·药物安全与合理应用·

卡度尼利单抗相关肝损伤的发生规律及临床特征分析

李金兰[1],宋桂玲[2],冀承琳[2],李星华[3],刘　芬[1],尹桂森[4*]

(1 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院药学部,长沙 410011;2 烟台市食品药品检验检测中心,烟台 264000;3 滨州医学院半岛肿瘤研究中心,烟台 264003;4 烟台市中医医院临床药学科,烟台 264000)

[摘要] **目的:**分析卡度尼利单抗相关肝损伤的发生规律及临床特点,为患者制定个体化用药方案提供参考。**方法:**收集2021年1月—2023年12月期间,在湖南省肿瘤医院接受卡度尼利单抗治疗并出现肝损伤的肿瘤患者病例资料,详细记录患者个人信息、疾病信息、用药信息、肝损伤情况以及不良反应处置转归等信息。**结果:**共纳入14例患者,男性11例、女性3例,中位年龄57岁,原发疾病以肺癌患者为主(57.14%)。从用药情况来看,64.28%的患者按照药品说明书推荐的用法用量,而35.72%的患者存在超说明书用药的情况。11例患者存在联合用药,安罗替尼联合治疗方案占比最高(45.45%),其次为仑伐替尼(18.18%)。卡度尼利单抗相关肝损伤的中位发生时间为65 d,71.43%的患者发生于用药后3个月内,3级及以上肝损伤占比60.00%。从肝损伤的类型来看,多数患者(71.42%)表现为肝细胞损伤型,其中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)的中位数值分别达到了324.0和430.9 $U \cdot L^{-1}$。临床表现以乏力(21.43%)、黄疸(7.14%)为主,71.43%的患者经激素及护肝治疗后好转,28.57%的患者需长期随访监测肝功能。**结论:**卡度尼利单抗相关肝损伤多发生于用药早期,以肝细胞损伤型为主,3级及以上肝损伤占比较高。联合用药(如安罗替尼、铂类)可能增加肝损伤风险。建议治疗初期应加强肝功能监测,对症处理后可明显改善预后。

[关键词] 卡度尼利单抗;肝损伤;不良反应;发生规律;临床特征分析

[中图分类号] R971.4;R969.4　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2026)10-1082-06

Analysis of the occurrence pattern and clinical characteristics of liver injury related to cadonilimab

LI Jin-lan[1], SONG Gui-ling[2], JI Cheng-lin[2], LI Xing-hua[3], LIU Fen[1], YIN Gui-sen[4*]

(1 *Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha* 410011, *China*; 2 *Yantai Center For Food and Drug Control, Yantai* 264000, *China*; 3 *Peninsula Cancer Research Center, Binzhou Medical University, Yantai* 264003, *China*; 4 *Department of Pharmacy, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai* 264000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the occurrence pattern and clinical characteristics of liver injury related to cadonilimab, and provide a reference for formulating individualized medication regimens for patients. **Methods**: The medical data of cancer patients who received cadonilimab treatment and developed liver injury in Hunan Cancer Hospital from January 2021 to December 2023 were collected. Information such as patients' personal information,

[基金项目] 中国博士后科学基金资助项目(2023M732333);烟台市科技局资助项目(2023YD064);滨州医学院中医药学科融合科技计划专项资助项目(2024ZYYKJ11);西藏自治区自然基金资助项目(XZ202501ZR0109)

[作者简介] 李金兰,女,主管药师,主要从事抗肿瘤药物的疗效与安全性研究。联系电话:(0731)89762621,E-mail:lijinlan@hnca.org.cn。

