艾帕洛利托沃瑞利单抗致乙肝病毒再激活1例的药学监护Δ

李多慧[1*],许静语[2],李　林[1],张　倩[1],唐丽琴[3],吴颖其[3#][1.安庆市立医院药事管理科,安徽 安庆　246003;2.淮北市人民医院药学部,安徽 淮北　235000;3.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药学部,合肥　230001]

中图分类号　R969.3;R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)24-3113-05

DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.17

摘　要　目的　介绍1例艾帕洛利托沃瑞利单抗致乙肝病毒(HBV)再激活的病例,汇总分析免疫检查点抑制剂(ICIs)致该不良反应的临床特点及潜在机制,为该药的临床使用提供参考。**方法**　从临床药师角度出发,回顾性分析1例转移性宫颈癌患者使用艾帕洛利托沃瑞利单抗后出现HBV再激活的治疗过程,并进行不良反应相关性分析,总结ICIs致HBV再激活的临床特点、危险因素、潜在机制、治疗及药学监护要点。**结果与结论**　该患者在使用艾帕洛利托沃瑞利单抗后出现HBV再激活及严重肝损伤,经停药、予甲泼尼龙等对症治疗后病情好转。经诺氏药物不良反应评估量表和我国《药品不良反应报告和监测管理办法》判断,艾帕洛利托沃瑞利单抗与HBV再激活的关联性为"很可能",且为新的不良反应;艾帕洛利托沃瑞利单抗、紫杉醇与肝损伤的关联性均为"很可能"。接受抗病毒药物规范治疗的乙肝患者在接受ICIs治疗后出现HBV再激活实属罕见;HBV再激活与ICIs致免疫过度激活、破坏免疫平衡有关;临床可予糖皮质激素进行治疗,并行用药前风险评估、治疗期间相关指标监测等药学监护。

关键词　艾帕洛利托沃瑞利单抗;宫颈癌;乙肝病毒再激活;不良反应;药学监护

Pharmaceutical care of a case of hepatitis B virus reactivation induced by iparomlimab and tuvonralimab

LI Duohui[1], XU Jingyu[2], LI Lin[1], ZHANG Qian[1], TANG Liqin[3], WU Yingqi[3][1. Dept. of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Huaibei People's Hospital, Anhui Huaibei 235000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To report a case of hepatitis B virus (HBV) reactivation induced by iparomlimab and tuvonralimab, summarize the clinical characteristics and potential mechanisms of such adverse reactions induced by immune-checkpoint inhibitors (ICIs), and provide references for clinical application. **METHODS** From the perspective of a clinical pharmacist, a retrospective analysis was conducted on the treatment course of a patient with metastatic cervical cancer who experienced HBV reactivation after receiving iparomlimab and tuvonralimab. Additionally, an analysis of the correlation with adverse reactions was performed, and the clinical characteristics, risk factors, potential mechanisms, key points of treatment approaches and pharmaceutical care associated with HBV reactivation induced by ICIs were summarized. **RESULTS & CONCLUSIONS** The patient developed HBV reactivation and severe liver injury after using iparomlimab and tuvonralimab. The condition improved following drug discontinuation, and symptomatic treatment such as glucocorticoids. According to Naranjo's Assessment Scale and China's *Measures for the Reporting and Monitoring of Adverse Drug Reactions*, the association between iparomlimab and tuvonralimab and HBV reactivation was judged as "highly probable", and it was identified as a new adverse reaction; the correlation between iparomlimab and tuvonralimab, paclitaxel and liver injury was "highly probable". HBV reactivation in hepatitis B patients receiving standardized antiviral therapy is very rare after ICIs treatment; HBV reactivation is related to the overactivation of the immune system and disruption of immune balance induced by

Δ**基金项目**　安徽省卫生健康科研项目(No.AHWJ2024Aa30144,No.AHWJ2024Aa30341);安徽省高等学校省级质量工程项目(No.2024jyxm0867);中国科学技术大学研究生教育创新计划教学改革研究项目(No.2024ycjg26)

*　**第一作者**　主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0556-5225203。E-mail:ldh0117@126.com

#　**通信作者**　副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62283341。E-mail:wyq0551@126.com

ICIs. For such patients, glucocorticoids should be administered for treatment, accompanied by pharmaceutical care, including pre-medication risk assessment and monitoring of relevant indicators during treatment.

