



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781, CN 42-1293/R

《医药导报》网络首发论文

题目: CSCO 和 NCCN 及 ASCO 指南对免疫检查点抑制剂相关肝毒性管理的比较
作者: 邹海, 杨云松, 陈臻瑶, 李新艳, 郑永法, 朱彪, 熊朝霞
收稿日期: 2024-12-06
网络首发日期: 2024-12-31
引用格式: 邹海, 杨云松, 陈臻瑶, 李新艳, 郑永法, 朱彪, 熊朝霞. CSCO 和 NCCN 及 ASCO 指南对免疫检查点抑制剂相关肝毒性管理的比较[J/OL]. 医药导报. <https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20241230.1509.002>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

CSCO 和 NCCN 及 ASCO 指南对免疫检查点抑制剂相关肝毒性管理的比较

邹海^{1,2}, 杨云松^{2,3}, 陈臻瑶⁴, 李新艳⁵, 郑永法⁶, 朱彪^{1,2}, 熊朝霞⁷

(1.复旦大学附属肿瘤医院重症监护室,上海 200032;2.复旦大学肿瘤学系,上海 200032;
3.复旦大学附属肿瘤医院乳腺科,上海 200032;4.上海市胸科医院呼吸科,上海 200030;
5.上海市公共卫生临床中心肝病科,上海 200093;6.武汉大学人民医院肿瘤中心,武汉
430060;7.江西省新余市人民医院肿瘤中心,新余 338000)

摘要 免疫检查点抑制剂是目前应用最广泛的抗肿瘤免疫治疗手段,然而对其相关肝毒性的认识仍不够全面。该文探讨和分析中国临床肿瘤学会、美国国家综合癌症网络和美国临床肿瘤学会关于免疫检查点抑制剂相关肝毒性管理指南的异同,以期为临床提供更全面的管理策略。通过回顾和分析最新发布的指南,对比各大指南在免疫检查点抑制剂相关肝脏毒性的诊断、评估、分级标准以及治疗策略等方面的异同。不同指南在免疫检查点抑制剂相关肝脏毒性的定义与诊断基本一致,主要依据丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素和碱性磷酸酶的升高水平进行分级,其中美国临床肿瘤学会指南更加强调对于肝功能障碍症状的评估。在治疗策略上,各指南均推荐根据毒性分级使用激素或免疫抑制剂。然而,不同指南在管理方面存在异同,临床需结合患者具体情况,综合考虑各指南的推荐意见,制定个体化的管理策略。同时,由于当前指南在对于由免疫检查点抑制剂引起的以肝硬化为主要表现的肝毒性的认知上存在不足,随着研究的深入和临床经验的积累,需不断更新和完善管理指南。

关键词 免疫检查点抑制剂;肝毒性;临床指南;免疫相关不良事件;癌症免疫治疗

中图分类号 R734 文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Comparison of Immune Checkpoint Inhibitor-related Hepatotoxicity Management among CSCO, NCCN, and ASCO Guidelines

ZOU Hai^{1,2}, YANG Yunsong^{2,3}, CHEN Zhenyao⁴, LI Xinyan⁵, ZHENG Yongfa⁶, ZHU Biao^{1,2},

XIONG Zhaoxia⁷(1.Intensive Care Unit, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032,China;2.Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032,China;3.Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032,China;4.Department of Respiratory Endoscopy, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030,China;5. Department of Hepatology, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 200093,China; 6.Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060,China; 7. Cancer Center, People's Hospital of Xinyu City, Jiangxi Province, Xinyu 338000,China)

