

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.050

◇ 药物警戒 ◇

## 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎文献回顾性分析

罗琪<sup>1</sup>, 陈泳伍<sup>2</sup>作者单位:<sup>1</sup>马鞍山市妇幼保健院药械科, 安徽 马鞍山 243000;<sup>2</sup>中国科学技术大学附属第一医院药剂科, 安徽 合肥 230000

通信作者: 陈泳伍, 男, 研究方向为临床药理学, E-mail: 824226823@qq.com

**摘要:**目的 探讨纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎毒性反应的临床特点, 旨在为临床上合理应用纳武利尤单抗提供参考。方法 检索中国知网、维普、万方、PubMed以及Web of Science数据库, 收集2015年3月至2019年8月关于纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的文献, 提取数据并整理分析。结果 纳入分析的病人共15例, 其中男性13例, 女性2例; 年龄范围为14~80岁, 其中31~60岁年龄段较多(10例, 66.7%); 原发疾病为恶性黑色素瘤7例, 非小细胞肺癌4例, 肝癌2例, 胃腺癌1例, 霍奇金淋巴瘤1例; 单用纳武利尤单抗者8例, 联合应用纳武利尤单抗和伊匹单抗者7例; ADR发生时间最短为用药后1周, 最长为用药后40周, 多发生在用药后的90d内(8例, 53.3%); 15例ADRs报道中, 以肝酶升高为主(11例, 73.3%), 其中肝酶升高伴胆红素升高5例。经停药和(或)对症治疗, 4例好转, 7例死亡。结论 临床医师和药师应了解纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的规律和特点, 加强用药监测, 重视其不良反应的发生, 做到及时处理及对症治疗。

**关键词:** 免疫疗法; 纳武利尤单抗; 免疫相关性肝炎; 程序性细胞死亡受体1; 回顾性研究

## Literature retrospective analysis of immune-related hepatitis induced by Nivolumab since post-marketing

LUO Qi<sup>1</sup>, CHEN Yongwu<sup>2</sup>

*Author Affiliations:* <sup>1</sup>Department of Pharmacy, Maanshan Maternity and Child Health Care Hospital, Maanshan, Anhui 243000, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei, Anhui 230000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics of immune-related hepatitis induced by nivolumab, and to provide reference for the rational application of nivolumab in clinic. **Method** CNKI, VIP, Wanfang, PubMed and Web of Science databases were searched for immune-related hepatitis induced by Nivolumab, and collected literatures from March 2015 to August 2019 were further analyzed statistically. **Results** A total of 15 patients enrolled in the study, including 13 males and 2 females, aged 14-80 years, of them, patients of 31 to 60 years showed the highest incidence ( $n = 10, 66.7\%$ ). Primary diseases of the patients included malignant melanoma (7 patients), non small-cell lung cancer (4 patients), liver cancer (2 patients), gastric adenocarcinoma (1 patients), and hodgkin lymphoma (1 patients). Of the 15 patients, 8 patients received nivolumab monotherapy, 7 patients received combination therapy with nivolumab and ipilimumab. The occurrence time of adverse drug reactions (ADRs) was the shortest 1 week and the longest 40 weeks after the medication, frequently occurred within 90 days ( $n = 8, 53.3\%$ ). 15 cases of ADRs were reported, mainly including elevated liver enzymes ( $n = 11, 73.3\%$ ), of which 5 cases had elevated liver enzymes and elevated bilirubin. After stopping the drug and/or symptomatic treatment, 4 patients were improved and 7 patients died. **Conclusion** Clinicians and pharmacists should understand rules and characteristics of immune-related hepatitis induced by Nivolumab and strengthen monitoring. In the process of clinical drug use, close attention should be paid to adverse reactions, so that timely treatment and symptomatic treatment can be achieved.

