

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.016

· 综述 ·

PD-1 抑制剂癌症治疗中的肝脏毒性

Hepatotoxicity induced by PD-1 inhibitors in cancer treatment

吕欣阳^{1a,2}综述;任秀宝^{1,a,b,2}审阅(1. 天津医科大学肿瘤医院 a. 生物技术研究室; b. 生物治疗科; 2. 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)越来越广泛地应用于癌症治疗当中,其中程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death-1, PD-1)抑制剂疗效显著,能够延长肿瘤患者总生存期,是目前研究最多发展最快的免疫检查点抑制剂。然而,PD-1抑制剂也会引起免疫相关性不良反应,肝脏毒性便是其中较为常见的一种。本文将对PD-1抑制剂癌症治疗中肝脏毒性的特点、诊断及治疗原则、预后等方面进行综述,为临床的诊断和治疗提供依据。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;PD-1抑制剂;肝脏毒性;免疫相关不良事件

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0691-07

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)越来越广泛地应用于癌症治疗当中,它通过阻断免疫检查点对T淋巴细胞的抑制作用,恢复由肿瘤引起的免疫缺陷,使得肿瘤微环境中浸润的T细胞可以正常活化,进而更好地发挥抗肿瘤作用^[1]。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death-1, PD-1)抑制剂是相关研究最多、临床应用发展最快的一类ICIs。

目前已研发出多种不同的PD-1抑制剂,其中应用时间最长、应用范围最广的是帕博利珠(pembrolizumab)和纳武利尤(nivolumab)。2014年9月以来,PD-1抑制剂已被美国FDA批准用于多种实体瘤的临床治疗^[2-5]。2018年6月15日,中国食品药品监督管理局(CFDA)正式批准纳武利尤单抗上市,用于EGFR/ALK阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性NSCLC成人患者;7月25日,正式批准帕博利珠上市,用于治疗前一种疗法治疗失败的不可切除性或转移性黑色素瘤。而后更是陆续有特瑞普利(toripalimab)、信迪利(sintilimab)和卡瑞利珠(camrelizumab)3种国产PD-1抑制剂成功上市^[6](表1)。

然而,因为免疫检查点是人体防止免疫应答反应过度的重要机制,应用ICIs对其进行阻断会使得患者免疫应答的整体增强,易引起免疫系统紊乱,最终可能导致各种类似于炎症或自身免疫疾病的不良反应,对患者正常的组织器官造成损害,这些不良事件被称作免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。免疫介导性肝炎(Immune-mediated hepatitis, IMH)就是与PD-1抑制剂使用相关的一种常见irAEs。

本文将对使用PD-1抑制剂癌症治疗中肝脏毒性反应的临床表现、诊断及治疗原则、预后等方面进行综述。

1 PD-1抑制剂肝脏毒性的发生机制

PD-1/PD-L1抑制剂是针对PD-1/PD-L1设计的特定蛋白质抗体。这些抗体可以与PD-1或PD-L1结合,从而阻止T细胞表面PD-1和肿瘤细胞PD-L1的相互作用,进而部分恢复T细胞功能,增强T细胞杀死肿瘤细胞的作用。研究表明PD-1抑制剂与其他ICIs,特别是与另一类常见的ICIs——CTLA-4抑制剂相比,其irAEs发生较少且较轻。根据一些III期临床试验的相关报道,单独使用PD-1抑制剂的患者,发生3~4级irAEs的可能性为7%~12%^[7-9],而单独使用CTLA-4受体抑制剂的患者则为10%~18%^[10-11]。正是因为安全性相对较高,使得PD-1抑制剂目前在临床治疗中应用更多。

ICIs相关毒性的发生机制至今尚未明确。但有关于免疫检查点抑制T细胞活化机制的研究,可以为ICI毒性机制的探讨提供一些线索。CTLA-4和PD-1均可抑制T细胞的活化,但因两者调节机制不同,在

