

· 论 著 ·

# 消化道恶性肿瘤免疫检查点抑制剂相关严重肝损伤的临床特征及预后分析

茅天笑<sup>1</sup>, 江莹<sup>1</sup>, 王春晖<sup>1</sup>, 徐蓓<sup>2</sup>, 李晓宇<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032;  
2. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在恶性肿瘤治疗中效果显著, 但其引发的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE) 限制了患者的临床获益。免疫检查点抑制剂相关肝损伤 (immune checkpoint inhibitor-related liver injury, ICILI) 是常见的irAE, 严重时可导致治疗中断并影响患者的预后。目前, 国内对严重 ICILI 的临床特征与预后因素尚缺乏系统性研究。因此, 本研究旨在探讨ICI所致严重肝损伤的临床特征及预后影响因素。方法: 回顾性纳入2019年1月至2023年6月在复旦大学附属中山医院接受ICI治疗的消化道恶性肿瘤患者, 根据不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版, 对ICILI进行严重程度分级, 比较不同级别ICILI患者的临床特征, 并采用logistic回归分析严重ICILI的危险因素; 同时绘制受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估不良预后的预测指标。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (批准号: B2025-334R)。结果: 在纳入的1 421例患者中, 共327例 (23.01%) 发生不同程度的ICILI, 其中69例 (4.86%) 为3、4级。多因素分析显示, 肝转移 (OR=3.477, 95% CI: 1.883~6.419,  $P<0.001$ )、联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治疗 (OR=2.710, 95% CI: 1.298~5.657,  $P=0.008$ ) 及基线 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 ( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT) 偏高 (OR=1.003, 95% CI: 1.000~1.006,  $P=0.047$ ) 是发生3、4级ICILI的独立危险因素。在3、4级ICILI患者中, 40例临床预后好转, 14例未好转。ROC曲线显示, 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease score, MELD) 评分预测不良预后的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.876 (95% CI: 0.761~0.991,  $P<0.001$ ), 最佳截断值为11.5, 其灵敏度为85.71%, 特异度为86.05%。结论: 消化道恶性肿瘤患者接受ICI治疗后, 3、4级ICILI发生率为4.86%, 肝转移、联合TKI治疗及基线GGT水平偏高的患者发生严重ICILI的风险更高。MELD评分在预测不良预后方面具有较高的效能。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 药物性肝损伤; 临床特征; 预后分析

中图分类号: R735 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.002

基金资助: “2024耀动神州-药学科研能力建设基金” (Z04J2023E095); 上海市抗癌协会“雏鹰”计划 (SACA-CY24C13)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: B2025-334R。

知情同意: 不需要。

引用本文: 茅天笑, 江莹, 王春晖, 等. 消化道恶性肿瘤免疫检查点抑制剂相关严重肝损伤的临床特征及预后分析 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1099-1107.

Funding: 2024 Shining Across China-Pharmaceutical Research Capacity Building Fund (Z04J2023E095); Shanghai Anticancer Association EYAS Project (SACA-CY24C13).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: B2025-334R.

Informed consent: not required.

Cite this article: MAO T X, JIANG Y, WANG C H, et al. Clinical characteristics and prognosis of severe immune checkpoint inhibitors-related liver injury in gastrointestinal malignancies [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1099-1107.

**Clinical characteristics and prognosis of severe immune checkpoint inhibitors-related liver injury in gastrointestinal malignancies** MAO Tianxiao<sup>1</sup>, JIANG Ying<sup>1</sup>, WANG Chunhui<sup>1</sup>, XU Bei<sup>2</sup>, LI Xiaoyu<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

[Abstract] **Background and purpose:** Immune checkpoint inhibitor (ICI) has demonstrated significant efficacy in the treatment of malignant tumors. However, the immune-related adverse event (irAE) may limit clinical benefits in some patients. Immune checkpoint inhibitor-related liver injury (ICILI) is a common irAE and can lead to treatment discontinuation and poor prognosis in severe cases. In China, research on the clinical characteristics and prognostic factors of severe ICILI remains limited. Therefore, this

study aimed to investigate the clinical features and prognostic influencing factors of severe liver injury caused by ICI. **Methods:** Patients with digestive system malignancies who received ICI treatment at Zhongshan Hospital, Fudan University between January 2019 and June 2023 were retrospectively enrolled. ICILI severity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Clinical features were compared across different grades of ICILI, and logistic regression analysis was used to identify risk factors for severe ICILI. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate predictors of poor prognosis. This study was approved by the Ethics Committee of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University (Approval Number: B2025-334R). **Results:** Among the 1 421 patients, 327 (23.01%) developed ICILI of any grade, including 69 (4.86%) with grade 3/4 ICILI. Multivariate analysis identified liver metastasis (OR=3.477, 95% CI: 1.883–6.419,  $P < 0.001$ ), combined therapy with tyrosine kinase inhibitor (TKI) (OR=2.710, 95% CI: 1.298–5.657,  $P=0.008$ ), and elevated baseline gamma-glutamyl transferase (GGT) (OR=1.003, 95% CI: 1.000–1.006,  $P=0.047$ ) as independent risk factors for grade 3/4 ICILI. Among patients with grade 3/4 ICILI, 40 showed clinical improvement while 14 did not. ROC curve analysis indicated that the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score predicted poor prognosis with an area under the curve (AUC) of 0.876 (95% CI: 0.761–0.991,  $P < 0.001$ ). The optimal cutoff value was 11.5, yielding a sensitivity of 85.71% and a specificity of 86.05%. **Conclusion:** The incidence of grade 3/4 ICILI in patients receiving ICI for digestive system malignancies was 4.86%. Patients with baseline liver metastasis, combined TKI therapy, or elevated initial GGT levels are at higher risk of severe ICILI. The MELD score demonstrates good predictive performance for poor prognosis.