**Key words:** Immunotherapy; Nivolumab; Immune-related hepatitis; Programmed cell death 1 receptor; Retrospective studies

我国首个上市的肿瘤免疫治疗药物纳武利尤单抗(Nivolumab, Nivo)为免疫检查点抑制剂, 其于2018年经国家药品监督管理局(NMPA)批准用于治疗表皮生长因子受体基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性、既往接受过含铂方案化疗但疾病进展

或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成年病人。纳武利尤单抗通过与程序性死亡受体1(PD-1)受体结合, 阻断其与配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用, 从而阻断抗肿瘤免疫反应<sup>[1]</sup>。

纳武利尤单抗于2014年首先在美国获批上市,

用于治疗恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状上皮癌、尿路上皮癌、结肠直肠癌和肝细胞癌,相较于传统化疗,显著延长了病人的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)<sup>[2-4]</sup>。然而,病人在治疗过程中可能发生免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)如肝炎、心肌炎、皮肤毒性、肺炎等,其大多程度较轻,但也有少数严重的致命性irAEs的报道<sup>[5]</sup>。

2018年,加拿大安大略癌症治疗中心发布《免疫检查点抑制剂毒性管理指南》(以下简称《指南》),旨在对免疫相关不良反应的处置提供参考和建议。国内目前已有纳武利尤单抗致免疫相关性肺炎、纳武利尤单抗致心脏毒性相关报道,尚无纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的文献分析。本研究对国内外报道的关于纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎个案进行收集整理和分析,为临床安全合理使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 检索中国知网、维普、万方、PubMed以及Web of Science数据库(检索时间为2015年3月至2019年8月),中文以“纳武利尤单抗”“不良反应”“肝炎”;英文以“Nivolumab”“liver”“hepatic”“hepatitis”“hepatotoxicity”等为关键词,收集国内外公开发表在医药期刊上的个案和群体的不良反应报道,阅读原文,剔除纳武利尤单抗致肝脏不良反应因果关系不明确、不良反应发生时间不明确、重复报道、处置过程描述不详细的报道,可用文献为12篇<sup>[6-17]</sup>,共计15个案例。

**1.2 统计学方法** 仔细阅读并整理12篇文献,回顾研究,提取文献信息,记录病人一般情况(年龄、性别、原发疾病、既往病史等)、纳武利尤单抗用药情况(剂量、周期等)、肝脏毒性发生情况[药品不良反应(ADR)发生时间、症状等]、临床表现和预后等相关信息,之后进行统计分析;免疫相关性肝炎的严重程度参考不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 5.0)进行分级。

## 2 结果

**2.1 病人性别与年龄分布** 15例不良反应个案报道中,男13例(86.7%),女2例(13.3%);年龄最小14岁,最大为80岁, $M(P_{25}, P_{75})$ 为53(35, 57.5)岁。年龄范围为0~30岁2例(13.3%),均为男性;31~60岁10例(66.7%),男8例,女2例;≥61岁3例(20%),均为男性。

**2.2 用药原因及剂量** 使用纳武利尤单抗治疗的病人中,恶性黑色素瘤7例(7/15, 46.7%),非小细胞肺癌4例(4/15, 26.7%),肝癌2例(2/15, 13.3%),胃腺

癌1例(1/15, 6.7%),霍奇金淋巴瘤1例(1/56, 6.7%)。本研究中的案例给药方案分为纳武利尤单抗单药治疗及联合细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂治疗。Nivo的推荐用法<sup>[18-19]</sup>:单用时,3 mg/kg、静脉滴注,14 d为1个周期,用药至病人疾病进展或不能耐受为止;与伊匹单抗(ipilimumab, Ipi)联用时, Ipi 3 mg/kg+Nivo 1 mg/kg,静脉滴注,21 d为1个周期,连续4个周期,此后序贯应用Nivo(按单用时的方法),直至病人疾病进展或不能耐受为止。单药治疗组8例ADRs病人中,5例未提及用药剂量,1例用药剂量符合说明书推荐剂量,2例用药频次超说明书(分别为每2周8次和每3周一次)。单药治疗组8例,其中单剂量每次3 mg/kg,每2周使用1次,占1例(6.7%);单剂量每次3 mg/kg,每3周使用1次,占1例(6.7%);单剂量每次3 mg/kg,每2周使用8次,占1例(6.7%);5例未提及用药剂量。纳武利尤单抗联合CTLA-4抑制剂治疗组7例,其中纳武利尤单抗单剂量每次3 mg/kg,每2周使用1次,占1例(6.7%);单剂量每次240 mg,每2周使用1次,占1例(6.7%);单剂量每次2 mg/kg,每3周使用1次,占1例(6.7%);4例未提及用药剂量。