ABSTRACT Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent the most widely used immunotherapeutic approach for antitumor treatment, yet the understanding of their associated hepatotoxicity remains incomplete. This article delves into and analyzes the similarities and differences among the management guidelines on ICI-related hepatotoxicity issued by the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) of the United States, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO), aiming to provide a more comprehensive management strategy for clinical practice. By reviewing and analyzing the latest guidelines, this study compares the differences and similarities in the diagnosis, assessment, grading criteria, and treatment strategies for ICI-related liver toxicity among these guidelines. The definitions and diagnostic criteria for ICI-related liver toxicity are generally consistent across different guidelines, primarily relying on the elevated levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, and alkaline phosphatase (ALP) for grading. Notably, the ASCO guidelines place a stronger emphasis on the assessment of symptoms of hepatic dysfunction. In terms of treatment strategies, all guidelines recommend using corticosteroids or immunosuppressants based on the toxicity grade. However, there are discrepancies in management strategies among the guidelines. Clinicians should tailor management strategies by considering the specific conditions of patients and integrating the recommendations from various guidelines. Additionally, given the current inadequate understanding of ICI-induced hepatotoxicity primarily manifested as cirrhosis in the existing guidelines, it is imperative to continuously update and refine these management guidelines as research progresses and clinical experience accumulates.

KEY WORDS Immune checkpoint inhibitors; Hepatotoxicity; Clinical practice guidelines; Immune-related adverse events; Cancer immunotherapy

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是目前应用最广泛的抗肿瘤免疫治疗手段, 主要通过激活患者自身的免疫系统, 帮助身体识别和攻击肿瘤细胞, 相较于传统的放化疗, 免

疫治疗更为精准，能够覆盖多种癌症类型，为患者提供更广泛的治疗选择。免疫检查点抑制剂相关肝毒性（immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity, IRH）是 ICI 治疗过程中常见且重要的不良反应。IRH 的发生不仅影响患者的治疗效果，还可能危及患者的生命安全。因此，规范化管理 IRH、优化管理策略、提高治疗效果、降低不良反应是当前免疫治疗领域亟待解决的问题。目前，国内外多个权威指南，如中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）^[1]、美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）^[2]及美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）^[3]等均对 ICI 相关毒性管理提出相应的建议和指导。然而，由于不同指南的制定背景、目标人群、证据级别等因素的差异，它们在肝毒性管理方面的具体策略和建议也存在一定的共性和差异。通过比较这些指南在肝毒性管理中的异同，可以更深入地理解 IRH 的管理现状，探讨如何进一步优化管理策略，以期在提高治疗效果的同时，最大限度地降低不良反应，为患者带来更好的治疗体验和预后。

1 IRH 的发病机制及临床表现

IRH 的病理生理机制主要涉及 T 细胞介导的肝损伤。当 ICI 阻断免疫检查点，如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4, CTLA-4）和程序性细胞死亡蛋白-1（programmed death-1, PD-1）及其配体（PD-L1）时，T 细胞被过度激活时，可能对正常组织产生损伤，其中针对肝脏的非特异性攻击可能引发肝损伤。IRH 主要由免疫细胞介导的自身免疫反应引起，表现为 T 细胞浸润和自身免疫性肝炎样改变，而传统药物性肝损伤则主要通过直接细胞毒性作用或药物代谢产物介导的肝细胞损伤为主要机制。ICI 介导的免疫系统过度激活可促进 T 细胞分泌各种细胞因子，包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family 3, NLRP3）炎性体和促炎细胞因子，如白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-1 β 、IL-18 和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF），从而引发肝细胞的损伤和炎症反应，进而导致大部分患者出现急性或慢性药物性肝损伤^[4-5]。此外，ICI 还会促进肝脏中先天性免疫的失调，研究者发现受损的肝细胞、CD8⁺T 细胞和巨噬细胞之间存在共定位，表明 ICI 肝毒性患者的先天性和适应性免疫系统之间存在失衡，进而诱导肝细胞发生凋亡^[6-7]。临床上表现为肝功能指标，如丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）和总胆红素（total bilirubin, T-BiL）等异常升高，严重时可导致肝功能衰竭。IRH 患者通常症状较为隐匿，可能表现为轻度乏力、食欲减退等非特异性症状。随着病情进展，持续超过 6 个月，或肝损伤反复发作导致肝脏出现慢性病变，表现为慢性药物性肝损伤的临床症状，如腹腔积液、门脉高压、黄疸等一系列肝硬化失代偿表现。

