

临床药师参与1例卡瑞利珠单抗致严重免疫相关胆汁淤积型肝损伤病例分析



宇文利霞, 贺允昊, 袁耀辉

邢台市中心医院药剂科 (河北邢台 054000)

【摘要】 1例非小细胞肺癌患者应用化疗联合卡瑞利珠单抗多周期抗肿瘤治疗后出现严重肝损伤 (丙氨酸转氨酶 $319.6 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 $103.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 $586.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $104.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $172.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 间接胆红素 $68.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 随后出现发热, 面部及巩膜明显黄染。结合用药史, 经 RUCAM 量表评估及计算 R 值, 判断很可能为卡瑞利珠单抗所致胆汁淤积型肝损伤。临床药师对药物性肝损伤救治方案及保肝药物选择提出建议, 临床医师采纳部分用药建议, 患者经甲泼尼龙及保肝药物治疗, 转氨酶指标一度好转, 但胆红素指标较前持续升高, 后患者强烈要求出院, 病逝家中。卡瑞利珠单抗导致的免疫相关胆汁淤积型肝损伤对激素治疗不敏感, 临床应及时加用免疫抑制剂以改善转归。文献研究显示, 双重血浆分子吸附系统序贯血浆置换对免疫相关胆汁淤积型肝损伤有一定治疗效果。

【关键词】 临床药师; 卡瑞利珠单抗; 肝损伤; 胆汁淤积型; 免疫治疗

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Clinical pharmacist participated in a case study of a severe immune-related cholestatic liver injury case induced by camrelizumab

YUWEN Lixia, HE Yunhao, YUAN Yaohui

Department of Pharmacy, Central Hospital of Xingtai, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Corresponding author: YUAN Yaohui, Email: 112857313@qq.com

【Abstract】 One case of non-small cell lung adenocarcinoma patient developed severe liver injury (ALT $319.6 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $103.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $586.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, DBIL $104.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $172.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, IBIL $68.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), after multiple cycles of chemotherapy combined with camrelizumab. Subsequently, fever and jaundice on the face and sclera were noticed. Based on the previous medication, the RUCAM scale and the R value was used to evaluate the symptoms, suggested a high likelihood of drug-induced cholestatic liver injury caused by camrelizumab. Clinical pharmacist proposed drug therapy recommendations for liver injury treatment and the selection of protective drugs. The physician adopted some of these therapeutic suggestions, and the patient was treated with methylprednisolone and hepatoprotective drugs. Although there was a temporary improvement in transaminase levels, bilirubin levels continued to rise. Later, the patient asked to discharge and passed away at home. Immune-related cholestatic liver injury caused by camrelizumab is insensitive to glucocorticoid therapy, clinicians should promptly consider adding

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410130

基金项目: 邢台市级科技计划自筹经费项目 (编号: 2023ZC105)

通信作者: 袁耀辉, 主任药师, Email: 112857313@qq.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

immunosuppressants to enhance prognosis. Literature studies have shown that dual-molecule plasma adsorption system sequential plasma exchange has a certain therapeutic effect on immune-related cholestatic liver injury.

【Keywords】 Clinical pharmacist; Camrelizumab; Liver injury; Cholestatic; Immunotherapy

据最新研究^[1]报道, 2022年中国癌症新发病例约为482万例, 无论是发病率还是死亡率, 肺癌均位居首位, 肺癌严重危害了我国人民的身体健康。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的免疫检查点抑制剂 (immune check point inhibitors, ICIs), 目前广泛应用于肺癌、食管癌及肝癌治疗。然而, ICIs给患者带来生存获益同时也存在特定的免疫相关不良反应, 如间质性肺炎、甲状腺功能减退及肝损伤等, 如不能及时处理, 严重者可导致死亡。本文报道1例晚期肺腺癌患者采用卡瑞利珠单抗联合培美曲塞及顺铂抗肿瘤治疗, 发生胆汁淤积型肝损伤的病例并进行分析, 以期为免疫相关肝毒性的鉴别和处理提供参考。本研究经邢台市中心医院伦理委员会批准 (批件编号: 2023-KY-16), 并取得患者家属知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 66岁, 身高170 cm, 体重60 kg, 体力状态评分 (ZPS) 0分。既往体健, 否认高血压、冠心病、糖尿病史, 否认“肝炎、结核、疟疾”等传染病史, 否认手术、输血史, 否认药物及其他药物过敏史。2023年4月因“头晕伴双下肢无力”就诊于我院, 初步诊断: 左肺占位性病变, 脑占位性病变。入院后患者行左下肺穿刺, 病理检查提示腺癌, 驱动基因突变检测均为阴性; 颅脑磁共振增强扫描提示: 双侧额叶及右侧顶颞叶多发转移瘤, 脑桥异常信号, 考虑转移可能。入院诊断: 左肺下叶恶性肿瘤 (腺癌, pT2aN2M1)、脑继发恶性肿瘤、纵隔淋巴结继发恶性肿瘤。

