

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

PD-1 抑制剂致肿瘤患者肝损伤的临床研究

Clinical trial of PD-1 inhibitor-induced liver injury
in tumor patients

卢文洁, 高杏, 张玲

(徐州医科大学附属医院 药学部, 江苏 徐州
221006)LU Wen-jie, GAO Xing,
ZHANG Ling(Department of Pharmacy, Affiliated
Hospital of Xuzhou Medical University,
Xuzhou 221006, Jiangsu Province,
China)作者简介: 卢文洁(1993-), 女, 主管药师,
主要从事药学的研究和工作

通信作者: 张玲, 主管药师

MP: 15050834325

E-mail: zll234562025@yeah.net

摘要:目的 观察肿瘤患者程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制药致肝损伤的临床特点,并分析其影响因素。方法 以我院收治的使用PD-1抑制药的肿瘤患者入选为研究对象,收集患者的临床资料,根据CTCAE V5.0标准评估患者治疗期间肝损伤发生情况,对肝损伤患者的临床病理特征进行汇总分析;单因素及多因素Logistic回归分析法分析影响肿瘤患者发生肝损伤的独立危险因素并构建列线图预测模型;用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线(DCA)对预测模型的有效性进行评价。结果 共纳入310例患者,PD-1抑制药致肝损伤发生率为11.94%(37例/310例);其中,1级肝损伤12例(32.43%)、2级肝损伤15例(40.54%)、3级肝损伤8例(21.62%)、4级肝损伤2例(5.41%);临床分型包括胆汁淤积型23例(62.16%)、肝生化学检查异常型12例(32.43%)、肝细胞损伤型2例(5.41%);发生肝损伤的中位时间为28.50(5.00~217.00)d,患者经停药或对症处理后肝功能恢复,平均恢复时间为(21.45±6.94)d。多因素Logistic回归分析显示,女性[比值比(OR)=2.36,95%置信区间(CI)=1.11~4.99]、合并肝疾病病史(OR=2.62,95%CI=1.10~6.24)、肿瘤肝转移(OR=3.10,95%CI=1.28~7.49)均为影响肿瘤患者发生肝损伤的独立危险因素(均 $P<0.05$)。ROC分析示,列线图风险预测模型预测肝损伤的曲线下面积(AUC)(95%CI)、敏感度和特异度分别为0.86(0.82~0.90)、78.38%和83.52%;Homser-Lemeshow检验显示拟合优度良好($\chi^2=12.58, P>0.05$);Bootstrap法验证显示,校准曲线与实际曲线一致性良好(Brier评分=0.09)。DCA分析示,在阈值为0.05~0.99时,该列线图预测模型可使患者临床获益。结论 PD-1抑制药致肝损伤在肿瘤患者中较为常见,患者性别、肝疾病病史、肝转移与PD-1抑制药致肝损伤的发生有关;基于以上指标构建的列线图风险预测模型具有良好预测效能,可以为临床早期识别肝损伤高风险患者提供参考。

关键词:免疫检查点抑制药;程序性细胞死亡蛋白-1;肿瘤疾病;免疫治疗;免疫相关药物不良反应;肝损伤

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.011

中图分类号:R979.5 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)09-1264-07

Abstract: Objective To observe clinical features of programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor-induced liver injury in tumor patients and analyze its influencing factors. **Methods** Tumor patients treated with PD-1 inhibitors were enrolled. The clinical data were analyzed. The occurrence of liver injury during treatment was assessed according to CTCAE V5.0 criteria. Clinicopathological features of patients with liver injury were summarized. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify independent risk factors

for liver injury in tumor patients, and a nomogram prediction model was constructed receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA) were employed to evaluate validity of the model.