[ **Key words** ] Immune checkpoint inhibitor; Drug-induced liver injury; Clinical characteristics; Prognostic analysis

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过靶向T淋巴细胞表面的免疫检查点分子, 激活抗肿瘤免疫应答, 已在多种恶性肿瘤治疗中取得突破性进展, 能显著改善患者长期预后<sup>[1]</sup>。然而, 由其引发的免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 在一定程度上限制了患者的临床获益。免疫检查点抑制剂相关肝损伤 (immune checkpoint inhibitor-related liver injury, ICILI) 是常见且临床关注度较高的irAE之一, 其中严重 ( $\geq 3$ 级) 肝损伤可导致治疗中断、急性肝衰竭甚至死亡<sup>[2]</sup>, 进而影响ICI的临床应用效益及患者的预后<sup>[3-4]</sup>。目前, 国内关于严重ICILI的临床特征及预后影响因素的系统性研究相对有限。本研究基于单中心回顾性队列, 对2019年1月—2023年6月在复旦大学附属中山医院接受ICI治疗的消化道恶性肿瘤患者的临床资料进行分析, 深入探讨影响ICILI预后的危险因素, 旨在为消化道恶性肿瘤患者免疫治疗的临床风险分层和个体化管理提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究回顾性收集2019年1月—2023年6月在复旦大学附属中山医院接受ICI治疗的消化道恶性肿瘤患者的临床资料。纳入标准如下: ① 年龄 $\geq 18$ 岁; ② 经组织病理学确诊为消化道恶性肿瘤 (包括但不限于胃恶性肿瘤、食管恶性肿瘤、结肠恶性肿瘤、阑尾恶性肿瘤、脾恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤等); ③ 至少完成1个周期含ICI的系统性抗肿瘤治疗; ④ 患者基线资料完

整; ⑤ 患者在使用ICI治疗后进行至少6个月的随访且资料完整。排除标准包括: ① 年龄 $< 18$ 岁; ② 非消化道恶性肿瘤患者及肝胆系统恶性肿瘤患者; ③ ICI治疗前肝功能指标包括总胆红素 (total bilirubin, TB)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 或碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 异常; ④ 患者接受ICI治疗后肝功能异常, 考虑由其他药物所致; ⑤ 关键临床数据缺失及随访时间不足6个月; ⑥ 合并严重感染、心力衰竭、自身免疫性肝病或梗阻性黄疸; ⑦ 同时参与其他临床试验者。

本研究获复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2025-334R)。

### 1.2 研究方法

研究者通过医院信息系统 (hospital information system, HIS) 筛选符合纳入标准的患者电子病历。使用Microsoft Excel设计标准化数据采集表格, 记录以下信息: 年龄、性别、用药史、原发肿瘤类型、有无肝转移、合并基础疾病、手术史、饮酒史、首次使用ICI的种类及时间、联合用药方案、基线生化指标以及血常规检测结果、每个周期治疗前后肝功能检查结果等信息。数据汇总后, 由研究者进行ICILI严重程度分级。

### 1.3 ICILI严重程度分级

本研究根据不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版将免疫治疗相关性肝损伤分级定义如下: 1级为无症状性血清ALT [ (1.5~3.0)

×正常上限 (upper limit of normal, ULN)] 和 (或) AST [(1.5~3.0) × ULN] 和 (或) ALP [(1.5~2.5) × ULN] 升高; 2级为血清ALT和 (或) AST升高至 [(3.0~5.0) × ULN], 和 (或) TB升高至 [(1.5~3.0) × ULN], 和 (或) ALP升高至 [(2.5~5.0) × ULN]; 3级为血清ALT和 (或) AST升高至 [(5.0~20.0) × ULN], 和 (或) TB升高至 [(3.0~10.0) × ULN], 和 (或) ALP升高至 [(5.0~20.0) × ULN]; 4级为血清ALT和 (或) AST > 20.0 × ULN, 和 (或) TB > 10.0 × ULN, 和 (或) ALP > 20.0 × ULN。其中, 各指标ULN定义为ALT 50 U/L, AST 40 U/L, ALP 125 U/L, TB 20.4 μmol/L。