KEYWORDS iparomlimab and tuvonralimab; cervical cancer; hepatitis B virus reactivation; adverse reactions; pharmaceutical care

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，也是影响45岁以下女性健康的三大恶性肿瘤之一。2022年调查数据显示，我国宫颈癌新发病例为15.07万，严重威胁女性生命健康[1]。目前，宫颈癌的临床标准治疗方案包括放疗、化疗或手术，但上述方案对晚期患者的疗效有限[2]。免疫检查点抑制剂（immune-checkpoint inhibitors，ICIs）的出现为宫颈癌晚期患者带来了希望。ICIs包括程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）抑制剂等。艾帕洛利托沃瑞利单抗是我国自主研发的抗肿瘤药物，是由艾帕洛利单抗（抗PD-1单抗）和托沃瑞利单抗（抗CTLA-4单抗）组成的双功能组合抗体。该药于2024年9月获国家药品监督管理局批准上市，用于既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗[3]。艾帕洛利托沃瑞利单抗的常见不良反应包括皮疹、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、乏力及贫血等，可能会引起患者治疗中断等不良后果。因此，为确保患者用药安全，开展系统且全面的药学监护至关重要。本文报道了1例宫颈癌患者使用艾帕洛利托沃瑞利单抗后出现乙肝病毒（hepatitis B virus，HBV）再激活（该不良反应尚未被说明书收录）的病例，临床药师协助医生判断了HBV再激活与艾帕洛利托沃瑞利单抗的关联性，并结合相关文献和指南分析了该不良反应的临床特点、机制及治疗、药学监护要点，以期加强医务工作者对艾帕洛利托沃瑞利单抗安全性的了解，保障临床安全用药。

1 病例资料

女性患者，47岁，身高173 cm，体重62 kg，于2025年2月14日在外院行“腹腔镜广泛性子宫切除术+双侧附件切除术+腹膜后淋巴结切除术+腹主动脉旁淋巴结切除术+骶前淋巴结切除术+直肠表面病灶切除术+大网膜切除术”，术后病理确诊子宫颈浸润性中分化腺癌。患者于2025年3月28日入住中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）（以下简称“我院”）接受治疗，次日生化检查示丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）38 U/L、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）20 U/L、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）66 U/L、总胆红素（total bilirubin，TBil）5.3 μmol/L、直接胆红素（direct bilirubin，DBil）2.5 μmol/L。3月31日，患者HBV DNA检测为阴性（<20 IU/mL）。由于患者为宫颈癌转移，医生排除禁忌后于4月1日给予艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液300 mg，d_0+卡铂注射液650 mg，d_1+注射用紫杉醇（白蛋白结合型）300 mg，d_1系统性治疗1次，于4月3日出院。患者既往患有慢性乙型肝炎（简称“乙肝”），长期规律服用富马酸丙酚替诺福韦片抗病毒治疗（病毒控制佳），此次入院接受抗肿瘤治疗时并未中断用药；无高血压、心脏病、糖尿病、脑血管疾病等，否认食物、药物过敏史。