Results The incidence of PD-1 inhibitor-induced liver injury among the 310 patients enrolled was 11.94% (37 cases/310 cases). Grade 1, grade 2, grade 3 and grade 4 liver injuries were observed in 12 cases (32.43%), 15 cases (40.54%), 8 cases (21.62%) and 2 cases (5.41%), respectively. Clinical types included cholestatic type in 23 cases (62.16%), abnormal liver biochemistry type in 12 cases (32.43%), and hepatocellular injury type in 2 cases (5.41%). The median time to the occurrence of liver injury was 28.50 (5.00–217.00) d. After drug withdrawal or symptomatic treatment, liver function recovered, and the mean recovery time was (21.45 ± 6.94) d. Multivariate logistic regression analysis found female gender [odds ratio (OR) = 2.36, 95% confidence interval (CI) = 1.11–4.99], history of comorbid liver disease (OR = 2.62, 95% CI = 1.10–6.24), and liver metastasis (OR = 3.10, 95% CI = 1.28–7.49) as independent risk factors influencing the occurrence of liver injury in tumor patients (all $P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under curve (AUC) (95% CI) of the nomogram prediction model for predicting liver injury was 0.86 (0.82–0.90), with sensitivity of 78.38% and specificity of 83.52%. Hosmer–Lemeshow test showed good goodness-of-fit ($\chi^2 = 12.58$, $P > 0.05$). Validation with Bootstrap revealed good agreement between the calibration curve and the actual curve (Brier score = 0.09). DCA demonstrated that the nomogram prediction model provided clinical benefit when the threshold was between 0.05 and 0.99. **Conclusion** PD-1 inhibitor-induced liver injury is relatively common in tumor patients. Female gender, history of liver disease and liver metastasis are associated with its occurrence. The nomogram prediction model constructed based on these factors exhibits good predictive performance and can provide reference for early identification of high-risk patients.

Key words: immune checkpoint inhibitor; programmed cell death protein-1; neoplastic disease; immunotherapy; immune-related adverse drug reaction; liver injury

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是近年来备受关注的抗肿瘤疗法,常用的程序性死亡受体1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制药可以通过增强自身免疫,显著改善恶性肿瘤患者的长期生存预后^[1-2]。然而,PD-1抑制药在激活自身免疫系统对肿瘤细胞的应答同时,也强化了对正常组织的免疫应答,诱发免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[3]。肝是irAEs最常累及的靶器官之一,PD-1抑制药所致的肝损伤发病率约为1%~20%,病情严重者可诱发急性肝衰竭,导致患者死亡^[4]。随着PD-1抑制药在临床的广泛应用,免疫性相关肝损伤的问题日益凸显,如何早期识别PD-1抑制药致肝损伤已成为临床用药安全面临的重大挑战之一^[5]。当前,有关ICIs相关肝损伤的危险因素研究存在不一致^[6-7],针对PD-1肝损伤的风险分层模型仍需进一步研究。基于此,本研究通过整合多维度临床参数构建PD-1抑制药相关肝损伤列线图预测模型,以期实现高危患者的早期筛查,为优化免疫治疗安全性管理提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023年6月至2024年5月以我院收治的使用

PD-1抑制药的肿瘤患者纳入为研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审查(伦理批号:XYFY2025-KL443-01)。

诊断与入选标准 ①患者均经病理证实为恶性肿瘤,肿瘤类型不限;②符合《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[8]中关于PD-1抑制药相关肝损伤的诊断标准,Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)^[9]评分 ≥ 6 分;③性别不限,年龄 ≥ 18 岁;④存在免疫治疗指征,接受规范化PD-1抑制药单药或联合其他抗肿瘤药物治疗;⑤基线肝功能符合治疗要求:天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)/丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN),总胆红素(total bilirubin, TBil)总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN;⑥既往有慢性肝病者排除本次肝损伤与原发肝病有关;⑦患者信息及病历记录完整。