1.2 治疗经过

因患者属于疾病晚期, 无手术指征, 参考肺癌诊疗指南给予化疗联合免疫治疗, 于2023年4月20日、5月16日、6月15日、7月24日行AP方案 (培美曲塞0.85 g, d1+顺铂40 mg, d1~3) + 卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司, 规格: 200 mg, 批号: 202211065F) 0.2 g, d1抗肿瘤治疗4周期, 期间疗效评价为部分缓解, 之后患者未再规律治疗。2023年11

月27日复查颅脑及胸部CT示病情进展, 遂于2023年12月2日、2024年1月3日、1月31日、3月13日再次行AP方案+卡瑞利珠单抗0.2 g, d1抗肿瘤治疗, 期间疗效评价为部分缓解。患者抗肿瘤治疗期间常规监测肝功能, 未见异常。2024年4月18日入院拟行后续抗肿瘤治疗。入院后复查生化示: 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) $561.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) $255.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) $26.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) $45.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL) $19.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 余未见明显异常; 腹部彩超示: 肝内钙化灶。临床医师考虑患者为化疗导致的肝损伤, 给予硫普罗宁0.2 g, qd治疗。4月23日患者出现发热, 体温 $38 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右, 给予布洛芬颗粒0.2 g对症治疗。4月24日患者仍有低热, 面部及巩膜出现明显黄染, 临床药师建议立即复查生化及肝炎系列指标, 排除病毒性肝炎, 医师采纳建议。4月25日复查生化示: ALT $319.6 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $103.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) $586.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, DBIL $104.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $172.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, IBIL $68.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 甲、乙、丙、戊型肝炎系列指标均回报阴性; 胆道磁共振成像示: 胆囊显示不清, 胆道无扩张。患者未服用中草药, 排除病毒性肝炎疾病及肝转移。临床药师结合患者临床特征及用药史, 考虑很可能为卡瑞利珠单抗导致的免疫相关肝毒性, 建议立即给予甲泼尼龙120 mg, ivd, qd, 连用3 d; 同时给予茵栀黄口服液10 mL, po, tid, 熊去氧胆酸胶囊0.25 g, po, bid利胆治疗, 医师采纳建议。4月28日患者体温正常, 复查生化示: ALT $397.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $232.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $497.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, DBIL $88.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $142.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, IBIL $53.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胆红素指标较前下降, 但转氨酶指标无好转。临床药师建议加用吗替麦考酚酯胶囊1000 mg, po, bid, 调整硫普罗宁为异甘草酸镁进行保肝治疗, 临床医师采纳部分建议, 调整

保肝药为异甘草酸镁 200 mg, ivd, qd, 甲泼尼龙减量为 80 mg · d⁻¹。5 月 5 日复查生化示: ALT 238.2 U · L⁻¹, AST 179.0 U · L⁻¹, ALP 397.9 U · L⁻¹, DBIL 135.8 μmol · L⁻¹, TBIL 219.8 μmol · L⁻¹, IBIL 84.0 μmol · L⁻¹, 胆红素指标持续恶化。5 月 6 日患者及家属拒绝治疗, 要求出院。告知病情

加重风险, 患者仍坚持出院, 甲泼尼龙减量至 40 mg · d⁻¹。5 月 7 日患者出院, 医嘱继续服用甲泼尼龙片 40 mg, po, qd。之后患者未再入院治疗, 5 月 22 日病逝家中。

患者治疗过程中的肝生化指标变化及用药调整情况见表 1、表 2。

表1 患者治疗期间肝生化指标变化情况

Table 1. Changes of liver biochemical indicators of the patient during the treatment process