**2.3 ADR发生时间** 15例ADRs报道中,发生时间最短为用药后1周,最长为用药后40周,其中在用药0~90 d ADR发生率53.3%(8/15)。具体情况包括:0~1个月,5例(33.3%);1~3个月,3例(20.0%);3~6个月,3例(20.0%);>6个月,2例(13.3%);未提及的有2例(13.3%)。

**2.4 肝脏毒性不良反应表现类型** 与免疫治疗相关的肝毒性通常表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),谷酰转氨酶(GGT)升高,少有胆红素升高。15例ADRs报道中,肝酶升高有11例[占73.3%,其中仅肝酶升高有6例(40.0%)、肝酶升高伴胆红素升高有5例(33.3%)],仅胆红素升高1例(6.7%),肝左叶肿块1例(6.7%),肝细胞溶解1例(6.7%),急性肝炎1例(6.7%)。其处理与转归见表1。

**2.5 病人既往肝脏相关疾病史** 15例ADRs病人中,6例合并有肝脏相关疾病史[包括乙型肝炎病毒感染史2例(13.3%),肝癌行肝移植术2例(13.3%),乙肝表面抗原阳性1例(6.7%),丙型肝炎病毒感染史1例(6.7%)],9例(60.0%)无。2例肝癌行肝移植术者因发生急性肝排斥反应而死亡。2例合并乙型肝炎病毒感染的癌症病人经纳武利尤单抗治疗后病情好转。2例合并乙型/丙型肝炎病毒感染的癌症病人预后不详。

表1 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎处理与转归

治疗方案	例数	常见不良事件评价标准				
		1级	2级	3级	4级	未提及
仅停用	4	—	未提及(1例)	—	—	好转(1例) 未提及(2例)
激素治疗	3	—	好转(1例)	—	好转(1例), 死亡(1例,死于肿瘤进展)	—
免疫抑制剂治疗	1	—	—	—	—	死亡(1例)
激素联合免疫抑制剂	6	—	—	未提及(1例)死亡(2例)	死亡(1例)	死亡(2例,均死于肿瘤进展)
未停用; 抗病毒治疗	1	—	—	—	好转(1例)	—
合计	15	0	2	3	4	6

注:表中“—”表示无数据

**2.6 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎处理及转归**  
15例免疫相关性肝炎病人中,1例维持Nivo治疗症状逐步好转<sup>[1]</sup>,1例经维持Nivo治疗和对症支持治疗后症状好转<sup>[13]</sup>,2例经停药和对症支持治疗后症状好转<sup>[8-11]</sup>。7例病人死亡,其中4例经停药和对症支持治疗后因肝衰竭死亡<sup>[7,12,17]</sup>,3例纳武利尤单抗致肝损伤经积极治疗缓解,但由于停药后癌症迅速进展死亡<sup>[9-10,16]</sup>。

### 3 讨论

**3.1 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的发生率与可能机制**  
关于纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的发生率,根据文献报道,在临床试验中使用纳武利尤单抗单药治疗的病人免疫相关性肝炎发生率为6.9%<sup>[20-27]</sup>。另一项荟萃分析显示Nivo和Ipi联用引起的3级肝炎发生率为10%,抗PD-1单药和联用(Nivo和Ipi)引起免疫相关性肝炎的发生率分别为1%~6%和22%,单药发生率低于联用<sup>[28]</sup>。且有报道<sup>[29]</sup>提示,Nivo和Ipi联用治疗相关irAEs的频率和严重程度高于单独使用两种药物。而本研究结果显示15例发生纳武利尤单抗相关肝脏毒性反应病人中,3级以上肝炎占46.7%(7/15),单用Nivo者占53.3%(8/15),联合应用Nivo和Ipi者占46.7%(7/15),单药发生率高于联用。考虑与本研究纳入的病人中,联用治疗的人数相对较少,所以上报的ADR个案相对较少。

