



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.21

文章编号: 2095-1264(2024)01-0126-07

PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤及肝损伤后 再挑战的病例系列报道

钟宇科¹, 刘文新², 谢 聪^{3*}

(¹深圳市龙岗中心医院 药剂科, 广东 深圳, 518116; ²惠州市第六人民医院 药剂科, 广东 惠州, 516211;

³南方医科大学南方医院 药学部, 广东 广州, 510515)

摘要: 目的 报告程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂所致严重肝损伤的临床特征及肝损伤后再挑战的安全性。
方法 对接受 PD-1 抑制剂治疗的 641 例肿瘤患者进行回顾性调查。**结果** 641 例患者中共有 10 例患者(1.56%)出现严重肝损伤,中位发生时间为 53 (1~265) d,中位转归时间为 25 (3~56) d。肝损伤类型主要表现为肝细胞损伤型,部分表现为混合型。10 例患者均出现转归,其中 5 例接受了再挑战。3 例患者经历了肝毒性复发,其中 2 例因严重肝毒性复发而永久性停药,2 例患者的肝损伤类型与上次不同。**结论** PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤预后较好,但最终可能导致大多数患者永久性停用 PD-1 抑制剂。半数患者接受了 PD-1 抑制剂再挑战,其中相当一部分患者经历了严重的肝毒性复发。

关键词: PD-1 抑制剂; 免疫治疗相关肝炎; 再挑战

中图分类号: R969.3 **文献标识码:** A

Clinical characteristics of severe hepatotoxicity induced by PD-1 inhibitors and rechallenge after hepatotoxicity: a case series report

ZHONG Yuke¹, LIU Wenxin², XIE Cong^{3*}

(¹Department of Pharmacy, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen, 518116, Guangdong, China;

²Department of Pharmacy, the Sixth People's Hospital of Huizhou, Huizhou, 516211, Guangdong, China; ³Department of Pharmacy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, 510515, Guangdong, China)

Abstract: Objective To report the clinical characteristics of severe hepatotoxicity due to PD-1 inhibitors and the safety of rechallenge after hepatotoxicity. **Methods** A retrospective survey of 641 cancer patients treated with PD-1 inhibitors was conducted. **Results** Totally 10 out of the 641 patients (1.56%) developed severe hepatotoxicity, with a median time to onset of 53 d (1~265 d) and a median time to regression of 25 d (3~56 d). The type of hepatotoxicity was predominantly hepatocellular injury type, and some presenting as a mixed type. Ten patients recovered after hepatotoxicity. Only five patients challenged the PD-1 inhibitors again. Three of them suffered from hepatotoxicity again. Two of the three patients suffered from severe hepatotoxicity, resulting in permanent withdrawal of PD-1 inhibitors, and they had a different type of hepatotoxicity from the previous one. **Conclusion** Severe hepatotoxicity caused by PD-1 inhibitors has a good prognosis but eventually leads to permanent discontinuation of PD-1 inhibitors in most patients. In addition, half of the patients underwent rechallenge with PD-1 inhibitors, and a significant proportion of them experienced a severe recurrence of hepatotoxicity.

Keywords: PD-1 inhibitors; Immunotherapy-related hepatitis; Rechallenge

作者简介: 钟宇科, 主管药师, 研究方向: 临床药学(抗肿瘤)。

*通信作者: 谢聪, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

0 前言

抗肿瘤治疗已经进入免疫治疗时代,抗程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)治疗作为肿瘤免疫治疗的重要组成部分,已经应用于临床并成功延长了患者的生存期。随着国内外 PD-1 抑制剂的陆续上市及其适应证的逐渐扩大,更多的患者将有机会接受抗 PD-1 治疗,因此,对 PD-1 抑制剂引起的免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)的研究显得尤为重要,而肝脏作为独特的免疫和解毒器官,也是肿瘤免疫治疗中最常见的损伤器官。本研究对接受 PD-1 抑制剂治疗的恶性淋巴瘤患者采用回顾性调查,旨在报告出现严重免疫相关肝损伤的发生率、临床特征、治疗及转归后再挑战的安全性,以期为临床提高对 PD-1 抑制剂引起肝损伤的认识提供一定参考。