排除标准 ①因胆道疾病、活动性病毒性肝炎、严重感染等其他原因导致的肝损伤者;②非PD-1抑制药导致的肝损伤者;③抗肿瘤治疗方案不明确者;④同时接受中药治疗者。

2 药品、试剂与仪器

特瑞普利单抗注射液,规格:每支2 mL/80 mg,

批号:202306041A,批准文号:国药准字 S20191003,江苏苏州众合生物医药科技有限公司生产;信迪利单抗注射液,规格:每支 10 mL/100 mg,批号:DP2212019,批准文号:国药准字 S20180016,江苏信达生物制药(苏州)有限公司生产;注射用卡瑞利珠单抗,规格:每瓶 200 mg,批号:202210056F,批准文号:国药准字 S20190027,江苏苏州盛迪亚生物医药有限公司生产;替雷利珠单抗注射液,规格:每支 10 mL/100 mg,批号:202210046,批准文号:国药准字 S20190045,百济神州(上海)生物科技有限公司生产。

3 分组与治疗方法

根据疾病类型及患者实际病情给予免疫治疗,免疫治疗疗程为 3 周,依据患者病情、治疗耐受性、irAEs 发生情况、患者个人选择等予以用药调整或终止治疗。PD-1 抑制药包括:特瑞普利单抗注射液、信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗注射液;抗肿瘤治疗方案包括:PD-1 单药、PD-1 + 酪氨酸激酶抑制剂、PD-1 + 化疗和/或其他药物。具体给药剂量遵循各药品说明书、相关临床诊疗规范或依据患者体质量及耐受性调整,所有治疗方案均由具有肿瘤专科资质的医师根据患者具体病情、指南推荐及药物获批适应症制定。

根据治疗期间是否发生肝损伤将患者分为肝损伤组和非肝损伤组。

4 观察指标与疗效判定

肝损伤严重程度分级及分型 用 CTCAE v5.0 版^[10]对肝损伤进行严重程度分级。① 1 级:ALT/AST(<3) $\times$ ULN, TBil(<1.5) $\times$ ULN;② 2 级:ALT/AST($3\sim5$) $\times$ ULN, TBil($1.5\sim3$) $\times$ ULN;③ 3 级:ALT/AST($5\sim20$) $\times$ ULN, TBil($3\sim10$) $\times$ ULN;④ 4 级:ALT/AST(>20) $\times$ ULN, TBil(>10) $\times$ ULN。根据涉及的靶细胞类型,将肝损伤分为① 肝细胞损伤型:ALT(≥ 3) $\times$ ULN,且 R 值(ratio, R) ≥ 5 ;② 胆汁淤积型:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)(≥ 2) $\times$ ULN,且 $R \leq 2$;③ 混合型:ALT(≥ 3) $\times$ ULN、ALP(≥ 2) $\times$ ULN,且 $2 < R < 5$;④ 肝生化学检查异常型:ALT 和 ALP 不符合上述标准。其中, $R = (\text{ALT 实测值}/\text{ALT 的 ULN})/(\text{ALP 实测值}/\text{ALP 的 ULN})$ 。

一般资料 检索病历资料管理系统,查阅并获取电子病历一般资料,包括性别、年龄、肿瘤类型、PD-1 抑制药类型、合并其他抗肿瘤治疗、基础疾病(糖尿病/高血压/高脂血症)、脑血管疾病、呼吸系统疾病(除肺癌外)、肝疾病病史(慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、肝硬化)、肿瘤肝转移、其他器官转移、合并

其他 rAEs 等;对于发生肝损伤的患者,统计肝损伤发生时间及治疗转归情况。

实验室资料 检索病历资料管理系统,查阅并获取实验室资料,包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、TBil、ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、白蛋白(albumin, ALB)、空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

5 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料用 Shapiro-Wilk 分析行正态性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;用多因素 Logistic 回归模型筛选危险因素,Homser-Lemeshow 检验模型拟合优度;R 软件和 rms 程序包构建列线图预测模型,Bootstrap 法进行内部验证;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)验证模型的预测效能。