2 治疗经过

2025年4月20日，患者为进一步治疗再次入院，入院诊断为宫颈恶性肿瘤、卵巢继发性恶性肿瘤。4月21日，患者主诉乏力，相关检查示ALT 2 301 U/L、AST 913 U/L、ALP 99 U/L、TBil 7.4 μmol/L、DBil 3.8 μmol/L、HBV DNA 565 IU/mL，提示肝损伤严重。医生予其异甘草酸镁注射液200 mg，qd，静脉滴注+注射用还原型谷胱甘肽1.8 g，qd，静脉滴注行保肝治疗，同时继续予富马酸丙酚替诺福韦片25 mg，qd，口服行抗病毒治疗。4月22日，患者肝胆胰脾+腹腔+腹膜后B超提示轻度脂肪肝伴肝内钙化灶，甲胎蛋白为1.73 ng/mL，其余无明显异常；自身免疫性肝病相关抗体检查为阴性，排除自身免疫性肝炎；巨细胞病毒及EB病毒检查也未见异常。医生考虑HBV再激活可能由药物导致，遂向临床药师咨询。临床药师分析患者病情与用药时间的关联性，排除其他影响因素后判断患者上述不良反应可能与艾帕洛利托沃瑞利单抗有关，而肝损伤则可能由艾帕洛利托沃瑞利单抗和紫杉醇共同导致，故建议暂停免疫治疗和化疗。医生采纳该建议。为防止病情进展，医生加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠60 mg，bid，静脉滴注调节免疫；保肝和抗病毒治疗同前。4月25日，患者相关检查示ALT 785 U/L、AST 64 U/L、ALP 99 U/L、TBil 9.1 μmol/L、DBil 2.1 μmol/L，提示其病情得到有效控制，生命体征平稳。医生考虑到患者已接受激素治疗4 d，肝功能指标较用药前明显下降，遂继续进行保肝和抗病毒治疗，同时将

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为60 mg，qd，静脉滴注。

4月28日，患者一般情况尚可，要求出院。临床药师对患者进行用药教育，告知其出院后应继续遵医嘱规律服用富马酸丙酚替诺福韦片25 mg，qd抗病毒，同时服用双环醇片25 mg，tid保肝+甲泼尼龙片40 mg，qd调节免疫+奥美拉唑肠溶胶囊20 mg，qd护胃，并定期于门诊监测其肝功能和HBV DNA。5月20日，患者来院复查，相关检查示ALT 20 U/L、AST 17 U/L、ALP 67 U/L、TBil 9.4 μmol/L、DBil 3.5 μmol/L、HBV DNA＜20 IU/mL，提示其肝功能已恢复正常，HBV DNA转阴。为求后续治疗，患者于外院就诊，但具体抗肿瘤方案未知。

3 分析与讨论

3.1 艾帕洛利托沃瑞利单抗与HBV再激活的关联性评价

该患者于2025年4月1日接受艾帕洛利托沃瑞利单抗治疗，于4月21日出现肝功能指标异常（远超正常值上限），后又出现HBV DNA激增（提示病毒复制），经停药、对症治疗后恢复正常，从时间线上无法排除HBV再激活与治疗药物相关。此外，该患者虽有慢性乙肝病史，但一直规律服用抗病毒药物治疗，在接受抗肿瘤药物治疗前病情控制良好。据此，临床药师进行如下分析：（1）艾帕洛利托沃瑞利单抗药品说明书提及该药可导致ALT、AST升高这一免疫相关性肝炎，但并未记载其可致HBV再激活；紫杉醇及卡铂药品说明书也无HBV再激活的相关记载。临床药师通过检索中国知网、万方数据、PubMed等数据库，亦未发现艾帕洛利托沃瑞利单抗、紫杉醇、卡铂致HBV再激活的相关报道，但检索到ICIs致HBV再激活的病例报道[4]。（2）患者3月29日肝功能检查和HBV DNA检测结果均正常；4月1日使用艾帕洛利托沃瑞利单抗治疗；4月21日（用药20 d后）出现HBV再激活和严重肝损伤等病情变化，存在合理的时间关联性。（3）患者停用艾帕洛利托沃瑞利单抗并接受糖皮质激素、抗病毒药物治疗约1个月后恢复正常。（4）患者虽有慢性乙肝病史，但一直规律服药，用药前HBV DNA正常，且相关检查已排除其他引起HBV再激活的原因。随后，临床药师结合诺氏药物不良反应评估量表[5]进行评估，得分为6分，即艾帕洛利托沃瑞利单抗与HBV再激活的关联性为“很可能”（表1）；同时，临床药师根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》中“新的药品不良反应定义”[6]，将艾帕洛利托沃瑞利单抗致HBV再激活定义为新的不良反应。

