



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.003

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.003

· 综述与讲座 ·

抗肿瘤药物所致肝损伤的临床病理诊断

魏丽红 黑梦莹 薛天晨 钟雅婷 廖冰

【摘要】 药物性肝损伤(DILI)由各类化学药物、生物制剂、传统中药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物等引起。其中抗肿瘤药物所致肝损伤约占 15%,是肿瘤治疗中不可忽视的问题。抗肿瘤药物包括细胞毒类和非细胞毒类药物,导致肝损伤的病理形态多样,可表现为坏死性炎症(或小叶性肝炎)、胆汁淤积、肝细胞脂肪变性、血管损伤等,增加了诊断的难度。因此,在临床病理诊断过程中,需了解并熟悉各种常见抗肿瘤药物所致肝损伤的病理形态,同时密切结合临床病史进行诊断和鉴别诊断。

【关键词】 抗肿瘤药物; 药物性肝损伤; 病理诊断

【中图分类号】 R575 **【文献标识码】** A

药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、保健品、膳食补充剂

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院病理科 病理教研室、中山大学中山医学院病理教研室(魏丽红、黑梦莹、薛天晨、廖冰);常德市第一人民医院病理科(钟雅婷)

通讯作者:廖冰, E-mail: liaob@mail.sysu.edu.cn

及其代谢产物等引起的肝损伤^[1]。据报道,抗肿瘤药物引起的 DILI 约占 15%^[2]。抗肿瘤药物种类较多,所导致的 DILI 是最常见且最严重的药物不良反应之一,是肿瘤治疗中不可忽视的问题。在临床诊断过程中,必要时应进行肝脏组织病理检查,通过细胞损伤类型和病理形态模式的分析为 DILI 提供诊断线索和依据。

- [44] Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. Eur J Cancer, 2022, 167: 1-12.
- [45] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [46] Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 143.
- [47] Shiba S, Kondo S, Ueno H, et al. Hepatitis B Virus Reactivation during Treatment with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitor for Hepatocellular Carcinoma[J]. Case Rep Oncol, 2012, 5(3): 515-519.
- [48] Yao ZH, Liao WY, Ho CC, et al. Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in non-small-cell lung cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 107-115.
- [49] Ando T, Kojima K, Isoda H, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2015, 102(3): 379-382.
- [50] Chang CS, Tsai CY, Yan SL. Hepatitis B reactivation in patients receiving targeted therapies[J]. Hematology, 2017, 22(10): 592-598.
- [51] Cwynarski K, Laylor R, Macchiarulo E, et al. Imatinib inhibits the activation and proliferation of normal T lymphocytes in vitro[J]. Leukemia, 2004, 18(8): 1332-1339.
- [52] Seggewiss R, Loré K, Greiner E, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner[J]. Blood, 2005, 105(6): 2473-2479.
- [53] Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, et al. Imatinib-induced fatal acute liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(48): 6608-6111.
- [54] Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 394-398.
- [55] Dai MS, Wu PF, Shyu RY, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast

- cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration[J]. Liver Int, 2004, 24(6): 540-546.
- [56] Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88(3): 209-215.
- [57] Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2008, 28(1): 28-38.
- [58] Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(23): 2521-2530.
- [59] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [60] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
- [61] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guideline[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [62] Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020, 15(4): 162-167.
- [63] Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation[J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30642-30658.
- [64] Liu WP, Xiao XB, Xue M, et al. Prophylactic Use of Entecavir for Lymphoma Patients With Past Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(2): 103-108.

(收稿日期:2022-06-19)

(本文编辑:余晓曼)

一、DILI 的临床分型

根据发病机制, DILI 可分为固有型和特异质型。其中固有型相对少见, 具有可预测性, 与药物剂量密切相关; 特异质型 DILI 临床上较为复杂, 个体差异显著, 临床表现多样^[3], 又可分为免疫特异质性 DILI 和遗传特异质性 DILI。

根据病程的长短, DILI 可分为急性 DILI 和慢性 DILI。我国慢性 DILI 定义为 DILI 发生 6 个月后, 血清 ALT、AST、碱性磷酸酶 (ALP) 及总胆红素仍持续异常, 或存在门静脉高压、慢性肝损伤的影像学和组织学证据^[4]。临床上, 急性 DILI 占绝大多数^[5]。