1 资料与方法

收集 2018 年 12 月至 2020 年 11 月国内某大型三甲医院收治的采用 PD-1 抑制剂治疗的 641 例淋巴瘤患者的病历资料,所有患者均由细胞学或组织病理学确诊为恶性肿瘤。诊断标准:根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中 2020 年免疫治疗毒性管理标准判断免疫治疗相关肝毒性^[1]。排除非 PD-1 抑制剂所致肝损伤,包括活动性病毒性肝炎导致的肝损伤、其他疾病(脂肪肝、酒精肝、胆道梗阻等)导致的肝损伤、其他药物导致的肝损伤、自身免疫性肝炎导致的肝损伤、肝脏原发肿瘤或肝转移进展等因素引起的肝损伤等。按国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)标准将药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)分为:(1)肝细胞损伤型:丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)≥3 倍正常上限值(upper limit of normal, ULN),且 R≥5;(2)胆汁淤积型:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)≥2 ULN,且 R≤2;(3)混合型:ALT≥3 ULN,ALP≥2 ULN,且 2<R<5。R=(ALT 实测值/ALT ULN)/(ALP 实测值/ALP ULN)。所有 PD-1 抑制剂相关肝毒性患者均按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版进行分级,将 1 级毒性定义为轻度、2 级毒性为中度、3~4 级毒性为严重、5 级为死

亡,严重毒性降为≤1 级定义为转归。

2 结果

641 例患者中有 127 例出现肝损伤,排除 96 例非 PD-1 抑制剂所致肝损伤患者,最终共 31 例患者出现 PD-1 抑制剂相关肝损伤,其中 1~2 级 21 例、3~4 级 10 例,严重肝损伤发生率为 1.56%(10/641)(图 1)。10 例严重肝损伤患者的肝毒性分级:3 级 8 例,4 级 2 例(患者 1、患者 10)。平均年龄 57 岁(41~67 岁),男性 8 例,女性 2 例。其中 5 例有饮酒史,但在接受抗肿瘤治疗前均已戒酒。非小细胞肺癌 6 例,头颈部癌 3 例,肝细胞癌 1 例。采用 PD-1 抑制剂单药治疗 6 例,联合化疗或靶向治疗 4 例。4 例采用联合治疗的患者中,患者 3 在抗 PD-1 治疗前已行 5 周期紫杉醇+洛铂化疗,加用 PD-1 抑制剂后出现严重肝毒性,转归后继续使用 PD-1 抑制剂+紫杉醇+洛铂治疗,再次出现严重肝毒性,再次转归后使用紫杉醇+洛铂原方案及剂量维持治疗,未再出现肝毒性;患者 4、患者 6、患者 10 在 PD-1 抑制剂的基础上联用化疗或靶向治疗,转归后除永久性停用 PD-1 抑制剂,继续使用原方案及剂量维持治疗,未再出现肝毒性。

引起严重肝损伤的 PD-1 抑制剂分别为:卡瑞利珠单抗 4 例,特瑞普利单抗 4 例,信迪利单抗 1 例,纳武利尤单抗 1 例。严重肝损伤的中位发生时间为 53(1~265) d。中位转归时间为 25(3~56) d。肝损伤类型:肝细胞损伤型 7 例,混合型 3 例。严重肝损伤伴随的症状一般无特征性,有时表现为乏力、食欲减退、发热等,胆汁淤积时可出现皮肤及巩膜黄染、血氨升高等。10 例患者中有 3 例同时伴有肝外 irAEs:患者 4 出现轻中度甲状腺功能减退(甲减)及肾炎,患者 8 出现严重皮炎,患者 10 出现严重皮炎及心肌炎(表 1)。

出现严重肝损伤的 10 例患者中有 3 例仅接受单纯的降酶护肝处理,未接受任何免疫抑制剂治疗且出现了好转。4 例患者仅接受类固醇治疗。3 例患者接受了类固醇联合治疗:1 例接受类固醇联合熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸利胆退黄治疗;2 例出现了类固醇抵抗,经联合吗替麦考酚酯、免疫球蛋白治疗后好转,其中 1 例患者(患者 10)因严重肝外毒性联用环磷酰胺加强免疫抑制治疗(图 2)。

出现严重肝损伤的 10 例患者最终均好转,其中 5 例永久性停用 PD-1 抑制剂。其余 5 例患者(50%)