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No. 2018YFC131400);天津市卫生行业重点攻关项目(No. 15KG145)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFC131400), and the Key Program of Tianjin Health Industry (No. 15KG145)

[作者简介] 吕欣阳(1993-),男,硕士生,主要从事肿瘤的生物治疗研究, E-mail: 670180199@qq.com

[通信作者] 任秀宝(REN Xiubao, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤的生物治疗研究, E-mail: renxiubao@tjmuch.com

免疫应答的早期阶段,CTLA-4即可对T细胞进行抑制,而PD-1要在较晚阶段才能完成抑制。正是因为

CTLA-4在免疫应答早期阶段就起到了重要作用,所以对其进行抑制导致的毒性更加严重^[8,12]。

表1 已获批的PD-1抑制剂及其适应证

通用名	商品名	剂型	适应证
pembrolizumab ^a	可瑞达,Keydruda	注射剂	转移性黑色素瘤,非小细胞肺癌,头颈癌,霍奇金淋巴瘤,尿路上皮癌,胃癌,宫颈癌,肝细胞癌,默克尔细胞癌,肾细胞癌,小细胞肺癌,食道癌,子宫内膜癌
nivolumab ^b	欧狄沃,Opdivo	注射剂	转移性黑色素瘤,非小细胞肺癌,肾细胞癌,霍奇金淋巴瘤,头颈癌,尿路上皮癌,结直肠癌,肝细胞癌,小细胞肺癌
sintilimab ^c	达伯舒	注射剂	霍奇金淋巴瘤
toripalimab ^c	拓益	注射剂	转移性黑色素瘤
camrelizumab ^c	艾立妥	注射剂	霍奇金淋巴瘤

a. 在中国,pembrolizumab目前仅被批准用于治疗经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤,且该适应证在中国是基于一项单臂临床试验的客观缓解率结果给予的有条件批准,完全批准将取决于正在计划开展中的确证性临床试验能否证实中国患者的长期临床获益;b. 在中国,nivolumab仅获批用于治疗EGFR基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性NSCLC成人患者;c. 目前sintilimab、toripalimab、camrelizumab仅获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,尚未在FDA获批。

有研究表明^[13-14],NLRP3炎性小体(含3个NOD样受体家族的吡啶结构域)的激活,可能与irAEs的发病类型和严重程度有关。但更加具体的机制仍需进一步的探索。

值得注意的是,RONALD等人^[15]在最近提出了一种全新的观点——辅助性T细胞17(Th17)对于ICIs的免疫治疗功效与irAEs的发生都有着重要的作用,而肠道菌群及其产物则可以对Th17的分化产生影响,间接地参与到了irAEs的发生过程中;作者通过对大量实验结果^[16-23]进行总结,发现接受ICIs治疗的患者体内循环Th17会增多,这些细胞可以被肠道菌群诱导进行分化,分化后的Th17会参与多种自身免疫性疾病的发生发展过程,这为PD-1抑制剂相关毒性的研究提供了一个新的方向。

2 肝脏毒性发生的高危因素

总体上使用PD-1抑制剂相对较为安全,但现有的研究也发现了一些可以导致患者肝脏毒性发生的风险提高的高危因素。在临床应用过程中,医师必须在治疗前对患者肝脏毒性发生的易感性进行评估,并对患者进行相关教育。本文在此对三种较为常见、研究较多的因素进行讨论,其他的高危因素还需要通过更多的研究来明确。

2.1 自身免疫性疾病

有自身免疫性疾病病史或正在接受原发病治疗的患者,有可能在接受PD-1抑制剂治疗后出现原发病症状恶化,或新的免疫相关症状。有报道^[24-26]显

示,患有甲状腺炎或风湿病的患者在PD-1抑制剂治疗过程中自身免疫疾病发作。但目前还没有明确,患有自身免疫性疾病的患者,在使用PD-1抑制剂后会增加肝脏毒性发生的概率。

