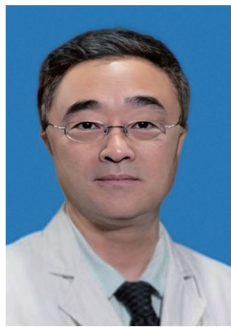


DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.002

免疫检查点抑制剂相关胆管型肝毒性发生机制及治疗策略

任伟,刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,南京大学临床肿瘤学研究所,江苏 南京 210008)



刘宝瑞 博士、教授、主任医师、博士研究生导师,现任南京大学医学院附属鼓楼医院副院长、肿瘤医学中心主任、南京大学临床肿瘤学研究所所长、江苏省肿瘤治疗新技术医学中心主任,兼任中国临床肿瘤学会胃癌专业委员会副主任委员、中国抗癌协会整合肿瘤专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会常务委员,江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会主任委员等。享受国务院政府特殊津贴专家,中国医师奖获得者、全国医药卫生系统先进个人、江苏省突出贡献专家。主要从事难治性肿瘤的个体化靶向免疫治疗,尤其在肿瘤治疗性疫苗(新抗原疫苗、癌-睾丸抗原疫苗、原位疫苗)研究领域做了大量的工作,自主发起了多项临床研究,部分成果已经实现临床转化。以第一作者或通信作者身份在 *J Nat Cancer Inst*, *J Clin Invest*, *J Clin Oncol*, *Adv Funct Mater*, *Nat Commun*, *Adv Sci*, *Biomaterials* 等学术期刊发表SCI论文200余篇,主编 *Personalized Management of Gastric Cancer* 等学术专著5部。主持科技部重大专项、国家自然科学基金9项(含国际合作研究重大项目和重点项目各1项)等多项研究课题,先后获江苏省科学技术一等奖等36项科技奖。



任伟 博士、副主任医师,南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心食管癌亚专科负责人,2011/2016/2020年鼓楼医院先进工作者,2021年南京市卫生健康系统优秀共产党员。兼任中国抗癌协会第二届肿瘤大数据与真实世界研究专业委员会委员、中国医师协会放疗医师分会食管癌学组委员,北京市癌症防治协会食管癌专业委员会委员和食管癌青年委员会常委,江苏省抗癌协会食管癌专业委员会委员、江苏省医师协会临床精准医疗专业委员会肿瘤MDT学组委员、江苏省肿瘤防治联盟食管癌专业委员会常务委员,南京医学会放疗专业委员会委员、南京江北新区医学会肿瘤专业委员会委员。主要从事食管癌等胸部肿瘤的精准放疗、化疗及免疫等综合治疗和研究,在肿瘤专业期刊上发表论文30篇、参编医学专著5部,主持各级研究课题5项,获得实用新型专利1项,作为分中心首席研究员参与食管癌全国及全球多中心III期随机对照试验5项。

[摘要] 肿瘤免疫检查点抑制剂(ICI)治疗近年来因疗效显著而备受瞩目。ICI引起的免疫介导肝毒性(IMH)是一类较常见的免疫相关不良反应(irAE),但IMH中的一种亚分型,胆管型IMH(BIMH),却是一种少见的、对其认知极不充分、缺乏诊疗规范的irAE,存在临床隐患。BIMH以胆管酶显著升高、高胆红素血症为临床特点,组织病理学表现为胆管炎症、胆管损伤和消失。胆汁淤积阶段的BIMH对于免疫抑制治疗反应不佳,预后差。提高对BIMH的认识,早期诊断和干预是提高BIMH预后的关键。对BIMH流行病学特征、临床特征、组织病理学特点和发生机制及BIMH全程管理中存在之问题等认识的不断提高,有助于提出针对BIMH的有效诊疗策略。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;免疫治疗;免疫相关不良反应;免疫介导肝毒性;胆管消失综合征

[中图分类号] R730.51;R595.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)03-0196-08

Mechanism and treatment strategies of immune checkpoint inhibitors related biliary type hepatotoxicity

REN Wei, LIU Baorui (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University & Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have attracted much attention in recent years due to their remarkable efficacy in tumor

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81930080);吴阶平医学基金会临床科研专项基金(No. 320.6750.2021-01-36);白求恩·中青年医师科研能力培养项目(No. BQE-TY-SSPC(7)-N-01);鼓楼医院新技术发展基金项目(No. XJSFZJJ202035)