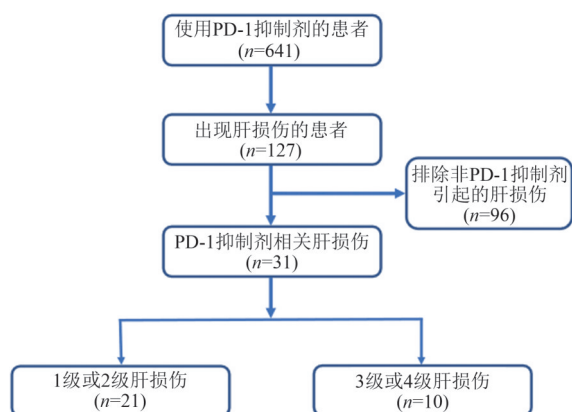


图 1 PD-1 抑制剂相关肝损伤患者筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of patients with PD-1 inhibitors-related hepatotoxicity in this study

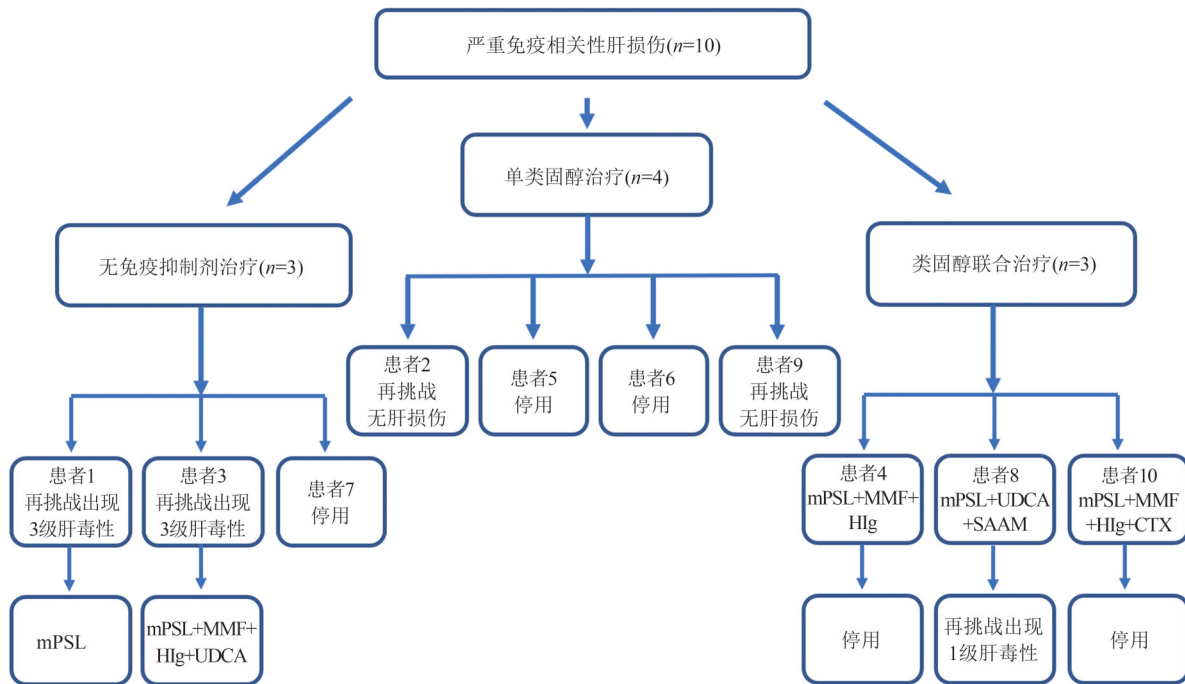
接受了 PD-1 抑制剂再挑战 (表 2), 4 例患者再挑战时接受了与之前相同的 PD-1 抑制剂, 1 例患者更换了另一种 PD-1 抑制剂。肝功能转归后再次接受

PD-1 抑制剂的平均重启时间为 26 (6~60) d, 再挑战的平均随访时间为 98 (49~146) d。5 例患者中有 3 例再次出现肝损伤: 患者 8 更换另一种 PD-1 抑制剂后, 仅出现轻度转氨酶升高, 肝损伤类型由混合型转变为肝细胞损伤型, 经降酶护肝处理后迅速好转; 患者 1 再次出现严重肝毒性, 肝损伤类型与上次相同, 经过 20 d 类固醇治疗后好转, 转归后永久性停用 PD-1 抑制剂; 患者 3 再次出现 3 级肝毒性, 肝损伤类型由肝细胞损伤型转变为胆汁淤积型, 伴乏力、全身皮肤黏膜及巩膜黄染、血氨升高, 并出现了类固醇抵抗, 加用吗替麦考酚酯及免疫球蛋白, 同时予熊去氧胆酸利胆, 经 43 d 积极治疗后好转, 转归后永久性停用 PD-1 抑制剂。5 例患者中有 3 例出现肝外 irAEs: 患者 3 出现中度免疫性甲减, 患者 8 出现轻度免疫性甲状腺功能亢进 (甲亢), 患者 9 出现中度反应性皮肤毛细血管增生症。