2 CSCO、NCCN 与 ASCO 指南对肝毒性管理的异同分析

2.1 诊断标准 CSCO 指南明确界定 IRH 的概念，并提出详细的监测项目和诊断标准，如根据常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）分级标准对肝损伤进行分级，并强调肝功能监测的重要性。CSCO 指南还将 IRH 进一步分为肝细胞型、胆管炎型和混合型（表 1），其中肝细胞型约占一半，以 ALT/AST 升高为主。胆管炎型肝毒性则通常出现碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶的升高。在 NCCN 指南则提出单纯转氨酶升高、合并胆红素升高和碱性磷酸酶升高型，并针对不同的分类进行不同的分级标准和管理方案。

表 1 不同指南对 IRH 的诊断与分级标准

Tab.1 Diagnostic and grading criteria for IRH in different guidelines

指南	分类	G1 级	G2 级	G3 级	G4 级
CSCO	肝细胞型、胆汁淤积型、混合型	AST、ALT 为 >1~<3 倍正常值上限 (ULN)；或 ALP 为 >1~2.5 倍 ULN；或 T-BiL 为 >1~1.5 倍 ULN	AST、ALT 为 3~5 倍 ULN；或 ALP 为 >2.5~5 倍 ULN；或 T-BiL 为 >1.5~3 倍 ULN	AST、ALT 为 >5~20 倍 ULN；或 ALP 为 >5~20 倍 ULN；或 T-BiL 为 >3~10 倍 ULN	AST、ALT 为 >20 倍 ULN；或 ALP 为 >20 倍 ULN；或 T-BiL 为 >10 倍 ULN
ASCO	无进一步分类	无症状，AST、ALT 为 <3 倍 ULN，和（或）T-BiL 为 <1.5 倍 ULN	无症状，AST、ALT 为 3~5 倍 ULN，和（或）T-BiL 为 1.5~3 倍 ULN	AST、ALT 为 >5~20 倍 ULN，和（或）T-BiL >3~10 倍 ULN，或有功能障碍代偿期，活检纤维化，肝硬化代偿期，慢性肝炎的再激活	AST、ALT 为 >20 倍 ULN，和（或）T-BiL 为 >10 倍 ULN，或肝功能失代偿
NCCN	单纯转氨酶升高、合并 T-BiL 升高	AST、ALT 为 <3 倍 ULN	AST、ALT 为 3~5 倍 ULN	AST、ALT 为 >5~20 倍 ULN，或合并 T-BiL 升高	AST、ALT 为 >20 倍 ULN，或合并 T-BiL 升高
NCCN	ALP 升高（ALP 升高）	ALP 为 <3 倍 ULN，伴或不伴 ALT、AST、T-BiL 升高	ALP 为 2.5~5 倍 ULN，伴或不伴 ALT、AST、T-BiL 升高	ALP 为 5~20 倍 ULN，伴或不伴 ALT、AST、T-BiL 升高	ALP 为 >20 倍 ULN，伴或不伴 ALT、AST、T-BiL 升高

在鉴别诊断方面，三大指南均强调其重要性。CSCO 指南详细列出了可能导致肝损伤的其他原因，如病毒性肝炎、酒精性肝病等，并要求临床医生在诊断 ICI 相关肝毒性时，需排除这些潜在病因。NCCN 指南也强调鉴别诊断的重要性，特别是在处理 IRH 时，需考虑其他可能导致肝功能异常的因素。ASCO 指南同样强调鉴别诊断的必要性，特别是在处理免疫治疗相关毒性时，需排除其他可能导致肝功能异常的原因，以确保准确诊断并制定合适的治疗方案。

在发病时间方面，CSCO 指南指出，IRH 可发生在抗肿瘤药物治疗的任何阶段，但某些药物可能在治疗后数周或数月才出现肝毒性。NCCN 指南也提到 IRH 的发病时间可能因药物种类、剂量和患者个体差异而异，因此需定期监测患者的肝功能。ASCO 指南则可能更侧重于 ICIs 治疗相关不良反应的早期识别和处理，包括可能的肝毒性，但具体发病时间需根据患者的具体情况和 ICIs 治疗方