[通讯作者] *尹桂森,男,主管药师,主要从事临床药学工作。联系电话:(0535)6597058,E-mail:ytygs2022@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.10.010

disease information, medication information, liver injury status, and the outcomes of adverse reaction management were recorded in detail. **Results**: A total of 14 patients were included, with 11 males and 3 females, and the median age was 57 years. The primary disease was mainly lung cancer (57.14%). In terms of medication, 64.28% of the patients used cadonilimab according to the recommended dosage and administration method in the instruction manual, while 35.72% of the patients had off-label medication. A total of 11 patients were treated with combination therapy, and anlotinib combination therapy accounted for the highest proportion (45.45%), followed by lenvatinib (18.18%). The median occurrence time of cadonilimab-related liver injury was 65 days, and 71.43% of the patients developed it within 3 months after medication. Liver injury of grade 3 and above accounted for 60.00%. In terms of the type of liver injury, most patients (71.42%) showed hepatocellular injury type, and the median values of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) reached 324.0 $U \cdot L^{-1}$ and 430.9 $U \cdot L^{-1}$ respectively. The clinical manifestations were mainly fatigue (21.43%) and jaundice (7.14%). 71.43% of the patients improved after hormone and liver protection treatment, and 28.57% needed long-term follow-up and monitoring of liver function. **Conclusion**: Cadonilimab-related liver injury mostly occurs in the early stage of medication, mainly in the form of hepatocellular injury, and the proportion of liver injury of grade 3 and above is relatively high. Combined medication (such as anlotinib) may increase the risk of liver injury. It is recommended to strengthen the monitoring of liver function in the initial stage of treatment, and the prognosis can be significantly improved after symptomatic treatment.

[**Key words**] cadonilimab; liver injury; adverse drug reaction; incidence pattern; analysis of clinical characteristics

卡度尼利单抗(cadonilimab,AK104)是我国自主研发的首个程序性死亡受体1(programmed death-1,PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)双特异性抗体。该抗体能特异性地阻断PD-1和CTLA-4这2条免疫信号通路,特异性地活化T淋巴细胞,发挥其抗肿瘤的作用[1]。2022年6月,该药经中国国家药品监督管理局获批上市,适用于既往接受过含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者[2]。2024年9月,卡度尼利单抗再次获得批准,用于一线治疗不可手术切除的局部晚期复发或转移性胃或胃食管结合部腺癌[3]。AK104-201和AK104-302临床研究显示[4-5],与标准治疗方案相比,卡度尼利单抗能显著延长晚期宫颈癌/胃癌患者的中位总生存期和无进展生存期。然而,随着该药应用范围的不断扩大,其不良反应也逐渐受到广泛关注,尤其是免疫相关性肝损伤(immune-related liver injury,irLI)。临床研究显示,约13.8%患者应用卡度尼利单抗后出现谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)升高,14.6%患者出现谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)升高,其中3级及以上肝损伤患者占2.3%[6]。当患者出现irLI时,临床医生应及时给予对症治疗,否则会严重影响患者后续治疗。因此,本文通过分析我院应用卡度尼利单抗后出现irLI患者的病例资料,总结其发生规律及临床特点,为后续患者制定个体化用药方案提供参考。

资料与方法

1 资料来源

检索2021年1月—2023年12月期间,在湖南省肿瘤医院接受卡度尼利单抗或AK104治疗且出现irLI的患者病例资料。由2位研究者独立进行病例筛选,交叉核对后相同病例予以纳入研究,分歧的病例由第3位研究者作出判定。仔细审阅患者病历资料,并使用Excel数据表记录患者的性别、年龄、临床诊断、合并症、吸烟史、饮酒史、用药信息、联合用药情况、肝损伤发生的情况(发生时间、肝功能指标变化、临床表现等)、治疗情况及患者转归情况等详细信息。

1.1 纳入标准 ① 患者诊断为恶性肿瘤;② 患者出现irLI之前或正在接受卡度尼利单抗或AK104治疗;③ 根据《Naranjo药物不良反应评估量表》评估[7],患者出现irLI与卡度尼利单抗(AK104)之间的评分>0分。

1.2 排除标准 ① 患者未诊断为恶性肿瘤;② 其他药物引起肝损伤;③ 通过《Naranjo药物不良反应评

估量表》评估，患者出现 irLI 与卡度尼利单抗（AK104）之间的评分为 0 分。

2 临床分型与严重程度分级

根据《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》，对卡度尼利单抗相关的 irLI 类型进行了评估，将其分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型[8]。参照中国临床肿瘤学会发布的《抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南（2024 年版）》，对 irLI 进行分级[9]。