表 1 PD-1 抑制剂相关严重肝毒性患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of patients with PD-1 inhibitors-related severe hepatotoxicity

患者	年龄/岁	性别	饮酒史	肿瘤类型	PD-1 抑制剂	抗肿瘤治疗方式	发生时间/d	转归时间/d	肝毒性类型	肝毒性分级	伴随症状	肝外毒性
1	54	女	否	肺鳞癌	特瑞普利单抗	单药	41	15	肝细胞损伤型	4 级	乏力	—
2	59	男	是	下咽癌	纳武利尤单抗	单药	10	3	混合型	3 级	—	—
3	63	女	否	鼻咽癌	特瑞普利单抗	联合紫杉醇+洛铂	1	56	肝细胞损伤型	3 级	—	—
4	55	男	否	鼻咽癌	卡瑞利珠单抗	联合紫杉醇+洛铂	54	40	混合型	3 级	血氨升高	轻中度免疫性甲减及肾炎
5	67	男	否	肺腺癌	卡瑞利珠单抗	单药	265	35	肝细胞损伤型	3 级	—	—
6	44	男	是	肝癌	卡瑞利珠单抗	联合阿帕替尼	50	6	肝细胞损伤型	3 级	—	—
7	63	男	是	肺鳞癌	特瑞普利单抗	单药	41	21	肝细胞损伤型	3 级	—	—
8	41	男	否	肺鳞癌	特瑞普利单抗	单药	20	38	混合型	3 级	食欲减退及巩膜黄染	严重免疫性皮炎
9	65	男	是	肺腺癌	卡瑞利珠单抗	单药	9	4	肝细胞损伤型	3 级	—	—
10	59	男	是	肺腺癌	信迪利单抗	联合培美曲塞+卡铂	37	34	肝细胞损伤型	4 级	发热	严重免疫性皮炎及心肌炎



注: mPSL: 甲基泼尼松龙; MMF: 吗替麦考酚酯; HIg: 人免疫球蛋白; UDCA: 熊去氧胆酸; SAAM: 丁二磺酸腺苷蛋氨酸; CTX: 环磷酰胺。

Note: mPSL: methylprednisolone; MMF: mycophenolate mofetil; HIg: human immunoglobulin; UDCA: ursodeoxycholic acid; SAAM: succinic acid adenosine methionine; CTX: cyclophosphamide.

图 2 PD-1 抑制剂相关严重肝毒性患者治疗流程图

Fig. 2 Flowchart of treatments of cancer patients with PD-1 inhibitors-related severe hepatotoxicity

表 2 接受 PD-1 抑制剂再挑战患者的临床特征

Tab. 2 Clinical characteristics of cancer patients with rechallenge of PD-1 inhibitors

患者	重启时间/d	PD-1 抑制剂	抗肿瘤治疗方式	肝毒性严重程度	肝毒性分级	发生时间/d	转归时间/d	肝毒性类型	肝外毒性	随访时间/d
1	24	特瑞普利单抗	单药	严重肝毒性	3级	10	20	肝细胞损伤型	-	49
2	28	纳武利尤单抗	单药	-	-	-	-	-	-	117
3	6	特瑞普利单抗	联合紫杉醇+洛铂	严重肝毒性	3级	1	43	胆汁淤积型	中度免疫性甲减	146
8	60	信迪利单抗	单药	轻度肝毒性	1级	27	5	肝细胞损伤型	轻度免疫性甲亢	56
9	11	卡瑞利珠单抗	单药	-	-	-	-	-	中度皮肤毛细血管增生症	122

3 讨论

本研究结果显示, PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤是常见的, 发生率为 1.56%, 与中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市的 PD-1 抑制说明书载明临床试验汇总的严重肝损伤(3~4 级)发生率 0.8%~6.4% 相符(表 3)。既往观察性研究数据显示, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)引起的严重肝损伤(3~4 级)发生率为 1.74%~7.14%(表 3), 高于本研究的观察结果, 分析原因, 可能是本研究只纳

