

【药物性肝损伤】

间接型药物性肝损伤:新类型与新挑战

李东良, 周晓玲, 敖秀兰

联勤保障部队第九〇〇医院 肝胆内科 (福建医科大学福州总临床医学院), 福建 福州 350025

摘要: 间接型药物性肝损伤是由药物的治疗作用所引起的肝损伤, 而不是因为药物固有的肝毒性或免疫原性所导致的一类新型药物性肝损伤 (DILI)。目前临床常见的间接型 DILI 主要有 3 种临床表型, 即免疫检测点抑制剂相关肝损伤、药物引起肝炎病毒再激活和药物影响肝细胞代谢所致的脂肪肝或原有脂肪肝加重。由于间接型 DILI 是一类新型 DILI, 临床对其认识不足, 诊治经验缺乏。尤其是随着免疫检测点抑制剂在临床快速推广应用, 间接型 DILI 迅速增加, 给临床诊断和治疗带来更大的挑战。因此, 对间接型 DILI 常见类型的临床特点、发病机制及诊断治疗等研究进展等进行综述, 具有重要的临床意义。

关键词: 药物性肝损伤; 间接型药物性肝损伤; 免疫检测点抑制剂; 肝炎病毒再激活; 肝细胞代谢

中图分类号: R965.3; R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 05-0921-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.001

Indirect drug-induced liver injury: New types and new challenges

LI Dongliang, ZHOU Xiaoling, AO Xiulan

Department of Hepatology, The 900 Hospital of the Joint Service Support Force of the PLA (Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University), Fuzhou 350025, China

Abstract: Indirect drug-induced liver injury is a novel type of drug-induced liver injury (DILI), which is characterized by liver injury caused by the pharmacological effects of a drug, rather than the inherent hepatotoxicity or immunogenicity properties. There are three common types of indirect DILI in the clinic, namely, immune-mediated liver injury caused by checkpoint inhibitors, drug-induced hepatitis virus reactivation, and drug-induced or aggravated fatty liver disease by affecting hepatocyte metabolism. Due to insufficient clinical understanding by clinicians, indirect DILI is probably underdiagnosed and undertreated. With the rapid development and application of immune checkpoint inhibitors in recent years, indirect DILI has been a rapid increase, which poses a significant challenge for clinical diagnosis and treatment. Therefore, we conducted a review of the clinical characteristics, pathogenesis, diagnosis, and treatment strategies of indirect DILI, which has important clinical implications.

Key words: drug-induced liver injury; indirect drug-induced liver injury; immune checkpoint inhibitors; hepatitis virus reactivation; hepatocyte metabolism

药物性肝损伤 (DILI) 是最常见的药物不良反应, 既往根据 DILI 的发病机制不同将其分为固有型和特异质型。但临床上还有很多 DILI 难以用上述 2 种机制解释, 于是 Hoofnagle 等^[1]于 2019 年又提出的一类新型 DILI, 即间接型 DILI。与传统的 DILI 不同, 间接型 DILI 不是因药物的固有肝毒性或免疫原性导致的, 而是由药物的治疗作用引起的, 即药

物的治疗作用改变机体状态, 诱发肝损伤或使原有肝病加重, 因此又被称为第 3 类 DILI^[1-2]。

最常见的间接型 DILI 是免疫检查点抑制剂 (ICIs) 所导致的 DILI, 由于其可以由某一类药物引起, 近年来随着 ICIs 的快速发展和广泛应用, 间接型 DILI 报道迅速增加^[2]。另外除了 ICIs 药物外, 糖皮质激素、化疗药在治疗有乙型肝炎基础疾病的

收稿日期: 2024-04-02

基金项目: 福建省社会发展引导性项目 (2021Y0062)

第一作者: 李东良, 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为肝胆疾病。E-mail: dongliangli93@163.com

