·药物与临床·

免疫相关性肝炎后免疫再挑战的安全性系统评价

李荣杰[1,2]，皇甫睿[1,2]，侯坤[2]，陈圆[2]，蓝花[3]，平耀东[2,3]（1. 内蒙古医科大学药学院，内蒙古 呼和浩特 010110；2. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院药剂科，内蒙古 呼和浩特 010050；3. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科，恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142）

［摘要］ **目的**：系统评价癌症患者接受免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）初次发生免疫相关性肝炎（immune-mediated hepatitis，IMH）后，再次接受ICIs治疗的安全性，并探索潜在获益人群特征。**方法**：该文系统搜集了中国知网等数据库自建库至2025年6月9日有关发表的初次发生IMH后，进行ICIs再挑战的文献，采用RevMan5.4和Stata18.0进行系统评价与Meta分析再次接受ICIs治疗的安全性研究。**结果**：共纳入23项研究，包括21项回顾性研究，2项前瞻性研究，其中包含399例接受再挑战的IMH患者资料。Meta分析结果显示：初次发生IMH后再挑战率为39.0%（95%CI：0.31～0.48，$P<0.01$），再挑战后的IMH复发率为18.0%（95%CI：0.12～0.25，$P=0.004\ 2$）。与初次发生IMH相比，ICIs再挑战显著增加患者全级别（OR=2.20，95%CI：1.62～2.97，$P<0.01$）和高级别（OR=2.52，95%CI：1.72～3.67，$P<0.01$）IMH的发生风险，差异均有统计学意义。亚组分析结果显示，当初次发生IMH停药后与再挑战间隔时间≤45 d时，复发风险显著增加。**结论**：ICIs再挑战会显著增加IMH的复发风险，尤其是在再挑战间隔时间≤45 d的情况下。

［关键词］ 免疫检查点抑制剂；免疫相关性肝炎；再挑战；安全性；Meta分析
［中图分类号］R969.3　［文献标识码］A　［文章编号］1001-5213（2026）17-2000-11　DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.06

Systematic review of the safety of immune rechallenge after immune-related hepatitis

LI Rongjie[1,2], HUANGFU Rui[1,2], HOU Kun[2], CHEN Yuan[2], LAN Hua[3], PING Yaodong[2,3] (1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010110, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital Inner Mongolia Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010050, China; 3. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the safety of rechallenge with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients who experienced immune-mediated hepatitis (IMH) during initial ICI therapy, and to explore the characteristics of potential beneficiary populations. **METHODS** We systematically searched databases, including CNKI, from inception to June 9, 2025, for studies reporting ICI rechallenge after an initial episode of IMH. RevMan 5.4 and Stata 18.0 were used for the systematic review and meta-analysis of the safety of ICI rechallenge. **RESULTS** A total of 23 studies were included, comprising 21 retrospective studies and 2 prospective studies, with data from 399 patients with IMH who underwent rechallenge. Meta-analysis showed that the rechallenge rate after an initial episode of IMH was 39.0% (95% *CI*: 0.31 - 0.48, $P<0.01$), and the recurrence rate of IMH after rechallenge was 18.0% (95% *CI*: 0.12 - 0.25, $P=0.004\ 2$). Compared with the initial episode of IMH, ICI rechallenge significantly increased the risk of both all-grade (*OR*=2.20, 95% *CI*: 1.62 - 2.97, $P<0.01$) and high-grade (*OR*=2.52, 95% *CI*: 1.72 - 3.67, $P<0.01$) IMH, with statistically significant differences. Subgroup analysis showed that when the interval between discontinuation after the initial IMH episode and rechallenge was ≤45 d, the risk of recurrence was significantly increased. **CONCLUSION** ICI rechallenge significantly increases the risk of IMH recurrence, especially when the rechallenge interval is ≤45 d.

KEY WORDS: immune checkpoint inhibitors; immune-mediated hepatitis; rechallenge; safety; Meta-analysis

以细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen4，CTLA4）抗体、程序性死亡受体-1（programmed death1，PD1）抗体或其配体（programmed death ligand1，PDL1）为代表的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）通过抗体抑制免疫检查点的活性，恢复并提高

［基金项目］内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目（编号：2023GLLH0130）　［作者简介］李荣杰，女，硕士，研究方向：临床药学　［通信作者］平耀东，男，硕士，副主任药师，研究方向：肿瘤临床药学

效应T淋巴细胞特异性识别和杀伤肿瘤细胞的能力来增强全身抗肿瘤免疫应答系统的反应[1-3]，逐步成为多种恶性肿瘤的重要治疗选择，并显著改善患者的生存[4]。然而，免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）的发生常导致免疫治疗中断或停止[5]，其中免疫相关性肝炎（immune-mediated hepatitis，IMH）是临床较常见且具有潜在严重后果的表现之一[6]。研究显示，癌症患者中任何级别IMH的合并发生率14%，≥3级IMH为7%[7]。临床表现为转移酶升高，伴或不伴有胆红素上升，严重者可出现黄疸、腹水甚至危及生命[8-9]。然而，IMH的发生率差异很大，范围从0.8%～13.2%[10]到10.4%～63%[11]，可能与患者所使用ICIs的种类与剂量、是否联合用药等因素密切相关。基于上述风险，《美国国立综合癌症网络指南》[12]建议≥3级IMH永久停用ICIs，《中国临床肿瘤学会指南》[13]亦指出2～3级IMH患者经评估后可继续ICIs治疗，4级及以上需永久停用。

因IMH中止免疫治疗的患者常面临后续可供选择有限与再治疗可能获益的困境，是否重新启动ICIs成为临床关注的焦点。ICIs再挑战是指肿瘤患者在初次免疫治疗后因疾病进展（progressive disease，PD）或严重irAEs停药后，再次接受ICIs，以期重新激活免疫系统对肿瘤细胞进行攻击，从而控制疾病的进展或复发[14]。现有研究探讨了再挑战时机、ICIs类型、初次IMH严重程度及患者基础疾病等因素与安全性的关系，但结论不一[15-16]。目前尚无针对IMH再挑战安全性及复发风险的系统性评价发表，临床实践中对于发生IMH后是否实施再挑战亦存在疑惑。基于此，本研究采用Meta分析方法比较ICIs治疗初次发生IMH停药与继续进行再挑战的两大人群中IMH的发生风险及人群特征，旨在系统评估初次发生IMH后再挑战的安全性，并探讨可能影响IMH在再挑战中复发风险的相关因素，为临床风险评估与个性化治疗决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 规范与注册 本研究根据PRISMA指南完成，PROSPERO注册号：CRD420251084627。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