3 统计分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。结果以频数和百分比表示。年龄、ALT、AST、总胆红素（total bilirubin，TBil）以中位数（最小值、最大值）表示。

结　果

1 患者基本情况

本研究共纳入 14 例卡度尼利单抗相关性 irLI 患者，其中男性 11 例、女性 3 例；年龄范围为 23 ~ 75 岁，中位年龄为 57 岁。14 例患者中，6 例有吸烟史，3 例有饮酒史。从疾病诊断来看，肺癌 8 例，肝癌 3 例，宫颈癌 2 例以及胃癌 1 例。78.57% 的患者肿瘤分期为Ⅳ期。共有 4 例患者伴有合并症，其中 3 例患者伴有 1 种合并症，分别为冠心病、低蛋白血症和高血脂；1 例患者同时伴有高血压和糖尿病 2 种合并症，见表 1。

表 1　卡度尼利单抗相关肝损伤的患者情况

特征	例数（%）
性别（男/女）	11/3
年龄/岁	57（23，75）
吸烟史（有/无）	6/8
饮酒史（有/无）	3/11
临床诊断	
肺癌	8（57.14）
肝癌	3（21.43）
宫颈癌	2（14.29）
胃癌	1（7.14）
合并症	
冠心病	1（7.14）
低蛋白血症	1（7.14）
高血脂	1（7.14）
高血压合并糖尿病	1（7.14）

2 用药情况

在 14 例接受卡度尼利单抗治疗的患者中，大多数患者（9 例，64.28%）按照药品说明书推荐的用药剂量，少数患者（5 例，35.72%）因参加临床试验采用 15 $mg\cdot kg^{-1}$ 的超说明书用药剂量。仅 1 例患者既往接受过免疫检查点抑制剂（卡瑞利珠单抗和信迪利单抗）治疗。从联合用药情况来看，共有 11 例患者存在联合用药情况，安罗替尼联合治疗方案占比最高（5 例，45.45%），其次为仑伐替尼（2 例，18.18%），西奥罗尼、紫杉醇 + 贝伐珠单抗、紫杉醇 + 顺铂、奥沙利铂和卡培他滨等 4 种联合治疗方案各 1 例（各占 9.1%）。见表 2。

表 2　卡度尼利单抗相关肝损伤的用药情况

用药情况	例数	具体内容（例数）
用药剂量	14	6 $mg\cdot kg^{-1}$（3）；10 $mg\cdot kg^{-1}$（6）；15 $mg\cdot kg^{-1}$（5）
既往免疫检查点抑制剂用药史	1	卡瑞利珠单抗和信迪利单抗（1）
联合用药	11	安罗替尼（5）；仑伐替尼（2）；西奥罗尼（1）；紫杉醇和贝伐珠单抗（1）；紫杉醇和顺铂（1）；奥沙利铂和卡培他滨（1）

3 肝损伤累积风险

14 例患者中，卡度尼利单抗相关 irLI 的最长发生时间为 440 d，最短为 14 d，30 d 以内 5 例（35.71%），31 ~ 60 d 1 例（7.14%），61 ~ 90 d 4 例（28.57%），121 ~ 150 d 2 例（14.29%），151 d 以上 2 例（14.29%）。irLI 中位发生时间为 65 d，其中 0 ~ 90 d 为高风险发生期（10 例，71.42%），3 级及以上 irLI 占 60.00%。随着治疗时间的延长，患者 irLI 累积发生率逐渐升高，但严重程度呈下降趋势。当治疗时间超过 151 d 后，未出现严重 irLI。见表 3。

表 3　卡度尼利单抗相关肝损伤累积风险

发生时间/d	例数（%）	累积发生率/%	3 级以上不良事件/例（%）
0 ~ 30	5（35.71）	35.71	3（60.00）
31 ~ 60	1（7.14）	42.86	1（100.00）
61 ~ 90	4（28.57）	71.42	3（75.00）
91 ~ 120	0（0.00）	71.42	0（0.00）
121 ~ 150	2（14.29）	85.71	1（50.00）
≥151	2（14.29）	100.00	0