[作者简介] 任伟(1981—),男,博士,副主任医师,主要从事胸部肿瘤放化疗和免疫治疗研究,E-mail: renwei@njglyy.com

[通信作者] 刘宝瑞,E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn

treatment. Immune mediated hepatotoxicity (IMH) caused by ICIs is a kind of common immune related adverse events (irAEs). However, a subtype of IMH, biliary type IMH (BIMH) is a rare irAE with insufficient cognition and lack of standardized diagnosis and treatment, which has hidden clinical dangers. The patient with BIMH is characterized by significant increase of bile duct enzymes and hyperbilirubinemia. The histopathological manifestations of BIMH are bile duct inflammation, bile duct injury and disappearance. The patients with BIMH in cholestasis stage have poor response to immunosuppressive therapy and their prognoses are poor. Improving the understanding of BIMH, early diagnosis and early intervention are the keys to improve the prognosis of patients with BIMH. Constant understanding of the epidemiological characteristics, clinical characteristics, histopathological characteristics, pathogenesis and problems in the overall management of BIMH will help to put forward more effective diagnosis and treatment strategies for BIMH.

[Key words] immune checkpoint inhibitor (ICI); immunotherapy; immune-related adverse event (irAE); immune mediated hepatotoxicity (IMH); vanishing bile dust syndrome (VBDS)

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(3): 196-203. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.002]

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过靶向 T 细胞表面的抑制性分子, 包括 CTLA-4、PD-1/PD-L1 等, 可提高 T 细胞的抗肿瘤功效, 改变众多肿瘤的治疗格局^[1]。随着 ICI 的广泛应用, 免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE)^[1-6] 越来越多地被报道。尽管 irAE 多数为轻度和可逆的, 且与生存预后具有一定的正相关性^[7-9], 但部分严重的 irAE 会导致 ICI 治疗的中断, 甚至存在潜在致命性^[10-15]。ICI 引起的免疫介导肝毒性 (immune mediated hepatotoxicity, IMH) 是一类较常见的 irAE, 在很多情况下, 人们更多关注的是肝细胞型 IMH (hepatocellular type IMH, HIMH)^[3-5, 16], 但实际上有小部分 IMH 病理特征表现为胆管炎、胆管损伤, 临床特征为胆管酶升高、高胆红素血症, 被称为胆管型 IMH (biliary type IMH, BIMH), 是一种少见的、未被充分认知的 irAE。近年来, 多数 BIMH 混杂在 HIMH 中共同报道而被忽视, 同时也可见越来越多的致死性 BIMH 病例以个案形式报道, 因此 BIMH 的诊疗亟待规范。本文对 BIMH 的流行病学、临床特征、组织病理学、发生机制及诊疗策略进行总结, 并对一些亟待解决的挑战性问题进行展望, 为临床早诊早治 BIMH, 降低患者死亡风险, 改善该类型 irAE 的预后提供线索。

1 IMH 及 BIMH 的流行病学特征

迄今, 尚缺乏 BIMH 的独立流行病学数据的报道。WANG 等^[17] 分析世界卫生组织药物警戒数据库后提出, ICI 治疗后发生致死性 irAE 的比例为 0.3%~1.3%; 其中 CTLA-4、PD-1/PD-L1 抑制剂等单药或两者联合治疗的致死性 irAE 中, IMH 分别占其中的 16%、22% 和 22%。受不同 ICI 类型及是否联合用药等因素的影响, IMH 发生率差异较大, 单用 CTLA-4 抑制剂时为 3.8%~24.4%, 其中 ≥3 级的为 0~10.9%; 单用 PD-1 抑制剂时为 0.3%~10.8%, 其中 ≥3 级的为 0.3%~1.5%; 单用 PD-L1 抑制剂时为 0.3%~6.8%, 其中 ≥3 级

的为 0.3%~2%; PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂时可达 3.5%~33.0%, 其中 ≥3 级的为 3.0%~20.0%^[18]。影响 IMH 发生率的, 除了 ICI 的类型、剂量及是否联合使用其他 ICI 或小分子抑制剂, 还包括遗传易感性、药物治疗史、对乙酰氨基酚或他汀类药物暴露史^[19-20]; 亦有研究^[21] 报道年龄小、男性和自身免疫性疾病史会影响 IMH 的发生率、起病时间和分级。目前, BIMH 的具体发生率数据, 仍缺乏确切、大宗的报道。PI 等^[22] 通过检索近 5 年文献, 仅找到 38 篇文献 (共 53 例) BIMH 相关报道; 但美国麻省总医院的 IMH 病理学研究结果^[13] 显示, BIMH 约占 IMH 总数的 1/4。