2.2 遗传因素

尽管HLA风险等位基因如DRB1*0301、DRB3*0101、DRB1*0401、DRB1*07等被证实与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)有关,但目前还没有证据确认这些基因与PD-1抑制剂导致的IMH有关。

2.3 癌症类型

关于不同类型癌症患者在接受PD-1抑制剂治疗后肝损伤发生率的差异目前仍在研究之中。在BROWN等^[27]的综述中,对PubMed上的HCC、黑色素瘤和NSCLC患者使用PD-1抑制剂单药(ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab和tremelimumab)进行的临床试验进行了回顾,发现HCC患者的转氨酶升高的概率显著高于其他两种癌症。文章中提出这种现象可能是因为HCC患者在治疗开始前就因肿瘤细胞的浸润而存在肝功能损伤。文中显示接受nivolumab单药治疗的HCC患者中,AST和ALT升高的发生率分别约为9.9%(26/262)和9.2%(24/262),AST出现3~4级升高的发生率为5.3%(14/262)、ALT为3.1%(8/262);接受nivolumab单药治疗的NSCLC患者中,AST或ALT升高发生率分别为2.1%(11/535)和2.2%(12/535),只有约0.2%(1/535)的患者AST出现3~4级升高,无患者ALT出现3~4级升高;而接受nivolumab单药治疗的黑素瘤患者转氨酶升高发生率

略高于 NSCLC 患者, AST 或 ALT 升高的发生率分别为 3.4% (34/990) 和 3.3% (33/990), 3~4 级升高与 NSCLC 相比没有明显差别, 约 0.1% 的患者 AST (5/990) 或 ALT (8/990) 出现 3~4 级升高; 但 HCC, NSCLC 或黑色素瘤组之间因药物毒性导致的治疗中止或死亡的发生率没有明显差异。

2.4 是否与其他药物联合使用

多项研究显示, 相比于单独使用, PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂或化疗联合使用时会显著增加总体毒性的发生率。根据统计^[11,28-36], PD-1 所有类型毒性反应的总体发生率为 75.7%, 3 级以上发生率为 17.6%; 而 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂的总体毒性反应发生率为 94.2%, 3 级以上发生率为 57.7%; 且因药物毒性导致的死亡率为 1.23%, 明显高于 PD-1 抑制剂单药治疗 (0.36%)。PD-1 抑制剂联合化疗的总体毒性发生率为 84.5%, 3 级以上发生率为 43.7%。由此可以看出, PD-1 抑制剂与化疗或与 CTLA-4 抑制剂的联合使用会使得不良反应增加, 3 级以上严重不良反应的发生率更是明显升高。

3 肝脏毒性的临床表现、影像学及病理组织学特征

因为作用于免疫系统, ICIs 相关的毒性可累及全身所有的组织和器官。不同类型的 ICIs 导致的 irAE 好发部位不同, PD-1 抑制剂较为常见的毒性有皮肤毒性、内分泌毒性、肝毒性、胃肠毒性等。

肝脏毒性是 PD-1 抑制剂较为常见的毒性反应, 其发生所引起的变化主要体现在实验室检测指标上。因为开始时没有体征上的特殊表现, 患者也无明显不适, 因此有被忽视的可能, 应格外警惕。

3.1 临床表现

使用 PD-1 抑制剂导致的肝脏毒性, 主要表现为 ALT 和 (或) AST 的升高, 伴或不伴有胆红素升高。一般无特征性的临床症状, 偶尔伴有发热、疲乏、食欲下降、早饱等非特异性症状, 胆红素升高时可出现皮肤巩膜黄染、茶色尿等。肝脏毒性导致的肝功能变化可以发生于首次使用 PD-1 抑制剂后的任意时间内, 但最常出现反应的时间段是在首次用药后的 8~12 周内^[37]。