4 肝损伤的临床特点

从肝损伤的类型来看,10 例(71.42%)患者表现为肝细胞损伤型,2 例(14.29%)患者表现为胆汁淤积型,2 例患者(14.29%)表现为混合型。肝细胞损伤型患者以 ALT(中位值 324.0 U·L^{-1})和 AST(中位值 430.9 U·L^{-1})显著升高为特征,而胆汁淤积型和混合型肝损伤因病例数较少,ALT、AST 最大值与最小值间跨度较大,波动性较为显著。见表 4。

表 4 卡度尼利单抗相关肝损伤的实验室特征

肝损伤类型	例数	ALT/U·L^{-1}	AST/U·L^{-1}	TBil/μmol·L^{-1}
肝细胞损伤型	10	324.0(61.0,1077.6)	430.9(47.0,1454.8)	24.67(18.30,34.73)
胆汁淤积型	2	256.8(80.0,433.5)	108.7(60.0,157.3)	25.50(24.9,25.0)
混合型	2	504.7(291.2,783.0)	468.5(251.9,495.0)	92.61(104.60,348.50)

ALT、AST、TBil 数据表示为中位数(最小值、最大值)

5 临床表现及转归

卡度尼利单抗相关 irLI 患者主要临床表现为乏力(3 例)、咳嗽(1 例)和黄疸(1 例),其中 2 例(14.29%)伴有肝功能衰竭,1 例(7.14%)出现心肌酶显著升高。从患者转归情况来看,10 例(71.43%)患者经激素及护肝治疗后肝功能明显改善,4 例(28.57%)患者因肝功能尚未完全恢复需长期随访监测肝功能指标。

讨 论

1 卡度尼利单抗相关 irLI 的发生特点

1.1 发生时间与严重程度情况 根据最新的研究数据[10-11],纳武利尤单抗 irLI 中位发生时间在 d 42 ~ d 84 之间,伊匹木单抗在 d 56 ~ d 84 之间。本研究发现,卡度尼利单抗 irLI 的发生时间最长可达 440 d,最短为 14 d,中位发生时间为 65 d,大多数患者(71.42%)在用药后 3 个月内出现 irLI。这一发现与 PD-1/CTLA-4 单抗导致的肝损伤发生规律大致相符[12]。卡度尼利单抗是一种 PD-1/CTLA-4 的双特异性抗体,能同时阻断这 2 种免疫抑制剂的信号通路,通过激活 T 细胞并杀伤肝细胞,从而引发 irLI[13]。此外,卡度尼利单抗诱导的 3 级及以上 irLI 发生率为 60.00%,显著高于其临床试验报告的 2.3%[6],这一差异的原因可能与本研究纳入病例数较少,且大部分为Ⅳ期肿瘤患者(78.57%)有关。此外,晚期恶性肿瘤患者的肝脏功能通常较差,因此在使用卡度尼利单抗时可能更容易引发 irLI[14]。未来,我们可以通过多中心、大样本的临床研究进一步加以验证。

1.2 肝损伤类型与实验室特征 从肝损伤类型分析来看,主要表现为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型,其中肝细胞损伤型占比高达 71.43%,此类患者的 ALT(中位值 324.0 U·L^{-1})和 AST(中位值 430.9 U·L^{-1})明显升高,而胆汁淤积型和混合型各占 14.29%,这一研究结果与梅奥诊所报道的数据相似[15]。通过卡度尼利单抗作用机制推测,该药物通过激活 T 淋巴细胞,使 T 淋巴细胞更容易杀伤肝细胞,进而产生 irLI。卡度尼利单抗相关胆汁淤积型 irLI 共发生 2 例,其 TBil 中位值高达 92.61 μmol·L^{-1},提示胆管上皮细胞或肝内小胆管可能受累,医务人员应注意观察有无胆汁淤积性肝炎的发生。