结 果

1 一般资料

共纳入 310 例患者,共 37 例患者发生了 PD-1 抑制药致肝损伤,发生率为 11.94%(37 例/310 例)。肝损伤组中,合并肝疾病病史 13 例,包括慢性乙型肝炎 6 例(46.15%)、非酒精性脂肪性肝病 5 例(38.46%)、肝硬化 2 例(15.38%);非肝损伤组中,合并肝疾病病史 30 例,包括慢性乙型肝炎 15 例(50.00%)、非酒精性脂肪性肝病 12 例(40.00%)、肝硬化 3 例(10.00%);2 组间肝疾病病史病因类型比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者性别、合并肝疾病病史、肿瘤肝转移、合并 irAEs 比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者年龄、肿瘤类型、PD-1 抑制药类型、合并其他抗肿瘤治疗、基础疾病、脑血管疾病、呼吸系统疾病和其他器官转移等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2 肝损伤组患者肝损伤情况及治疗情况

肝损伤患者的肝损伤级别包括 1 级 12 例 (32.43%)、2 级 15 例 (40.54%)、3 级 8 例 (21.62%)、4 级 2 例 (5.41%)；临床分型包括胆汁淤积型 23 例 (62.16%)、肝生化学检查异常型 12 例 (32.43%)、细胞损伤型 2 例 (5.41%)。治疗方案包括 PD-1 单抗 7 例 (18.92%)、PD-1 + 酪氨酸激酶抑制剂 12 例 (32.43%)、PD-1 + 化疗和/或其他药物 18 例 (48.65%)。发生肝损伤的中位时间为 28.50 (5.00 ~ 217.00) d, 所有肝损伤患者经停药或对症处理后肝功能恢复, 平均恢复时间为 (21.45 ± 6.94) d。

表 1 肝损伤组和非肝损伤组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between liver injury group and non-liver injury group

Index	Non-liver injury group (n=273)	Liver injury group (n=37)
Gender(n,%)		
Male	189(69.23)	16(43.24)*
Female	84(30.77)	21(56.76)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	64.21 ± 6.79	62.08 ± 6.25
Tumor type (n,%)		
Lung cancer	125(45.79)	15(40.54)
Gastric cancer	90(32.97)	11(29.73)
Hepatocellular carcinoma	34(12.45)	6(16.22)
Cervical cancer	18(6.59)	4(10.81)
Colorectal cancer	6(2.20)	1(2.70)
PD-1 inhibitor type (n,%)		
Toripalimab	34(12.45)	6(16.22)
Sintilimab	78(28.57)	12(32.43)
Camrelizumab	101(37.00)	13(35.14)
Tislelizumab	60(21.98)	6(16.22)
Combined with other anti-tumor therapy(n,%)		
Yes	188(68.86)	30(81.08)
No	85(31.14)	7(18.92)
Underlying diseases (n,%)		
Diabetes mellitus	27(9.89)	6(16.22)
Hypertension	78(28.57)	13(35.14)
Hyperlipidemia	50(18.32)	10(27.03)
Cerebrovascular disease	27(9.89)	5(13.51)
Respiratory system disease	71(26.01)	8(21.62)
History of liver disease	30(10.99)	13(35.14)*
Liver metastasis of tumor	28(10.26)	12(32.43)*
Other organ metastasis	37(13.55)	8(21.62)
irAEs (n,%)		
Yes	35(12.82)	10(27.03)*
No	238(87.18)	27(72.97)

PD-1: Programmed cell death protein 1; irAEs: Immune-related adverse events; Liver injury group: Diagnosis was established through discussion and evaluation based on the patients' medication history, clinical manifestations, laboratory test results, and RUCAM score (≥ 6 points); Compared with non-liver injury group, * $P < 0.05$.

3 肝损伤组和非肝损伤组患者实验室检验指标的比较

肝损伤组患者血清 ALT 水平显著高于非肝损伤组 ($P < 0.05$), 见表 2。

4 肿瘤患者发生 PD-1 抑制剂致肝损伤的影响因素分析

将肿瘤患者肝损伤发生情况 (否 = 0、是 = 1) 作为因变量, 表 1 和表 2 中在统计学上差异有统计学意义的 5 个变量性别 (男 = 0、女 = 1)、合并肝疾病病史 (否 = 0、是 = 1)、肿瘤肝转移 (否 = 0、是 = 1)、合并其他 irAEs (否 = 0、是 = 1) 和 ALT 作为自变量进行分析。结果显示, 性别为女性、合并肝疾病病史、肿瘤肝转移均为 PD-1 抑制药致肝损伤的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。合并其他 irAEs 和 ALT 对肿瘤患者并发肝损伤在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 3。