风湿免疫病、肿瘤患者时可能使乙肝病毒再激活，抗逆转录病毒药物在治疗艾滋病(HIV)患者时可能导致免疫重建而使丙型肝炎加重，从而间接引起急性肝损伤。

由于间接型DILI是一类新型DILI，致病药物种类较多，发病机制复杂多样，治疗策略和方法尚不完善，给临床诊断和治疗带来挑战。因此，对该类DILI常见类型的临床特点、发病机制及诊断治疗研究进展进行综述，对于减少该类不良事件以及有效地防治具有重要的临床意义。

1 间接型DILI的定义与争议

间接型DILI是指某些药物通过改变或加剧先前存在的肝脏疾病，如慢性病毒性肝炎或脂肪肝，或通过改变患者的免疫系统状态而间接导致的肝损伤。这一新类型的提出，拓展了DILI的概念和分类，作为继固有型和特异质型DILI以外的第3种类别的DILI已逐渐得到广泛的认可，但关于其定义和范畴仍不够明确。Hoofnagle等^[1]在首次提出这一概念的时候，认为这一类型的DILI是肝脏基础疾病或易感性的表现，包括诱发新的肝病或加重原有的肝病。

诱发新的肝病范畴较清晰，目前已被熟知的有以下3种类型：(1)各种免疫调节剂、肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂、ICIs等药物，多为单克隆抗体，不太可能引起直接肝损伤或特异质肝损伤，而是通过免疫介导的肝损伤(IMH)；(2)药物通过干扰物质和能量代谢而引起肝脏以脂肪变性为主要病变的损伤，如利培酮和氟哌啶可致体质量增加、洛美他派可干扰脂代谢、糖皮质激素可改变胰岛素敏感性^[3-4]；(3)伴有乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病

毒(HCV)感染的恶性肿瘤患者接受免疫抑制剂、化疗或生物调节剂治疗，导致病毒激活而引起急性肝炎或纤维淤胆型肝炎^[5-6]；HIV患者在接受抗逆转录病毒药物治疗时，因免疫重建导致对HCV免疫应答增强可使合并HCV感染的患者肝炎加重等^[7]。

目前也有几种特殊情况，DILI分型仍较模糊的是否可纳入间接型DILI，还有待商榷。例如，伴有HBV或HCV感染的肿瘤患者，使用具有肝细胞毒性的化疗药既可导致直接肝损伤，也可以激活肝炎病毒导致间接肝毒性，因此临床上很难确定是哪种类别的DILI；另外，TNF拮抗剂、ICIs导致的免疫性肝损伤是间接肝毒性DILI的常见形式，但这能否与机体免疫活化诱导的特异质型DILI绝对区分，还有待进一步研究和探讨。药物引起其他器官功能障碍，间接引起的肝损伤，如药物诱发肺动脉高压或心功能衰竭，肝脏因缺血缺氧出现转氨酶急剧升高^[8]，类似这种间接性肝损伤是否也算第3类DILI？仔细分析，特殊情况与Hoofnagle等提出的间接型DILI在性质上有所不同。因此，间接型DILI还有待进一步深入研究和探讨，给出更加明晰的定义。

2 间接型DILI的临床特点

DILI根据发病机制通常分为固有型和特异质型，间接型是第3种类型(表1)^[1]。间接型DILI与传统的2种类型DILI的临床特点不同，它是由药物的作用引起的，而不是由药物的毒性或机体的特异质引起的。间接型DILI比特异型DILI更为常见，是对一整类药物(如TNF拮抗剂和ICIs的常见反应)产生的DILI，而不是对某种特异性药物(如呋喃妥因或他汀类药物的罕见特异质毒性)。