1.3 联合用药对肝损伤的影响 共有 11 例(78.57%)患者联合用药,其中安罗替尼占比最高(45.45%)。安罗替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,引起肝毒性的原因可能是线粒体损伤或药物代谢酶抑制[16]。根据既往研究报告[17],免疫检查点抑制剂与安罗替尼联合使用可使患者发生 irLI 的风险增加,安罗替尼通过抑制血管生成,可能导致肝脏血供障碍及肝内微血栓的形成,进而引发 irLI;而免疫检查点抑制剂则通过激活抗肿瘤免疫反应,在杀死肿瘤细胞的同时,也可能间接损伤肝细胞导致 irLI,因此,这 2 种药物联用,irLI 的风险可能会更高。另外,我们还发现 1 例联用卡培他滨和奥沙利铂的患者 AST 水平最高(峰值为 1 454.8 U·L^{-1}),说明卡度尼利单抗与铂类抗肿瘤药物联用可能会增加 irLI 的风险。在临床工作中,医务人员应充分考虑联合用药风险,尤其对安罗替尼、铂类联合治疗方案需提高警惕。

2 卡度尼利单抗相关 irLI 的发生机制

2.1 免疫介导的肝细胞损伤 有报道认为[18],当阻断 PD-1 及 CTLA-4 信号通路后,T 细胞会被过度激活并攻击肝细胞上的自身抗原而造成肝损伤。动物模型实验结果表明[19],PD-1 缺陷小鼠自身免疫

性肝炎发生率增高。CTLA-4 抑制可增强 $CD8^+$ T 细胞肝脏浸润,卡度尼利单抗作为双特异性抗体可协同加剧这一现象,造成肝细胞大量坏死。我们研究发现,肝细胞损伤型占主导(71.43%),且患者 ALT/AST 明显升高,与假说相符。

2.2 药物代谢与遗传易感性 许多抗肿瘤药物经 CYP450 酶系代谢,转化为有活性或无活性的化合物,这类药物的活性直接决定了其清除速率和毒性[20]。作为双特异性抗体,卡度尼利单抗不会被肝酶系统直接代谢,但当与安罗替尼联用时可能会竞争性地抑制 CYP3A4 或尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1(UGT1A1),从而导致联用药物或其代谢物的血药浓度升高,增加了其造成蓄积性肝毒性的可能。另外,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物可以增加肝内微血栓的形成,进一步造成肝损伤[21]。研究显示,HLA-B * 35:01 等位基因携带者使用免疫检查点抑制剂后发生肝损伤的风险升高[22],后续应利用药物基因组学对药物代谢通路相关基因和免疫调控基因的多态性进行分析,精准识别危险人群,从而更有效地实现药物个体化治疗。

3 卡度尼利单抗相关 irLI 的药物治疗管理策略

卡度尼利单抗相关 irLl 治疗多以不同程度的 irLI 分级为依据。按照中国临床肿瘤学会发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023 年版)》[23],若出现卡度尼利单抗相关 irLl 患者,应在发病后早期加强肝功能监测,在首次治疗的前 4 周需要每周监测 1 次,之后则每 2 ~ 3 周监测 1 次,并按照 irLI 等级来选择相应的治疗办法。对于 1 级 irLI(ALT/AST < 3 × ULN)患者,可以继续使用药物并且密切监测。而对于 2 级 irLI(ALT/AST 3 ~ 5 × ULN)患者,则应该暂停用药并且进行相应的对症治疗。3 级以上 irLI 患者应立即停药,及时给予糖皮质激素(如泼尼松 1 ~ 2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)治疗。对于联合用药风险评估,应避免与肝毒性显著的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)类药物(如安罗替尼)或化疗药物(如顺铂)联用,必要时调整用药剂量或更换替代治疗方案。

4 本研究的局限性

本研究亦存在一定的局限性:① 样本量较小,不仅影响卡度尼利单抗相关肝损伤发生率的估算,还限制了研究的深入性,例如:不同肿瘤类型或联合用药方案对肝损伤特征的影响;② 本研究作为一项单中心回顾性研究,其结果依赖于病历信息质量。病历记录不完整将影响结果的评估,尤其是患者的基线肝功能状态、潜在的病毒性肝炎等危险因素;③ 本研究未设立对照组,这也限制了我们更精准地评估卡度尼利单抗相关肝损伤的发生规律与临床特征。本研究通过对真实世界病例的分析,初步揭示了卡度尼利单抗相关肝损伤的发生时间、临床类型、严重程度及与联合用药的潜在关联,为临床早期识别、监测和管理此类不良反应提供了有价值的参考依据。