（1）研究对象 纳入的研究对象均为接受ICIs治疗后初次发生IMH的患者，患者年龄、性别及肿瘤类型不限。

（2）干预措施 患者在接受ICIs治疗期间初次发生IMH后进行ICIs再挑战治疗。

（3）对照措施 患者在接受ICIs治疗期间初次发生IMH后未进行ICIs再挑战治疗。

（4）结局指标与定义 主要结局指标：再挑战后IMH复发率、再挑战IMH的全级别和高级别发生情况对比；次要结局指标：初次发生IMH后再挑战率。结局定义：ICIs再挑战定义为，在初次发生IMH停药后再次接受ICIs治疗；IMH的严重程度是根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）5.0版本进行分级的。血清转氨酶水平升高可分为1级（正常值上限1～3倍）、2级（正常值上限3～5倍）、3级（正常值上限5～20倍）和4级（正常值上限20倍以上）；血清胆红素水平升高可分为1级（正常值上限1～1.5倍）、2级（正常值上限1.5～3倍）、3级（正常值上限3～10倍）和4级（正常值上限10倍以上）。其中，1～4级定义为全级别，≥3级定义为高级别。

（5）研究类型 纳入已发表的发生IMH后进行再挑战的相关临床研究，并在研究结果中有明确的随访数据。

1.2.2 排除标准 （1）非由ICIs引起的肝炎；（2）患者未明确诊断为IMH；（3）排除文献类型：综述、会议摘要、重复发表文献及病例报告等；（4）排除无法从文章中提取关键数据的研究。

1.3 文献检索策略 计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、Embase和Cochrane Library数据库，搜集有关初次发生IMH后再挑战的相关文献。中文检索词："再挑战""再治疗""免疫检查点抑制剂""免疫相关性肝炎"等；英文检索词："Immune checkpoint inhibitor""CTLA-4 Inhibitors""Programmed Death 1（PD-1）Inhibitor""Programmed Death Ligand 1（PD-L1）Inhibitors""Retreatment""Rechallenge""Hepatitis""Hepatotoxicity""irAEs""Immune-related hepatotoxicity"等。检索时限为建库至2025年6月9日，采用主题词和自由词结合的方式，语言限定于中文、英文。

1.4 文献筛选与数据提取和偏倚风险评价 两名研究者独立进行文献筛选、数据提取，并交叉核对结果。提取的数据涵盖作者、发表年份、研究设计、性别、年龄、癌症类型、初次和再挑战ICIs的类型、再挑战比率、初次及再挑战的IMH全级别和高级别患者人数、初次发生IMH后与ICIs再挑战的时间间隔。对纳入文献依据纽卡斯尔—渥太华量表（NOS）进行

质量评价，包括研究人群选择、组间可比性和结果测量，总分范围为0～9分。对于来源于随机对照试验的安全性分析研究，依据其研究设计特点，采用Cochrane风险偏倚评估工具（RoB 2.0）进行方法学质量判定。若两位评价者在评估过程中存在分歧，则与第三名研究者通过讨论或协商解决。

1.5　统计学处理　统计分析采用RevMan 5.4和Stata 18.0软件完成。二分类结局指标包括全级别和高级别再挑战的IMH，采用比值比（odds ratio，OR）表示，结果呈现为95%CI。采用χ^2检验和I^2统计量衡量异质性，若$P\geqslant 0.1$，$I^2\leqslant 50\%$，采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析；若$P<0.1$和$I^2>50\%$，采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析。以$P<0.05$认为差异具有统计学意义。发表偏倚采用漏斗图、Egger检验和Begg检验进行评估，进一步敏感性分析以评估汇总结果的稳健性。

2　结果

2.1　文献检索　得到相关文献1 511篇，文献去重后剩余969篇，阅读标题、摘要和全文等进一步筛选，最终纳入了23项研究，其中21项为回顾性研究，2项为前瞻性研究。筛选流程及结果见图1。

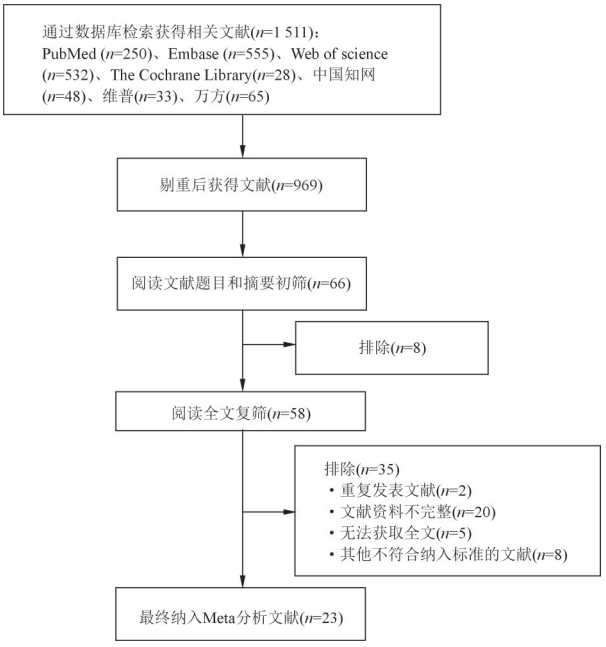


图1　文献筛选流程及结果

Fig 1　Literature screening process and results

2.2　纳入文献的基本信息　共纳入23项研究，其中21项[15-35]回顾性研究，2项[36-37]前瞻性研究。包括399名再挑战患者，纳入了安全性的Meta分析。纳入文献的基本特征**见中国知网本文增强出版附加材料**。

2.3　文献质量评价　结果显示所有纳入研究总体质量较高。其中，1篇包含随机对照试验的研究经RoB 2.0评估为中等偏倚风险[37]；其余非随机对照研究经NOS评价均达到中至高质量水平（得分7～9分）[15-36]。各研究的NOS评分结果见表1。

2.4　Meta分析

2.4.1　再挑战率及IMH复发率　本研究绘制了两幅单臂Meta分析森林图，以展示IMH患者在临床实践中接受ICIs再挑战的现状，分别呈现初次发生IMH后的ICIs再挑战率和再挑战后IMH复发率。共纳入23项研究，合并分析结果显示，IMH患者在停药后接受ICIs再挑战的比例为39%（95%CI：0.31～0.48，$P<0.01$，图2），提示约40%的IMH患者在停药后接受了ICIs再挑战；再挑战后IMH复发率为18%（95%CI：0.12～0.25，$P=0.004\,2$，图3），提示再挑战存在一定复发风险。

2.4.2　ICIs再挑战组对比初次ICIs治疗组的全级别IMH发生情况　共纳入12项[15,20-23,27,31,33-37]研究报告了全级别IMH的相关数据，其中初次ICIs治疗组共6 541例患者，ICIs再挑战组共266例患者。结果显示，与初次治疗相比，ICIs再挑战显著增加IMH的发生风险，合并效应量差异具有统计学意义（OR=2.20，95%CI：1.62～2.97，$P<0.01$，$I^2=32\%$，见图4），提示ICIs再挑战后全级别IMH的复发风险高于初次治疗。