表1 诺氏评估量表评估艾帕洛利托沃瑞利单抗与HBV再激活的关联性

相关问题	评分			评分理由
	是	否	未知	
1.该不良反应先前是否有结论性报告?		0		药品说明书无记载，无文献报道
2.该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	2			使用艾帕洛利托沃瑞利单抗后出现
3.该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1			停药和对症治疗后好转
4.该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	目前未再次使用
5.是否存在其他原因能引起该不良反应?	2			已排除
6.该不良反应是否在使用安慰剂后重复出现?			0	未使用安慰剂，按未知评价
7.药物在血液或体液中是否达到毒性浓度?			0	未检测，按未知评价
8.该不良反应是否随剂量增加而增加或随剂量减少而缓解?			0	未在增加或减少剂量后使用，按未知评价
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似的不良反应?			0	未知
10.是否存在任何客观证据证实该不良反应?	1			肝功能、HBV DNA等检查指标

与此同时，临床药师采用诺氏药物不良反应评估量表[5]进一步对该患者发生严重肝损伤的原因进行判断，结果显示，艾帕洛利托沃瑞利单抗、紫杉醇与肝损伤的关联性评分均为7分，均为“很可能”（表略），但难以鉴别具体是由哪种药物所致，因此推断肝损伤很可能由两药共同导致。

3.2 ICIs致HBV再激活的临床特点及危险因素

临床药师通过检索国内外数据库尚未发现艾帕洛利托沃瑞利单抗致HBV再激活及严重肝损伤的报道。但有学者在对ICIs治疗后HBV再激活的病例进行梳理分析后发现，多种ICIs都有可能引发HBV再激活，从开始ICIs治疗到HBV再激活的中位时间为3.5周[7]。一项队列研究纳入了3 465例接受ICIs治疗的患者，其中包括511例慢性乙肝患者。该研究结果显示，在这511例患者中，接受和未接受抗病毒预防治疗者的HBV再激活率分别为0.4%和6.4%，表明对于使用ICIs治疗的慢性乙肝患者，抗病毒预防可明显降低其HBV再激活的发生率，而未进行抗病毒预防治疗则可能是慢性乙肝患者发生HBV再激活的危险因素之一[8]。另外一项研究共纳入了990例患者（包括397例慢性乙肝患者），所有慢性乙肝患者均接受了抗病毒治疗，其中仅有2例慢性乙肝患者在接受ICIs治疗后发生了HBV再激活。该研究同样证实，对于已经接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者，其在使用ICIs后出现HBV再激活是罕见的[9]。国内一项研究对接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的乙肝表面抗原阳性患者出现HBV再激活的发生率进行了系统性分析，结果显示，约5.3%的患者发生了HBV再激活，接受抗病毒预防者的HBV再激活发生率（1.2%）显著低于未接受抗病毒预防者（17.2%）；进一步分析结果显示，缺乏抗病毒预防治疗是该类患者HBV再激活的重要危险因素，而基线HBV DNA水平和治疗方式（PD-1/PD-L1抑

制剂单用或与化疗、靶向药物联用)则与HBV再激活无关[10]。最近一项大规模的回顾性研究表明,相较于非肝癌患者,肝癌患者更容易发生肝脏相关不良反应,ALT>40 U/L是免疫相关肝炎的独立危险因素,但未发现HBV再激活的特定危险因素,且该研究中接受抗病毒预防的患者均未发生HBV再激活[11]。