目前,纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的机制尚不明确。抗PD-1单克隆抗体被认为是通过阻断PD-1对致敏T细胞的作用而发挥疗效,而PD-L1作用于靶细胞,靶细胞不仅包括免疫细胞,还包括非淋巴组织,如内皮细胞、心脏、肺、胰腺、胎盘、肾脏和肝脏等<sup>[30-31]</sup>。非淋巴器官的表达被认为可能提供调节反馈,逃脱了主要耐受机制的自反应性T细

胞<sup>[32-33]</sup>。PD-1/PD-L1轴被抗PD-1抑制,这可能使致敏T细胞攻击肝脏从而导致免疫相关性肝炎。

**3.2 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的临床特点**  
本研究结果显示,15例病人的性别比为男:女=6.5:1.0,男性多于女性。另一项研究显示<sup>[34]</sup>,免疫检查点抑制剂引起的免疫相关性肝炎,纳入的16例病人中有9例(56%)为女性。可能是由于病例数较小造成的差异。从年龄结构上看,31~60岁是不良反应发生的高发年龄段,其次是≥61年龄段。18岁以下的报道有1例,该病例为纳武利尤单抗用于14岁男性肝癌行肝移植术后复发的治疗,第一次注射一周后出现发烧、腹痛、黄疸、腹泻、肝酶升高。经高剂量类固醇脉冲治疗后死亡。纳武利尤单抗的使用说明书指出,目前还没有确立该药在18岁以下病人中的安全性与有效性,故不推荐18岁以下病人使用,对于18岁以下病人的使用需慎重。

研究报道大部分irAEs属于低等级,5.1%的病人通常表现出轻微的症状(即1级或2级),而高等级相对较少,只有1.9%的病人被划分为3级或4级<sup>[20-27]</sup>。开始治疗后1~3个月(平均1.9个月),通常在2~6个周期后观察到肝毒性的发生。在适当的治疗下,这些不良反应大部分在中位值5.4周内得到改善,只有0.9%的病人需要永久停止治疗。本研究结果显示,15个对免疫相关性肝炎CTCAE分级的案例中,1~2级肝炎发生率占比13.3%(2/15),3级及以上肝炎发生率占比46.7%(7/15)。ADR发生时间最短为用药后1周,最长为用药后40周,其中在用药0~90d内ADR发生率53.3%(8/15),用药≥90d ADR发生率33.3%(5/15),提示在应用该药的前几个周期,临床医师与护士应密切监测病人的肝功能,当病人发生肝损时一般需要及时的支持治疗和停药以免症状进一步恶化。由于纳武利尤单抗致肝脏毒性反应

的潜伏期较分散,对长疗程用药的病人也需要警惕肝脏毒性反应,需要定期复查病人的肝功能。

《指南》指出与免疫治疗相关的肝毒性通常表现为LFTs升高,主要是AST、ALT、GGT升高,很少表现为总胆红素的升高。3级或3级以上的重型肝炎有1%~2%的病人会出现发热、疲劳、腹痛和恶心等症状。而本研究结果显示肝毒性表现仅肝酶升高40.0%,仅胆红素升高6.7%,肝酶升高伴胆红素升高33.3%,有2例病人出现了腹痛、黄疸、发热等症状,但CTCAE分级不详。此结果差异可能是由于无症状或轻微症状的肝酶升高未纳入不良反应个案报道中<sup>[13]</sup>。