3.2 影像学特征

PD-1 抑制剂导致的 IMH 在影像学上的表现取决于肝损伤的严重程度。一般情况下, 肝损伤较轻的患者影像学检查大多表现为正常。严重肝损伤的患者, 其肝脏超声往往可见门静脉周围低回声, 伴或不伴有胆囊壁水肿。而 CT 影像则类似于其他常见病因而引起的急性肝炎, 即肝肿大、肝实质密度降低、门脉周围水肿和门脉周围淋巴结肿大等^[38]。

3.3 组织病理学特征

IMH 在病理学上的主要表现为活动性小叶型肝炎和不同部位的静脉周围炎症浸润, 其次为胆管或胆汁淤积损伤表现^[8,39-45]。特殊类型的病理表现也偶有报道, 一篇发表在 *Hepatology* 杂志上的论文^[46]提到了一例黑色素瘤患者在使用 pembrolizumab 后出现了肝脏损害, 病理检测发现该患者的肝脏病变表现为肝结节再生性增生 (nodular regenerative hyperplasia, NRH)。因组织病理学表现十分相近, IMH 有时需与 AIH 相鉴别。

4 肝脏毒性的诊断、治疗及预后

4.1 诊断

使用 PD-1 抑制剂导致 IMH 的主要表现为肝功能指标的异常, 因此每次使用 PD-1 抑制剂前后都应监测肝功能。VILLADOLID 等^[47]建议主要对 ALT、AST、抗核抗体 (ANA)、平滑肌抗体 (SMA)、直接和间接胆红素以及谷氨酰胺转移酶 (GGT) 进行检测。IMH 为一种排他性诊断, 在发现肝功能指标呈上升趋势后, 应及时进行综合分析和评估, 首先排除活动性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝脏原发肿瘤或肝转移瘤进展、其他疾病导致的肝损伤 (如酒精肝、脂肪肝等)、其他药物导致的肝损伤等各类感染性、非感染性和恶性的原因。在其他原因排除后, 如仍怀疑患者肝损伤与使用 PD-1 抑制剂相关, 则应将肝功能指标检测频率增加至每 3 d 一次。根据肝脏损伤的严重程度, 可考虑进行 CT 检查。对于出现 3~4 级肝损伤, 或出现 1~2 级肝损伤, 但试验性应用糖皮质激素后肝功能未好转的患者, 在排除相关禁忌后, 可以进行肝活检^[7,41,47-49]。

比较 2019 年的 NCCN 和 CSCO 指南中对于 PD-1 抑制剂肝毒性的建议, 两种指南均以 ALT/AST 和总胆红素水平为主要指标, 对使用 PD-1 抑制剂造成的肝脏毒性进行了分级, 但 NCCN 指南将总胆红素升高患者单独列出一级, 这点与 CSCO 指南有所区别。具体细节见于表 2。

4.2 治疗

PD-1 抑制剂肝脏毒性的治疗很大程度上依赖于使用糖皮质激素。临床上应根据毒性分级来判断是否应使用糖皮质激素以及使用激素的剂量和剂型。对于较为严重的肝损伤, 应首选高剂量静脉滴注糖皮质激素^[50]。为防止毒性的复发, 糖皮质激素减量应逐步进行, 其过程一般要大于 4 周, 有时需要 6~8 周或更长时间。

经过综合整理发现, NCCN 指南和 CSCO 指南对于进行各级肝脏毒性的具体处理建议大体相同, 但在对于 G3 期患者是否可以再进行免疫治疗的建议不同, 具体见于表 2。

