免疫治疗产生影响。这说明HCV及布加综合征可能影响肝癌免疫治疗患者IMH发生。目前暂无较大样本量进行统计分析以明确差异性。

4.3. 免疫相关性肝毒性的管理及治疗方案

随着IMH病例在肿瘤免疫治疗患者中逐渐增多,各个机构也制定了免疫治疗相关肝毒性管理建议。皮质类固醇药物仍是目前公认的应对IMH的初始治疗方案。根据指南建议,G1分级的IMH患者的免疫治疗进程不受影响,也无需特殊治疗,病程中应注意检测肝功能变化。从G2分级起,皮质类固醇药物被广泛推荐用于治疗[23]。在本研究中,并非所有G2及以上IMH患者都接受了皮质类固醇药物治疗,部

分原因可能是由于其用药及发生不良反应时间较早, 且无明显症状表现, 在临床实践中未引起足够的重视。另一方面, 对于 IMH 患者是否使用皮质类固醇药物治疗, 相关研究结果仍存在争议。在本研究中, 肝脏不良反应分级 ≥ 3 级的 6 例患者中, 仅有 3 例正规使用了皮质类固醇药物治疗。2 例患者并未使用皮质类固醇药物, 仅依靠短期保肝药物治疗肝功能也可得到相当的改善。一项系统评价的数据显示, 几乎一半的 3~4 级 IMH 患者在不需要皮质类固醇的情况下有所改善[24] [25]。尽管患者人数较少, 但这些数据表明, 在某些 IMH 病例中可以避免皮质类固醇治疗。这一点尤其相关, 因为皮质类固醇的使用与 ICI 患者严重感染的风险增加 7.7 倍相关。并且, 尚不清楚皮质类固醇是否降低 ICIs 的抗肿瘤作用。理论上, 免疫抑制可能会降低抗肿瘤作用。尽管有研究表明免疫抑制与总生存期或治疗失败时间缩短无关[26]。目前而言, 皮质类固醇的治疗效果得到公认, 是否使用药物应当依据临床病人具体分析, 持续检测关注检查结果动态变化及患者的一般情况, 以尽量避免致死性事件或严重不良反应的发生。

此外, 对于对皮质类固醇治疗反应不佳的 IMH 患者, 采用非皮质类固醇免疫抑制剂及其他疗法已显示出一定的疗效。在以往的研究案例或病例报告中均有记载。考虑到在 IMH 病理学检查中发现了 CD8+ T 淋巴细胞的存在, 采取专门针对 T 细胞的干预措施, 如应用环孢素、他克莫司及抗胸腺细胞球蛋白, 可能是一个更优的选择。因为英夫利昔单抗可能诱发的肝毒性, 目前指南认为其不适用于 IMH 的治疗。另外, 理论上, 乙酰半胱氨酸可能在 IMH 诱导的暴发性肝功能衰竭中起作用, 熊去氧胆酸可能在 IMH 胆汁淤积性损伤中起作用[27]。

本研究是一项回顾性的病例对照研究, 在数据收集过程中可能存在信息偏倚, 由于免疫相关性肝损的确诊更多依靠临床诊断, 临床表现及实验室检查结果的数据收集可能存在遗漏及误差, 选择偏倚几乎不可避免, 其次, 由于样本数量较少, 对某些影响因素的分析不具有统计学意义, 并且本研究选取的人群特定在一所医院, 药物的使用及病例的类型因此受限, 不一定在广义上具有应用意义, 因此需要多中心性研究并需要扩大样本量, 扩大患者选择地区, 开展更多的前瞻性研究并明确疾病的范围、药物的种类、治疗的方案等可能构成差异性结果的影响因素, 来为疾病发生与影响因素之间的联系提供更有说服力的证据。

综上所述, 对于 60 岁以上、胆红素 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ 且肝功能分级高于 A 级的 HCC 患者, 建议密切观察免疫治疗期间免疫相关不良反应的发生。

参考文献

- [1] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
- [2] 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17-68.
- [3] 张恬恬, 李兰娟. 肿瘤免疫治疗相关肝损伤的研究进展[J]. 杭州师范大学学报(自然科学版), 2023, 22(4): 358-366.
- [4] Kröner, P.T., Mody, K. and Farraye, F.A. (2019) Immune Checkpoint Inhibitor-Related Luminal GI Adverse Events. *Gastrointestinal Endoscopy*, **90**, 881-892. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.09.009>
- [5] Brown, Z.J., Heinrich, B., Steinberg, S.M., Yu, S.J. and Greten, T.F. (2017) Safety in Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Immune Checkpoint Inhibitors as Compared to Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **5**, 93. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0298-2>
- [6] Yamamoto, A., Yano, Y., Ueda, Y., Yasutomi, E., Hatazawa, Y., Hayashi, H., *et al.* (2020) Clinical Features of Immune-Mediated Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 1747-1756. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03448-8>
- [7] Siwicki, M., Gort-Freitas, N.A., Messemaker, M., Bill, R., Gungabeesoon, J., Engblom, C., *et al.* (2021) Resident Kupffer Cells and Neutrophils Drive Liver Toxicity in Cancer Immunotherapy. *Science Immunology*, **6**, eabi7083. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi7083>
- [8] Regev, A., Avigan, M.I., Kiazand, A., Vierling, J.M., Lewis, J.H., Omokaro, S.O., *et al.* (2020) Best Practices for Detection, Assessment and Management of Suspected Immune-Mediated Liver Injury Caused by Immune Checkpoint