入了 PD-1 抑制剂, 并未纳入其他种类的 ICIs, 而据报道, PD-1 抑制剂引起的肝损伤发生率在 ICIs 中最低^[11]。此外, 对患者的随访时间较短、患者出院期间院外肝功能数据不可及等, 这些局限性因素亦可能导致肝毒性发生率偏低。虽然 PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤较为常见, 但本研究中未观察到因此而死亡的病例, 且所有病例均可通过停药和/或免疫抑制治疗获得转归, 提示 PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤预后相对较好, 但本研究最终有 70% (7/10) 的患者因严重肝损伤而永久性停用 PD-1 抑制剂。

表 3 既往临床试验和观察性研究中肝毒性的发生情况
 Tab. 3 Incidence of hepatotoxicity derived from clinical trials and observational studies

数据来源	药物	抗肿瘤治疗方式	例数	3~4级肝毒性发生率	说明书版本/研究发表年份
临床试验的发生率数据:来自NMPA药品说明书					
NMPA	帕博利珠单抗	单药	6 185	0.8%	2021年11月17日
NMPA	纳武利尤单抗	单药	2 950	1.9%	2021年11月12日
NMPA	纳武利尤单抗	联合伊匹木单抗	300	5.3%	2021年11月12日
NMPA	纳武利尤单抗	联合化疗	782	3.7%	2021年11月12日
NMPA	信迪利单抗	单药/联合治疗	1 444	1.0%	2021年06月25日
NMPA	卡瑞利珠单抗	单药/联合治疗	1 520	6.4%	2021年09月13日
NMPA	替雷利珠单抗	单药	934	1.2%	2020年04月09日
NMPA	特瑞普利单抗	单药	598	3.0%	2019年10月09日
观察性研究的发生率数据					
De Martin E, et al ^[2]	伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗+纳武利尤单抗	单药/联合治疗	536	2.99%	2018年
Gauci M L, et al ^[3]	抗CTLA-4单药治疗、抗PD-1单药治疗、抗CTLA-4联合抗PD-1治疗	单药/联合治疗	128	7.03%	2018年
Imoto K, et al ^[4]	纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗、纳武单抗+伊匹木单抗	单药/联合治疗	387	2.84%	2019年
Cheung V, et al ^[5]	伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗+纳武利尤单抗	单药/联合治疗	453	3.09%	2019年
Miller E D, et al ^[6]	抗CTLA-4单药治疗、抗PD-1/PD-L1单药治疗、ICIs联合治疗	单药/联合治疗	5 762	1.74%	2020年
李淑雯, 等 ^[7]	纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、免疫联合化疗、免疫联合免疫、免疫联合靶向	单药/联合治疗	112	7.14%	2020年

注:CTLA-4:细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4。

Note: CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4.

本研究中,PD-1抑制剂引起严重肝损伤的中位发生时间为53 d,严重肝毒性可发生在用药后的任何时间。另有研究报道,抗PD-1治疗停药10个月后可发生肝损伤^[4]。因此,在抗PD-1治疗期间及治疗后进行密切的肝功能监测是有必要的。

本研究中,肝损伤类型主要表现为肝细胞损伤型(7/10),少数为混合型(3/10)。值得注意的是,本研究报道了2例再挑战出现肝损伤复发的患者,其肝损伤类型与上次不同,其中1例患者出现类固醇抵抗。因此,对于此类患者,临床需要明确肝损伤类型并及时调整治疗策略。

本研究中,有30%(3/10)的患者未进行任何类固醇治疗而出现好转。既往有研究报道了出现严重肝损伤后未接受任何类固醇治疗而自发好转的病例^[2-3],而大多数指南建议≥2级肝损伤患者需要开始使用类固醇^[1,8,10],这提示免疫治疗相关肝损伤

的管理可能存在异质性,同时也强调指南建议应始终应用于适当的临床环境。因此,在停用ICIs后进行密切的肝功能监测可能帮助一些患者避免不必要的类固醇及其相关副作用。

对于经历4级肝损伤的患者,各指南推荐较为一致,基于安全考虑应永久性停药。但对于3级肝损伤转归后的患者是否再次启用ICIs,各指南推荐有所差异^[1,8-10]:癌症免疫治疗协会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC)指南、NCCN指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南均建议永久性停药;中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南建议暂停用药,泼尼松剂量减至≤10 mg·d⁻¹且肝毒性≤1级,可考虑重启ICIs治疗(表4)。目前,关于严重肝毒性患者免疫治疗再挑战的安全性研究较少,既往文献报道肝毒性复发率为0%~60%^[2-3,5-7,11-13],亦