表1 DILI的分型

Table 1 Drug-induced liver injury according to type

比较项目	间接型DILI	固有型DILI	特异质型DILI
发生率	较常见	常见	罕见
剂量相关	否	是	否
可预测	部分	是	否
动物模型可复制	不易	是	否
潜伏期	一般较长(月)	通常很快(天)	不确定(数天~数年)
临床表现	急性肝炎、免疫介导肝炎、脂肪肝、慢性肝炎	急性坏死型、肝炎肝酶升高、肝窦阻塞、急性脂肪肝、肝脏结节性再生性增生	急性肝炎、胆汁淤积或混合型肝炎、慢性炎症
常见药物	抗肿瘤药、糖皮质激素、单克隆抗体(抗-TNF单抗、CD20、ICIs)、蛋白激酶抑制剂等	对乙酰氨基酚、烟酸、阿司匹林、可卡因、静脉注射胺碘酮、静脉注射甲氨蝶呤、肿瘤化疗等	阿莫西林克拉维酸盐、头孢菌素、异烟肼、呋喃妥因、米诺环素、氟喹诺酮、大环内酯类抗生素等
原因	药物对肝脏或免疫系统的间接作用	大剂量给药时的内源性肝毒性	特异性代谢或免疫反应

间接型DILI扩展了DILI的概念,并提供了对肝病恶化情况,如引起HBV再激活的患者疾病表型和常用的免疫调节类药物,对于间接肝损伤的发病机制已有合理的解释。因此,在大多数情况下,这种类型的DILI是可以预防 and 治疗的。固有型DILI是已知具有肝毒性的药物引起的,这种DILI通常潜伏期很短,多在高剂量或超治疗剂量使用后1~5 d内发病,使用动物模型可以复制,可预测、具有剂量相关性和再次使用同一种药物时的可重复性等特点。特异质型DILI是由很少或没有肝毒性的药物引起的,临床相对罕见,发生率为1/10万~1/2 000^[9-10]。特异质型DILI具有不可预测性,无剂量相关性,不能在动物模型中复制。DILI根据R值分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型或二者兼有的混合型DILI, $R \text{ 值} = [\text{丙氨酸氨基转移酶(ALT)实测值} / \text{ALT正常值上限(ULN)}] / [\text{碱性磷酸酶(ALP)实测值} / \text{ALP的ULN}]$ 。

3 ICI相关的DILI

3.1 药物作用

免疫检查点(IC)是指在免疫细胞上表达、能调节免疫激活程度的一系列分子,ICI则是通过阻断IC与其配体之间的相互作用来防止T淋巴细胞失活,从而发挥抗肿瘤作用^[11],即通过阻断免疫检查点通路,恢复T细胞功能,从而增强机体对肿瘤细胞的杀伤作用的一类新型抗肿瘤药物。主要包括程序性死亡受体1(PD-1)/细胞程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂,抑制了PD-1与PD-L1之间的结合,使T细胞功能活化。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂则是通过阻断CTLA-4与B7结合,促进T细胞对癌细胞的攻击。目前这3类ICIs已经有大量药物上市,用于治疗多种恶性肿瘤,因此临床应用该类药物时应注意预防间接型DILI。

3.2 发病机制

免疫检查点抑制剂相关肝损伤(ILICI)是一类相对特殊的间接型DILI,其发生原因为由于ICIs诱导的T细胞活化而增加了对肝细胞的自身免疫或ICIs脱靶效应引发的毒性反应。其引起包括肝损伤在内的免疫相关不良事件(irAE)的报道越来越多。ICIs所致肝损伤的发病机制尚未完全阐明,目前认为ILICI是由ICI通过阻断CTLA-4、PD-1、PD-L1或其他控制淋巴细胞抗肿瘤活性的分子而促进T淋巴细胞介导的肿瘤细胞监视和杀伤,导致抗肿瘤效应,约8%患者因失去免疫耐受而发生免疫介导的

肝毒性,称“免疫脱靶效应”^[12]。由于这些分子也在对自身抗原具有特异性的T淋巴细胞群体表达,因此定向这些分子的单抗类药物可通过直接作用于自身反应性T杀伤细胞或作用于正常时抑制自身免疫反应性细胞的Treg而引起免疫性肝损伤^[13-14]。单抗药物治疗主要是利用其靶向性来干预疾病发生、发展过程中的各个通路,在目前的临床应用中发挥重要作用,一般认为其高效低毒。间接型DILI的发现,提示临床用这类药物也应关注其不良反应。