根据受损靶细胞的类型, DILI 可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型。(1) 肝细胞损伤型: $ALT \geq 3$ 倍正常值上限 (ULN), 且 $R \geq 5$ [$R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ ULN})$]; (2) 胆汁淤积型: $ALP \geq 2$ ULN, 且 $R \leq 2$; (3) 混合型: $ALT \geq 3$ ULN, $ALP \geq 2$ ULN, 且 $2 < R < 5$ 。若 ALT 和 ALP 达不到以上标准, 则称为“肝脏生化学检查异常”^[6]。

二、DILI 的病理形态模式

多数固有型 DILI 为肝细胞损伤型, 特异质型 DILI 可为胆汁淤积型或肝细胞损伤型, 也有部分 DILI 为混合型。DILI 包括抗肿瘤药物所致者可表现为以下病理形态模式^[7]。

1. 炎症坏死

(1) 带状坏死: 多见于固有型 DILI。肝腺泡 3 带坏死最常见, 坏死灶内淋巴细胞通常不明显, 可进展为桥接坏死、大块坏死。(2) 急性肝炎: 为常见类型。其特征为以肝实质炎症为主 (又称急性小叶性肝炎), 淋巴细胞浸润伴散在肝细胞凋亡。嗜酸性粒细胞数量的增多提示 DILI 可能。可表现为肝细胞水肿、脂肪变性、肝细胞再生、点状坏死、小叶结构紊乱、伴或不伴融合性或桥接坏死。汇管区炎症、界面性炎和胆管损伤均可出现, 但非主要改变; 还可表现为单核细胞增多症样肝炎 (即肝窦淋巴细胞串珠样排列) 和肉芽肿性肝炎 (即肉芽肿位于汇管区或小叶内, 通常无肝实质坏死)。(3) 慢性肝炎: 主要以分布于汇管区及其周围 (界面性炎) 的坏死性炎症为特征, 汇管区混合炎症细胞浸润, 以 $CD8^+$ 淋巴细胞为主; 小叶炎症表现为点状坏死, 伴散在肝细胞凋亡, 伴或不伴纤维化, 可有胆管损伤。病理形态需与慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎 (AIH) 等相鉴别。DILI 与 AIH 均可出现富含浆细胞的汇管区炎症和界面性炎、桥接坏死。虽然 DILI 更常见肝细胞淤胆或毛细胆管淤胆, 特发性 AIH 更常见

肝细胞形成玫瑰花环和淋巴细胞穿入现象, 但两者并不绝对, 临床通过激素治疗的随访观察有助于二者的鉴别诊断。

2. 胆汁淤积

(1) 急性肝内胆管淤积: 表现为胆汁在肝细胞中积聚 (肝细胞淤胆) 和在毛细胆管中积聚 (毛细胆管淤胆)。不伴汇管区或小叶炎症的急性肝内胆管淤积为“单纯性”淤胆, 通常以肝腺泡 3 带最为突出, 应与其他可能导致 3 带淤胆的疾病相鉴别。(2) 淤胆性肝炎: 急性肝内胆管淤积与急性或慢性肝细胞损伤的坏死性炎症模式混合存在, 提示肝细胞/胆汁淤积损伤, 称淤胆性肝炎, 是 DILI 的常见表现。部分患者临床表现为高水平的血清转氨酶和黄疸, 急性肝炎型炎症严重, 伴轻度胆汁淤积, 此时组织学需与急性病毒性肝炎和 AIH 相鉴别。部分患者转氨酶和 ALP 水平轻度升高, 黄疸, 轻中度炎症, 胆汁淤积明显。(3) 慢性胆汁淤积: 上述两种类型胆汁淤积可能发展为慢性胆汁淤积。主要特点是肝内胆管的慢性损伤, 可导致胆管数量减少, 表现为汇管区周围肝细胞胆盐淤积、铜沉积、细胆管反应及汇管区慢性炎症、纤维化、胆管损伤, 类似原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 或原发性硬化性胆管炎 (PSC) 样改变。(4) 胆管消失综合征: 表现为肝活检组织中超过半数的汇管区固有胆管缺失, 可见于上述各型胆汁淤积的肝损伤。