IMH 的起病时间发生在 ICI 治疗开始后的中位时间为 5 周 (4~12 周) 及中位 2 个周期 (1~3 周期) 治疗之后, 使用 CTLA-4 抑制剂后 IMH 发生时间早于 PD-1/PD-L1 抑制剂^[16, 20]。PI 等^[22] 报道的 53 例 BIMH 发生在 ICI 治疗约 5 个周期 (1~27 周期) 后, 最早和最晚起病时间分别在使用 ICI 后 8 d 和 2 年。BIMH 的缓解时间因病情程度、免疫抑制剂治疗反应好坏而差异较大, 即使恢复者其缓解时间亦较长。在既往报道的 4 篇文献^[23-26] 中, 共有 6 例 ICI 治疗引发的 BIMH 患者, 3 例起病后生存期分别仅为 9、26 和 140 d, 另 3 例则在经过 20~34 周的治疗才缓慢恢复。

相较于 HIMH, BIMH 尚缺乏大宗的病例研究, 其流行病学建议可参考 IMH 的数据。有学者^[22] 主张将 BIMH 和 HIMH 作为两种独立的 irAE 进行处理, 即对免疫性胆管炎和免疫性肝炎分而治之。笔者认为将 BIMH 作为 IMH 的一种亚分型更为恰当且易于统一管理。

2 BIMH 的临床特征

BIMH 作为 IMH 的一种亚分型, 其概念尚无独立定义, 更多的是一种描述性定义, 需要综合考量 ICI 治疗史、胆管酶及胆红素水平、激素治疗反应及肝组织活检病理结果来诊断。BIMH 起病初期临床症状可能不典型, 仅仅在 ICI 治疗后例行实验室检查中发现胆管酶异常升高, 部分患者在起病前有发热史及其他

irAE的提前发生^[26];BIMH起病后期,胆管酶、胆红素显著升高,且与转氨酶的升高不成比例。根据既往的文献^[27-29]报道,参考药物性胆管损伤型肝炎,可将BIMH按时间、严重程度划分为胆管炎、胆汁淤积两个阶段,不同阶段有不同的特点。

2.1 胆管炎阶段

起病初期,免疫介导的胆管炎症及损伤开始启动,但整个肝内胆管系统仍保持基本正常的胆汁导流、排泄功能。其临床特征包括:(1)症状可有非特异性全身症状,发热、乏力、食欲下降、呕吐、腹泻、上腹不适;(2)影像学检查见肝内外胆管腔非梗阻性扩张或狭窄,胆管壁肥厚、不规则变,临近组织结构如胆囊壁增厚、Gleason鞘水肿;(3)辅助检查见C-反应蛋白等炎症指标升高,胆管酶类中的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase,GGT)显著升高,转氨酶类中丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)可升高,而此阶段胆红素可基本正常或轻微升高;(4)对于免疫抑制治疗有反应^[22,30]。

2.2 胆汁淤积阶段

BIMH发展的后期阶段,免疫介导的肝内胆管持续被破坏、损伤和消失,致胆汁排泄、导流功能受损,胆管、肝细胞内大量胆汁淤积,此阶段临床特征包括:(1)症状在前述症状基础上,进一步出现皮肤、巩膜黄染、瘙痒,深茶色尿;(2)辅助检查见除前述指标外,此阶段血总胆红素、直接胆红素水平极显著升高;(3)对于免疫抑制治疗的反应极差或无反应^[25-26,31-32]。

3 BIMH组织病理学特点

3.1 病理学分型

COHEN等^[13]分析了麻省总医院60例具有肝穿刺病理结果的IMH患者,并根据组织学特点,分为最主要的HIMH、BIMH两个类型。

3.1.1 HIMH 占60%,组织学表现为泛肝小叶损伤,绝大多数为轻至中度,少数可达重度。小叶的炎症组成主要为组织细胞,混合了淋巴细胞;部分可见散在的嗜酸性细胞或浆细胞及一些脂肪变性。该类型中,通常有轻至中度汇管区炎症,其炎症成分与小叶损伤类似,以及混合一些单核细胞。

3.1.2 BIMH 占26%,组织学表现为轻到重度的肝内胆管损伤,而仅有局灶性或轻度肝小叶损伤,损伤的胆管周围通常可见明显的中性粒细胞浸润,胆管细胞表现出核混乱或核丢失^[13]。该类型中,可伴有轻度汇管区水肿及轻中度汇管区炎症。研究^[22]证