3.3 分型诊断

ILICI的临床表型根据损伤的细胞类型可分为肝细胞损伤型、胆管损伤型和混合型。少数患者可表现为罕见的胆管损伤型,在影像学上表现为胆管扩张,组织学上表现为类似原发性硬化性胆管炎样的改变伴有胆管周围纤维化,其对激素和免疫抑制剂疗效应答不佳,预后较差^[15]。美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0版本将其分为5级,研究显示在3级以上的肝损伤患者中,各类临床表型的构成比分别占38.0%~52.0%、36.2%~37.0%和19.0%~25.0%^[16-17],分级越高的患者病情越严重。

ILICI是一种免疫介导的肝损伤,尽管在治疗上都需要激素和免疫抑制剂,但在临床、生物学和组织学上的表现与经典的自身免疫性肝炎(AIH)是不同的。AIH患者更年轻、合并自身免疫性疾病的比例和诊断时已进展为肝硬化的比例更高。另外AIH患者以女性为主,多数患者抗核抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(ASMA)阳性,肝脏病理特点为肝小叶炎症、浆细胞浸润,CD20⁺及CD4⁺细胞增多,在ICIs撤药后仍然复发。ICI诱导的肝毒性患者虽然可有50%出现ANA阳性,但滴度低(<1:80),很少有患者ASMA呈阳性,并且没有F-肌动蛋白(F-actin)活性,肝脏病理可有小叶炎症,但多数患者未见浆细胞增多和CD20⁺和CD4⁺细胞浸润,在ICI撤药后也不易复发^[12, 18]。

3.4 治疗方法

在ILICI治疗方面,美国胃肠病学会(AGA)和美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐意见为以糖皮质激素为主的分级治疗,即对于3级以上肝损伤患者,应启动糖皮质激素静脉注射治疗,推荐剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹甲泼尼龙^[13-14]。激素应答不佳的患者,可再考虑增加激素剂量或加用2线免疫抑制剂治疗。二线免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤

呤、环孢素A、他克莫司、托珠单抗和抗胸腺球蛋白。其中吗替麦考酚酯的临床研究数据相对较多。然而,在临床实践中,对于具体的ILICI患者,究竟应给予 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 还是 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量则往往带有很大的主观经验性。

总之,ILICI的临床管理是近年来出现的新兴课题,仍有许多问题亟待进一步研究和完善。

4 肝炎病毒再激活所致的肝损伤

4.1 发病机制

药物导致的病毒性肝炎再激活多见于乙型肝炎病毒再激活(HBVR),其他肝炎病毒激活所致者较为少见。其发生是因为一些风险药物(如免疫抑制剂、高剂量糖皮质激素、细胞毒性化疗药物、抗CD20单克隆抗体和抗TNF药物等)改变了HBV感染或携带者原来肝脏和全身的免疫状态,机体对病毒的免疫控制能力减弱,导致病毒复制增加,病毒抗原释放增加,诱发免疫应答反应或大量病毒抗原在肝细胞内蓄积,干扰肝细胞代谢而导致肝损伤。因其严重程度不同,临床上可出现伴有或不伴有黄疸的ALT水平显著升高,HBV DNA转阳或载量较暴露于风险药物前明显增高,严重者可导致急性肝衰竭,甚至患者死亡