表 2 肝损伤组和非肝损伤组患者实验室检验指标的比较

Table 2 Comparison of laboratory test indexes between liver injury group and non-liver injury group

Index	Non-liver injury group (n=273)	Liver injury group (n=37)
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) [#]	6.15 (4.50, 7.95)	6.34 (4.80, 8.25)
NLR [#]	3.84 (2.55, 6.13)	4.20 (2.75, 5.83)
TBil($\mu mol \cdot L^{-1}$) [#]	11.52 (8.52, 17.53)	13.65 (9.05, 20.33)
ALT($U \cdot L^{-1}$) [#]	24.85 (14.86, 28.97)	30.23 (24.51, 47.83)*
AST($U \cdot L^{-1}$) [#]	24.60 (17.55, 40.34)	33.75 (20.10, 43.25)
ALP($U \cdot L^{-1}$) [#]	78.96 (55.81, 96.35)	87.57 (67.29, 103.45)
GGT($U \cdot L^{-1}$) [#]	36.35 (27.15, 51.60)	40.60 (35.00, 55.43)
LDH($IU \cdot L^{-1}$) [#]	205.55 (171.85, 235.05)	218.42 (169.05, 275.00)
ALB($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	38.37 ± 4.64	37.49 ± 4.25
Fasting blood glucose($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	5.24 ± 1.18	5.33 ± 1.26
TC($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	4.31 ± 0.94	4.45 ± 1.02
TG($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	1.29 ± 0.45	1.38 ± 0.34
HDL-C($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	1.27 ± 0.40	1.33 ± 0.36
LDL-C($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	2.94 ± 0.87	3.12 ± 0.93

[#]: $M[P_{25}, P_{75}]$; WBC: White blood cell; TBil: Total bilirubin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: Gamma-glutamyl transferase; LDH: Lactate dehydrogenase; ALB: Albumin; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; Compared with non-liver injury group, * $P < 0.05$.

5 肿瘤患者发生 PD-1 抑制药致肝损伤的列线图预测模型构建

根据上述影响因素绘制列线图,见图1。各变量取值点向上引垂线,获得对应的单项评分,以单项评分之和为总评分,总评分对应的风险概率为肝损伤的发生风险;总分越高,提示患者发生肝损伤的风险越大。

6 列线图预测模型的验证

ROC 曲线分析显示,列线图预测模型预测肝

损伤的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.86(95% CI:0.82~0.90),敏感度为 78.38%,特异度为 83.52%,约等指数为 0.62,见图2。*Hosmer-Lemeshow*拟合优度检验显示, $\chi^2=12.58,P=0.13$ 。*Bootstrap*法验证显示,平均绝对误差=0.06,Brier 评分=0.09,见图3。*DCA*验证显示,风险阈值为0.05~0.99,该列线图预测模型可提供临床净获益,见图4。

表3 肿瘤患者发生程序性死亡受体 1(PD-1)抑制药致肝损伤的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of programmed cell death protein-1(PD-1) inhibitor-induced liver injury in tumor patients

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Gender	0.86	0.38	5.03	0.025	2.36	1.11-4.99
History of liver disease	0.97	0.44	4.77	0.029	2.63	1.10-6.24
Liver metastasis of tumor	1.13	0.45	6.32	0.012	3.10	1.28-7.49
Combined with other irAEs	0.71	0.46	2.38	0.123	2.04	0.82-5.05
ALT	0.03	0.02	3.45	0.063	1.03	0.10-1.06
Constant term	-3.65	0.52	49.10	<0.001	0.03	-

OR: Odd ratio; CI: Confidence interval.