2.4.3　高级别（≥3级）IMH发生情况　共纳入18项[15-21,23-26,28-33,35]回顾性研究报告了高级别（≥3级）IMH的相关数据，其中初次ICIs治疗组共21 161例患者，ICIs再挑战组共260例患者。结果显示，与初次ICIs治疗相比，IMH后接受再挑战显著增加IMH的发生风险，合并效应量差异具有统计学意义（OR=2.52，95%CI：1.72～3.67，$P<0.01$，$I^2=61\%$，见图5），提示ICIs再挑战后发生≥3级IMH的风险高于初次治疗。

2.4.4　高级别IMH的亚组分析　初次发生IMH患者在ICIs再挑战后发生IMH的风险显著高于初次发生IMH，且这一趋势在全级别和高级别事件中均有体现。然而，对于高级别IMH而言，其异质性较高（$I^2=61\%$），提示在高级别IMH中不同研究之间的结果存在一定差异。为进一步探讨异质性来源，按癌症类型进行亚组分析，见图6所示：黑色素瘤（$I^2=0\%$，$P=0.91$）（OR=1.00，95%CI：0.31～3.25，$P=1.00$）；肺癌（$I^2=0\%$，$P=0.57$）（OR=1.30，95%CI：0.46～3.63，$P=0.62$），结果显示黑色素瘤和肺癌患者中，与初次治疗相比，ICIs再挑战并未显著增加IMH的复发风险。

按初次发生IMH停药与再挑战的时间间隔进

表 1 纳入研究的新加坡-渥太华量表（NOS）质量评估（分）

Tab 1 Newcastle-Ottawa scale (NOS) quality assessment of the included studies (points)

第一作者和发表年份	选择性				比较性	结局			总分
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Hountondji[15]2023	1	0	1	1	2	1	1	1	8
Li[16]2020	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Mizuno[17]2025	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Park YJ[18]2025	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Zhang[19]2024	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Miah[20]2023	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Matsukane[21]2023	1	0	1	1	2	1	1	0.5	7.5
Swanson[22]2022	1	0.5	1	1	1	1	1	0.5	7
Cunningham[23]2021	1	0.5	1	1	1	1	1	0.5	7
da Silva[24]2021	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Bruyère[25]2021	1	0	1	1	2	1	1	1	8
Personeni[26]2021	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Ngamphaiboon[27]2021	1	0	1	1	2	1	1	1	8
Miller[28]2020	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Riveiro-Barciela[29]2020	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Gauci[30]2020	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Abou Alaiwi[31]2020	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Mouri[32]2019	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Cheung[33]2018	1	0	1	1	1	0	1	1	6
De Martin[34]2018	1	0	1	1	2	0	0	1	6
苏春梅[35]2022	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Julien[36]2020	1	0	1	1	1	1	1	1	7

注（note）：A，暴露组的代表性如何：1 分（How representative is the exposed group：1 point）；B，非暴露组的选择方法：1 分（The selection method of the non-exposed group：1 point）；C，暴露因素的确定方法：1 分（The method for determining the exposure factor：1 point）；D，确定研究起始时尚未出现要观察的结局事件：1 分（Whether the outcome event to be observed has not occurred at the start of the study：1 point）；E，设计和统计分析时考虑暴露和未暴露组的可比性：2 分（Whether the comparability of the exposed and non-exposed groups is considered in the design and statistical analysis：2 points）；F，研究对于结果的评价是否充分：1 分（Whether the evaluation of the results is sufficient：1 point）；G，结果发生后随访是否足够长：1 分（Whether the follow-up after the occurrence of the result is long enough：1 point）；H，暴露组和非暴露组的随访是否充分：1 分（Whether the follow-up of the exposed and non-exposed groups is sufficient：1 point）。

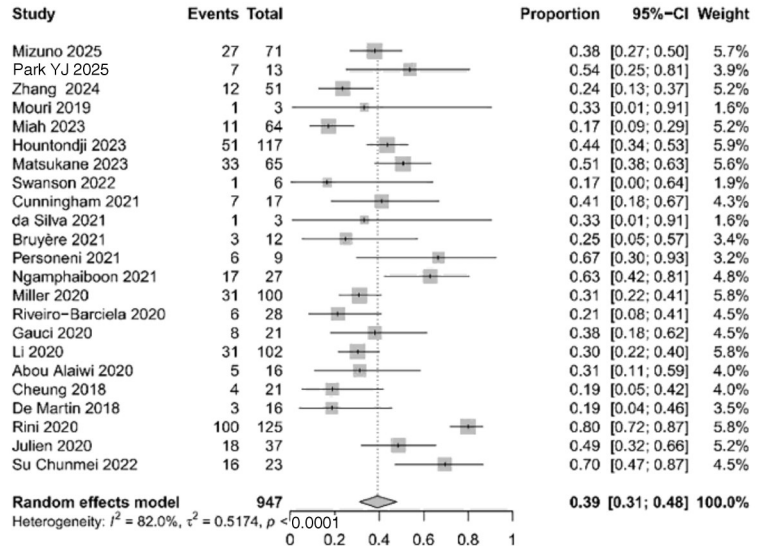


图 2 初次发生 IMH 后再挑战率的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of the rechallenge rate after initial IMH

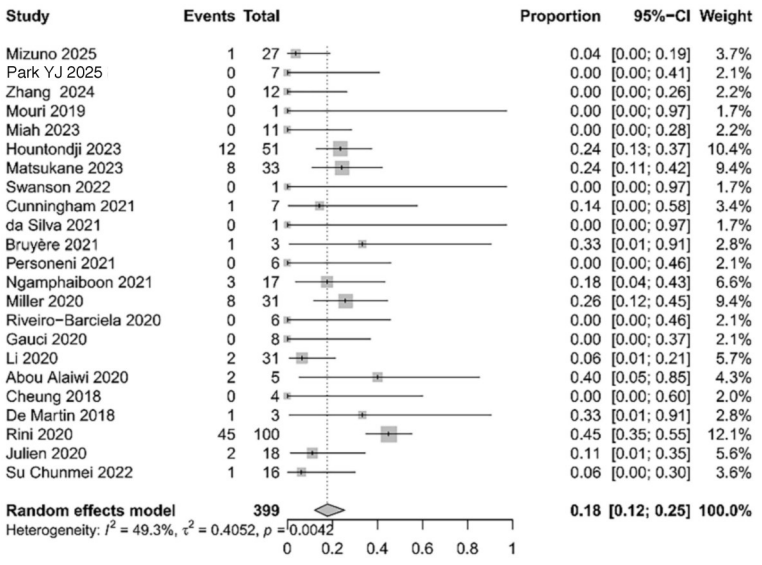


图 3　ICIs 再挑战后 IMH 复发率的 Meta 分析森林图

Fig 3　Meta-analysis forest plot of the recurrence rate of IMH After ICI rechallenge