本例患者虽有慢性乙肝,但一直规律服用抗病毒药物,且用药前HBV DNA为阴性,在接受艾帕洛利托沃瑞利单抗治疗后仍发生HBV再激活,实属罕见。临床药师推测,可能是因为艾帕洛利托沃瑞利单抗为双功能组合抗体(抗PD-1单抗+抗CTLA-4单抗),会导致更多免疫相关不良事件发生[12]。目前,艾帕洛利托沃瑞利单抗临床试验结果显示,其免疫相关不良事件主要有皮疹、甲状腺功能异常、疲劳、贫血等,并未发现患者会在用药后出现HBV再激活,且亦无相关研究数据[13-14],值得临床重点关注。

3.3 艾帕洛利托沃瑞利单抗致HBV再激活的可能机制

ICIs致HBV再激活的具体机制尚不明确,现有研究亦无统一定论。PD-1/PD-L1是维持免疫稳态的关键通路,除与肿瘤细胞免疫逃逸相关外,其在肝炎病毒感染中也发挥了一定作用:一方面,阻断PD-1/PD-L1可能导致免疫过度激活,诱发肝细胞受损,并释放潜伏的HBV[15-16];另一方面,阻断PD-1/PD-L1可能会增强$CD8^+$ T细胞活性,打破病毒-宿主免疫平衡,进而引发HBV再激活[17-18]。

对于未接受抗病毒治疗但使用ICIs治疗的乙肝患者,ICIs在刺激T细胞启动抗肿瘤免疫应答的同时,也可能诱发针对肝细胞等其他组织/细胞的自身免疫反应,且树突细胞或自然杀伤细胞产生的干扰素α、肿瘤坏死因子α等细胞因子水平也会明显升高[19]。对于接受抗病毒药物治疗的乙肝患者,抗病毒药物可减少其肝细胞病毒感染数量;在使用ICIs治疗期间,抗病毒药物还可调控机体免疫反应,包括T细胞应答以及针对HBV的固有免疫应答[19]。

3.4 艾帕洛利托沃瑞利单抗致HBV再激活的临床治疗

本例患者HBV再激活伴有肝功能指标显著升高,根据中国临床肿瘤学会相关指南,本例患者发生的ICIs相关肝毒性为4级,首先应永久停用艾帕洛利托沃瑞利单抗,并静脉使用甲泼尼龙(1～2 mg/kg);待其肝毒性降至2级后,再改用口服糖皮质激素[20]。根据上述推荐,医生初始给予患者注射用甲泼尼龙琥珀酸钠120 mg/d;待患者病情得以有效控制后,调整该药剂量为60 mg/d;待患者出院后,进一步将静脉制剂改为规律口服甲泼尼龙片40 mg,qd。该患者肝损伤类型通过计算R值[R=(ALT实测值/ALT参考值上限)/(ALP实测值/ALP参考值上限);$R\geqslant5$为肝细胞损伤型,$R\leqslant2$为胆汁淤积型,$2<R<5$为混合型][21]判断为肝细胞损伤型,住院期间给予异甘草酸镁注射液、注射用还原型谷胱甘肽,出院后给予双环醇片对症治疗。出院近1个月后,该患者来院复查,肝功能指标和HBV DNA均正常。

3.5 艾帕洛利托沃瑞利单抗致HBV再激活的药学监护

艾帕洛利托沃瑞利单抗上市时间短,作为ICIs新药的临床用药经验尚不足,安全性数据非常有限。本例患者规范服用抗病毒药物后仍发生了HBV再激活,非常罕见。HBV再激活可能会导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡等不良后果,严重威胁患者生命健康[22]。作为临床药师,在用药前应协助医生做好HBV再激活的风险评估并进行HBV DNA筛查,尤其是对于伴慢性乙肝等基础疾病的患者群体。同时,应做好用药教育,包括告知患者规律服用抗病毒药物,定期监测其肝功能、HBV DNA等相关指标;若发现异常或出现不适症状应及时就诊,以免病情恶化。