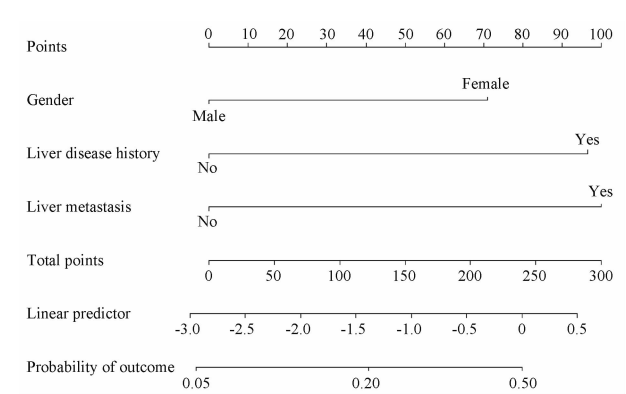


图1 肿瘤患者发生 PD-1 抑制药致肝损伤的列线图预测模型
Figure 1 Nomogram prediction model for PD-1 inhibitor-induced liver injury in tumor patients

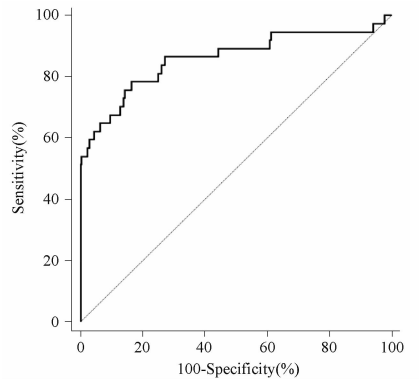


图2 肿瘤患者发生 PD-1 抑制药致肝损伤列线图预测模型的受试者工作特征(ROC)曲线图
Figure 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve of the nomogram prediction model for PD-1 inhibitor-induced liver injury in tumor patients

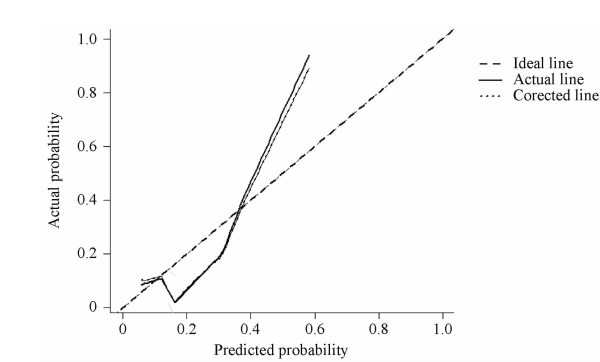


图3 肿瘤患者发生 PD-1 抑制药致肝损伤列线图预测模型的校准曲线图
Figure 3 Calibration curve of the nomogram prediction model for PD-1 inhibitor-induced liver injury in tumor patients

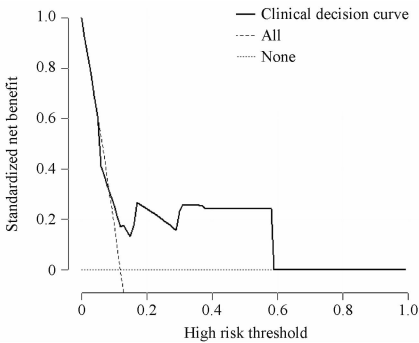


图4 肿瘤患者发生 PD-1 抑制药致肝损伤列线图预测模型的决策曲线(DCA)曲线图
Figure 4 Decision curve analysis (DCA) curve of the nomogram prediction model for PD-1 inhibitor-induced liver injury in tumor patients

讨 论

PD-1 抑制药相关肝损伤的发生与效应 T 细胞过度活化、调节性 T 淋巴细胞功能抑制等病理机制有关^[11]。本研究中,肝损伤发生率为 11.94%,以 2 级肝损伤为主,发生率略高于既往研究^[12],提示医院存在较严重的 PD-1 抑制药相关肝损伤问题。本研究中,肝损伤临床分型以胆汁淤积型为主,国外一项回顾性研究也证实,胆汁淤积型肝损伤是 PD-1/PD-L1 抑制药致肝损伤的常见分型^[13]。进一步研究发现,患者肝损伤的中位发生时间约为 28.50 d,平均恢复时间为 21.45 d,与既往相关研究一致^[14]。