#### 1.4 ICILI分型

依据2017年版《药物性肝损伤诊断与治疗指南》标准<sup>[5]</sup>, 对ICILI进行临床分型时需计算R值, 其计算公式为:  $R = (\text{ALT实测值}/\text{ALT ULN}) / (\text{ALP实测值}/\text{ALP ULN})$ 。具体分型标准如下: 若 $\text{ALT} \geq 3 \times \text{ULN}$ 且 $R \geq 5$ , 定义为肝细胞损伤型; 若 $\text{ALT} \geq 3 \times \text{ULN}$ 、 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$ 且R值介于2~5, 则为混合型; 若 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$ 且 $R \leq 2$ , 则诊断为胆汁淤积型。

#### 1.5 预后及判定标准

ICI治疗相关肝损伤的预后结局可分为好转与未好转两类<sup>[6]</sup>。好转的判定需满足以下标准: 临床症状缓解, 随访期间肝脏异常生化指标较峰值下降 $\geq 50\%$ 或恢复至正常参考范围。未好转的判定需符合下列任一条件: ①临床症状或肝功能指标未见改善或呈进行性加重; ②病程持续6个月后仍存在肝功能异常, 或影像学/组织学检查证实门静脉高压/慢性肝损伤; ③进展为急性肝衰竭; ④死亡。

终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分是一种基于患者TB、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 及血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平建立并用于评价终末期肝病患者严重程度和短期死亡风险的量化工具。其标准计算公式如下:  $\text{MELD评分} = 10 \times [(0.957 \times \ln(\text{Scr})) + (0.378 \times \ln(\text{TB})) + (1.12 \times \ln(\text{INR}))] + 6.43$ 。所有实验室参数在代入公式计算前, 若低于特定最小值, 则按该最小值取值。INR的最低值为1.0; Scr的最低值为1.0 mg/dL。

#### 1.6 统计学处理

采用SPSS 27.0软件进行数据分析。对于连续变量, 首先使用Shapiro-Wilk检验进行正态

性检验。符合正态分布的连续变量以均值±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本t检验; 不符合正态分布的连续变量以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以例数和百分比表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。为分析与ICILI及预后不良相关的潜在危险因素, 分别进行了单变量logistic回归分析和多变量logistic回归分析。单变量分析中 $P < 0.05$ 的变量被纳入多变量模型作为候选变量。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估MELD评分的判别效能。采用双侧检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征

本研究回顾性纳入1 421例符合标准且接受ICI治疗的患者 (图1), 其中男性1 050例 (74.89%), 中位年龄为65岁。在所有患者中, 413例 (29.06%) 患者伴肝转移, 71例 (5.00%) 合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染, 132例 (9.29%) 合并脂肪肝, 180例 (12.67%) 患有糖尿病, 403例 (28.36%) 伴有高血压。ICI治疗的中位疗程为113 (51, 262) d, 中位输注次数为5 (3, 10) 次。在联合治疗方面, 545例 (38.35%) 为单药治疗, 776例 (54.61%) 患者联合化疗, 39例 (2.74%) 联合西妥昔单抗, 104例 (7.32%) 联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。原发肿瘤类型分布如下: 食管恶性肿瘤591例 (41.59%), 胃恶性肿瘤543例 (38.21%), 肠道恶性肿瘤181例 (12.74%), 胰腺恶性肿瘤102例 (7.18%), 此外还包括脾恶性肿瘤2例 (0.14%) 及阑尾恶性肿瘤2例 (0.14%) (表1)。

### 2.2 3、4级ICILI发生的影响因素分析

在1 421例患者中, 327例 (23.01%) 在治疗期间发生不同程度的ICILI; 其中, 2级、3级和4级ICILI的发生率分别为6.76% ( $n=96$ )、3.87% ( $n=55$ ) 和0.99% ( $n=14$ , 表1)。肝转移 ( $P < 0.001$ )、合并HBV感染 ( $P=0.038$ )、合并脂肪肝 ( $P=0.006$ )、联合化疗 ( $P=0.04$ )、联合西妥昔单抗治疗 ( $P=0.03$ )、联合TKI治疗 ( $P=0.001$ ) 以及基线ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶 ( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平偏高 ( $P < 0.001$ ) 与2、3、4级ICILI发生风险显著相关。