日期	ALT (U · L ⁻¹)	AST (U · L ⁻¹)	ALP (U · L ⁻¹)	TBIL (μmol · L ⁻¹)	DBIL (μmol · L ⁻¹)	IBIL (μmol · L ⁻¹)
4月18日	561.0	255.0	-	45.5	26.4	19.1
4月25日	319.6	103.3	586.8	172.3	104.0	68.3
4月28日	397.1	232.9	497.0	142.0	88.9	53.1
5月5日	238.2	179.0	397.9	219.8	135.8	84.0

注: “-”表示未检测该指标。

表2 患者治疗过程中的用药调整情况

Table 2. Medication adjustment of the patient during the treatment process

用药时间	药物名称	用法用量
4月18日—4月27日	注射用硫普罗宁	0.2 g, ivd, qd
4月23日—4月23日	布洛芬颗粒	0.2 g, po, st
4月25日—4月27日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	120 mg, ivd, qd
4月25日—5月6日	茵栀黄口服液	10 mL, po, tid
4月25日—5月6日	熊去氧胆酸胶囊	0.25 g, po, bid
4月28日—5月5日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	80 mg, ivd, qd
4月28日—5月6日	异甘草酸镁注射液	200 mg, ivd, qd
5月6日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg, ivd, qd

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性评价

该病例中患者应用培美曲塞 + 顺铂 + 卡瑞利珠单抗多周期治疗后肝功指标异常升高, 同时伴发热、皮肤及巩膜黄染现象, 考虑为药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI), 其出现与培美曲塞、顺铂及卡瑞利珠单抗用药具有时间关联性; 卡瑞利珠单抗说明书中明确记载“ALT 升高、AST 升高、胆红素升高及结合胆红素升高”, 培美曲塞及顺铂说明书均无“胆红素升高”相关不良反应记载; 停用卡瑞利珠单抗和化疗并予甲泼尼龙及保肝药进行治疗, 患者发热消失, 转氨酶较前明显好转; 无法用患者原发病情进展解释肝损伤。参照《药品不良反应术语使用指南》^[2], 该病例的肝损伤与卡瑞利珠单抗的关联性评价为“很可能有关”。《中国药物性肝损伤诊治指南》(2023 年版)^[3]推荐建立 DILI 诊断时采用 RUCAM 量表^[4]评估其因果关系。应用 RUCAM 量表对卡瑞利珠单抗与肝损伤的因果关系进行评估,

①用药至发病时间: 患者再次用药后 139 d 发现肝损伤, 评分 +1 分; ②病程: ALP 180 d 内下降 < 50%, 评分 +1 分; ③危险因素: 年龄 66 岁, 评分 +1 分; ④伴随用药: 培美曲塞及顺铂用药时间与肝损伤出现时间相符, 评分 -1 分; ⑤其他: 患者无慢性肝炎病毒携带史, 无胆道梗阻, 无嗜酒史, 近期无血压下降, 评分 +2 分; ⑥药物既往肝损伤信息: 卡瑞利珠单抗说明书注明肝酶及胆红素升高不良反应, 评分 +2 分; ⑦药物再激发反应: 未再用药, 评分 0 分。RUCAM 量表评分为 6 分, 关联性评价结果为很可能有关。基于生化指标计算 R 值为 1.36, 判断患者为胆汁淤积型肝损伤; ALT 大于 5 倍正常值上限, 且 TBIL 大于 25 倍正常值上限, 判断严重程度为 3 级 (重度)。

2.2 ICIs 相关肝损伤的临床特点和作用机制

中国临床肿瘤学会指南^[5]指出, ICIs 相关肝毒性主要表现为 ALT 和 AST 升高, 伴或不伴胆红素升高, 有时伴有发热、食欲下降等症状, 胆红素升高时可出现皮肤巩膜黄染。患者应用 ICIs 期间, 如出现发热, 皮肤巩膜黄染, 转氨酶指标

明显升高, 应警惕 ICI 相关肝毒性。ICI 相关肝毒性可发生于首次使用 ICI 后的任意时间, 多出现于用药后的 6~12 周^[6]。单独使用 ICI 时, ICI 肝毒性发生率 (任何级别) 通常低于 10%; 联合用药时, ICI 肝毒性发生率明显升高^[7]。该例患者本次入院后出现 ALT、AST 及胆红素明显升高, 随后出现发热, 面部及巩膜明显黄染, 符合 ICI 相关肝毒性的临床表现。患者采用化疗联合免疫治疗, ICI 相关肝毒性的发生距首次用药约 12 个月。ICI 相关肝毒性的确切机制尚不清楚, 可能为活化的 T 细胞攻击正常的肝组织, 导致自身抗体水平升高及炎症因子释放从而介导组织免疫损伤等^[8]。根据发病机制^[3], ICI 相关肝毒性属于间接型 DILI。