案来确定。

2.2 评估与分级体系 CSCO 指南依据国际通用的 CTCAE 标准，结合中国患者的实际情况，制定一套详尽的 IRH 分级体系（表 2）。该体系不仅涵盖肝毒性的严重程度，还考虑其对患者日常活动的影响及所需的治疗干预措施，为临床医生提供明确的指导。相比之下，NCCN 指南则对单纯转氨酶升高、合并 T-BiL 升高和 ALP 升高的 IRH 分别进行分级，并且强调多学科讨论和个性化治疗建议的重要性。ASCO 指南则可能更侧重于将肝功能障碍症状、影像学和组织学评估纳入分级标准，尽管其分级体系可能相对笼统，但为临床医生提供全面的评估维度，有助于实现更精准的肝毒性管理。

在评估方式上，CSCO 指南强调对患者临床表现的细致观察，以及肝功能指标的定期监测，如 ALT、AST 等，同时结合影像学检查如超声、CT 或 MRI 等，以全面评估肝毒性并排除其他潜在病因（表 2）。NCCN 指南则可能更侧重于基于影像学 and 血清学检查的客观评估，以及多学科讨论在肝毒性评估中的关键作用，旨在为患者提供个性化的治疗建议。ASCO 指南在评估 IRH 时，同样注重临床表现、实验室检查和影像学评估的结合，但其可能更强调对肝毒性症状、影像学和组织学评估结果的综合考量，以制定更为精准的治疗方案。

3 治疗原则

CSCO 指南在 IRH 的治疗原则上，强调个体化管理和多学科协作的重要性。指南建议，对于轻度肝毒性，可密切观察病情变化，暂不调整治疗方案；而对于中重度肝毒性，则需及时调整 ICI 剂量或停药，并给予保肝等对症治疗措施。同时，CSCO 指南鼓励多学科团队共同参与肝毒性管理，以确保治疗的全面性和精准性。

相比之下，NCCN 指南更侧重于基于影像学 and 血清学检查的客观评估，以及多学科讨论在肝毒性管理中的作用。NCCN 指南强调个性化治疗建议和多学科协作的理念，为临床医生在处理 IRH 时提供了重要的指导方向。

ASCO 指南在 IRH 的治疗原则上，更注重将肝毒性症状、影像学和组织学评估结果纳入决策依据。ASCO 指南建议对于轻度肝毒性，可继续 ICIs 治疗并密切监测；而对于中重度肝毒性，则需永久停止 ICIs 治疗，并给予皮质类固醇等免疫抑制治疗。此外，ASCO 指南还强调，在决定重启 ICIs 治疗时，需综合考虑患者的肝毒性恢复情况、ICIs 治疗的获益与风险等因素。见表 2。