4.2 预防策略

由于该类间接型肝损伤可导致严重临床结局,而且一旦出现HBVR,通常会中断免疫抑制治疗(如肿瘤患者的化疗、风湿免疫性疾病的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗),从而延误原发疾病的治疗。因此,《中国药物性肝损伤诊治指南》^[2,19]和美国胃肠病学会^[2,19]建议所有使用免疫抑制剂或其他相关风险药物的患者治疗前均应常规筛查乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝核心抗体(抗-HBc),若结果为阳性,则需进一步检测HBV DNA。具有HBV感染或携带血清学证据(HBsAg阳性或抗-HBc阳性)的患者,如因多种血液系统肿瘤和实体肿瘤接受化学药物治疗、因各种自身免疫性疾病接受免疫抑制剂治疗、接受实体器官移植或骨髓造血干细胞移植,均应被视为HBV再激活的风险人群进行管理。

对不同风险的药物和患者进行分层管理可有效降低HBVR的发生。HBVR高、中风险患者,建议在接受相关风险药物治疗前给予预防性抗病毒治疗。

4.3 治疗方法

通常化学药和免疫抑制剂治疗结束后,应继续

抗病毒治疗6~12个月。但对应用B细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植患者,在免疫抑制治疗结束后应继续使用核苷酸类似物(NAs)至少18个月方可考虑停药。NAs停用可能会出现HBV复发,因此,停药应在肝病专业医生的指导下进行,停止抗病毒治疗后应继续随访12个月,其间每1~3个月监测1次HBV DNA^[2,20]。

5 干扰肝细胞代谢所致的肝损伤

临床上除了上述2类常见的间接型DILI外,还有其他一些因药物作用干扰肝细胞结构和能量代谢,以肥胖和肝细胞脂肪变性为主要病变的间接型DILI。近年来,肥胖和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)增加不同药物的肝毒性风险的临床报道和实验研究越来越多^[21]。并且有些药物可在肥胖个体中导致严重和(或)频繁的急性肝损伤。而另一些药物可能触发单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的过渡,或加重肝细胞脂肪变性、坏死性炎症和纤维化。具有这类间接肝损伤作用的药物包括胺碘酮、糖皮质激素、甲氨蝶呤、罗格列酮和他莫昔芬等^[3-4]。

通过实验研究探讨了部分药物导致肝脂肪变病理的生理机制,这些研究能部分解释为什么这些药物在肥胖和NAFLD患者中具有特别的肝毒性。文献报道胺碘酮、糖皮质激素、甲氨蝶呤、美托洛尔、非甾体抗炎药和他莫昔芬可引起慢性肝细胞脂肪变。尤以用于乳腺癌和子宫内膜癌术后辅助治疗的抗雌激素药物他莫昔芬造成肝损伤的机制得到较为深入的研究,已知其造成肝脏脂肪变的主要原因是其抑制了脂肪酸 β 氧化,抑制甾醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c),促进脂肪酸的合成,从而导致肝细胞脂肪变性。丙戊酸钠^[22]、司他夫定、扎西他滨、去羟肌苷^[23]、胺碘酮^[24]等可引起肝急性肝脏脂肪变性,组织学检查通常表现微泡型脂肪变性、糖原缺失伴轻微炎症和坏死,发病机制主要是线粒体毒性和有氧代谢障碍^[25]。

对于这类DILI,重点是要具有防范意识。在治疗相关疾病选择药物时,尽量选择同类药物中引起肝损伤风险小的药物;对于没有其他选择,必须要使用的具有间接肝毒性的药物,在使用时一定要具有高度防范意识,在使用过程中严密观察肝功能生化指标,定期复查肝脏彩超。

6 结语

间接型DILI作为一类特殊类型的DILI,是临床诊治中的难点。随着肿瘤发病率逐年上升、抗肿瘤

的单抗类药物大量使用、以及新药上市速度的加快,当前和未来会面临更加严峻的挑战。

首先面临的是间接型DILI发病率快速上升。与其他类型的DILI一样,间接型DILI病例会逐年增多。已经发现的易导致间接型DILI的药物,目前已经在临床广泛使用,例如PD-1抗体、PD-L1抗体及CTL-A4抗体药物在多种恶性肿瘤患者中的应用,常有其导致DILI的临床报道,必须密切监测不良反应。更重要的是近年来新型免疫和靶向药物仍在不断开发与上市。从文献报道来看,近年来无论是新发现的引起肝损伤的药物,还是DILI发病率,均呈快速上升^[2]。