实,淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞等多种细胞均参与了IMH的炎症过程;BIMH的炎症细胞中具有高比例的CD8⁺T淋巴细胞浸润,此点与ZEN等^[33]的报道相一致,后者发现IMH、BIMH活检肝组织中CD8⁺/CD4⁺T细胞比值分别是自身免疫性和药物性肝炎患者的4.5倍和2.4倍。GAUCI等^[31]进一步研究证实,IMH的炎症细胞大部分为CD3⁺CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL),且高表达颗粒酶B,后者是CTL的活化标志物。同时,以上研究还发现,IMH的胆管损伤与药物性肝损伤的组织学较相似,但和自身免疫性肝炎患者存在差异:IMH并没有后者常见的浆细胞浸润、严重的界面性肝炎、碎片性坏死和花环样结构形成等,同时在IMH患者中自身免疫性肝炎相关抗体检测结果多为阴性或极低表达,提示IMH与后者可能存在不同的发病机制,并不能简单划归到自身免疫性肝炎范畴^[22,31,33]。

3.2 BIMH两个临床阶段与其组织病理学特点相互映衬

根据IMH的组织病理学研究及一些致死性BIMH病例报道的肝活检结果,可将胆管炎、胆汁淤积两个临床阶段与组织病理学特点进行相互映衬。在胆管炎阶段,组织学特征为局限性或弥漫性胆管炎症。有研究^[22]分析了24例ICI相关性胆管炎患者的肝穿刺病理,结果提示100%存在不同程度和形式的胆管炎症、损伤,如胆管上皮细胞呈不规则排列、细胞质空泡化变性,上皮内及导管周围淋巴细胞浸润,导管周围纤维化。在胆汁淤积阶段,组织学特征为肝内胆管进行性大量破坏、消失,胆管内和肝细胞内均可见大量淤积的胆汁。有研究^[22]报道BIMH中16.7%的患者肝内胆管几乎消失,明显高于既往报道的药物性肝损伤患者7%的比例。根据药物相关性肝损伤的数据,若肝内胆管消失>50%者即定义为胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome,VBDS),出现VBDS患者的死亡率高达20%,而且胆管受损后消失的程度是最重要的独立不良预后因素^[34]。无论在哪个阶段,约54.2%患者可见到胆管的再生反应,被视为胆管损伤后修复的一个重要标志。胆管损伤的程度和胆管上皮的再生平衡决定了黄疸持续的时间和两种不同分型的生存预后趋向,一种导致胆汁性肝硬化、肝衰竭、死亡,另一种需经过数月或数年的胆管再生修复且临床黄疸消退^[22-23,25,35]。

4 BIMH的发生机制

肝由于每时每刻不断地接触大量不同的循环抗原,进化出多种机制去抑制免疫反应,例如肝的非实质细胞,包括肝星状细胞、肝巨噬细胞、肝窦内皮细

胞、肝内白细胞可表达PD-L1和PD-L2等抑制性分子来维系肝局部的免疫耐受状态,以发挥正常的生理功能。ICI可能因打破了肝的免疫稳态,进而引发免疫介导下直接或间接的肝胆损伤级联反应^[36-37]。目前,HIMH、BIMH的发生机制仍处于探索阶段,可能有四个方面的机制。

4.1 肝内组织细胞自身抗原的获得性免疫反应

ICI治疗后,激活的CTL通过抗原表位扩展^[38],以及在CTL转录的大量细胞因子共刺激下产生对肝内组织细胞自身抗原的获得性免疫反应,通过FAS/FASL或穿孔素/颗粒酶B途径产生直接损伤^[37-41]。但尚不清楚,CTL是仅攻击肝细胞还是攻击可大量表达PD-L1/PD-L2的肝非实质细胞,或兼而有之^[22,36-37]。

4.2 激活固有免疫系统产生间接损伤

ICI通过诱导Th和Treg细胞平衡失调,使肝内微环境向促炎方向发展,激活固有免疫系统进而产生间接损伤:一方面可致Treg细胞减少并下调抗炎细胞因子(IL-10、IL-35、TGF- β 等)的分泌,CTLA-4抑制剂和Treg细胞表面的CTLA-4分子结合还可引发ADCC作用而加剧Treg细胞的耗竭;另一方面可致Th1和Th17细胞活化并促进分泌促炎细胞因子(IL-2、IL-12、IFN- γ 、TNF等),同时募集、激活固有免疫系统的NK细胞和巨噬细胞参与IMH的发生^[16,41-44]。