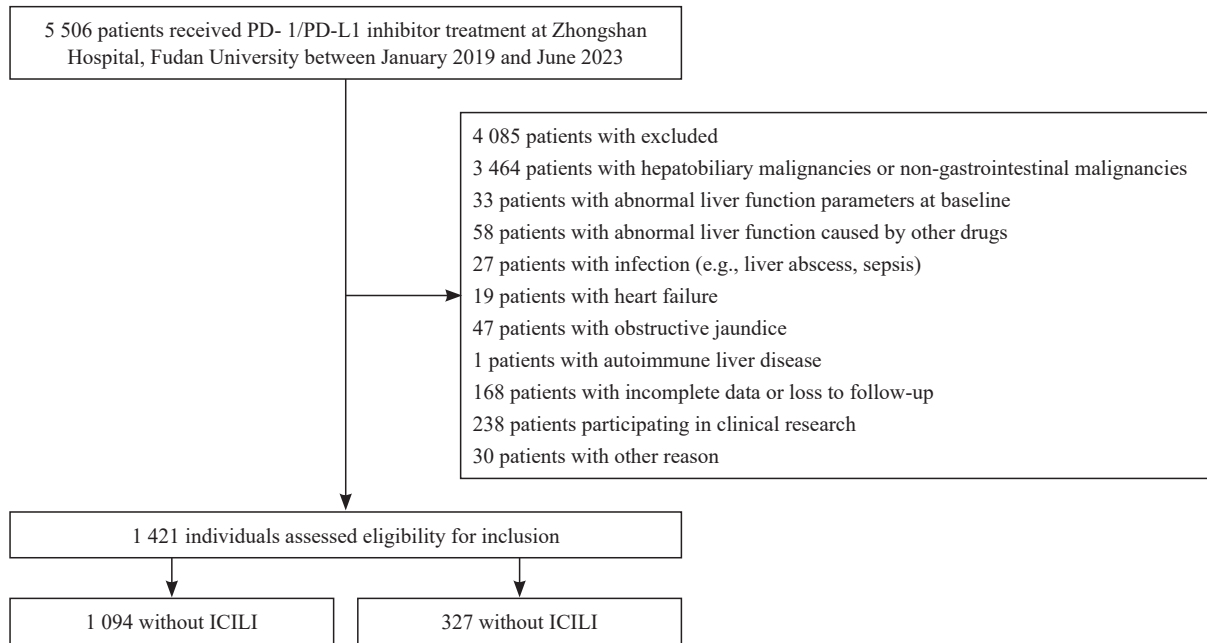


图1 患者选择流程图

Fig. 1 The flowchart of patient selection

进一步对3、4级ICILI进行单因素logistic回归分析(表2),结果显示肝转移( $P<0.001$ )、合并HBV感染( $P=0.013$ )、联合西妥昔单抗治疗( $P=0.025$ )、联合TKI治疗( $P=0.002$ )以及基线ALT、AST、ALP和GGT水平偏高为显著相关因素。

将上述显著变量纳入多因素logistic回归模型,结果显示,肝转移(OR=3.477, 95% CI: 1.883~6.419,  $P<0.001$ )、联合TKI治疗(OR=2.710, 95% CI: 1.298~5.657,  $P=0.008$ )及基线GGT偏高(OR=1.003, 95% CI: 1.000~1.006,  $P=0.047$ )是3、4级ICILI的独立危险因素(表2)。

### 2.3 3、4级ICILI预后及临床特征相关性

在69例发生3、4级ICILI的患者中,15例失访,40例临床好转,14例未好转。肝转移和合并HBV感染在好转组与未好转组间的分布差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表3)。在14例未好转患者中,MELD评分中位数为16.00(12.75, 23.00),其中13例(92.86%)表现为胆汁淤积型损伤。未好转组的TB、DB、ALP和GGT水平显著高于好转组,而ALT和AST水平未见显著升高。

为进一步评估3、4级ICILI不良预后的预测因素,本研究绘制了ROC曲线。结果显示,MELD评分、GGT和ALP的AUC分别为0.876(95% CI: 0.761~0.991,  $P<0.001$ )、0.719(95% CI: 0.587~0.852,  $P=0.014$ )和0.788(95% CI: 0.667~0.909,  $P=0.001$ ),MELD评分的最佳截断值为11.5,敏感度为85.71%,特异度为

86.05%,提示MELD评分对3、4级ICILI不良预后具有较高的预测效能(图2)。

## 3 讨论

免疫系统与肿瘤微环境之间存在复杂而动态的相互作用。肿瘤细胞可通过多种机制逃避机体的免疫识别与攻击,这一现象被称为免疫逃逸。为应对该机制,免疫治疗策略应运而生,其中ICI通过阻断T淋巴细胞表面的免疫调节信号,激活抗肿瘤免疫应答,其已在多种恶性肿瘤治疗中展现出卓越的临床疗效。然而,过度活化的免疫反应可能突破免疫耐受,从而引发脱靶器官毒性。此类irAE可在ICI治疗过程中的任何时间发生,可能导致治疗延迟或中断、器官功能衰竭,严重者甚至危及生命<sup>[7]</sup>。ICILI是常见的irAE之一,随着ICI在消化道恶性肿瘤治疗中的广泛应用,ICILI已逐渐成为临床实践中的突出问题。

ICILI的发病率在现有研究中呈现显著异质性,这种差异主要与研究人群、所用ICI种类、给药剂量以及是否联合治疗等因素相关<sup>[8]</sup>。一项纳入17项Ⅱ~Ⅲ期随机对照临床试验的Meta分析显示,ICILI的总体发生率为14%~42%,其中 $\geq 3$ 级ICILI的发生率为1%~11%<sup>[9]</sup>。然而,真实世界研究报道的ICILI总体发生率可高达56.2%,其中3、4级ICILI约占14.9%<sup>[10]</sup>。在本研究纳入的单中心队列中,ICILI的总体发生率为23.01%,其中3、4级ICILI的发生率为4.86%,与既往研究数据基本一致。