其次,间接型DILI的临床表现及发病机制更加复杂,常常表现为肝细胞和胆管细胞混合型损伤。其肝损伤的症状比较隐匿,必须借助生化检查以及影像学检查才可以诊断;潜伏期较长,对激素和免疫抑制剂疗效应答不佳,预后较差。

针对以上问题和挑战,提醒广大医药工作者在临床工作中必须加强对新上市药物的严密监测,注意用药过程中对患者的密切观察,提高间接型DILI的防范意识。同时要积累经验,汲取教训,注意合理用药和规范用药,留意药物之间的相互作用,提高合理用药水平。另外,要加强对间接型DILI的机制研究,提高临床认识水平,探索诊断和治疗策略与方法,减少误诊、漏诊,改善不良预后,从而尽最大努力保护患者健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hoofnagle J H, Björnsson E S. Drug-induced liver injury: Types and phenotypes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264-273.
- [2] 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.
Professional Committee of Drug Induced Liver Injury Prevention and Treatment Technology of China Medical Biotechnology Association, Drug Induced Hepatology Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of drug induced liver injury (2023) [J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(4): 355-384.
- [3] Wu H, Siafis S, Hamza T, et al. Antipsychotic-induced weight gain: Dose-response Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(3): 643-654.
- [4] Blom D J, Raal F J, Santos R D, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apoB100 synthesis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12): 48.
- [5] Evans A T, Loeb K R, Shulman H M, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C after hematopoietic cell transplantation: Report of 3 fatal cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(2): 212-220.
- [6] Li D L, Fang J, Zheng Z, et al. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis following kidney transplantation with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(5): e480.
- [7] Kim H N, Harrington R D, Shuhart M C, et al. Hepatitis C virus activation in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2007, 21(10): 718-23.
- [8] Su H, Jia J, Mao Y, et al. A real-world analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for liposomal and conventional doxorubicins [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5095.
- [9] Björnsson E S, Bergmann O M, Björnsson H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [10] Chalasani N, Bonkovsky H L, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [11] Doroshov D B, Bhalla S, Beasley M B, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 345-362.
- [12] Hercun J, Vincent C, Bilodeau M, et al. Immune-mediated hepatitis during immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy: Lessons from autoimmune hepatitis and liver immunology [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 907591.
- [13] Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1384-1393.
- [14] Schneider B J, Naidoo J, Santomaso 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.
- [15] Rajha E, Chaftari P, Kamal M, et al. Gastrointestinal

- adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8 (1): 25-30.
- [16] Ito T, Ishigami M, Yamamoto T, et al. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1278-1287.
- [17] Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebosse F, et al. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(6): 100719.
- [18] Da Cunha T, Wu G Y, Vaziri H. Immunotherapy-induced hepatotoxicity: A review [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(6): 1194-1204.
- [19] Perrillo R P, Gish R, Falck-Ytter Y T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 221-244.
- [20] Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [21] Allard J, Le Guillou D, Begriche K, et al. Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2019, 85: 75-107.
- [22] Stewart J D, Horvath R, Baruffini E, et al. Polymerase gamma gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (5): 1791-1796.
- [23] Margolis A M, Heverling H, Pham P A, et al. A review of the toxicity of HIV medications [J]. *J Med Toxicol*, 2014, 10(1): 26-39.
- [24] Jones D B, Mullick F G, Hoofnagle J H, et al. Reye's syndrome-like illness in a patient receiving amiodarone [J]. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83(9): 967-969.
- [25] Cullen J M. Mechanistic classification of liver injury [J]. *Toxicol Pathol*, 2005, 33(1): 6-8.

【责任编辑 李红珠】