2.3 ICI 相关肝毒性的处理及预后

①对于 ICI 相关肝毒性, 指南推荐糖皮质激素作为首选一线治疗药物, 必要时联用免疫抑制剂进行治疗; 而其他抗肿瘤药物导致的肝损伤, 因缺乏高级别循证医学证据支持, 不推荐常规使用糖皮质激素作为治疗方案。中国临床肿瘤学会指南^[9]推荐在明确肝损伤分型后给予相应降酶类和/或利胆类保肝药进行治疗。该例患者初始治疗给予硫普罗宁, 提示临床对 DILI 发病原因不明, 治疗方案选择欠妥。患者为应用卡瑞利珠单抗导致的免疫相关肝毒性, 根据指南^[3, 5, 10], 属于 G3 级肝脏毒性, 临床药师建议给予甲泼尼龙 $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 同时给予熊去氧胆酸胶囊和茵栀黄口服液进行利胆治疗。②患者连用激素治疗 3 d 后转氨酶指标较前无好转。研究^[11]显示, 异甘草酸镁可有效降低急性 DILI 导致的 ALT 水平; 结合指南^[5, 9], ICI 相关肝毒性糖皮质激素治疗应答不佳时, 可加用免疫抑制剂, 如玛替麦考酚酯、他克莫司等。因此临床药师建议加用吗替麦考酚酯胶囊 (1000 mg , bid), 同时调整保肝药为异甘草酸镁进行治疗。但临床医师考虑吗替麦考酚酯胶囊用于治疗肝毒性属于超说明书用药, 我院未进行相关备案, 未予采纳, 这可能是导致患者肝损伤后续恶化的原因之一。③1 周后患者转氨酶指标较前稍好转, 但胆红素指标持续恶化, 患者及家属拒绝进一步治疗, 强烈要求出院, 后病逝家中。

文献^[12-13]报道 2 例卡瑞利珠单抗致免疫相关肝毒性病例 (仅表现为转氨酶升高), 给予保肝

及激素治疗后患者肝功指标均恢复正常。而另有文献^[14-15]报道 2 例卡瑞利珠单抗致 G4 级免疫相关胆汁淤积型肝损伤患者尽管予以激素、免疫抑制剂及血液置换等措施进行治疗, 仍死于药源性疾病。一项回顾性研究^[16]显示, ICI 导致相关肝炎患者中, 胆汁淤积型肝损伤患者的死亡占比高达 20%。Doherty 等^[17]报道了 3 例严重免疫相关胆汁淤积型肝损伤病例, 3 例患者的肝活检病理显示其共有特征为胆管损伤, 且对免疫抑制治疗 (糖皮质激素和吗替麦考酚酯) 反应不佳; 其中 2 例患者在联用熊去氧胆酸后肝功指标逐渐好转。这表明熊去氧胆酸可能对免疫相关胆汁淤积型肝损伤有效。Tan 等^[18]报道了另 1 例卡瑞利珠单抗导致的胆汁淤积型肝损伤病例, 其肝活检病理显示存在胆管损伤, 给予双重血浆分子吸附系统序贯血浆置换, 其肝功指标逐渐恢复正常。有研究^[19]表明, 双重血浆分子吸附系统联合血浆置换较单纯血浆置换能显著降低 ALT、TBIL、DBIL, 以及 C 反应蛋白、白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平; 另有 Meta 分析研究^[20]显示人工肝支持系统治疗可降低慢 - 急性肝衰竭患者的短期病死率, 但对中长期生存的影响尚无定论。综上, 对于卡瑞利珠单抗导致的免疫相关肝毒性而言, 推测胆汁淤积型肝损伤患者对激素及免疫抑制治疗反应欠佳, 预后相对较差, 肝活检病理以胆管损伤多见; 熊去氧胆酸对此类型患者可能有一定治疗作用, 人工肝支持系统双重血浆分子吸附系统联合血浆置换治疗模式对 ICI 相关胆汁淤积型肝损伤显示出治疗效果, 推测与其能清除血液中的炎症因子及胆红素等小分子物质有关, 可作为临床治疗方案的选择。该例患者应用卡瑞利珠单抗后出现免疫相关胆汁淤积型肝损伤, 激素治疗应答不佳, 未及时联用免疫抑制剂及人工肝支持治疗, 可能是治疗失败的原因之一。