3. 肝细胞脂肪变性

可表现为微泡性脂肪变性、大泡性脂肪变性、脂肪性肝炎, 后者可见气球样肝细胞、Mallory 小体、不同程度的炎症改变和窦周纤维化。组织学需与代谢相关脂肪性肝病肝病 (MAFLD)/非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 等相鉴别。

4. 肝血管损伤

有些化疗药物可引发肝静脉阻塞性疾病, 如大剂量药物联合化疗或肝动脉灌注化疗。(1) 肝窦阻塞综合征 (SOS)/静脉闭塞病 (VOD): 表现为肝窦内皮细胞损伤, 中央静脉管壁增厚、管腔狭窄或闭塞, 血栓形成, 常伴小叶中央充血。(2) 布加综合征: 主要为较大的肝静脉受累。(3) 肝紫癜 (紫癜性肝病): 肝窦扩张充血。(4) 非硬化性门脉高压: 门静脉分支减少、分支疝入肝实质, 汇管区纤维化, 伴或不伴肝细胞结节性再生性增生 (NRH)。

5. 肿瘤

有些药物可促进肿瘤的发生, 如肝细胞腺瘤、肝细胞癌、胆管癌、血管肉瘤, 但临床相对少见。

三、抗肿瘤药物所致肝损伤的病理特征示例

部分抗肿瘤药物所致肝损伤的病理特征概况见

表 1^[7]。

表 1 抗肿瘤药物所致肝损伤的病理特征概况

抗肿瘤药物	脂肪变性	坏死	淤胆	VOD	紫癜
氨鲁米特	-	-	+	-	-
安吡啶	+	+	+	-	-
天冬酰胺酶	+	+	-	-	-
博莱霉素	+	-	-	-	-
白消安	-	-	+	+	+ ^a
卡铂	-	-	-	+	-
卡莫司汀	+	+	+	-	-
苯丁酸氮芥	-	+	-	-	-
铂化合物	+	+	-	-	-
环磷酰胺	-	+	-	-	-
阿糖胞苷	-	+	-	+ ^a	-
达卡巴嗪	-	+	-	+	-
放线菌素 D	+	+	-	+	-
柔红霉素	-	+	-	+ ^a	-
多柔比星	-	+	-	+ ^a	-
依托泊苷	-	+	-	-	-
氟尿嘧啶	-	-	+ ^b	+	-
氟他胺	-	+	+	-	-
吉西他滨	-	-	+	-	-
胍类	+	+	-	-	-
羟孕酮	-	-	+	-	-
羟基脲	-	-	-	-	+
异环磷酰胺	-	-	-	+ ^a	-
氧化丁二氮	-	+	-	+	-
干扰素 ^c	-	-	-	-	-
白介素 2	+	+	+	-	-
伊立替康	+ ^g	-	-	-	-
来诺度胺	-	-	+ ^f	-	-
洛莫斯汀	-	-	+	-	-
甲羟孕酮	-	-	+	-	-
美法仑	-	+	-	+ ^a	-
甲氨蝶呤	+	+ ^d	-	-	-
普卡霉素	-	+	-	-	-
丝裂霉素	-	-	-	+ ^a	-
米托蒽醌	-	+	+	-	-
奥沙利铂	-	-	-	+ ^e	+
普利卡霉素	-	+	-	-	-
链脲菌素	+	+	-	-	-
他莫昔芬	+	-	+	+	+
替莫唑胺	-	-	+ ^f	-	-
替尼铂苷	-	+	-	-	-
沙利度胺	-	-	+ ^f	-	-
塞替哌	+	+	-	-	-
氨基甲酸酯	-	+	-	+	-
长春碱类	-	+ ^a	-	+ ^a	-

注：^a：只有当与其他药物或放射治疗一起使用时；^b：肝动脉输注时的特征性硬化性胆管炎样病变；^c：类肉芽肿；^d：大剂量的肠外剂量时；^e：NRH和门脉硬化；^f：胆管消失综合征；^g：脂肪性肝炎（表格引用已获得许可）