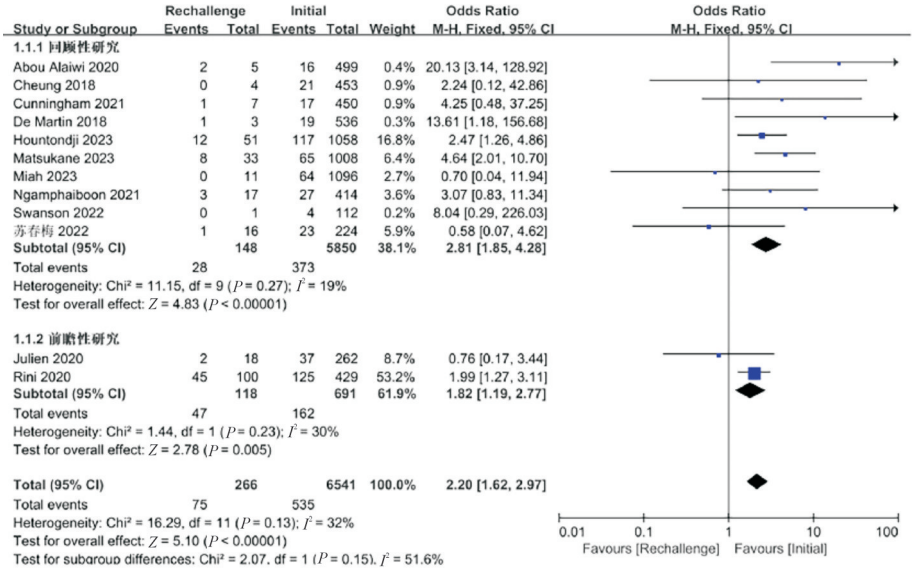


图 4　初次 ICIs 组对比 ICIs 再挑战组的全级别 IMH 发生事件的 Meta 分析森林图

Fig 4　Meta-analysis forest plot of all-grade IMH events in the initial ICI group versus the ICI rechallenge group

行亚组分析，如图 7 所示：时间间隔＞45 d（I^2=0%，P=0.57）（OR=1.07，95%CI：0.36～3.17，P=0.90）；时间间隔≤45 d（I^2=0%，P=0.70）（OR=23.19，95%CI：4.32～124.36，P=0.000 2），结果提示当初次发生停药后与再挑战的时间间隔≤45 d 时再挑战会增加 IMH 的复发风险，而时间间隔＞45 d 时差异无统计学意义。

按地区类型进行亚组分析，如图 8 所示：北美地区再挑战 IMH 的风险最高（OR=4.55，95%CI：2.46～8.43），差异有统计学意义；亚洲地区亦提示再挑战风险升高（OR=2.32，95%CI：1.12～4.45）；而欧洲地区虽有风险增加的趋势，但未达到显著性（OR=1.75，95%CI：0.92～3.32）。以上结果显示地区可能是影响再挑战 IMH 发生风险的潜在因素（P=0.09），提示在不同地区或人群中进行 ICIs 再挑战时需考虑人群差异对安全性的影响。

2.5　敏感性分析　为检验 Meta 分析结果的稳健性，将存在中度异质性的高级别（≥3 级）IMH 发生事件采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析。结果发现，剔除 Miller 等[28]（2020）的研究后，高级别 IMH 的异质性显著下降（P=0.03，I^2=26%），但整体结果较剔除前无明显变化。见图 9 和图 10。

2.6　发表偏倚评估　通过漏斗图、Egger 检验和 Begg 检验对纳入研究的发表偏倚进行了分析，全级别 IMH 与高级别 IMH 的结果如图 11 和图 12 所示。绝大多数研究散点均分布于 95%CI 内，仅少数小样

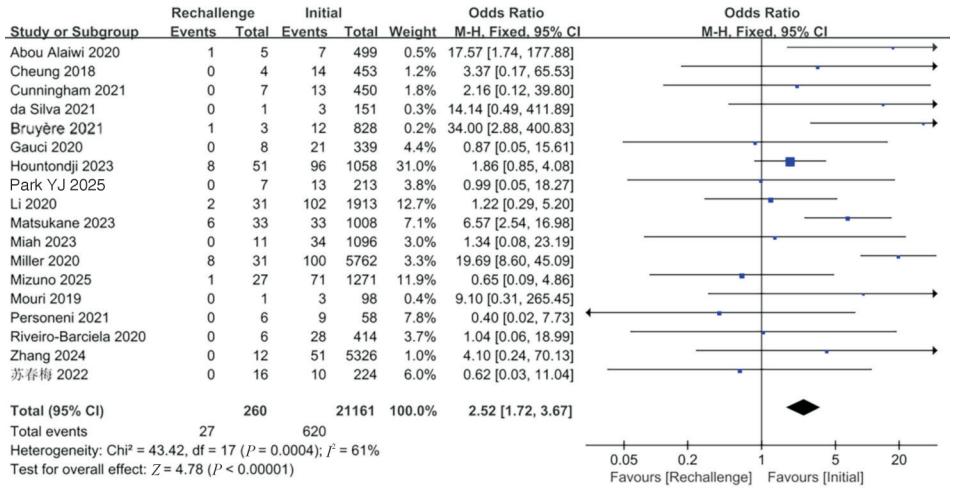


图5 初次ICIs组对比ICIs再挑战组的高级别IMH发生事件的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis forest plot of high-grade IMH events in the initial ICI group versus the ICI rechallenge group

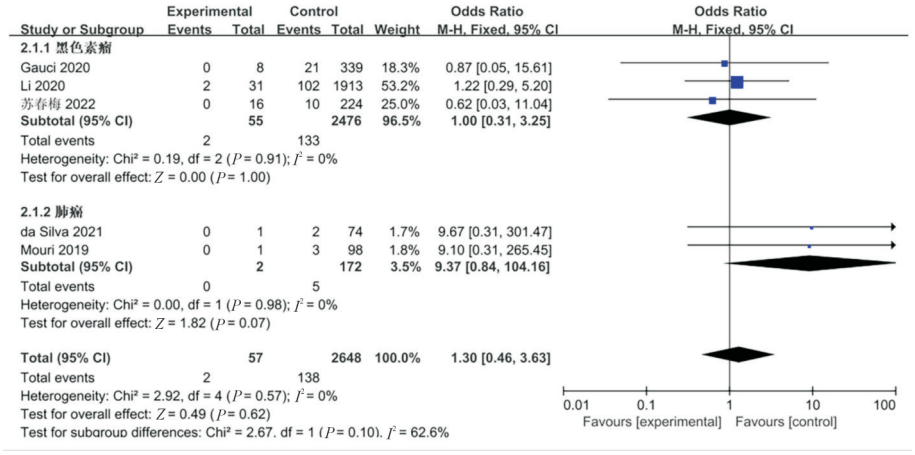


图6 癌症类型的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis forest plot by cancer type