本研究经单因素分析、Logistic 回归建立的 PD-1 抑制药致肝损伤风险预测模型共纳入 3 个预测变量,女性、合并肝疾病病史及肿瘤肝转移为肝损伤的独立危险因素。男性与女性的肝药物代谢动力学存在差异,女性肝中参与药物代谢的酶的活性较男性更低,可能会导致有毒的代谢产物在肝内堆积,使得女性患者药物肝损伤的易感性更高^[15]。ATALLAH 等^[16]的研究也发现,女性对化疗毒性的易感性增加,与黑色素瘤及肾癌患者 ICIs 相关肝损伤发病风险独立相关。国内学者研究则发现,女性患者应用 PD-1 抑制药发生肝损伤后,预后不良的风险较高^[17]。

受持续存在的炎症反应和氧化应激反应的影响,合并肝疾病的肿瘤患者肝组织表面主要组织相容性复合体 I 类分子表达增加,导致肝细胞更易被细胞毒性 T 细胞识别,造成免疫损伤,而 PD-1 抑制药的应用可能加剧这一炎症状态^[18]。此外,PD-1 抑制药会加重肿瘤患者外周免疫失衡,显著增加肝损伤的发生风险^[19]。值得注意的是,本研究中肝疾病病史以慢性乙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病为主,这 2 种疾病在中国人群中患病率极高,其与 PD-1 抑制药肝损伤的关联值得未来进一步分层研究。

肿瘤肝转移可诱导肝自身抗原及促坏死细胞因子表达上调,该过程可能与 PD-1 抑制药激活的 T 细胞产生协同作用,从而参与免疫介导性肝损伤的发生^[20-21]。肝转移患者接受 ICIs 治疗后,其肿瘤细胞内细胞毒性 T 淋巴细胞密度降低,这种变化可能会导致肝损伤的发生^[22]。与此

同时,肿瘤肝转移主要见于晚期肿瘤患者,处于该分期的患者其抗肿瘤治疗方案更强效,而这会进一步加剧肝细胞线粒体损伤,诱发肝损伤^[23]。ZHAO 等^[24]的研究则认为,肿瘤患者造血系统会在肿瘤细胞的影响下,产生大量可以抑制细胞毒性 T 细胞功能的免疫抑制性髓外红系祖细胞,导致效应 T 细胞攻击正常组织。值得注意的是,本研究中多因素分析未纳入合并其他 irAEs、ALT 水平升高这 2 项单因素有显著差异的指标,考虑与 irAEs 和肝损伤的相关性可能受其他因素影响,而 ALT 的水平变化可能是肝损伤导致的结果表现有关。

为帮助临床更好地预测 PD-1 抑制药所致肝损伤的发生风险,本研究基于以上影响因素构建了列线图风险预测模型。结果表明,该模型用于肝损伤预测的 AUC 为 0.86,一致性检验、拟合优度检验、DCA 分析等模型验证结果也表现出较好的效果和临床净获益,说明该列线图模型在预测 PD-1 抑制药致肝损伤方面,具备较高的准确性和实用价值。

本研究为单中心、回顾性设计,样本量有限,尤其肝损伤组仅 37 例阳性事件,可能存在模型过度拟合的风险;其次,由于样本量限制,未能对肝疾病病史进行更细致的病因亚组分析,也未对不同 PD-1 抑制药种类、不同联合方案进行分层比较。未来研究需进一步开展多中心、大样本的前瞻性队列研究,对本列线图模型进行外部验证;针对不同病因的肝疾病病史及不同 PD-1 抑制药种类进行分层分析,以优化免疫治疗的安全性管理。

本研究提示:性别、肝疾病病史、肝转移是 PD-1 抑制药致肝损伤的影响因素,相关列线图风险预测模型可为临床早期识别肝损伤高危患者提供实用工具,从而改善免疫治疗的安全性管理。