4 结语

艾帕洛利托沃瑞利单抗在晚期宫颈癌的治疗中具有重要作用,但也会引发一些免疫相关不良事件。本文报道的艾帕洛利托沃瑞利单抗致患者HBV再激活属于新的不良反应,对于既往规律服用抗病毒药物的乙肝患者非常罕见。因此,对于既往乙肝病情控制良好的人群,若在使用艾帕洛利托沃瑞利单抗后出现HBV再激活,临床应予糖皮质激素、抗病毒药物等对症治疗,并行用药前风险评估、治疗期间相关指标监测等药学监护。针对该类上市时间较短的新药,临床药师在参与治疗的同时应提高警惕,利用自身药学专业知识协助医生识别、评估及干预不良反应(尤其是药品说明书未记载的不良反应),从而保障患者用药安全。

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.

[2] FERRALL L, LIN K Y, RODEN R B S, et al. Cervical cancer immunotherapy: facts and hopes[J]. Clin Cancer Res,2021,27(18):4953-4973.

[3] 龙行涛,周琦,林仲秋. 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南:2024年版[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2024,40(7):712-719.

[4] PANDEY A, EZEMENARI S, LIAUKOVICH M, et al. A rare case of pembrolizumab-induced reactivation of hepatitis B[J]. Case Rep Oncol Med, 2018, 2018: 5985131.0.

[5] 郑飞跃，吴燕，饶跃峰，等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志，2012，47(8)：650-652.

[6] 国家卫生健康委. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-24)[2025-07-01]. https://www.nhc.gov.cn/fzs/c100048/201105/bc23deb4ba-ae4a39a63e6dc0-94b1c3e4.shtml.

[7] MUSTAFAYEV K, TORRES H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(10): 1321-1327.

[8] YOO S, LEE D B, SHIM J H, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunotherapy for anti-cancer treatment[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(4): 898-907.

[9] WONG G L, WONG V W, HUI V W, et al. Hepatitis flare during immunotherapy in patients with current or past hepatitis B virus infection[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(6): 1274-1283.

[10] ZHANG X Y, ZHOU Y X, CHEN C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 322.

[11] HUNG Y P, LEE P C, CHANG Y H, et al. Hepatic events during immune checkpoint inhibitor treatment between liver and non-liver malignancies in hepatitis B endemic areas[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(3): 501-512.

[12] SZNOL M, FERRUCCI P F, 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.

[13] ZHAO Y Y, MA Y X, ZANG A M, et al. First-in-human phase Ⅰ/Ⅰb study of QL1706(PSB205), a bifunctional PD1/CTLA-4 dual blocker, in patients with advanced solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 50.

[14] KEAM S J. Iparomlimab and tuvonralimab: first approval[J]. Drugs, 2025, 85(5): 699-706.

[15] CHO H, KANG H, KIM C W, et al. Phenotypic characteristics of PD-1 and CTLA-4 expression in symptomatic acute hepatitis A[J]. Gut Liver, 2016, 10(2): 288-294.

[16] KNOLLE P A, THIMME R. Hepatic immune regulation and its involvement in viral hepatitis infection[J]. Gastroenterology, 2014, 146(5): 1193-1207.

[17] FRANCESCHINI D, PAROLI M, FRANCAVILLA V, et al. PD-L1 negatively regulates $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV[J]. J Clin Invest, 2009, 119(3): 551-564.

[18] ASANO T, KISHI Y, MEGURI Y, et al. PD-1 signaling has a critical role in maintaining regulatory T cell homeostasis; implication for Treg depletion therapy by PD-1 blockade[J]. Blood, 2015, 126(23): 848.

[19] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 28.

[20] 邹海，杨云松，陈臻瑶，等. 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]. 医药导报，2025，44(6)：841-846.

[21] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会肝病分会药物性肝病学组，等. 中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南：2024年[J]. 中华全科医师杂志，2024，23(8)：813-830.

[22] DEEPAN N, MAUNG S T, DECHARATANACHART P, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Oncol, 2024, 51(5/6): 123-134.

（收稿日期：2025-07-15　修回日期：2025-10-30）

（编辑：张元媛）