表2 PD-1抑制剂肝脏毒性的分级和处理建议

分级	NCCN描述	CSCO描述	NCCN治疗建议	CSCO治疗建议
G1 (轻度)	AST或ALT<3倍正常值上限(ULN),无胆红素升高	AST或ALT<3倍ULN,总胆红素<1.5倍ULN	<ul style="list-style-type: none"> 继续PD-1抑制剂治疗,考虑暂停免疫治疗,关注肝功能指标变化的趋势, 增加转氨酶和胆红素的评估频率 	<ul style="list-style-type: none"> 继续PD-1抑制剂治疗。 每周检测1次肝功能指标,如肝功能稳定,适当减少检测频率
G2 (中度)	AST或ALT为3~5倍ULN,无胆红素升高	AST或ALT为3~5倍ULN,总胆红素1.5~3倍ULN	<ul style="list-style-type: none"> 暂停PD-1抑制剂治疗^a 口服泼尼松0.5~1 mg/(kg·d)^b 每3~5 d检测肝功能指标 	<ul style="list-style-type: none"> 暂停PD-1抑制剂治疗^c 0.5~1 mg/(kg·d)泼尼松口服^d 每3 d检测1次肝功能指标
G3 (重度)	AST或ALT为5~20倍ULN,无胆红素升高	AST或ALT5~20倍ULN,总胆红素3~10倍ULN	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止免疫治疗。 静脉使用泼尼松1~2 mg/(kg·d)^b 住院治疗 每1~2 d监测1次肝功能指标 请肝病专家会诊 如果糖皮质激素抗拒或3 d后肝功能无改善,考虑添加吗替麦考酚酯^e 伴有病毒性肝炎患者不应使用英夫利西单抗 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用PD-1抑制剂^d 静脉使用甲基泼尼松龙1~2 mg/(kg·d)^f 每1~2 d检测1次肝功能 请肝病专家会诊 3 d后肝功能指标无改善,考虑添加吗替麦考酚酯^e 如吗替麦考酚酯效果仍不佳,可选加用他克莫司 进行肝脏CT或超声检查 考虑肝脏活检 不建议使用英夫利西单抗
G4 (危及生命)	AST或ALT>20倍ULN,无胆红素升高	AST或ALT>20倍ULN,总胆红素>10倍ULN	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止免疫治疗。 初始静脉使用泼尼松/甲基泼尼松龙2 mg/(kg·d)^b 住院治疗 每日检测1次肝功能指标 请肝病专家会诊 如果糖皮质激素抗拒或3 d后肝功能无改善,考虑添加吗替麦考酚酯 如无肝活检禁忌则行肝脏活检 伴有病毒性肝炎患者不应使用英夫利西单抗^f 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止免疫治疗。 静脉使用甲基泼尼松龙1~2 mg/(kg·d)^g 每1~2 d检测1次肝功能 请肝病专家会诊 3 d后肝功能指标无改善,考虑添加吗替麦考酚酯 如吗替麦考酚酯效果仍不佳,可选加用他克莫司 进行肝脏CT或超声检查 考虑肝脏活检 不建议使用英夫利西单抗^f
	总胆红素升高	AST或ALT升高>G1且总胆红素>1.5倍ULN (Gilbert综合征除外)	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止免疫治疗。 初始静脉使用泼尼松/甲基泼尼松龙2 mg/(kg·d)^b 住院治疗 每日监测1次肝功能指标 请肝病专家会诊 如果糖皮质激素抗拒或3 d后肝功能无改善,考虑添加吗替麦考酚酯 伴有病毒性肝炎患者不应使用英夫利西单抗^f 	

a. 糖皮质激素剂量逐渐减少至每天相当于泼尼松≤10 mg时,可考虑在ALT/AST恢复到ULN后重启免疫治疗。

b. 当肝酶显示持续改善或恢复至≤G1时开始逐渐减少糖皮质激素剂量,逐渐减量持续至少1个月以上,并经常随访以指导逐渐减量的持续时间。

c. 泼尼松剂量减至≤10 mg/d、且肝脏毒性≤1级时可重新ICIs治疗,但应换用其他类型ICIs。

d. 泼尼松剂量减至≤10 mg/d、且肝脏毒性≤1级时可重新ICIs治疗,但应换用其他类型ICIs。需要特别注意的是,此建议在CSCO指南上为II级推荐(在国际上已有随机对照多中心研究提供的高级别证据,但共识度、可及性或效价比低),且与表后注释内容有冲突(表后注释认为发生3级及以上肝脏毒性患者,再次启用ICIs治疗发生严重肝脏损伤的概率增加,应永久停用ICIs)