表 2 不同指南对于 IRH 管理建议

Tab.2 Recommendations for management of IRH from different guidelines

指南	G1 级	G2 级			
		治疗	评估	减量	恢复

CSCO	继续 ICI 治疗, 监测肝功能, 每周监测 1 次肝功能	停 ICIs 3 d 未改善, 口服泼尼松 0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 激素 3 d 应答不佳, 可加用麦考酚酯	每 3 天检测 1 次肝功能, 必要时肝穿刺	恢复至 ≤G1 级, 激素逐步减至 ≤ 10 mg·d ⁻¹ , 疗程至少 4 周	泼尼松剂量减至 ≤ 10 mg·d ⁻¹ , 且肝毒性 ≤ G1 级, 可重新 ICIs 治疗
ASCO	继续 ICI 治疗, 监测肝功能, 每周监测 1 或 2 次肝功能; 考虑其他病因; 通过支持性治疗进行管理以控制症状	对于 2 级肝毒性, 如 3~5 d 后没有改善, 可给予类固醇 (泼尼松 0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) 或等效药物。3 d 后若改善不充分, 考虑加用吗替麦考酚酯	每 3 天检测 1 次肝功能, G2 及以上考虑消化内科/肝病科会诊	当肝毒性改善至 ≤ G1 级时, 可能会开始类固醇减量; 当类固醇 ≤ 10 mg·d ⁻¹ 时, 可能会恢复 ICI 治疗。在至少 1 个月内逐渐减量	泼尼松剂量减至 ≤ 10 mg·d ⁻¹ , 且肝毒性 ≤ G1 级, 可重新 ICIs 治疗
NCCN(转氨酶升高)	继续 ICI 治疗, 监测肝功能, 增加频率进行肝功能检查	暂停 ICI 治疗, 使用泼尼松 0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。若肝功能 3~7 d 后恶化或没有改善, 则按 G3 治疗	每 3~5 d 检测 1 次肝功能。定期监测 PT/INR。检查肌酐磷酸激酶和醛缩酶以排除肌炎	没有明确	没有明确
NCCN (ALP 升高)	继续 ICI 治疗, 监测肝功能, 增加频率进行肝功能检查	暂停 ICI 治疗, 使用泼尼松 0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。考虑熊去氧胆酸 13~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。若 ALP 继续升高或在 3 d 后没有改善, 按 G3 治疗	每 3~5 d 进行 1 次肝功能。考虑消化内科会诊	没有明确	没有明确

指南	G3 级				G4 级
	治疗	评估	减量	恢复	
CSCO	暂停 ICI 治疗 立即开始甲泼尼龙, 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。3 d 后无好转, 考虑加用麦考酚酯、硫唑嘌呤或他克莫司, 必要时给予抗人胸腺细胞免疫球蛋白	每 2 d 检测 1 次肝功能, 必要时肝穿刺	恢复至 ≤ G1, 激素逐步减至 ≤ 10 mg·d ⁻¹ , 疗程至少 4 周	永久停用 ICIs 治疗。	永久停止免疫疗法, 每天检测 1 次肝功能, 其余同 G3
ASCO	停止 ICI 治疗, 立即开始甲泼尼龙 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。3 d 后若改善不充分, 考虑加用吗替麦考酚酯。 患者 AST、ALT > 8 倍 ULN 和 (或) T-BiL > 3 倍 ULN 时进行住院监测。	每 1~2 d 检测 1 次肝功能, 若类固醇难治性, 或 ICI 联合化疗、靶向药物或新型药物的患者考虑进行肝活检	当肝毒性 ≤ G1 时, 可以在 4~6 周尝试类固醇减量	无	甲泼尼龙增至 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 其余同 G3
NCCN(转氨酶升高)	暂停 ICI 治疗, 开始泼尼松或静脉注射甲泼尼龙 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。如 1~2 d 后无改善, 考虑类固醇减量, 加用免疫抑制治疗。考虑住院治疗, 特别是如果观察到肝脏合成功能障碍。	每 1~5 d 进行一次肝脏检查。定期监测 PT/INR。 考虑肝活检: 仅用于非典型 (胆汁淤积性) 临床/生化指标表现或对标准治疗无反应时	没有明确	没有明确	停止 ICI 治疗, 其余同 G3
NCCN (ALP 升高)	停止 ICI 治疗; 开始泼尼松或静脉注射甲泼尼龙 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。如 1~2 d 后无改善, 考虑添加类固醇保留免疫抑制治疗。根据临床状况考虑住院治疗	每 1~3 d 进行一次肝脏检查	无	无	同 G3

4 现有指南的局限性

值得注意的是, 在临床上存在一类免疫检查点抑制剂相关的肝硬化型肝毒性 (ICI-related cirrhotic hepatotoxicity), 与大多数肝细胞型、胆汁淤积型或混合型不同, 肝硬化型更加隐匿。该类患者肝转氨酶和胆红素正常或轻度升高, 而出现门静脉高压症或伴肝脏合成功能减低 (白蛋白下降, 凝血