表1 不同严重程度免疫检查点抑制剂相关肝损伤患者的临床特征比较

Tab. 1 Clinical characteristics of patients with immune checkpoint inhibitor-associated liver injury across different severity grades

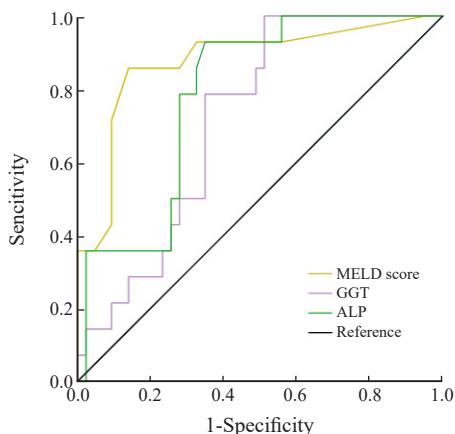
Characteristic	Overall (n=1 421)	Grade 0, 1 (n=1 256, 88.39%)	Grade 2 (n=96, 6.76%)	Grade 3 (n=55, 3.87%)	Grade 4 (n=14, 0.99%)	P value
Gender						0.176
Male	1 050 (74.89%)	938 (74.68%)	68 (70.83%)	36 (65.45%)	8 (57.14%)	
Female	371 (26.11%)	318 (25.32%)	28 (29.17%)	19 (34.55%)	6 (42.86%)	
Age/year	65.00 (57.50, 71.00)	65.00 (58.00, 71.00)	63.50 (55.00, 69.75)	65.00 (51.00, 73.00)	66.00 (60.00, 69.75)	0.146
Median duration from immunotherapy to liver injury onset/d	113.00 (51.00, 262.00)	112.00 (50.25, 267.75)	103.00 (42.50, 209.25)	146.00 (79.00, 342.00)	158.00 (59.50, 277.25)	0.163
Total infusions/n	5.00 (3.00, 10.00)	5.00 (3.00, 10.00)	5.00 (3.00, 9.75)	7.00 (4.00, 10.00)	6.50 (3.50, 12.75)	0.434
Liver metastasis	413 (29.06%)	325 (25.88%)	47 (48.96%)	33 (60.00%)	8 (57.14%)	<0.001
Primary tumor type						
Esophagus	591 (41.59%)	557 (44.35%)	24 (25.00%)	9 (16.36%)	1 (7.14%)	<0.001
Stomach	543 (38.21%)	463 (36.86%)	46 (47.92%)	27 (49.09%)	7 (50.00%)	<0.001
Intestine	181 (12.74%)	147 (11.70%)	15 (15.63%)	14 (25.45%)	5 (35.71%)	<0.001
Pancreas	102(7.18%)	85 (6.77%)	11 (11.46%)	5 (9.09%)	1 (7.14%)	<0.001
Spleen	2 (0.14%)	2 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.333
Epityphlon	2 (0.14%)	2 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.333
Pre-existing disease						
HBV	71 (5.00%)	56 (4.46%)	7 (7.29%)	6 (10.91%)	2 (14.29%)	0.038
Fatty liver	132 (9.29%)	106 (8.44%)	15 (15.63%)	7 (12.73%)	4 (28.57%)	0.006
Diabetes	180 (12.67%)	157 (12.50%)	14 (14.58%)	7 (12.73%)	2 (14.29%)	0.944
Hypertension	403 (28.36%)	349 (27.79%)	35 (36.46%)	14 (25.45%)	5 (35.71%)	0.272
Combination therapy						
Chemotherapeutics	776 (54.61%)	701 (55.81%)	41 (42.71%)	29 (52.73%)	5 (35.71%)	0.04
Cetuximab	39 (2.74%)	31 (2.47%)	3 (3.13%)	3 (5.45%)	2 (14.29%)	0.03
TKI	104 (7.32%)	81 (6.45%)	11 (11.46%)	8 (14.55%)	4 (28.57%)	0.001
Statin	75 (5.28%)	65 (5.18%)	5 (5.21%)	4 (7.27%)	1 (7.14%)	0.905
Baseline of laboratory parameters						
TB/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	8.70 (6.50, 12.10)	8.70 (6.50, 12.00)	8.50 (6.43, 12.30)	9.50 (6.90, 12.70)	9.30 (7.08, 15.75)	0.628
DB/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	6.20 (4.50, 8.60)	6.10 (4.50, 8.50)	6.00 (4.35, 8.78)	6.60 (4.80, 8.90)	6.25 (5.48, 10.43)	0.758
ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	16.00 (11.00, 25.00)	16.00 (11.00, 23.00)	22.00 (12.25, 36.50)	21.00 (14.00, 35.00)	24.00 (17.75, 38.25)	<0.001
AST/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	21.00 (16.00, 28.00)	20.00 (16.00, 26.00)	27.00 (20.25, 39.00)	24.00 (19.00, 34.00)	25.50 (20.75, 34.75)	<0.001
ALP/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	87.00 (70.00,108.00)	86.50 (70.00, 106.00)	99.00 (74.50, 127.38)	88.00 (74.00, 120.00)	114.50 (98.50, 137.38)	<0.001
GGT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	26.00 (17.00, 50.00)	25.00 (17.00, 46.00)	39.00 (21.00, 78.75)	44.00 (22.00, 81.00)	48.00 (18.50, 95.50)	<0.001
LDH/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	184.00 (161.00, 214.00)	181.00 (160.00, 210.00)	210.00 (177.25, 245.25)	204.50 (165.50, 234.00)	196.50 (183.25, 226.75)	<0.001
Scr/( $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ )	0.81 (0.69, 0.94)	0.81 (0.69, 0.94)	0.80 (0.68, 0.92)	0.79 (0.68, 0.89)	0.75 (0.61, 0.84)	0.164