e. 对于尽管使用大剂量糖皮质激素但仍未见肝功能好转者,可考虑使用吗替麦考酚酯治疗(0.5~1 g, 2次/d)。

f. 英夫利西单抗有乙型肝炎病毒再激活的风险,故不建议使用。

g. 待肝脏毒性降至2级后可等效改换口服泼尼松并继续缓慢减量,总疗程至少4周。

4.3 预后

PD-1 相关的肝脏损伤预后相对较好, 较少发生肝功能衰竭和死亡。在 WANG 等人^[51]的 Meta 分析中, 19 127 名接受 ICI (并不都是使用 PD-1 抑制剂) 的患者中, 仅有 8 人为肝功能异常相关的死亡, 死亡率仅为 0.04%; 而且这些患者死亡是多因素共同导致的, 肝功能的异常也可能与休克导致的低氧性肝损害或肿瘤的肝转移有关。大多数 G1 肝脏毒性的患者会在 1~3 个月内自行恢复至基线肝功能状态^[52-53]; 发生 G2 级肝脏毒性的患者, 在好转后再次使用 PD-1 受体抑制剂进行治疗, 大多数不会再度出现肝脏毒性反应^[54]。

接受 PD-1 拮抗剂治疗时出现肝脏毒性的患者, 在接受其他类型的 ICI (如 CTLA-4 受体抑制剂) 治疗时不一定会出现肝脏毒性反应, 因此无其他严重反应的情况下, 可以考虑换用其他种类的 ICI 继续进行免疫治疗; 但不建议换用同一类型的不同药物, 如将纳武利尤单抗换为帕博立珠单抗^[55-56]。

5 PD-1 抑制剂在特殊患者中的应用

5.1 合并病毒性肝炎患者

相关研究^[57-58]显示, 肝癌合并病毒性肝炎 (携带 HBV 或 HCV) 的患者使用 PD-1 抑制剂, 在全程管理病毒性肝炎的前提下, PD-1 受体抑制剂的相关肝脏毒性可控, 疗效与未感染者无显著差别, 因此 HBV/HCV 感染者是可以安全使用 PD-1 受体抑制剂的。

在 CHECKMATE 040 临床试验^[57]中, HBV 和 HCV 阳性的肝癌患者接受 nivolumab 治疗, 总体肝脏毒性发生率为 31.6% (37/117), 中位发生时间为 6 周, 70% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解, 中位缓解时间为 10.1 周; G3~G4 级肝脏毒性发生率为 14.5%, 中位发生时间为 2.1 周, 88% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解, 中位缓解时间为 8 周; 最终没有患者在治疗期间或之后表现出 HBV 的重新激活, 只有少数患者表现出 HCV RNA 水平的短暂下降。

5.2 肝移植患者

既往接受过肝移植且发生移植物排斥时有可行替代治疗方案的患者。如无移植排斥的证据且处于免疫抑制的维持治疗阶段, 是可以使用 PD-1 抑制剂进行癌症治疗的。然而有报道^[59]显示, 部分心脏移植患者在接受 nivolumab 治疗非小细胞肺癌后, 会出现移植物抗宿主病 (GVHD) 或移植器官衰竭。目前还无法确定肝移植患者是否也会出现类似情况, 因此在使用 PD-1 抑制剂之前, 应和既往有肝移植的患者及移植外科医生对风险进行充分的讨论。

5.3 肝转移患者

在一些无临床症状肝转移的黑色素瘤和小细胞肺癌患者中, 观察到一些患者出现的急性严重肝细胞损伤与其接受的 PD-1 抑制剂治疗时间有关^[5,60]。在某些情况下, 浸润的肿瘤细胞可能促进了肝脏自身抗原和坏死性细胞因子的表达, 或者激活了能和被 ICI 激活的 T 细胞进行协同作用的促炎途径, 造成严重的肝细胞损伤, 从而导致肝功能衰竭。