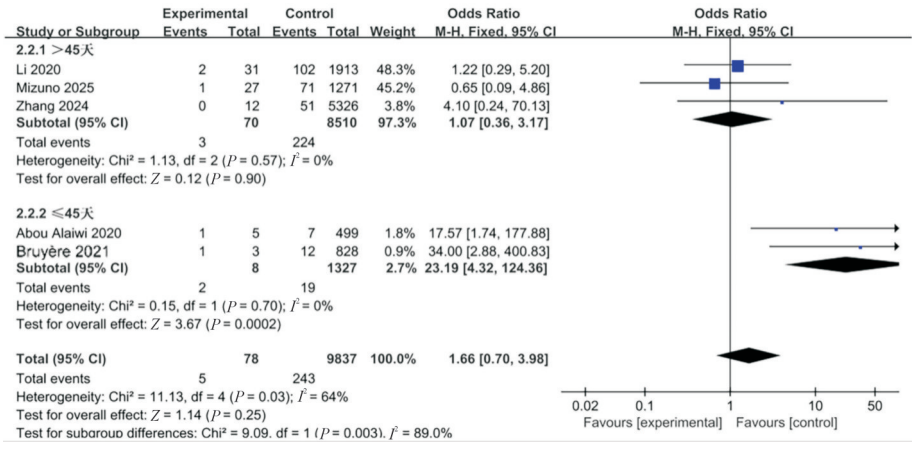


图7 初次发生IMH与再挑战时间间隔的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis forest plot of the interval between initial IMH and rechallenge

本研究略偏离漏斗边界，整体分布较为对称，提示存在发表偏倚的可能性较低。结合统计检验，全级别IMH对应的Egger检验P值为0.508，Begg检验P值为0.631，高级别IMH对应的Egger检验P值为0.251，Begg检验P值为0.820，所有检验结果P值均大于0.05，表明本Meta分析未发现明显发表偏倚，纳入研究结果较为稳健。综合图形与统计结果，可以认为本研究的合并效应值较为稳健，发表

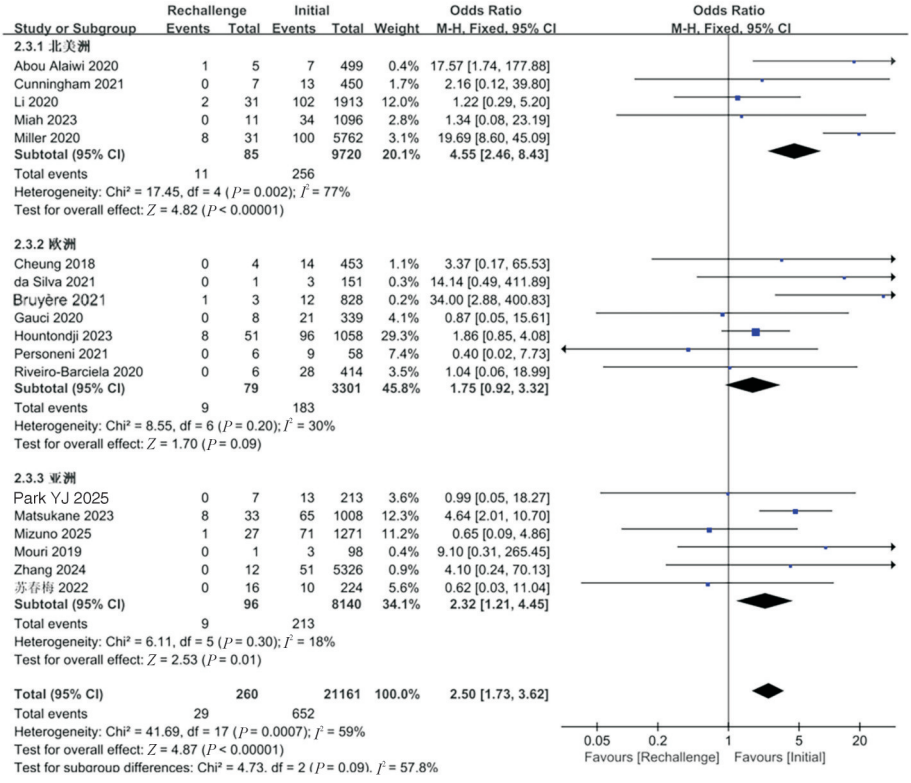


图 8　地区类型的 Meta 分析森林图

Fig 8　Meta-analysis forest plot by geographic region

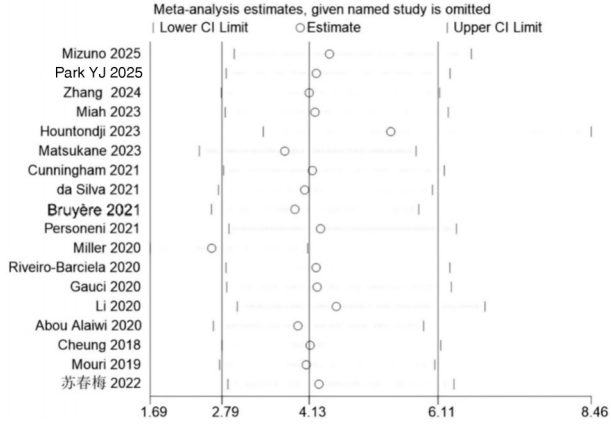


图 9　高级别（≥3 级）IMH 的敏感性分析

Fig 9　Sensitivity analysis of high-grade (grade ≥3) IMH

偏倚影响较小。

3　讨论

本研究首次通过系统评价与 Meta 分析，从循证医学角度较为全面地评估了癌症患者在发生 IMH 后接受 ICIs 再挑战的安全性。结果显示，ICIs 再挑战显著增加了全级别及高级别 IMH 的复发风险，约 18% 的患者在再挑战后出现 IMH 复发，提示再挑战策略在安全性方面需予以高度关注。需要说明的是，本研究所报告的 IMH 复发率主要用于反映临床实践中 ICIs 再挑战的总体应用情况，而非系统评价其安全性或有效性，因此未进一步探讨其异质性来源及发表偏倚。Mizuno 等[17]指出，IMH 是 ICIs 再挑战队列中最常见的 irAEs 类型，占所有再挑战病例的 58.7%，并占所有 3 级或 4 级肝毒性病例的 38.0%。这一发现表明，IMH 在 ICIs 再挑战后的不良反应中具有较高发生率和临床重要性。在临床实践中对患者进行 ICIs 再挑战时，需进行严格的风险评估并实施个性化管理。

本研究亚组分析结果显示，初次发生 IMH 停药至再挑战的时间间隔是影响再挑战复发风险的重要因素之一。当再挑战间隔≤45 d 时 IMH 复发风险显著升高，而间隔＞45 d 时风险无明显增加，提示充分的肝功能恢复可能有助于降低再挑战相关复发风险。Triantafyllou 等[38]研究表明，IMH 患者的肝酶恢复至正常的中位时间为 49～60 d，该结果在时间学层面支持了本研究的发现，其潜在机制可能与肝细胞修复不完全及免疫系统持续活化有关[39]。此外，有研究进一步指出，帕博利珠单抗再挑战的最佳时机宜控制在 3 个月以内，以期平衡安全性与疗效[40]。结合现有证据，提示适当延长再挑战间隔可能有助于降低 IMH 复发风险。在临床实践中，建议在肝功能稳定恢复基础上，综合考虑患者肿瘤控制需求与复发风险，审慎确定再挑战时机。