有报道再挑战后出现爆发性肝炎和肝性脑病的病例^[14]。随着近年来研究报道了许多成功再挑战的病例,尤其是在 3~4 级肝损伤后肝毒性未复发的病例^[2-3, 5, 11],已有研究者提出,对于 3~4 级肝毒性建议保留 ICIs,当肝损伤改善至 2 级时,考虑恢复 ICIs 治疗^[15]。本研究中,有 5 例患者接受了再挑战,其中 4 例肝损伤 3 级、1 例肝损伤 4 级。按照指南,以上患者均失去了接受再挑战的资格^[1, 8-9],但事实上,有 60% (3/5) 的患者在随访时间内确实未再经历肝毒性复

发或肝毒性可耐受(≤ 1 级),而 40% (2/5) 的患者经历了严重的肝毒性复发,但所有患者均出现了转归。是否重启或永久停用 ICIs 仍然是一个艰难的决定,往往涉及权衡肝毒性(严重程度和对 ICIs 的反应)与晚期肿瘤(当前肿瘤的状态、对 ICIs 和其他可用治疗方案(当前肿瘤的状态、对 ICIs 和其他可用治疗方案)的反应)的治疗。对于经历严重肝毒性的患者,再挑战时应充分权衡利弊,避免因过度担忧毒性而错失再挑战的机会和因低估毒性复发风险而危及患者生命。

表 4 免疫检查点抑制剂相关肝毒性的管理建议

Tab. 4 Recommended management of immune checkpoint inhibitors-related hepatotoxicity

肝毒性分级	SITC 指南 ^[8]	NCCN 指南 ^[1]	ESMO 指南 ^[9]	CSCO 指南 ^[10]
1 级	继续免疫治疗	继续免疫治疗	继续免疫治疗	继续免疫治疗
2 级	暂停免疫治疗	暂停免疫治疗	暂停免疫治疗	暂停免疫治疗
3 级	永久停用免疫治疗	永久停用免疫治疗	永久停用免疫治疗	停用免疫治疗,泼尼松剂量减至 $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 且肝毒性 ≤ 1 级,可考虑重启免疫治疗
4 级	永久停用免疫治疗	永久停用免疫治疗	永久停用免疫治疗	永久停用免疫治疗

总之,本研究提示 PD-1 抑制剂引起的严重肝毒性预后相对较好,但最终会导致大多数患者永久性停用 PD-1 抑制剂。严重肝损伤后再挑战患者中,相当一部分经历了严重的肝毒性复发。随着 PD-1 抑制剂的广泛应用,改进其导致的肝损伤的预测、识别和管理方法将变得越来越重要。

参考文献

[1] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of immunotherapy-related toxicity (Version 1. 2020) [EB/OL]. <https://www.nccn.org>.

[2] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.

[3] GAUCI M L, BAROUDJIAN B, ZEBOLON C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: are corticosteroids always needed? [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 548-550. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.034.

[4] IMOTO K, KOHJIMA M, HIOKI T, et al. Clinical features of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 6391712. DOI: 10.1155/2019/6391712.

[5] 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. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101146.

[6] MILLER E D, ABU-SBEIH H, STYSKEL B, et al. Clinical characteristics and adverse impact of hepatotoxicity due to immune checkpoint inhibitors [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 251-261. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000398.

[7] 李淑雯, 高小平, 陈倩琪, 等. 恶性肿瘤患者免疫治疗相关肝不良事件的影响因素[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(1): 50-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.01.007.

[8] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.

[9] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.

[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 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-2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 52-59.

[11] RIVEIRO-BARCIELA M, BARREIRA-DÍAZ A, VIDAL-GONZÁLEZ J, et al. Immune-related hepatitis related to checkpoint inhibitors: clinical and prognostic factors [J]. *Liver Int*, 2020, 40(8): 1906-1916. DOI: 10.1111/liv.14489.

[12] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx642.

[13] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.

[14] RIVEIRO-BARCIELA M, MUÑOZ-COUSELO E, FERNANDEZ-SOJO J, et al. Acute liver failure due to immune-mediated

- ed hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies? [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 564–566. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020.
- [15] 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. DOI: 10.1002/hep.31227.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 钟宇科, 刘文新, 谢聪. PD-1 抑制剂引起的严重肝损伤及肝损伤后再挑战的病例系列报道[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 126–132. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.01.21.

Cite this article as: ZHONG Yuke, LIU Wenxin, XIE Cong. Clinical characteristics of severe hepatotoxicity induced by PD-1 inhibitors and rechallenge after hepatotoxicity: a case series report[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 126–132. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.01.21.