因子减少降低，凝血酶原时间延长）等肝硬化表现^[8-9]。影像学检查可发现肝脏边缘呈波浪状，肝实质弥漫性增粗，肝内胆道结构显示欠清，肝门静脉主干增宽，脾脏增大等肝硬化的影像学表现。肝硬化型肝损伤较难和肝硬化以及假性肝硬化^[10]进行鉴别，故而造成临床上的漏诊和误诊（表 3）。首先在病史方面，诊断 IRH 需有接受免疫治疗的病史并同时排除恶性肿瘤肝转移引起的肝损伤，肝硬化往往具有慢性肝脏疾病病史，而假性肝硬化则需有恶性肿瘤肝转移病史。在临床表现方面三者均无特异性的症状或体征，可有各类肝功能受损的临床表现。实验室检查中肝细胞型和胆汁淤积型 IRH 会出现 ALT、AST 和胆红素的升高，而肝硬化型则与肝炎肝硬化和假性肝硬化相似，表现为肝脏合成和灭活火功能下降（白蛋白下降、凝血因子减少下降和雌激素升高）。肝细胞型和胆汁淤积型 IRH 不具有特异性影像学表现，而肝硬化型 IRH、肝炎肝硬化和假性肝硬化均可表现为肝硬化的各类影像学表现包括肝脏边缘呈波浪状，肝实质弥漫性增粗，肝内胆道结构显示欠清，肝门静脉主干增宽和脾脏增大等。

免疫检查点抑制剂相关的肝硬化型肝毒性的治疗应当根据肝损伤的严重程度分级指导进行激素治疗。CSCO、NCCN 指南中有关 IRH 的分级标准均是根据 ALT、AST、胆红素和碱性磷酸酶的上升水平进行分级。然而，肝硬化型由于剩余肝脏的代偿作用，其 ALT 和 AST 的升高上升水平与实际肝细胞功能受损程度不成正比。在 ASCO 指南中指出 G3 级的可出现代偿性肝硬化表现，而 G4 级则会失代偿性肝功能衰竭，表现为腹腔积液、肝性脑病、凝血功能障碍和休克等。临床上有多种肝脏功能的评价指标，仅仅使用转氨酶和胆红素进行分级是不足以区分患者肝损伤的程度。因此，需要引入更多实验室检查指标（白蛋白、凝血功能因子）、影像学表现（肝脏弹性超声检查、磁共振）和临床症状进行分级，从而更好地指导免疫治疗相关的诊断和治疗。现有指南关于肝硬化型 IRH 的鉴别诊断存在明显的局限性，具体表现为对该类疾病的关注不足。

表 3 IRH、肝炎肝硬化和假性肝硬化的鉴别

Tab.3 Differential diagnosis of IRH, hepatitis cirrhosis and pseudocirrhosis

疾病分型	病史	发病机制	肝脏病理	实验室检查	影像学	治疗
IRH（肝细胞型、胆汁淤积型或混合型）	PD-1/PDL-1、CTLA4 使用史 肿瘤无肝转移	ICIS 脱靶效应引发毒性反应，机制尚未完全清楚，可能与免疫效应细胞过度激活，调节性 T 细胞减少，肠道菌群改变相关	以小叶中心区为主的破点状或融合性坏死的主性肝炎和肉芽肿肝炎，一般不伴有炎细胞浸润 少数合并胆管损伤	ALT 和 AST 升高，伴或不许有胆红素升高，自身免疫性肝炎抗体阴性	无特异，少数报道有结节再生性增生表现	根据毒性分级使用激素或免疫抑制剂
IRH（肝硬化型）	同 IRH	同 IRH	同肝炎肝硬化	同肝炎肝硬化	同肝炎肝硬化	同 IRH