表2 3、4级ICILI的logistic回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of grade 3, 4 ICILI

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender				
Female	-	0.052		
Male	1.652 (0.996-2.740)			
Liver metastasis				
No	-	<0.001	-	<0.001
Yes	3.858 (2.351-6.329)		3.477 (1.883-6.419)	
HBV				
No	-	0.013		
Yes	2.683 (1.231-5.849)			
Fatty liver				
No	-	0.055		
Yes	1.929 (0.986-3.775)			
Chemotherapeutics				
No	-	0.362		
Yes	0.799 (0.492-1.296)			
Cetuximab				
No	-	0.025		
Yes	3.028 (1.146-8.003)			
TKI				
No	-	0.002	-	0.008
Yes	2.883 (1.494-5.565)		2.710 (1.298-5.657)	
TB	1.020 (0.975-1.066)	0.396		
ALT	1.014 (1.003-1.025)	0.011		
AST	1.027 (1.013-1.042)	<0.001		
ALP	1.008 (1.002-1.013)	0.006		
GGT	1.004 (1.002-1.007)	<0.001	1.003 (1.000-1.006)	0.047
LDH	1.001 (0.999-1.002)	0.386		
Scr	0.400 (0.114-1.397)	0.151		

Fig. 2 ROC analysis for grade 3/4 ICILI



Characteristic	AUC	95% CI	P value
MELD score	0.876	0.761-0.991	<0.001
GGT	0.719	0.587-0.852	0.014
ALP	0.788	0.667-0.909	0.001

图2 3、4级ICILI不良预后的ROC分析

目前，关于ICILI的发病危险因素尚未达成明确共识。本研究通过单因素及多因素logistic回归分析发现，基线肝转移、联合TKI治疗及基线GGT水平偏高是严重ICILI的独立危险因素。肝脏是肝外消化道恶性肿瘤最常见的远处转移器官，其独特的代谢特征及免疫抑制性微环境可能促进ICI相关肝损伤的发生<sup>[11-12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>显示，在491例接受帕博利珠单抗治疗的患者中，71例发生ICILI，其中52.9%伴有肝转移，单因素和多因素分析证实肝转移是ICILI的独立预测因素。另一项涵盖24项研究、共9 046例患者的Meta分析也得出类似结论<sup>[14]</sup>，即合并肝转移的癌症患者发生ICILI的风险更高。

近年来，ICI联合TKI治疗通过改善肿瘤免疫微环境，增强免疫治疗敏感性，显著提高患者临床获益，已成为多种恶性肿瘤的标准或前沿治疗

表3 3、4级ICILI患者预后及临床特征之间的关系

Tab. 3 Association between clinical characteristics and prognosis in patients with grade 3, 4 ICILI

Characteristic	Resolution (n=40)	Non-resolution (n=14)	P value
Gender			0.851
Male	24 (60.00%)	8 (57.14%)	
Female	16 (40.00%)	6 (42.86%)	
Age/year	62.50 (52.25, 70.00)	67.50 (61.50, 74.00)	0.196
Liver metastasis	25 (62.50%)	8 (57.14%)	0.723
HBV	8 (20.00%)	0 (0.00%)	0.070
Combination therapy			
Chemotherapeutics	21 (52.50%)	5 (35.71%)	0.279
Cetuximab	4 (10.00%)	1 (7.14%)	0.751
TKI	8 (20.00%)	2 (14.29%)	0.636
Pattern of ICILI			
Hepatocellular	17 (42.50%)	1 (7.14%)	0.016
Cholestatic	13 (32.50%)	13 (92.86%)	<0.001
Mixed	10 (25.00%)	0 (0.00%)	0.038
Baseline of laboratory parameters			
TB/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	15.35 (11.13, 28.50)	172.95 (66.78, 283.10)	<0.001
DB/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	8.90 (5.50, 14.00)	43.75 (7.05, 62.78)	0.002
ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	342.00 (208.75, 514.00)	106.00 (68.25, 172.00)	<0.001
AST/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	347.00 (220.75, 592.63)	114.50 (70.25, 355.50)	0.003
ALP/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	231.25 (100.75, 493.50)	419.25 (319.25, 839.75)	0.003
GGT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	254.50 (76.25, 516.50)	351.00 (279.50, 695.50)	0.028
MELD score	8.00 (7.00, 10.00)	16.00 (12.75, 23.00)	<0.001