4.3 B淋巴细胞、细胞因子及代谢分子等的作用

联合ICI治疗后循环B淋巴细胞总数减少,但失能或耗竭B淋巴细胞的CD21^{lo}亚型增加,同时发生irAE患者的基线循环细胞因子水平明显升高,这些现象均提示B淋巴细胞、细胞因子可能在IMH中发挥作用^[45-47]。

4.4 固有和适应性免疫系统的交互作用

有研究^[22,48-50]发现患者发生IMH后,外周血中活化的CD8⁺T细胞、CCR2⁺巨噬细胞显著增加,肝组织中该两种细胞也会镜像似的随着增多,且观察到IMH患者肝组织中CD8⁺T细胞和CCR2⁺巨噬细胞存在共定位现象,提示固有和适应性免疫系统之间的交互作用在IMH致病中发挥重要作用。

5 BIMH的诊疗策略

5.1 诊断及分级

5.1.1 诊断和鉴别诊断 BIMH由于早期症状不典型,诊断主要依赖于ICI治疗中肝功能的严密监测。转氨酶指标与IMH的组织类型密切相关,在HIMH患者中80%伴有显著ALT和AST升高,在BIMH患者中75%均出现和ALT、AST不相符合的ALP、GGT等胆管酶类和胆红素的升高^[13];BIMH患者的ALP、GGT和胆红素

升高,常和ALT、AST同时发生,也可发生在ALT、AST持续升高之后^[3,6]。故应结合患者的ICI应用史、临床特征、实验室检查和肝穿刺组织病理学检测,来对BIMH进行诊断。同时,需要鉴别诊断如下情况:活动性病毒性肝炎、脂肪肝、酒精肝、胆道梗阻等良性疾病,肝肿瘤快速进展或自身免疫性肝炎等。

5.1.2 分级 根据CTCAE V5.0^[51],BIMH病情分级基本参考IMH,其严重程度根据胆红素水平划分为5级:1级,总胆红素<1.5倍上限;2级,总胆红素1.5~3倍上限;3级,总胆红素3~10倍上限;4级,总胆红素>10倍上限;5级,患者死亡。

5.2 治疗

BIMH和HIMH预后存在差异,治疗上亦需要区别对待。相比HIMH,BIMH以肝内胆管炎症、免疫细胞聚集,以及胆管损伤、破坏、消失为主,甚至发生VBDS;出现VBDS者死亡率高,为潜在致死性irAE,需引起更多的关注。HIMH往往对激素治疗敏感^[10],而BIMH进展至慢性胆汁淤积阶段,对激素治疗存在低反应性或无效,病程往往迁延不愈,致使BIMH预后远差于HIMH^[23-26,31-32]。综合文献^[3-6,18,24,31-32]报道,按现有irAE分级治疗指南指导慢性胆汁淤积阶段BIMH的治疗,效果不佳,大量文献均证实BIMH的不良预后与肝内胆管损伤的严重程度直接相关,加之BIMH对于激素等免疫抑制治疗总体反应不佳,因而对于BIMH,尤其强调超早期诊断和治疗,在急性胆管炎阶段进行治疗干预是成功的关键,否则一旦进入慢性胆汁淤积阶段,疗效差、预后差、死亡率高^[27-28]。

BIMH治疗原则包括:(1)停用ICI治疗,减少或停用所有可能导致或加重肝损伤的药物,常规保肝、退黄、熊去氧胆酸对症支持治疗。(2)一线免疫抑制治疗推荐糖皮质激素,单纯的HIMH通常对于激素治疗敏感,较少发生肝衰竭和死亡,预后相对较好^[52];对于BIMH,目前报道的病例中,激素在急性胆管炎阶段可能尚可抑制免疫反应对于胆管的进一步损伤,而一旦进入慢性胆汁淤积阶段,由于活检病理往往提示肝内胆管已广泛损伤或消失而出现VBDS,胆管的再生修复极为缓慢,持续性高胆红素血症可能致胆汁性肝硬化、肝衰竭甚至死亡^[24-26,32]。(3)若存在一线糖皮质激素治疗抵抗^[23],可联合二线免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF),以及三线药物他克莫司、抗胸腺球蛋白等,从文献报道来看,以上后线治疗也多表现为低反应性。(4)在绝大多数情况下,血浆置换对于胆红素的降低作用均极其有限。(5)这里需要指出的是,对于其他胃肠道irAE,常用的TNF- α 抑制剂英夫利西单抗^[53],因其存在加重肝损伤的风险而不被各大指南推荐^[3-6,54],但