在人群特征及癌症类型方面，本研究结果显示，肺癌与黑色素瘤患者的 IMH 复发风险未见显著差异。然而，既往研究报道，肝细胞癌患者 IMH 发

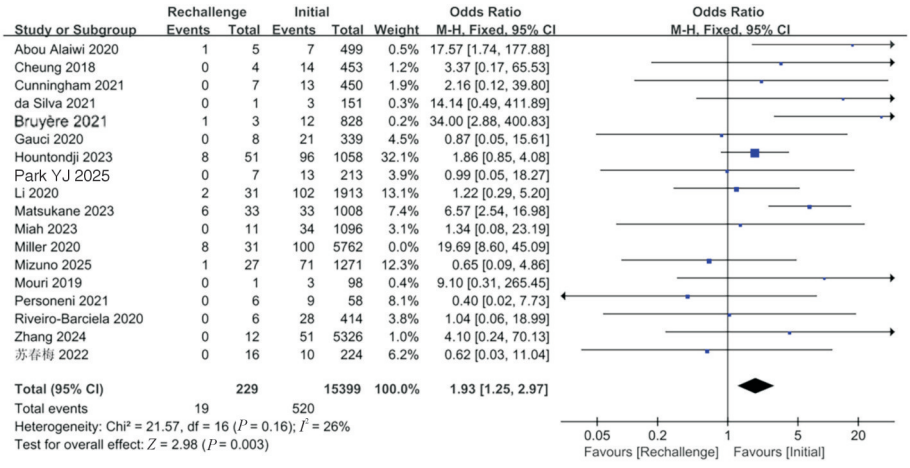


图 10　剔除 Miller 2020 后高级别（≥3 级）IMH 的 Meta 分析森林图

Fig 10　Meta analysis forest plot of high-level（≥ 3 levels）IMH after removing Miller 2020

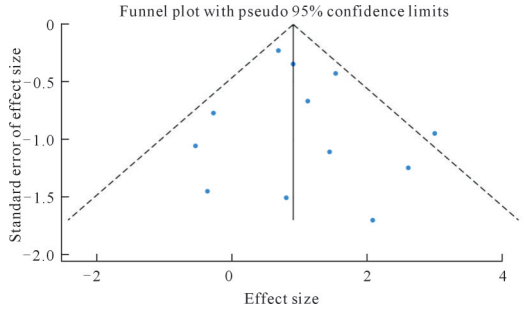


图 11　全级别 IMH 的漏斗图

Fig 11　Funnel plot of all-grade IMH

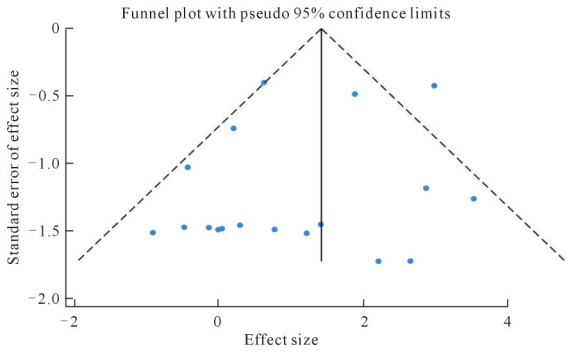


图 12　高级别 IMH 的漏斗图

Fig 12　Funnel plot of high-grade IMH

生率约为其他实体瘤的 3 倍[41]，主要因其常伴肝炎或肝硬化，肝储备功能下降，导致肝损伤阈值降低[42]。此外，患者的临床分期、肝转移及自身免疫性疾病史被证实为 IMH 复发的独立危险因素[43]。真实世界数据[44]进一步提示，肝胆恶性肿瘤、联合 ICIs 治疗、靶向药物、质子泵抑制剂（PPI）、口服降糖药及免疫抑制剂的使用均显著增加 IMH 风险，而体质量较高、使用抗生素及免疫增强剂可能具有一定保护作用。与此同时，Meta 分析结果显示，北美地区研究的再挑战风险最高，而欧洲研究结果未达统计学显著性，提示不同地区医疗模式、监测手段及再挑战策略差异可能影响结局。总体来看，联合治疗方案、伴发基础疾病或肝功能储备不足，以及地区间临床管理差异，可能是再挑战后 IMH 复发风险升高的重要临床特征，其风险管理应引起临床高度重视。

再挑战导致 IMH 复发的机制尚未完全阐明，但现有证据提示，该过程可能涉及多种免疫学相关因素的作用。首先，从整体免疫激活机制来看，ICIs 诱导的免疫激活不仅导致肿瘤特异性的 T 细胞反应，还可能破坏机体对自身抗原的外周免疫耐受[45]。在此背景下，针对肝细胞抗原的异常免疫激活可导致 T 细胞介导的肝炎和肝细胞死亡，构成 IMH 发生及复发的基础免疫学机制之一。其次，免疫记忆反应在 IMH 再挑战后相关复发中可能发挥关键作用[46]。初次 IMH 的发生可能诱导记忆性 T 细胞或特异性免疫反应，使得再次暴露于 ICIs 时免疫系统更易被激活，从而增加 IMH 再次发生的风险。此外，既往研究显示[46]，在 IMH 复发的患者中，抗核抗体（ANA）滴度≥1∶80 或合并自身免疫性疾病病史等潜在免疫学背景与较高的复发率显著相关，在该研究所报道的 8 名 IMH 复发患者中，有 6 名表现出上述免疫学背景，提示个体免疫学背景的差异亦可能在 IMH 再挑战后的复发风险中发挥重要作用。

从病理组织学角度看，免疫组化研究表明，ICIs 诱导的 IMH 主要表现为 CD8＋及 CD3＋T 细胞浸润，与以 CD4＋T 细胞为主的自身免疫性肝炎存在明显差异[47]。该发现提示，ICIs 相关肝损伤更可能源于 T 细胞介导的细胞毒性免疫反应，导致肝细胞直接损伤与胆管上皮细胞破坏。从临床表现层面，根据 2024 版《CSCO 抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南》[48]，IMH 可依据肝脏生物化学异常模式分为以

丙氨酸氨基转氨酶、天门冬氨酸转氨酸升高为主的肝细胞型、以胆红素升高的胆汁淤积型及混合型。在一项针对117例患者的回顾性研究显示，IMH的肝损伤模式分布为肝细胞型38.5%、胆汁淤积型36.8%以及混合型24.8%[15]。进一步研究表明，IMH的肝损伤模式与所用的ICIs类型密切相关：抗CTLA-4抑制剂更易诱发以转氨酶升高为主的肝细胞型肝炎，而抗PD-1/PD-L1抑制剂则更常诱发胆汁淤积型肝炎[15]。不同ICIs类型及其对应的肝损伤模式，可能在疾病进展速度、严重程度及免疫抑制治疗的反应性方面存在差异，这在一定程度上为其标准化治疗策略提出了潜在挑战。