- Inhibitors during Drug Development. *Journal of Autoimmunity*, **114**, Article 102514. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102514>
- [9] Patrinely, J.R., McGuigan, B., Chandra, S., Fenton, S.E., Chowdhary, A., Kennedy, L.B., *et al.* (2021) A Multicenter Characterization of Hepatitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *OncoImmunology*, **10**, Article 1875639. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.1875639>
- [10] Remash, D., Prince, D.S., McKenzie, C., Strasser, S.I., Kao, S. and Liu, K. (2021) Immune Checkpoint Inhibitor-Related Hepatotoxicity: A Review. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 5376-5391. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i32.5376>
- [11] Puzanov, I., Diab, A., Abdallah, K., Bingham, C.O., Brogdon, C., Dadu, R., *et al.* (2017) Managing Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Consensus Recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **5**, 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
- [12] Hoofnagle, J.H. and Björnsson, E.S. (2019) Drug-Induced Liver Injury—Types and Phenotypes. *New England Journal of Medicine*, **381**, 264-273. <https://doi.org/10.1056/nejmra1816149>
- [13] De Martin, E., Michot, J., Rosmorduc, O., Guettier, C. and Samuel, D. (2020) Liver Toxicity as a Limiting Factor to the Increasing Use of Immune Checkpoint Inhibitors. *JHEP Reports*, **2**, Article 100170. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100170>
- [14] Blackburn, S.D., Shin, H., Freeman, G.J. and Wherry, E.J. (2008) Selective Expansion of a Subset of Exhausted CD8 T Cells by Apd-L1 Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 15016-15021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801497105>
- [15] Menzies, A.M., Johnson, D.B., Ramanujam, S., Atkinson, V.G., Wong, A.N.M., Park, J.J., *et al.* (2017) Anti-pd-1 Therapy in Patients with Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders or Major Toxicity with Ipilimumab. *Annals of Oncology*, **28**, 368-376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443>
- [16] Franceschi, C. and Campisi, J. (2014) Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- [17] Cho, Y.A., Han, J.M., Kang, S.Y., Kim, D.C., Youn, Y.J., Choi, K.H., *et al.* (2020) Analysis of Risk Factors for Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Immunotherapy*, **44**, 16-21. <https://doi.org/10.1097/cji.0000000000000347>
- [18] Nakano, K., Nishizawa, M., Fukuda, N., Urasaki, T., Wang, X., Mitani, H., *et al.* (2020) Mycophenolate Mofetil as a Successful Treatment of Corticosteroid-Resistant Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hepatitis. *Oxford Medical Case Reports*, **2020**, omaa027. <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa027>
- [19] Zhou, X., Yao, Z., Bai, H., Duan, J., Wang, Z., Wang, X., *et al.* (2021) Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitor-Based Combination Therapies in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **22**, 1265-1274. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00333-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00333-8)
- [20] Sangro, B., Chan, S.L., Meyer, T., Reig, M., El-Khoueiry, A. and Galle, P.R. (2020) Diagnosis and Management of Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **72**, 320-341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.021>
- [21] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.S., Kudo, M., Hsu, C., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
- [22] Sawada, K., Hayashi, H., Nakajima, S., Hasebe, T., Fujiya, M. and Okumura, T. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is a Potential Risk Factor for Liver Injury Caused by Immune Checkpoint Inhibitor. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 1042-1048. <https://doi.org/10.1111/jgh.14889>
- [23] 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 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-192.
- [24] De Martin, E., Michot, J., Papouin, B., Champiat, S., Mateus, C., Lambotte, O., *et al.* (2018) Characterization of Liver Injury Induced by Cancer Immunotherapy Using Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Hepatology*, **68**, 1181-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033>
- [25] Gauci, M., Baroudjian, B., Zeboulon, C., Pages, C., Poté, N., Roux, O., *et al.* (2018) Immune-Related Hepatitis with Immunotherapy: Are Corticosteroids Always Needed? *Journal of Hepatology*, **69**, 548-550. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.034>
- [26] Horvat, T.Z., Adel, N.G., Dang, T., Momtaz, P., Postow, M.A., Callahan, M.K., *et al.* (2015) Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients with Melanoma Treated with Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*, **33**,

3193-3198. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.8448>

- [27] Peeraphatdit, T., Wang, J., Odenwald, M.A., Hu, S., Hart, J. and Charlton, M.R. (2020) Hepatotoxicity from Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*, **72**, 315-329. <https://doi.org/10.1002/hep.31227>