在死亡的病人中有2例肝脏移植的恶性肿瘤病人<sup>[12]</sup>,在接受纳武利尤单抗治疗后出现了暴发性、最终致命的器官排斥反应,因此建议对于实体器官移植的恶性肿瘤病人,即使不能完全避免使用免疫检查点抑制剂,也应谨慎使用。由于免疫检查点抑制剂重新激活细胞毒性T细胞,它们可能在慢性HBV DNA阳性癌症病人中发挥有益的作用,然而,过度免疫反应是一个值得关注的问题。可以推荐HBV DNA阳性癌症病人接受免疫检查点抑制剂治疗,但是需要确定开始预防性抗病毒治疗的HBV DNA水平的阈值和预防性治疗的时间<sup>[13]</sup>。关于PD-1抑制剂在乙型和丙型肝炎病毒感染病人中的安全性和有效性的证据有限,这些病人传统上被排除在临床试验之外,因为理论上存在免疫重建炎症综合征的风险。一项针对7例HBV/HCV感染合并转移性黑色素瘤或转移性非小细胞肺癌的病人在回顾性分析<sup>[15]</sup>显示,在HBV/HCV感染背景下,PD-1抑制剂可以安全地治疗转移性黑色素瘤或转移性非小细胞肺癌病人。然而,应当建议活动性病毒性肝炎病人在开始免疫抑制治疗前咨询肝病专家,密切监测肝功能指标,并在有需要时进行抗病毒治疗。

**3.3 纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎的治疗与转归** 对于PD-1所致的免疫相关性肝炎的不良反应,《指南》针对不同情况给出了一些个性化的推荐。根据免疫相关性肝炎的分级,对于治疗过程中需要用到的激素和免疫抑制剂,给出了有区别的治疗建议。对于1级肝炎:密切监测并继续免疫治疗;2级肝炎:暂停免疫检查点抑制剂治疗。2~3 d复查肝功能,如无改善,启动 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松口服,或者静脉注射相当量其他激素,效果不佳可加量;如果肝功能恢复正常,则在2~4周内逐渐减量至 $0.5 \text{ mg/kg}$ , $\geq 4$ 周后恢复 $1 \text{ mg/kg}$ 。3级肝炎:永久停止免疫检查点抑制剂治疗,推荐给予 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲强龙,

并在 $\geq 4$ 周后逐渐减量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松口服。4级肝炎:永久停止免疫检查点抑制剂治疗。如果转氨酶在类固醇治疗3天后没有下降,则添加霉酚酸酯每12 h口服 $500 \sim 1\,000 \text{ mg}$ ,如果7 d后无改善,咨询专家或改用其他免疫抑制剂。若病人合并甲肝、丙肝或巨细胞病毒感染,推荐他克莫司 $0.10 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,在严重肝毒性的情况下,应权衡风险和益处,征得病人同意后使用英夫利昔单抗治疗。

本研究15例免疫相关性肝炎病人中,治疗方案整体与《指南》中推荐CTCAE分级治疗方案基本相符。经停药和(或)对症治疗后,4例(26.7%)痊愈或好转,7例(46.7%)病人死亡,4例预后不详。死亡的病人中,1例仅给予激素,1例仅给予免疫抑制剂,其余均给予激素联合免疫抑制剂治疗。关于纳武利尤单抗治疗癌症病人致免疫相关性不良反应的死亡率,ZHAO B等<sup>[5]</sup>纳入共计6 173名受试者的临床试验中,报告其死亡率为0.3%。而我们综述的案例中明确为免疫相关性肝炎进展后死亡的病人占比较高(7/15,46.7%),可能是由于临床报道的案例中病人免疫相关性肝炎的程度更为严重。

由于本研究综述的案例数较少,其较难作为发生率、死亡率等相关流行病学资料调查分析,但是个案报道对于反映真实世界研究情况有参考意义。

综上所述,纳武利尤单抗作为中国上市的首个PD-1抑制剂,在治疗过程中可能导致病人发生免疫相关性肝炎,本文研究显示3级以上的免疫相关性肝炎虽经药物对症治疗后仍有较高的死亡率,因此及时鉴别早期潜在的免疫相关性肝炎对于病人的获益尤为关键。

## 参考文献

- [1] 陈泳伍,汤璐璐,胡晓文.纳武利尤单抗致免疫相关性肺炎文献分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(19):1979-1984.
- [2] WEBER JS, HODI FS, WOLCHOK JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(7): 785-792.
- [3] BRUSTUGUN OT, SPRAUTEN M, HELLAND A. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(3): 438-440.
- [4] KATO K, CHO BC, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2019, 20(11): 1506-1517.
- [5] ZHAO B, ZHAO H, ZHAO J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events [J]. *J Immunol*