策略<sup>[15-18]</sup>。然而, TKI潜在的肝毒性与免疫应答叠加, 可能增加肝损伤风险。一项针对中晚期肝细胞癌的Meta分析<sup>[19]</sup>显示, ICI联合TKI治疗的肝损伤发生率高于ICI联合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)单抗治疗。另一项回顾性研究<sup>[20]</sup>显示, 在18例发生ICILI的胃癌患者中, 13例(72.2%)曾接受联合TKI治疗。此外, 有研究<sup>[21]</sup>指出, 与ICI单药治疗相比, 联合TKI治疗可能导致更严重的肝组织学损伤, 提示叠加肝毒性的潜在风险。然而, 也有研究<sup>[22]</sup>表明, TKI联合ICI治疗与TKI单药治疗在胆管癌患者中的肝功能异常发生率差异不显著。这种差异可能与不同TKI的分子靶点及药代动力学特征差异有关。因此, 未来需开展基于TKI类型的亚组分析, 以明确不同药物与ICILI风险的特异性关联。

本研究的另一个重要发现是, 基线GGT水平偏高可作为严重ICILI的重要预测指标。与传统转氨酶(ALT、AST)不同, GGT主要反映胆汁淤积及氧化应激水平, 其升高提示胆汁淤积型损伤可能在严重ICILI发生中发挥核心作用。本研究进一步分析发现, 92.86%的未好转患者表现为胆汁淤积性损伤, 其TB、DB、ALP和GGT水平均显著升高, 而ALT及AST水平未明显上升, 提示胆汁淤积相关指标在评估ICILI的严重程度与预后方面具有更高价值。此外, 本研究通过ROC曲线分析发现, MELD评分在预测3、4级ICILI患者不良预后方面具有较高效能(AUC=0.876), 优于单一生化指标。MELD评分基于TB、INR和Scr三项客观指标<sup>[23]</sup>, 能够综合反映肝功能储备与代谢负荷, 减少单一指标波动带来的偏倚。其最佳截断值为11.5, 灵敏度和特异度均超过85%, 提示其在临床实践中具有较高应用价值。因此, MELD评分可作为早期识别高危患者、指导治疗干预的重要工具。

综合上述结果, 在启动ICI治疗前应系统评估患者的肝脏基础状况。对于存在肝转移、需联合TKI治疗或基线GGT偏高等特征的患者, 应被视为发生严重ICILI的高危人群, 并纳入重点随访和动态监测体系。临床监测中需重视ALP、GGT等胆汁淤积相关指标, 而不仅局限于转氨酶及TB。MELD评分作为一种整合多项指标的评估工具, 可用于早期识别预后不良的患者, 指导个体化干预与治疗调整。

本研究亦存在一定局限性。首先, 作为单中心回顾性研究, 不可避免地存在选择偏倚和信息偏倚。其次, 尽管本研究发现联合TKI治疗与ICILI高风险相关, 但未能进行TKI分型亚组分析, 难以揭示不同靶向药物的特异性风险。再者, 本研究仅采用ROC曲线评估MELD评分的预测效能, 未来仍需与其他预测模型进行比较, 以明确其优势。最后, 本研究人群以中国患者为主, 合并HBV感染和脂肪肝的比例较高, 结果普适性仍需在多中心、不同人群中进一步验证。

综上所述, 本研究发现肝转移、联合TKI治疗及基线GGT水平偏高是消化道恶性肿瘤患者发生严重ICILI的独立危险因素, MELD评分在预后评估中具有重要价值。上述发现为临床ICI治疗实践中开展风险分层与个体化管理提供参考, 有助于提升ICI治疗的安全性和有效性。

#### 第一作者:

茅天笑 (ORCID: 0009-0008-2276-8447), 博士, 药师。E-mail: mao.tianxiao@zs-hospital.sh.cn;

#### 通信作者:

李晓宇 (ORCID: 0009-0000-2970-8641), 博士, 主任药师。E-mail: li.xiaoyu@zs-hospital.sh.cn。

#### 作者贡献声明:

茅天笑: 数据收集与分析以及论文撰写; 江莹: 数据收集及患者随访; 王春晖: 数据收集; 徐蓓: 患者病情评估; 李晓宇: 课题指导以及论文修改。

#### [参 考 文 献]

- [1] TRIANTAFYLLOU E, GUDD C L C, POSSAMAI L A. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: mechanisms, clinical characteristics and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(2): 112-126.
- [2] NOGAMI A, WADA N, MURAOKA E, et al. Mortality associated with the development of acute liver failure after a single dose of nivolumab [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2023, 16(3): 464-469.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] YU Y C, MAO Y M, CHEN C W, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 221-241.
- [6] 胡庭鹏, 余泽波. 药物性肝损伤发生肝衰竭危险因素及预后分析 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(13): 2263-2268.  
HU T P, YU Z B. Analysis of risk factors and prognosis of liver failure occurrence in drug-induced liver injury [J]. *Chongqing Med*, 2021, 50(13): 2263-2268.