亦有使用其成功挽救难治性IMH的个案报道^[55]。(6) 由于慢性胆汁淤积往往迁延不愈,故而对于初期免疫抑制治疗效果不佳者,应极早撤下高剂量免疫抑制剂治疗,以免在长期使用后并发严重的机会性感染,反而加速疾病的恶化^[23,25-26,32]。

6 BIMH全程管理中存在的挑战和对策

6.1 超早期鉴别诊断

致死性irAE多发生在治疗开始后的早期阶段,其中在单药和联合ICI治疗后中位发生时间分别为40.0和14.5 d,从症状发生到死亡的中位时间仅为40 d^[17]。各型IMH的临床特征、发病时间和严重程度各不相同,因此对IMH的预测和临床管理颇具挑战性。随着ICI在各种癌症类型中的使用急剧增加,应努力提高对irAE的理解,并优化其治疗,尤其是对复杂、严重的irAE^[56]。在急性胆管炎更早期阶段诊断并干预BIMH,是提高该类型IMH转归的关键所在,因为一旦进入胆汁淤积阶段,表明已产生严重胆管损伤,甚至发生VBDS,则预后极差^[13]。

6.2 缺乏合适的病情程度评估标准

BIMH尚缺乏合适的病情程度评估系统,常规CTCAE标准中以转氨酶升高作为最主要的肝损伤评价标准^[51],但转氨酶并不能完全指示BIMH的严重程度,后者通常和胆管酶、胆红素水平亦存在关联。经皮肝穿刺活检病理往往能协助确认IMH诊断分型及病情严重程度评估,尤其黄疸者更需推荐肝组织活检,对于凝血异常者,推荐更为安全的经颈内静脉肝组织活检^[57]。

6.3 激素治疗的反应及替代免疫抑制药物治疗

按照现有指南^[3-6],IMH在激素使用48~72 h后肝功能无好转或恶化,则需要考虑使用增加替代免疫抑制药物。在既往报道的BIMH病例中,一旦病理活检出现显著的肝内胆管破坏甚至VBDS,传统irAE的免疫抑制治疗策略,包括使用激素冲击治疗效果都不佳,即便应用替代免疫抑制剂MMF、他克莫司、抗胸腺球蛋白等仍缺乏反应,血浆置换往往仅能轻微和短暂改善高胆红素血症,以上治疗均为低反应性,也提示对BIMH的诊断和处置需要更早、更及时,一旦到了胆管严重损伤的胆汁淤积阶段,则患者的预后极差^[24-26,32]。

6.4 BIMH免疫治疗再挑战

关于BIMH恢复后,免疫治疗是否可以再挑战,目前尚没有文献单独阐述,但对于进入胆汁淤积阶段的BIMH,或肝穿刺活检病理提示胆管严重损伤甚至VBDS者,建议再挑战仍需高度谨慎,因为一旦BIMH复发,则致死率极高^[58]。

7 结语

BIMH作为IMH的一种亚型,是一种少见的irAE,目前对其认知极不充分,以免疫介导的肝内胆管炎症、损伤、破坏和消失为其组织病理学特征,严重者可出现VBDS,BIMH的预后常与肝内胆管破坏的严重程度密切相关。按时间发展和严重程度,其可分为胆管炎和胆汁淤积两个阶段,胆汁淤积阶段的BIMH对于免疫抑制剂治疗敏感性极低或缺乏反应,尚缺乏对其有效的治疗手段,为潜在致死性irAE,预后远差于HIMH。随着认识的深入,超早期诊断BIMH,及早停止ICI治疗并进行早期治疗干预,以期挽救更多的完好的肝内胆管,避免发展成VBDS,是提高BIMH预后转归的关键^[59-60]。总之,BIMH的认知之路道阻且长,虽然已引起更多关注,但临床上对于诸如BIMH的胆管损伤及其再生的确切机制、易感人群的界定、免疫抑制治疗不敏感者的应对策略及BIMH患者ICI治疗再挑战的适应证等问题,仍需等待多中心、大样本的BIMH病例累积及更深入的研究结果。

[参考文献]

- [1] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
- [2] 白日兰, 崔久嵬. 免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 419-430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001.
- [3] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002435[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237720/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002435.
- [4] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481621/>. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [5] 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.
- [6] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al.* NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jncn.2020.0012.
- [7] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, *et al.* Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 374-378[2023-01-10].