- nother Cancer, 2018, 6(1):101.
- [6] KOJI N, YUSUKE O, KANA H, et al. Development of hepatocellular carcinoma during nivolumab treatment for recurrent non-small cell lung cancer: a case report [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 247(4):247-250.
- [7] CHARLES J, GIOVANNINI D, TERZI N, et al. Multi-organ failure induced by nivolumab in the context of allo-stem cell transplantation [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8(1):8.
- [8] IMAFUKU K, YOSHINO K, YAMAGUCHI K, et al. Successful treatment of sudden hepatitis induced by long-term nivolumab administration [J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(1):368-371.
- [9] ODA H, ISHIHARA M, MIYAHARA Y, et al. First case of cytokine release syndrome after nivolumab for gastric cancer [J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1):147-156.
- [10] GELSOMINO F, VITALE G, D'ERRICO A, et al. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury [J]. *Annals of Oncology Volume*, 2017, 28(3):671-672.
- [11] FURUDATE S, FUJIMURA T, KAMBAYASHI Y, et al. Sequential Therapy with nivolumab followed by ipilimumab induces complete response in metastatic melanoma of the lung but with severe hepatotoxicities [J]. *Case Rep Oncol*, 2016, 9(3):644-649.
- [12] FRIEND BD, VENICK RS, MCDIARMID SV, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12):e26682. DOI: 10.1002/pbc.26682.
- [13] KOKSAL AS, TOKA B, EMINLER AT, et al. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma [J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(12):3103-3104.
- [14] EVERETT J, SRIVASTAVA A, MISDRAJI J. Fibrin ring granulomas in checkpoint inhibitor-induced hepatitis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1):134-137.
- [15] KOTHAPALLI A, KHATTAK MA. Safety and efficacy of anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma and non-small-cell lung cancer in patients with viral hepatitis: a case series [J]. *Melanoma Research*, 2018, 28(2):155-158.
- [16] KOPECKY J, KUBECEK O, GERYK T, et al. Hepatic injury induced by a single dose of nivolumab—a case report and literature review [J]. *Klin Onkol*, 2019, 32(2):133-138.
- [17] LUDLOW SP, ANDREWS S, PASIKHOVA Y, et al. New-onset toxicity with programmed death-1 inhibitor rechallenge [J]. *Melanoma Research*, 2016, 26(3):316-318.
- [18] U.S. FDA. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014 [EB/OL]. (2018-04-22) [2018-08-08]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125554s0581bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s0581bl.pdf).
- [19] U.S. FDA. Modification of the dosage regimen for nivolumab [EB/OL]. (2016-09-13) [2018-08-08]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ue520871.htm>.
- [20] ROBERT C, LONG GV, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa.1412082.
- [21] WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):375-384.
- [22] VALSECCHI ME. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13):1270.
- [23] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1627-1639.
- [24] RIZVI NA, MAZIÈRES J, PLANCHARD D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):257-265.
- [25] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813.
- [26] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1283-1294.
- [27] ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):311-319.
- [28] TANAKA R, FUJISAWA Y, SAE I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 47(2):175-178.
- [29] SZNOL M, FERRUCCI PF, HOGG D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34):3815-3822.
- [30] GREENWALD RJ, FREEMAN GJ, SHARPE AH. The B7 family revisited [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23:515-548.
- [31] DONG H, ZHU G, TAMADA K, et al. B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes [J]. *Immunity*, 2004, 20(3):327-336.
- [32] HUI E, CHEUNG J, ZHU J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition [J]. *Science*, 2017, 355(6332):1428-1433.
- [33] KAMPHORST AO, WIELAND A, NASTI T, et al. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent [J]. *Science*, 2017, 355(6332):1423-1427.
- [34] DE MARTIN E, MICHOT JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors [J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68(6):1181-1190.

(收稿日期:2020-01-10, 修回日期:2020-02-02)