6 结语

近年来, ICI 已经成为治疗晚期恶性肿瘤的一种重要手段。多种新型 ICI 正在进行安全和疗效评价相关临床研究, 这将使得晚期肿瘤患者的治疗拥有更多的选择。肝脏毒性是目前已经用于临床的各种 PD-1 抑制剂所共有的、临床意义重大的不良反应。目前的研究已经表明, 对于使用 PD-1 抑制剂引起的严重 IMH, 只要及时足量地使用糖皮质激素, 是可以有效的控制和治疗的。

然而, PD-1 抑制剂造成 IMH 的机制目前仍未完全明确, 还需要进一步的研究来更好地完全认识这种毒性, 并探讨对于那些应用糖皮质激素效果不佳的严重肝脏毒性患者的治疗方案。深入地了解 PD-1 抑制剂引发的肝脏毒性, 并采用多种科学方法监测、诊断和治疗, 努力降低因使用 PD-1 抑制剂而造成的免疫治疗相关疾病的发病率和病死率。

[参考文献]

- [1] SANMAMED M F, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2019, 176(3): 677-677. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.008.
- [2] TARHINI A, LO E, MINOR D R. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(6): 601-613. DOI: 10.1089/cbr.2010.0865.
- [3] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [4] GIACOMO A M D, BIAGIOLI M, MAIO M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications[J]. *Semin Oncol*, 2010, 37(5): 499-507. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.09.007.
- [5] SUZMAN D L, PELOSO L, ROSENBERG A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976-987. DOI: 10.1111/liv.13746.
- [6] JIA L, ZHANG Q, ZHANG R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(2): 116-123. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0086.
- [7] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, con-

- trolled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):375-384. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [8] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
- [9] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [10] WEBER J S, YANG J C, ATKINS M B, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2092-2099. DOI:10.1200/JCO.2014.60.0379.
- [11] TOPALIAN S L, MARIO S, MCDERMOTT D F, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10):1020-1030. DOI:10.1200/JCO.2013.53.0105.
- [12] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543-9553. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.
- [13] YANG D, HAN Z, OPPENHEIM J J. Alarmins and immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1):41-56. DOI: 10.1111/imr.12577.
- [14] YAO Y, CHEN S, CAO M, et al. Antigen-specific CD8+T cell feedback activates NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells through perforin[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15402[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5458103/>. DOI: 10.1038/ncomms15402.
- [15] ANDERSON R, THERON A J, RAPOPORT B L. Immunopathogenesis of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: roles of the intestinal microbiome and Th17 cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2254[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775220/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02254.
- [16] ANDERSON R, RAPOPORT B L. Immune dysregulation in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor treatment and potential predictive strategies for future clinical practice[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8:80[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874299/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00080.
- [17] YANG J, SUNDRUD M S, SKEPNER J. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(10): 493-500 DOI:10.1016/j.tips.2014.07.006.
- [18] COSORICH I, DALLA-COSTA G, SORINI C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis[J/OL]. *Sci Adv*, 2017, 3(7): e1700492[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507635/>. DOI:10.1126/sciadv.1700492.
- [19] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):283-297. DOI:10.1007/s00281-019-00733-8.
- [20] CHEN Y, CHAUHAN S K, SHAO C, et al. IFN- γ -expressing Th17 cells are required for development of severe ocular surface autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 1163-1169. DOI: 10.4049/jimmunol.1602144.
- [21] EUW E V, CHODON T, ATTAR N, et al. CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *J Transl Med*, 2009, 7: 35[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697137/>. DOI:10.1186/1479-5876-7-35.
- [22] IVANOV I I, FRUTOS R D L, MANEL N, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing t-helper cells in the mucosa of the small intestine[J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(4): 337-349. DOI:10.1016/j.chom.2008.09.009.
- [23] ATARASHI K, NISHIMURA J, SHIMA T, et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation[J]. *Nature*, 2008, 455(7214): 808-812. DOI:10.1038/nature07240.
- [24] 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. DOI:10.1093/annonc/mdw443.
- [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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4368.
- [26] ABDEL-WAHAB N, SHAH M, LOPEZ-OLIVO M A, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(2):121-130. DOI:10.7326/M17-2073.
- [27] BROWN Z J, HEINRICH B, STEINBERG S M, et al. Safety in treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors as compared to melanoma and non-small cell lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):93-93. DOI:10.1186/s40425-017-0298-2.
- [28] BERNARDO S G, MOSKALENKO M, PAN M, et al. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2013, 23(1): 47-54. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32835c7e68.
- [29] MARTIN D 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.
- [30] SZNOL M, FERRUCCI P F, HOGG D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3815-3822. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1167.
- [31] PARLATI L, VALLET-PICHARD A, BATISTA R, et al. Incidence of grade 3-4 liver injury under immune checkpoints inhibitors: aretrospective study[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6):1396-1397. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.014.
- [32] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454. DOI:10.1056/NEJMoa1200690.
- [33] BOUTROS C, TARHINI A, ROUTIER E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [34] XU C, CHEN Y, DU X, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *BMJ*, 2018, 363: k4226[2019-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222274/>. DOI:10.1136/bmj.k4226.
- [35] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17