参考文献:

- [1] 高强,章薇. 免疫治疗在弥漫性中线胶质瘤中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2025,19(4):161—167.
- [2] 陈鹏,刘欢. 免疫检查点抑制剂治疗晚期肝细胞癌患者研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):453—456.
- [3] 别志欣,王玉霞,艾斌,等. 真实世界老年小细胞肺癌患者一线免疫联合化疗疗效与不良反应观察[J]. 中华老年医学杂志,2023,42(12):1418—1424.
- [4] REMASH D, PRINCE D S, MCKENZIE C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5376—5391.
- [5] WANG Y, SU Y, GUO T, et al. Immune-mediated liver injury

- caused by immune checkpoint inhibitors exhibits distinct clinical features that differ from autoimmune hepatitis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2024, 12(1):1—9.
- [6] 朱悦,宋金成,李丹,等. 肺癌患者应用抗 PD-1/PD-L1 抗体导致免疫性肝损伤的临床特点[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(18):3481—3487.
- [7] WANG B, ZHUANG S, LIN S, *et al.* Analysis of risk factors for immune checkpoint inhibitor - associated liver injury: A retrospective analysis based on clinical study and real - world data [J]. *Hepatol Int*, 2025, 28(1): 40019709.
- [8] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355—384.
- [9] DANAN G, TESCHKE R. Roussel Uclaf causality assessment method for drug - induced liver injury: Present and future[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:853. 2019-07-29 [2026-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417407/>.
- [10] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL CANCER INSTITUTE. NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. 2017-11-27 [2026-01-30]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [11] 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]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1721—1728.
- [12] 唐亚娟,史金平,张琰,等. 免疫检查点抑制剂所致免疫相关性肝损伤的真实世界研究[J]. 中南药学, 2024, 22(3): 772—777.
- [13] 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, 17(1):1—12.
- [14] 颜楠,徐文俊,陈旭,等. PD-1/PD-L1 抑制剂致肝功能异常不良反应的回顾性分析[J]. 中国现代应用药理学,2023,40(7): 964—967.
- [15] NICOLETTI P, AITHAL G P, CHAMBERLAIN T C, *et al.* Drug - induced liver injury due to flucloxacillin: Relevance of multiple human leukocyte antigen alleles [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 245—253.
- [16] ATALLAH E, WELSH S J, O'CARRIGAN B, *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of checkpoint inhibitor - induced liver injury: A 10 - year real - world retrospective cohort study [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(10):100851.
- [17] 江莹,张宁萍,许青,等. 65 例程序性细胞死亡蛋白-1 抑制药介导肝损伤患者的临床特点及预后分析[J]. 药物流行病学杂志,2022,31(10):669—673.
- [18] JI C, KUMPF S, QIAN J, *et al.* Transcriptomic and proteomic characterization of cell and protein biomarkers of checkpoint inhibitor - induced liver injury[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(6):190.
- [19] CHEN K, HE J, XU J, *et al.* Effectiveness of immunosuppressant use for the treatment of immune checkpoint inhibitor - induced liver injury: A systematic review and Meta - analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13(24):1088741.
- [20] LI Y L, HUNG W C. Reprogramming of sentinel lymph node microenvironment during tumor metastasis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1):84.
- [21] GILL A L, WANG P H, LEE J, *et al.* PD-1 blockade increases the self - renewal of stem - like CD8 T cells to compensate for their accelerated differentiation into effectors[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(86):eadg0539.
- [22] MOTOO I, ANDO T, HAMASHIMA T, *et al.* Liver metastasis affects progression pattern during immune checkpoint inhibitors monotherapy in gastric cancer [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1193533. 2023-09-15 [2026-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37790758/>.
- [23] 于双杰,李元元,毕京峰,等. ICIs 联合 TKIs 治疗 HBV 相关肝细胞癌患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(6): 891—894.
- [24] ZHAO L, HE R, LONG H, *et al.* Late - stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1536—1544.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-30)