目前，指南普遍推荐在高级别IMH发生后立即停用ICIs并启动免疫抑制治疗，其中糖皮质激素为一线用药。《美国临床肿瘤学会（ASCO）指南》[49]建议中重度患者使用甲基强的松或强的松的大剂量方案。对于类固醇难治性病例，吗替麦考酚酯（MMF）被推荐作为首选替代药物[50]。一项纳入12项研究、共45例患者荟萃分析显示，MMF治疗的应答率高达93%（95%CI：79%～100%）[51]；另一项回顾性研究亦报道，在≥3级IMH患者中，加用MMF治疗的病例约82%获得临床缓解或降级至1级肝损伤[52]。然而，尽管现行指南对IMH的免疫抑制治疗策略相对统一，但在不同肝损伤模式及ICIs类型背景下，糖皮质激素的最佳剂量和使用策略仍存在争议。既往研究提示，与低剂量类固醇相比，高剂量类固醇的风险可能大于获益，且与较差的生存率相关[53-54]。因此，如何在复发风险控制与肿瘤治疗获益之间实现平衡，仍是当前临床实践与未来研究亟须解决的重要问题。在免疫抑制治疗作为核心干预手段的同时，合理的支持性与辅助对于改善肝功能恢复、降低并发症风险亦具有一定的临床意义。目前，临床实践中常联合应用肝保护药物，如异甘草酸镁、熊去氧胆酸、谷胱甘肽等，以减轻肝细胞氧化应激和炎症损伤，促进肝功能恢复。对于免疫抑制剂而言，糖皮质激素仍为IMH治疗的基础用药，其他免疫抑制药物（如环孢素、甲氨蝶呤等）仅在特定难治或复发病例中作为补充选择，其应用时机及安全性仍需进一步研究验证。未来研究应进一步探索不同免疫表型与临床结局间的联系，以优化风险预测与管理策略。此外，由于多数相关研究纳入人群为晚期癌症患者，肝转移可能成为评估IMH发生和严重程度的重要混杂因素[55]。对于此类患者，肝活检在明确诊断及评估损伤程度方面具有重要价值。

在疗效方面，本文尽管未纳入足够的研究进行荟萃分析，但通过分析部分相关研究显示，初次发生IMH后再次接受ICIs治疗的患者仍可获得生存获益。Hountondjid等[15]的一项多中心研究发现，再挑战后IMH复发与未复发患者在RECIST1.1评估下的总体疗效无显著性差异，但有约半数复发患者仍获得部分缓解或完全缓解的疗效，提示即使发生IMH复发，其抗肿瘤疗效未必受到影响。Riveiro-Barciela等[46]在一项前瞻性多中心研究中进一步指出，在既往发生≥3级IMH后再挑战的患者中，65.2%未复发IMH，而复发患者中达到疾病稳定或部分缓解比例显著高于未复发者（87.5% *vs*. 40%，P=0.038），提示复发患者可能具有更活跃的免疫应答，从而获得更好的肿瘤控制。该结果与既往相关研究[56-57]一致，支持“部分患者在ICIs再挑战后，其客观缓解率或疾病控制率可获得改善”的观点。此外，另一项研究[16]比较了初次发生IMH后进行再挑战与未再挑战患者的疗效差异，结果表明2组在最佳总体反应和疾病控制率上无显著差异。但再挑战组获得完全或部分缓解的比例略高于未再挑战组（64.5% *vs* 44.4%，RR=1.5，95%CI：1.0～2.1，P=0.055），呈现出一定的疗效获益的趋势性特征。

综上所述，ICIs再挑战后IMH的总体复发风险显著高于初次免疫治疗，且高级别IMH事件复发风险尤为突出，但在严格筛选人群并充分评估风险的前提下，部分患者仍可在再挑战后获得较好的抗肿瘤疗效，表明该策略在特定人群中具有潜在临床价值。本研究进一步发现，对于既往发生IMH的患者，停药至再挑战时间间隔≤45 d与IMH复发风险显著升高相关，因此，建议在肝功能指标稳定恢复且间隔时间充分延长后再谨慎考虑启动ICIs再挑战。同时，再挑战过程中应加强肝功能的动态监测与风险评估，尤其在再挑战早期密切随访转氨酶及胆红素水平，以在保障抗肿瘤疗效的同时，最大限度降低IMH复发风险。本研究的优势在于系统整合了现有文献，弥补了关于irAEs中肝炎领域的研究空缺，为临床实践提供了IMH后再挑战的风险参考。然而，本研究亦存在一定局限性：其一，大多数纳入研究为回顾性设计，缺乏前瞻性随机对照试验，整体证据质量有限；其二，部分研究未详细报告患者的基线特征和具体再挑战方案，限制了对复发危险因素的深入探讨；其三，纳入研究对再挑战疗效的数据相对不足，难以全面评估风险-获益平衡；其四，由于可获得的原始数据有限，尚无法进一步分析初次发生IMH后接受再挑战患者其他免疫相

关不良反应的发生风险。未来将会动态地去收集高质量的临床研究及真实世界数据，对本研究结果进行补充与验证，以期为临床制定再挑战策略提供更有力的循证依据。

参考文献：

[1] 任晓蕾，詹轶秋，张春燕，等. 免疫检查点抑制剂安全性研究及不良反应防治[J]. 中国药学杂志，2022，57(21)：1855-1859.
Ren XL, Zhan YQ, Zhang CY, *et al*. Safety study and prevention of adverse reactions of immune checkpoint inhibitors[J]. Chin Pharm J, 2022, 57(21): 1855-1859.

[2] Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, *et al*. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(12): 1-11.

[3] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.

[4] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al*. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(4): 387-405.

[5] 皇甫睿，苗春蕾，侯坤，等. 免疫再挑战在非小细胞肺癌治疗中的研究[J]. 中国药学杂志，2024，59(23)：2293-2298.
Huangfu R, Miao CL, Hou K, *et al*. Research on immune rechallenge in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Chin Pharm J, 2024, 59(23): 2293-2298.

[6] Ramos-Casals M, Sisó-Almirall A. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. Ann Intern Med, 2024, 177(2): ITC17-ITC32.

[7] Jiang Y, Li RY, Li XY, *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.

[8] Bhave P, Buckle A, Sandhu S, *et al*. Mortality due to immunotherapy related hepatitis[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 976-978.

[9] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, *et al*. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.

[10] Remash D, Prince DS, McKenzie C, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: a review[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(32): 5376-5391.

[11] Li XY, Tang JT, Mao YM. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014.

[12] 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.

[13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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，2023：51-192.

[14] Hu H, Wang K, Jia R, *et al*. Current status in rechallenge of immunotherapy[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(8): 2428-2442.

[15] Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebossé F, *et al*. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort[J]. JHEP Rep, 2023, 5(6): 100719.

[16] Li M, Sack JS, Rahma OE, *et al*. Outcomes after resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after high-grade immune-mediated hepatitis[J]. Cancer, 2020, 126(23): 5088-5097.