肝炎肝硬化	慢性肝脏疾病史 无恶性肿瘤	损伤后修复反应，肝星状细胞活化为中心，正常细胞外基质的降解，纤维在组织的聚集，血管扭伤变形	失代偿期，假小叶形成，肝纤维化，门脉高压，肝细胞坏死，肝功能减退	肝脏合成功能相关指标、ALB、雌激素灭活相关	肝大，门静脉 \geq 大，门静脉 \geq ，LSM 符合	病因治疗，必要时抗炎抗肝纤维化，积极防治并发症
假性肝硬化	化疗或 PD1/PDL-1、CTLA-4 使用史 肝转移性肿瘤	肿瘤细胞破坏肝脏基本结构，或化学药物对肝脏细胞、肿瘤组织的损伤	损伤区域修复过程中纤维疤痕组织逐渐增多，形成肝纤维化或肝硬化	同肝硬化	同肝硬化	原发肿瘤病的病因治疗，针对门静脉高压相关并发症时治疗

5 总结与展望

本文深入分析三大权威指南在 IRH 管理方面的异同。现有指南在 IRH 的定义、分类、评估、分级及治疗原则等方面提供全面的指导，但在应对特殊类型如肝硬化型肝毒性时存在明显局限性。为进一步完善指南，未来应加强对肝硬化型肝毒性的关注，明确其临床特点、评估方法及治疗策略。

同时，鼓励多学科协作，结合影像学、病理学等多维度信息，为肝硬化型肝毒性的精准管理提供更为全面的指导。此外，对于已出现肝硬化型肝毒性的患者，应建立长期随访机制，监测其肝功能变化和并发症发生情况，以便及时调整治疗方案，保障患者的生命安全和生活质量。

IRH 的管理研究将向更深入的机制研究、生物标志物开发等方向发展。通过深入探讨 IRH 的具体机制，有助于开发更为精准的治疗策略。同时，寻找能够预测和监测肝毒性的生物标志物，将为临床早期识别和干预提供有力支持。此外，随着免疫治疗技术的不断进步和临床经验的积累，未来指南的更新和完善将更加及时和全面，以更好地指导 IRH 的临床管理，提高患者治疗效果和生活质量。

参考文献

[1]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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: 1-113.

[2]SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J].J Clin Oncol,2021,39(36):4073-4126.

[3]THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. NCCN Guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, Version 2.2024[J].J Natl Compr Canc Netw,2024,22(9):582-592.

[4]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.

[5]ENDO Y, WINARSKI K L, SAJIB M S, et al.Atezolizumabinduces necroptosis and contributes to hepatotoxicity of human hepatocytes[J].*Int J Mol Sci*,2023,24(14):11694.

[6]SHOJAIE L, BOGDANOV J M, ALAVIFARD H, et al. Innate and adaptive immune cell interaction drives inflammasome activation and hepatocyte apoptosis in murine liver injury from immune checkpoint inhibitors[J]. *Cell Death Dis*,2024,15(2):140.

[7]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.

[8]LIU M P, LI Y W, YANG X L, et al.Immune checkpoint inhibitor-related cirrhotic hepatotoxicity: a case report and literature review [J].*Chin J Cancer Biother (中国肿瘤生物治疗杂志)*,2022,29(11):1010-1012.

[9]EVERETT J, SRIVASTAVA A, MISDRAJI J. Fibrin ring granulomas in checkpoint Inhibitor-induced hepatitis[J].*Am J Surg Pathol*,2017,41(1):134-137.

[10]ZHAO X Y, WEI L.Research progress on pseudocirrhosis [J].*Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志)*,2024,32(3):273-278.

收稿日期 2024-12-06 **修回日期** 2024-12-23

作者简介 邹海(1993-),男,江西新余人,副研究员,博士,研究方向:免疫治疗不良反应。ORCID: 0000-0001-8580-4769, E-mail:haire1993@163.com。

通信作者 朱彪(1969-),男,江西新余人,主任医师,硕士生导师,研究方向:免疫治疗不良反应。E-mail:zhubiao@163.com。

通信作者 熊朝霞(1979-),女,江西新余人,副教授,研究方向:肿瘤综合治疗。E-mail:2420748496@qq.com。