1. 细胞毒类抗肿瘤药物所致肝损伤病理

(1)甲氨蝶呤：甲氨蝶呤的肝毒性可能与其间接干扰同型半胱氨酸生成甲硫氨酸有关，过量同型半胱氨酸可能造成氧化应激或增加细胞对其细胞毒性作用

的敏感性^[8]。肝损伤病理形态可表现为肝细胞脂肪变性（图 1）、气球样变性、肝细胞凋亡/坏死，汇管区出现淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞浸润以及肝纤维化。

(2)巯嘌呤类药物：巯嘌呤类药物引发肝毒性主要是通过肝脏巯嘌呤 S-甲基转移酶引导的首关消除机制，转化为 6-甲巯基嘌呤核苷导致。巯嘌呤类药物引起的肝损伤组织学病变特征较广泛，包括急性肝炎型、胆汁淤积型、混合型、肝紫癜、SOS 及胆管消失综合征等^[9]。其中 6-巯基嘌呤引起的肝损伤通常表现为黄疸伴或不伴瘙痒，显微镜下主要表现为胆汁淤积^[10]，见图 2，也可为肝细胞坏死型。另外可见不同形态的肝血管损伤。

(3)烷化剂：①环磷酰胺：标准剂量的环磷酰胺很少引起肝功能异常，大剂量或与白消安等药物联用时可导致 SOS。由于肝细胞通过代谢环磷酰胺产生具有直接毒性的丙烯醛，后者对肝窦内皮细胞有毒性，进而造成肝损伤^[11]。有报道显示，环磷酰胺治疗乳腺癌引起肝细胞大片坏死^[12]。②白消安：大剂量单独使用白消安导致的肝损伤多为胆汁淤积型^[13]。白消安作为弱烷化剂，其产生毒性的机制可能与谷胱甘肽 S-转移酶介导的氧化应激有关^[14]。

(4)放线菌素 D：大剂量使用放线菌素 D 可引起严重的肝损伤，包括 SOS（图 3）。放线菌素 D 引起的肝损伤可能与 NLRP7 和 KHDC3L 的基因突变有关，该突变会影响药物在肝脏中的代谢^[15]。

2. 非细胞毒类抗肿瘤药物所致肝损伤病理

(1)调节体内激素平衡的药物：目前已有一些报道发现他莫昔芬导致的肝损伤，包括脂肪性肝炎、肝紫癜病、急性肝炎和肝细胞癌^[16]。

(2)分子靶向药物：①吉妥珠单抗：可引发 SOS，目前机制尚未完全明确，可能与肝窦内皮细胞表达 CD33 有关^[17]。②曲妥珠单抗：可导致急性肝炎的病理改变，还可能引起 NRH。

(3)肿瘤免疫治疗药物：免疫检查点抑制剂引起的 DILI（即免疫相关性肝炎）绝大部分为肝细胞损伤型，少部分为胆汁淤积型^[18]。程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂导致的肝损伤主要表现为炎症坏死，肝细胞点状或融合性坏死^[19-20]（图 4）及轻中度界面性炎，可出现汇管区纤维化，少数可出现组织细胞构成的肉芽肿，或中央静脉内皮炎，也可出现胆管损伤^[21]、肝细胞脂肪变性或脂肪性肝炎。小叶内浸润的淋巴细胞以 CD8⁺淋巴细胞为主，而汇管区 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞数量相近^[20,22]。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA-4）抑制剂导致的免疫相关性肝炎显示出与严重小叶坏死和炎症

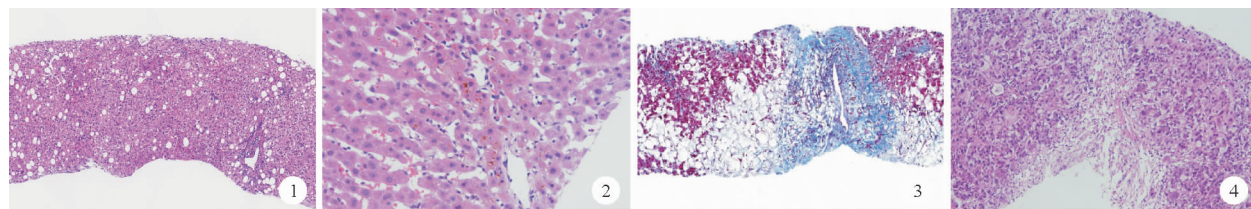


图1 肝细胞脂肪变性的肝脏组织苏木素-伊红(HE)染色结果($\times 40$) 图2 胆汁淤积的肝脏组织 HE 染色结果($\times 200$) 图3 SOS 的肝脏组织 Masson 染色结果($\times 40$) 图4 肝细胞融合坏死的肝脏组织 HE 染色结果($\times 100$)