- (11):1497-1508. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
- [36] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [37] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12):2375-2391. DOI: 10.1093/annonc/mdv383.
- [38] PRIEUX-KLOTZ C, DIOR M, DAMOTTE D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: diagnosis and management[J]. *Target Oncol*, 2017, 12 (3):301-308. DOI:10.1007/s11523-017-0495-4.
- [39] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
- [40] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(4):320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [41] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2016,60:190-209[2019-11-30]. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(16\)00151-9/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(16)00151-9/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
- [42] VAN DEN EERTWEGH A J M, VERSLUIS J, VAN DEN BERG H P, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 509-517. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70007-4.
- [43] 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-PD-1 in metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250-255. DOI: 10.1093/annonc/mdx642.
- [44] BHAVE P, BUCKLE A, SANDHU S, et al. Mortality due to immunotherapy related hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 976-978. DOI:10.1016/j.jhep.2018.06.012.
- [45] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020.
- [46] LOPICCOLO J, BRENER M I, OSHIMA K, et al. Nodular regenerative hyperplasia associated with immune checkpoint blockade[J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2431-2433. DOI:10.1002/hep.30157.
- [47] VILLADOLID J, AMIN A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5): 560-575. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06.
- [48] 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): 95-95. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z.
- [49] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2016,44:51-60 [2019-11-30]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(16\)00016-5/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(16)00016-5/fulltext). DOI:10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- [50] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574. DOI: 10.1093/annonc/mdv623.
- [51] WANG D Y, SALEM J, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [52] 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*, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266. DOI:10.1093/annonc/mdy162.
- [53] BRANDON M 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. DOI:10.1097/COC.0000000000000374.
- [54] JENNINGS J J, MANDALIYA R, NAKSHABANDI A, et al. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(3): 231-244. DOI: 10.1080/17425255.2019.1574744.
- [55] 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. DOI:10.1093/annonc/mdw443.
- [56] KARAMCHANDANI D M, CHETTY R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(8):665-671. DOI:10.1136/jclinpath-2018-205143.
- [57] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [58] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [59] KITTAI A S, OLDHAM H, CETNAR J, et al. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients[J]. *J Immunother*, 2017,40(7): 277-281. DOI:10.1097/CJI.0000000000000180.
- [60] SUZMAN D L, PELOSOF L, ROSENBERG A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976-987. DOI:10.1111/liv.13746.

[收稿日期] 2019-12-09

[修回日期] 2020-04-15

[本文编辑] 韩丹