新型抗肿瘤药物的上市时间较短, 临床对其不良反应的处置经验欠缺, 临床药师对应用此类药物的患者应加强用药监护, 出现不良反应及时根据指南提供合理用药建议。肿瘤患者的药物治疗中, 超说明书用药较为常见, 对于循证医学/药学证据充足的超说明书用药, 建议临床完善超说明书用药流程, 及时给予合理药物治疗, 以改善患者的临床转归。目前, 对于 ICI 导致胆汁淤积型肝损伤, 未见药物治疗有效性评价的研究报

道, 未来还需更多前瞻性研究以发掘更有效的治疗药物用于该类型肝损伤的治疗。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(3): 221-231.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- 2 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016: 68.
- 3 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分会药物性肝病学组. 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. [Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2023, 31(4): 355-384.] DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.
- 4 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- 5 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[S]. 2023: 53.
- 6 Laura S, Nicholas C, Miranda P. Toxicities associated with checkpoint inhibitors--an overview[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (suppl 7): vii7-vii16. DOI: 10.1093/rheumatology/kez418.
- 7 Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 315-329. DOI: 10.1002/hep.31227.
- 8 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- 9 中国临床肿瘤学会. 抗肿瘤药物相关肝损伤诊疗指南 [S]. 2024: 62-63.
- 10 中华医学会肝病学会分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(3): 253-263. [Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline on the management of cholestasis liver diseases (2021)[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2022, 30(3): 253-263.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795.
- 11 Wang Y, Wang Z, Gao M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: a phase II trial[J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2102-2111. DOI: 10.1111/liv.14204.
- 12 司瑞丽, 周永芳, 刘宗展. 卡瑞利珠单抗致严重肝损伤一例分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(2): 91-92. [Si RL, Zhou YF, Liu ZZ, et al. Analysis of severe liver injury caused by camrelizumab: a case report[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(2): 91-92.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.02.016.
- 13 李梦娇, 梁平, 单彬, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性多器官损伤一例 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(4): 85-88. [Li MJ, Liang P, Shan B, et al. Immune-related multiple organ dysfunction induced by camrelizumab treatment: a case report[J]. Clinical Medication Journal, 2023, 21(4): 85-88.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.018.
- 14 邢晓敏, 韩冰, 王凯. 卡瑞利珠单抗致致命性急性肝衰竭 1 例并文献分析 [J]. 中南药学, 2023, 21(8): 2252-2255. [Xing XM, Han B, Wang K, et al. Carrilizumab induced fatal acute liver failure: a case report and literature analysis[J]. Central South Pharmacy, 2023, 21(8): 2252-2255.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2023.08.052.
- 15 Tan YW, Ye Y, Chen L. Fatal immune-related hepatitis with intrahepatic cholestasis and pneumonia associated with camrelizumab: a case report and literature review[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 553-557. DOI: 10.1515/med-2021-0267.
- 16 Patrinely JR, Mcguigan B, Chandra S, et al. A multicenter characterization of hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1875639. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1875639.
- 17 Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury[J]. Esmo Open, 2017, 2(4): e000268. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000268.
- 18 Tan YW, Chen L, Zhou XB. Efficacy of artificial liver support system in severe immune-associated hepatitis caused by camrelizumab: a case report and review of the literature[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(17): 4415-4422. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i17.4415.
- 19 Chen G, Wu M, Wu B, et al. Effects of dual plasma molecular adsorption system on liver function, electrolytes, inflammation, and immunity in patients with chronic severe hepatitis[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7): e22926. DOI: 10.1002/jcla.22926.
- 20 Shen Y, Wang XL, Wang B, et al. Survival benefits with artificial liver support system for acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine, 2016, 95(3): e2506. DOI: 10.1097/MD.0000000000002506.

收稿日期: 2024 年 10 月 31 日 修回日期: 2025 年 01 月 02 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