活动相关的肉芽肿性肝炎的模式特征^[20]:肉芽肿界限不清,由上皮样细胞组成,无多核巨细胞,可形成纤维素性环状肉芽肿,中央见脂质空泡;肝细胞点灶状或融合性坏死主要见于小叶中央区域;中央静脉静脉内皮炎常见。肝组织浸润淋巴细胞以 $CD8^+$ 淋巴细胞为主。

四、总结

综上所述,DILI 中抗肿瘤药物所致肝损伤的病理形态多样,因此增加了诊断的难度。另一方面,尚需与其他原因所致的肝损伤相鉴别,因以上各种形态学改变均可由非药物因素导致,如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、遗传或代谢相关肝病等。所以,在临床诊断过程中,密切结合临床病史尤其用药史,同时排查其他引发肝损伤的因素尤为重要,此时 Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)是常用评估工具。RUCAM 量表通过用药与发病的时间前后关系、停药后或继续用药时 ALT 或 ALP 的变化情况、有无饮酒或妊娠或年龄相关 DILI 的危险因素、有无伴随用药情况、除外其他肝损伤原因、药物既往肝损伤信息、再用药反应几个方面进行评分,根据总分评估为极可能、很可能、可能、不太可能、可排除。诊断时还需注意多因素导致肝损伤的可能性,如多种药物导致的 DILI,或 DILI 叠加其他非 DILI。此外,虽然 DILI 几乎涵盖非 DILI 的病理形态,但具体药物导致的肝损伤通常有相应的形态模式。因此,在密切结合临床的基础上,必要时进行肝脏组织病理检查可为 DILI 提供诊断线索和依据。

参 考 文 献

- [1] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, 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, 1425. e1-3; quiz e19-20.
- [2] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61.
- [3] Khandelwal N, James LP, Sanders C, et al. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2011, 53(2): 567-576.
- [4] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966; quiz 967.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *实用肝病杂志*, 2017, 20(2): 后插 1-后插 18.

- [6] Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 661-670.
- [7] Alastair D, Burt Linda D, Ferrell Stefan G, et al. *MacSween's Pathology of the Liver 7th Edition*[M]. Netherlands: 7nd ed, Elsevier, Ltd, 2017. 649-736.
- [8] Barak AJ, Tuma DJ, Beckenhauer HC. Methotrexate hepatotoxicity[J]. *J Am Coll Nutr*, 1984, 3(1): 93-96.
- [9] Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(7): 1518-1527.
- [10] Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(1): 63-69.
- [11] Patel JM, Block ER. Acrolein-induced injury to cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 122(1): 46-53.
- [12] Aubrey DA. Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide[J]. *Br Med J*, 1970, 3(5722): 588.
- [13] Peters WP, Henner WD, Grochow LB, et al. Clinical and pharmacologic effects of high dose single agent busulfan with autologous bone marrow support in the treatment of solid tumors[J]. *Cancer Res*, 1987, 47(23): 6402-6406.
- [14] DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes[J]. *Pharmacology*, 2000, 60(3): 143-154.
- [15] Mu X, Yin R, Wang D, et al. Hepatic toxicity following actinomycin D chemotherapy in treatment of familial gestational trophoblastic neoplasia: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12424.
- [16] Nemoto Y, Saibara T, Ogawa Y, et al. Tamoxifen-induced nonalcoholic steatohepatitis in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen[J]. *Intern Med*, 2002, 41(5): 345-350.
- [17] Harb R, Xie G, Lutzko C, et al. Bone marrow progenitor cells repair rat hepatic sinusoidal endothelial cells after liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 704-712.
- [18] Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(8): 760-765.
- [19] Johnceila M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1075-1084.
- [20] 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.
- [21] Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and Hepatitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(9): 180.
- [22] Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(8): 665-671.

(收稿日期: 2022-05-22)

(本文编辑: 余晓曼)