- [ 7 ] SUIJKERBUJK K P M, VAN EIJS M J M, VAN WIJK F, et al. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events [ J ] . Nat Cancer, 2024, 5(4): 557-571.
- [ 8 ] KANEKO S, ASAHINA Y, NAKAGAWA M, et al. Factors associated with liver injury and prognosis in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [ J ] . Hepatol Res, 2023, 53(5): 450-459.
- [ 9 ] WANG W J, LIE P Y, GUO M Z, et al. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data [ J ] . Int J Cancer, 2017, 141(5): 1018-1028.
- [ 10 ] CHAN S L, YIP T C, WONG V W, et al. Pattern and impact of hepatic adverse events encountered during immune checkpoint inhibitors—a territory-wide cohort study [ J ] . Cancer Med, 2020, 9(19): 7052-7061.
- [ 11 ] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer [ J ] . Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
- [ 12 ] YU J L, GREEN M D, LI S S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [ J ] . Nat Med, 2021, 27(1): 152-164.
- [ 13 ] TSUNG I, DOLAN R, LAO C D, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy [ J ] . Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(7): 800-808.
- [ 14 ] JIANG Y, LI R Y, LI X Y, et al. Risk factors of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [ J ] . Curr Oncol, 2024, 31(11): 7129-7143.
- [ 15 ] LLOVET J M, KUDO M, MERLE P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2023, 24(12): 1399-1410.
- [ 16 ] YUKAMI H, KAWAZOE A, LIN Y T, et al. Updated efficacy outcomes of anti-PD-1 antibodies plus multikinase inhibitors for patients with advanced gastric cancer with or without liver metastases in clinical trials [ J ] . Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3480-3488.
- [ 17 ] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603) [ J ] . J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [ 18 ] GUO Y, ZHANG W J, YING J E, et al. Phase 1b/2 trial of fruquintinib plus sintilimab in treating advanced solid tumours: the dose-escalation and metastatic colorectal cancer cohort in the dose-expansion phases [ J ] . Eur J Cancer, 2023, 181: 26-37.
- [ 19 ] ZHANG Y Z, WANG M H, CHEN Q C, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitor-based therapies for unresectable hepatocellular carcinoma in prospective clinical trials: a systematic review and meta-analysis [ J ] . Liver Cancer, 2023, 12(6): 521-538.
- [ 20 ] 张逸寅, 张腾腾, 瞿子庭, 等. 晚期胃癌患者出现免疫检查点抑制剂相关肝脏毒性的临床分析 [ J ] . 安徽医学, 2025, 46(4): 455-460.
- ZHANG Y Y, ZHANG T T, QU Z T, et al. Clinical analysis of liver toxicity associated with immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastric cancer [ J ] . Anhui Med J, 2025, 46(4): 455-460.
- [ 21 ] 章琼燕, 陈伶俐, 高峰, 等. 免疫检查点抑制剂治疗后肝功能异常的组织病理学分析 [ J ] . 中华病理学杂志, 2020, 49(4): 329-335.
- ZHANG Q Y, CHEN L L, GAO F, et al. Histopathological analysis of abnormal liver function after immune checkpoint inhibitor treatment [ J ] . Chin J Pathol, 2020, 49(4): 329-335.
- [ 22 ] 王庆元, 冯明明, 李涛. 多激酶抑制剂联合PD-1抑制剂在肝胆管结石合并胆管癌患者中的疗效与安全性研究 [ J ] . 临床研究, 2025, 33(1): 83-86.
- WANG Q Y, FENG M M, LI T. Study on the efficacy and safety of multi-kinase inhibitor combined with PD-1 inhibitor in patients with hepatobiliary stones combined with cholangiocarcinoma [ J ] . Clin Res, 2025, 33(1): 83-86.
- [ 23 ] JEONG R, LEE Y S, SOHN C, et al. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury [ J ] . Scand J Gastroenterol, 2015, 50(4): 439-446.

(收稿日期: 2025-08-29 修回日期: 2025-12-03)

(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

## 《中国癌症杂志》2026年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙、沈镇宙教授,主编为邵志敏教授。旨在传播肿瘤学领域前沿研究成果,注重肿瘤临床、基础、转化等最新研究成果,促进我国肿瘤领域研究成果的交流,提高肿瘤防治水平,服务健康中国战略。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2023年版)》收录)、中国科技核心期刊。

《中国癌症杂志》为月刊, A4开本, 80页, 铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价30元, 全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN) 1007-3639, 国内统一连续出版物号(CN) 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮政局订阅。

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室。

邮编: 200032

电话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网址: www.china-oncology.com

E-mail: zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部