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583041/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
- [8] POKORNY R, MCPHERSON J P, HAALAND B, *et al.* Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001781[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843310/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001781.
- [9] TANG K, SEO J, TIU B C, *et al.* Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy[J/OL]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(2): 189-193[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8756357/>. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.5476.
- [10] DE MARTIN E, MICHOT J M, ROSMORDUC O, *et al.* Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *JHEP Rep*, 2020, 2(6): 100170[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7648167/>. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100170.
- [11] HUSSAINI S, CHEHADE R, BOLDT R G, *et al.* Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 92: 102134. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102134.
- [12] 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. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [13] COHEN J V, DOUGAN M, ZUBIRI L, *et al.* Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(2): 426-437. DOI: 10.1038/s41379-020-00653-1.
- [14] XU Y, FU Y, ZHU B, *et al.* Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2023[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572846/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02023.
- [15] CHAN K K, BASS A R. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management[J/OL]. *BMJ*, 2020, 369: m736[2023-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253223/>. DOI: 10.1136/bmj.m736.
- [16] GUDD C L C, AU L, TRIANTAFYLLOU E, *et al.* Activation and transcriptional profile of monocytes and CD8⁺ T cells are altered in checkpoint inhibitor-related hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 177-189. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.008.
- [17] 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440712/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [18] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0.
- [19] RIBAS A, HODI F S, CALLAHAN M, *et al.* Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1365-1366. DOI: 10.1056/NEJMc1302338.
- [20] 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.
- [21] CHO Y A, HAN J M, KANG S Y, *et al.* Analysis of risk factors for hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother*, 2021, 44(1): 16-21. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000347.
- [22] PI B R, WANG J, TONG Y F, *et al.* Immune-related cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management[J/OL]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1S Suppl 1): e858-e867[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8734631/>. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002280.
- [23] DOHERTY G J, DUCKWORTH A M, DAVIES S E, *et al.* Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury[J/OL]. *ESMO Open*, 2017, 2(4): e000268[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652580/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000268.
- [24] ANUGWOM C, LEVENTHAL T. Nivolumab-induced autoimmune-like cholestatic hepatitis in a liver transplant recipient[J/OL]. *ACG Case Rep J*, 2020, 7(7): e00416[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363460/>. DOI: 10.14309/crj.0000000000000416.
- [25] THORSTEINSDOTTIR T, LØITEGÅRD T, REIMS H M, *et al.* Fatal cholestatic liver injury during treatment with PD1 immune checkpoint inhibitor for malignant melanoma: a case report[J/OL]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 659-663[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383158/>. DOI: 10.1159/000507695.
- [26] ZIOGAS D C, GKOUFA A, CHOLONGITAS E, *et al.* When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144335/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001322.
- [27] BESSONE F, HERNÁNDEZ N, TANNO M, *et al.* Drug-induced vanishing bile duct syndrome: from pathogenesis to diagnosis and therapeutics[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(3): 331-348. DOI: 10.1055/s-0041-1729972.
- [28] GONZALEZ R, PARMAR P, HARDEE S, *et al.* Hodgkin lymphoma-related vanishing bile duct syndrome cholestasis resolved after chemotherapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(3): e728-e732. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002223.
- [29] HOOFNAGLE J H, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury - types and phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264-273. DOI: 10.1056/NEJMr1816149.
- [30] KAWAKAMI H, TANIZAKI J, TANAKA K, *et al.* Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(4): 529-536. DOI: 10.1007/s10637-017-0453-0.
- [31] GAUCI M L, BAROUDJIAN B, BÉDÉREDE U, *et al.* Severe immune-related hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: clinical features and management proposal[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101491. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.06.016.
- [32] GAUCI M L, BAROUDJIAN B, LEBBE C, *et al.* When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report[J/OL]. *J*