5 小结

卡度尼利单抗相关性 irLI 多发生于用药初期,以肝细胞损伤型为主,且严重不良反应发生率较高。建议治疗初期每周监测 1 次 ALT/AST 水平,若 ALT/AST 升高至≥3 × ULN,需暂停用药,≥5 × ULN 应立即停药并启动激素治疗。联合用药(尤其是安罗替尼、铂类)可能显著增加 irLI 的风险。临床中应建立个体化用药监测方案,及时识别高危患者并予以干预。

[参 考 文 献]

[1] 杨建. 卡度尼利单抗治疗左肺鳞状细胞癌致免疫相关性肺炎的临床观察及处理[J]. 中国处方药, 2025, 23(6): 95 - 98.

[2] 田春英. 2022 年中国医药生物技术十大进展评选结果揭晓[J]. 中国医药生物技术, 2023, 18(2): 97 - 98.

[3] 梁寒, 李子禹, 张小田, 等. 胃癌抗 HER2 治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(23): 1189 - 1205.

[4] GAO XY, XU N, LI ZY, *et al*. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134 - 1146.

[5] YANG SX, FANG YS, MA YC, *et al*. Angiogenesis and targeted therapy in the tumour microenvironment: From basic to clinical practice[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(4): e70313.

[6] ZHAO YY, MA YX, FAN Y, *et al*. A multicenter, open-label phase Ib/II study of cadonilimab (anti PD-1 and CTLA-4 bispecific antibody) monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (AK104-202 study)[J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107355.

[7] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239 - 245.

[8] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397 - 431.

[9] 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)抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南-2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[10] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217 - 1238.

[11] MOK TSK, WU YL, KUDABA I, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819 - 1830.

[12] 华雨薇, 赵林. 免疫治疗相关肝毒性的诊断与管理[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 798 - 806.

[13] 涂云霞，华金仁，刘荣芳，等. 卡度尼利单抗治疗复发性/晚期宫颈癌的有效性和安全性[J]. 现代妇产科进展，2024，33(2)：133－136.
[14] 李金兰，潘勇，曾媚姿，等. 卡度尼利单抗不良反应临床特点分析[J]. 中国新药杂志，2024，33(6)：619－624.
[15] HUFFMAN BM，KOTTSCHADE LA，KAMATH PS，*et al*. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma：natural progression and management[J]. *Am J Clin Oncol*，2018，41(8)：760－765.
[16] 马海明，张海波，任燕，等. 安罗替尼治疗晚期肿瘤患者肝功能损伤临床观察[J]. 社区医学杂志，2020，18(12)：872－875.
[17] WU ZY，ZHOU P，ZHAO YN，*et al*. Efficacy and safety of anlotinib in combination with immune checkpoint inhibitors or not as advanced non-small cell lung cancer treatment：a systematic review and network meta-analysis[J]. *Transl Cancer Res*，2024，13(5)：2451－2463.
[18] 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.
[19] 王昱，张春盼，王艳，等. 制何首乌对 CTLA-4 抗体诱导的 PD-1$^{-/-}$小鼠肝损伤模型的改善作用[J]. 肝脏，2022，27(1)：33－37.
[20] 缪晓洁，章国良. 细胞色素 P450 与肿瘤发生相关性的研究进展[J]. 癌症进展，2012，10(6)：589－593.
[21] CHEN BL，YAO WX，LI XY，*et al*. A phase Ⅰb/Ⅱ study of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus anlotinib as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*，2024，130(3)：450－456.
[22] 赖荣陶，刘鸿凌，陈成伟，等. 2022 年美国肝病学会(AASLD)关于药物及草药和膳食补充剂(HDS)所致肝损伤的实践指导[J]. 肝脏，2022，27(8)：835－840.
[23] 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-2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023.

编辑：毕晓帆/接受日期：2025－06－17