[17] Mizuno K, Ito T, Sawada T, *et al*. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors after severe immune-related adverse events[J]. Oncologist, 2025, 30(6): oyaf120.

[18] Park YJ, Lee CH, Seo WI, *et al*. Incidence and management of hepatic immune-related adverse events in advanced urologic cancers treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective study[J]. Oncol Lett, 2025, 29(4): 211.

[19] Zhang N, Li ZH, Liu YT, *et al*. Management and treatment of severe immune-related hepatotoxicity based on clinical and pathological characteristics[J]. Hepatol Int, 2024, 18(6): 1770-1780.

[20] Miah A, Tinoco G, Zhao SZ, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis injury: risk factors, outcomes, and impact on survival[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(5): 2235-2242.

[21] Matsukane R, Suetsugu K, Hata K, *et al*. Systematic surveillance of immune-related adverse events in clinical practice and impact of subsequent steroid medication on survival outcomes[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(7): 860-871.

[22] Swanson LA, Kassab I, Tsung I, *et al*. Liver injury during durvalumab-based immunotherapy is associated with poorer patient survival: a retrospective analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 984940.

[23] Cunningham M, Iafolla M, Kanjanapan Y, *et al*. Evaluation of liver enzyme elevations and hepatotoxicity in patients treated with checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253070.

[24] da Silva JA, Falcão D, Cardoso C, *et al*. Hepatic immune-mediatedadverseeffects of immune checkpoint inhibitors: analysis of real-life experience[J]. Ann Hepatol, 2021, 26: 100561.

[25] Bruyère CL, Souquet PJ, Dalle S, *et al*. Investigating the impact of immune-related adverse events, glucocorticoid use and immunotherapy interruption on long-term survival outcomes[J]. Cancers, 2021, 13(10): 2365.

[26] Personeni N, Pressiani T, D'Alessio A, *et al*. Hepatotoxicity in patients with hepatocellular carcinoma on treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. Cancers, 2021, 13(22): 5665.

[27] Ngamphaiboon N, Ithimakin S, Siripoon T, *et al*. Patterns and outcomes of immune-related adverse events in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors in Thailand: a multicenter analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1275.

[28] Miller ED, Abu-Sbeih H, Styskel B, *et al*. Clinical characteristics and adverse impact of hepatotoxicity due to immune checkpoint inhibitors[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(2): 251-261.

[29] 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.

[30] Gauci ML, Baroudjian B, Bédérède U, *et al*. Severe immune-related hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: Clinical features and management proposal[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(2): 101491.

[31] Abou Alaiwi S, Xie WL, Nassar AH, *et al*. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1):

e000144.
[32] Mouri A, Kaira K, Yamaguchi O, *et al*. Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(4): 873-880.
[33] Cheung V, Gupta T, Payne M, *et al*. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre [J]. Frontline Gastroenterol, 2019, 10(4): 364-371.
[34] De Martin E, Michot JM, Papouin B, *et al*. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1181-1190.
[35] 苏春梅, 李雅静, 徐志华, 等. 恶性黑色素瘤应用PD-1抑制剂治疗中的免疫性肝损伤分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(18): 125-129.
Su CM, Li YJ, Xu ZH, *et al*. Analysis of immunological liver injury in malignant melanoma treated with PD-1 inhibitors[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2022, 16(18): 125-129.
[36] Julien K, Leung HT, Fuertes C, *et al*. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: safety profile and select treatment-related adverse events from the CheckMate 040 study [J]. Oncologist, 2020, 25(10): e1532-e1540.
[37] Rini BI, Atkins MB, Plimack ER, *et al*. Characterization and management of treatment-emergent hepatic toxicity in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line pembrolizumab plus axitinib. results from the KEYNOTE-426 trial[J]. Eur Urol Oncol, 2022, 5(2): 225-234.
[38] Triantafyllou E, Gudd CLC, Possamai LA. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: mechanisms, clinical characteristics and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2025, 22(2): 112-126.
[39] Maiwall R, Kumar M. Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation[J]. J Clin Transl Hepatol, 2016, 4(1): 54-65.
[40] 刘敏, 杨丽妹, 尹月, 等. 帕博利珠单抗致严重免疫性肝损伤再挑战1例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2): 212-217.
Liu M, Yang LM, Yin Y, *et al*. A case of severe immune liver injury caused by pembrolizumab and rechallenge [J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2024, 33(2): 212-217.
[41] Fu JY, Li WZ, McGrath NA, *et al*. Immune checkpoint inhibitor associated hepatotoxicity in primary liver cancer versus other cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2021, 11: 650292.
[42] Qayyum A, Bhosale P, Aslam R, *et al*. Effect of sarcopenia on systemic targeted therapy response in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(3): 1008-1015.
[43] 李瑜文. 肺癌患者免疫检查点抑制剂相关性肝炎的临床特点及危险因素分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2024.
[44] Chen ZH, Zhang JW, Zhang L, *et al*. Evaluation of immune checkpoint inhibitor-associated hepatotoxic adverse events: a pharmacovigilance analysis based on the FAERS database[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2025, 39: 3946320251343943.
[45] König D, Läubli H. Mechanisms of immune-related complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Pharmacology, 2021, 106(3/4): 123-136.
[46] Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, *et al*. Retreatment with immune checkpoint inhibitors after a severe immune-related hepatitis: results from a prospective multicenter study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 732-740.
[47] 梁瑜, 孟真, 周长凯, 等. 度伐利尤单抗致重度免疫相关性肝炎1例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(1): 107-108.
Liang Y, Meng Z, Zhou CK, *et al*. One case of severe immune-related hepatitis induced by durvalumab [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(1): 107-108.
[48] 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.
[49] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.
[50] Hwang SY, Hsieh P, Zhang W. Steroid-refractory immune checkpoint inhibitor (ICI) hepatitis and ICI rechallenge: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(10): e0525.
[51] Chen KF, He JH, Xu J, *et al*. Effectiveness of immunosuppressant use for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1088741.
[52] Alouani E, Laparra A, Perret A, *et al*. Immunosuppressant mycophenolate mofetil for patients with steroid-refractory immune-related hepatitis induced by checkpoint inhibitors in oncology[J]. Eur J Cancer, 2023, 193: 113313.
[53] Luo J, Beattie JA, Fuentes P, *et al*. Beyond steroids: immunosuppressants in steroid-refractory or resistant immune-related adverse events [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): 1759-1764.
[54] Fan C, Kim A, Li SA, *et al*. Outcomes of immunotherapy-related hepatotoxicity from a multi-disciplinary toxicity team [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(2): 877-883.
[55] Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, *et al*. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(9): 1093-1099.
[56] Ravi P, Mantia C, Su C, *et al*. Evaluation of the safety and efficacy of immunotherapy rechallenge in patients with renal cell carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1606-1610.
[57] Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, *et al*. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2738-2745.

收稿日期/Received: 2025-11-25
修回日期/Revised: 2026-02-06