- Immunother Cancer, 2021, 9(3): e002337[2023-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33771893/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002337.
- [33] ZEN Y, CHEN Y Y, JENG Y M, *et al.* Immune-related adverse reactions in the hepatobiliary system: second-generation check-point inhibitors highlight diverse histological changes[J]. *Histopathology*, 2020, 76(3): 470-480. DOI: 10.1111/his.14000.
- [34] BONKOVSKY H L, KLEINER D E, GU J Z, *et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements[J/OL]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1267-1277[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360519/>. DOI: 10.1002/hep.28967.
- [35] FUJIWARA Y, HORITA N, HARRINGTON M, *et al.* Incidence of hepatotoxicity associated with addition of immune checkpoint blockade to systemic solid tumor therapy: a meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(12): 2837-2848[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5480242/>. DOI: 10.1007/s00262-022-03203-7.
- [36] AGINA H A, EHSAN N A, ABD-ELAZIZ T A, *et al.* Hepatic expression of programmed death-1 (PD-1) and its ligand, PD-L1, in children with autoimmune hepatitis: relation to treatment response [J/OL]. *Clin Exp Hepatol*, 2019, 5(3): 256-264[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6781821/>. DOI: 10.5114/ceh.2019.87642.
- [37] SHOJAIE L, ALI M, IORGA A, *et al.* Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3727-3739[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727893/>. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.10.003.
- [38] VANDERLUGT C L, MILLER S D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(2): 85-95. DOI: 10.1038/nri724.
- [39] OH D Y, CHAM J, ZHANG L, *et al.* Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1322-1330[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398199/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324.
- [40] RIAZ N, HAVEL J J, MAKAROV V, *et al.* Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab [J]. *Cell*, 2017, 171(4): 934-949. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.028.
- [41] YANG H X, YAO Z R, ZHOU X X, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors: insights into immunological dysregulation[J]. *Clin Immunol*, 2020, 213: 108377. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108377.
- [42] KUMAR P, SAINI S, PRABHAKAR B S. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 29-35. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.01.006.
- [43] VON ITZSTEIN M S, KHAN S, GERBER D E. Investigational biomarkers for checkpoint inhibitor immune-related adverse event prediction and diagnosis[J/OL]. *Clin Chem*, 2020, 66(6): 779-793[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7259479/>. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa081.
- [44] WILLIAMS K C, GAULT A, ANDERSON A E, *et al.* Immune-related adverse events in checkpoint blockade: observations from human tissue and therapeutic considerations[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1122430. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1122430.
- [45] DAS R, BAR N, FERREIRA M, *et al.* Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade [J/OL]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 715-720[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785243/>. DOI: 10.1172/JCI96798.
- [46] LIM S Y, LEE J H, GIDE T N, *et al.* Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1557-1563. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
- [47] DE MOEL E C, ROZEMAN E A, KAPITEIJN E H, *et al.* Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 6-11. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245.
- [48] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management[J]. *Hepatology*, 2023, 2023: Publish Ahead of Print[2023-03-04]. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000045>. DOI: 10.1097/hep.0000000000000045.
- [49] REGEV A, AVIGAN M I, KIAZAND A, *et al.* Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development[J]. *J Autoimmun*, 2020, 114: 102514. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102514.
- [50] SHAH P, SUNDARAM V, BJÖRNSSON E. Biologic and checkpoint inhibitor-induced liver injury: a systematic literature review[J/OL]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(2): 172-184[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996412/>. DOI: 10.1002/hep4.1465.
- [51] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [52] ROMANSKI N A, HOLMSTROEM R B, ELLEBAEK E, *et al.* Characterization of risk factors and efficacy of medical management of immune-related hepatotoxicity in real-world patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130: 211-218. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.041.
- [53] BADRAN Y R, COHEN J V, BRASTIANOS P K, *et al.* Concurrent therapy with immune checkpoint inhibitors and TNF α blockade in patients with gastrointestinal immune-related adverse events[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 226. DOI: 10.1186/s40425-019-0711-0.
- [54] LESAGE C, LONGVERT C, PREY S, *et al.* Incidence and clinical impact of anti-TNF α treatment of severe immune checkpoint inhibitor-induced colitis in advanced melanoma: the mecolit survey [J]. *J Immunother*, 2019, 42(5): 175-179. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000268.
- [55] CORRIGAN M, HAYDON G, THOMPSON F, *et al.* Infliximab for the treatment of refractory immune-related hepatitis secondary to checkpoint inhibitors: a case report[J/OL]. *JHEP Rep*, 2019, 1(1): 66-69[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001532/>. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.02.001.

- [56] REYNOLDS K L, ARORA S, ELAYAVILLI R K, *et al.* Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a call to action for collecting and sharing clinical trial and real-world data[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002896[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8256840/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002896.
- [57] STIFT J, SEMMLER G, WÖRAN K, *et al.* Comparison of the diagnostic quality of aspiration and core-biopsy needles for transjugular liver biopsy[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(12): 1473-1479. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.028.
- [58] HAANEN J, ERNSTOFF M, WANG Y H, *et al.* Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000604[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295425/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000604.
- [59] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 965-970. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.001.
- [60] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management[J/OL]. *Hepatology*, 2023, 2.23: Publish Ahead of Print[2023-03-04]. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000045>. DOI: 10.1097/hep.0000000000000045.

[收稿日期] 2023-02-12

[修回日期] 2023-03-05

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超