

非酒精性脂肪性肝病相关性肝细胞癌 治疗的研究进展

谢 思, 黎乐群

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81960534)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科(谢 思,黎乐群); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院胃肠肛肠
外科(谢 思)

作者简介: 谢 思,在读医学博士,主治医师,研究方向:普通外科常见疾病的诊疗。E-mail:xsxxp@sina.com

通信作者: 黎乐群,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:原发性肝癌的诊疗。E-mail:xitongpingjia@163.com



黎乐群,医学博士,教授,博士研究生导师,广西医科大学附属肿瘤医院肝胆
外科首席专家。第一、二届中国医师协会外科分会常委,中国医师协会第一届原
发性肝癌专业委员会常委,中国医师协会外科分会肿瘤外科医师委员会常务委
员;中国抗癌协会理事,中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会常务委员,中国抗癌协
会肝癌专业委员会委员;中华医学会肿瘤学分会肝脏肿瘤学组委员;国际肝胆胰
协会中国分会外科委员;中国研究型医院消化道外科委员会委员,中国研究型医
院普通外科专业委员会委员;广西抗癌协会肝癌专业委员会主任委员;中华医学
会广西分会普外分会前任主委。《中华普通外科杂志》编委。享受国务院政府特
殊津贴,获全国模范教师称号和卫生部有突出贡献中青年专家称号。广西壮族自治区优秀专家。在肝胆外科
疾病诊疗方面有丰富的临床经验,对原发性肝癌术后复发及中晚期肝癌综合治疗的研究有较深厚的造诣。获
广西壮族自治区科技进步一等奖 3 项,二等奖 5 项,中国抗癌协会科技二等奖 1 项。主持国家自然科学基金
课题 3 项,省部级课题 6 项。近 5 年以来在国内外刊物发表学术论文 100 多篇,其中以第一作者或通信作者
在 *Ann Surg*、*Br J Surg*、*Cancer Res* 等 SCI 期刊发表学术论文 80 余篇。

〔摘要〕 肝细胞癌(HCC)发病率高,乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染是 HCC 的主要病
因。近年来,肥胖、2 型糖尿病等代谢疾病的流行加速了非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发生,导致 NAFLD
相关性 HCC(NAFLD-HCC)的发生也逐年递增。但 NAFLD-HCC 与病毒相关性 HCC 是否有相似的发病机制、
预防、监测以及治疗策略尚未清晰。该文就以上问题进行综述,为 NAFLD-HCC 的防治提供参考。

〔关键词〕 肝细胞癌; 非酒精性脂肪性肝病; 治疗; 总生存率

〔中图分类号〕 R 735.7 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2022)02-0105-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.03

Research progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma XIE
Si, LI Le-qun. Department of Hepatobiliary Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021,
China

〔Abstract〕 The incidence of hepatocellular carcinoma(HCC) is high, and hepatitis B virus(HBV) and hepa-
titis C virus(HCV) infections are the main causes of HCC. In recent years, the prevalence of metabolic diseases such
as obesity and type 2 diabetes has accelerated the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD), resulting in
the occurrence of NAFLD-related HCC(NAFLD-HCC) increasing year by year. However, it remains unclear whether
NAFLD-HCC and virus-related HCC have similar pathogenesis, prevention, surveillance and treatment strategies. This
paper reviews the above problems and provides reference for the prevention and treatment of NAFLD-HCC.

〔Key words〕 Hepatocellular carcinoma(HCC); Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD); Treatment;
Overall survival rate

近年来,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的发生率及病死率在全球范围呈上升趋势^[1]。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)已成为 HCC 继病毒性肝炎后的另一大病因^[2]。NAFLD 定义为因过度肥胖、脂质代谢异常、2 型糖尿病等疾病导致的代谢功能障碍相关脂肪性肝病,其病理上主要病变包括大泡性肝细胞脂肪变、小叶内炎症、肝细胞气球样变以及肝纤维化。流行病学数据显示,NAFLD 在全世界人口的患病率高达 25%,我国 NAFLD 患病率达 30%^[3]。虽然 NAFLD 患者仅有 0.04% 会罹患 HCC,但当疾病进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)后,HCC 发生率可上升至 0.53%^[4]。未来病毒性肝炎相关性 HCC 的发生将随着病毒性肝炎的有效控制而逐步下降,而 NAFLD 相关性 HCC(NAFLD-HCC)的占比将大幅升高。现就 NAFLD-HCC 的发病机制、预防、监测以及治疗策略综述如下。

1 NAFLD-HCC 发病机制

NAFLD 是由于饮食、代谢等原因造成肝内脂肪过度堆积而引起的代谢性肝病。游离脂肪酸及甘油二酯介导的脂毒性可引起肝细胞胰岛素抵抗及内质网应激反应,使肝细胞长期处于慢性炎症的环境下,导致肝纤维化,后期进展为肝硬化甚至 HCC。在 NASH 模型小鼠身上,研究者发现 CD8⁺ T 细胞及自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell,NKT)共同促使 HCC 的形成,NASH 小鼠中的 CD8⁺ PD1⁺ T 细胞可以破坏免疫监视,诱导肝细胞癌变^[5]。另有研究发现 CD4⁺ T 细胞可以修复免疫监视,阻止肝细胞癌变^[6]。而 NAFLD 造成的肝内慢性炎症环境能抑制 CD8⁺ T 细胞激活,从而扰乱免疫监视,促使 HCC 形成^[7]。此外,NAFLD/NASH 疾病形成与肠道微生物也密切相关,NAFLD-HCC 拥有独特的肠道微生物构成特征,而这些特征可能造成了 NAFLD-HCC 的免疫抑制的表型^[8]。

2 NAFLD-HCC 预防

NAFLD-HCC 预防的有效方法是改变生活方式及饮食习惯。欧洲一项大型调查提示,从事体力劳动与罹患 HCC 呈负相关关系^[9]。另有研究表明,地中海饮食可降低罹患 HCC 风险^[10]。药物方面,二甲双胍及他汀类药物能够降低 2 型糖尿病患者罹患 HCC 风险^[11]。阿司匹林可以减缓 NAFLD 患者肝纤维化的过程,但是否能降低 NAFLD-HCC 风险目前仍未有定论。近期一项倾向性匹配研究表明,减肥手术能降低肥胖患者术后罹患 NASH 及 HCC 的风险^[12]。可以推测治疗 NASH 的药物可能降低 NAFLD-HCC 风

险,但尚无研究报道。

3 NAFLD-HCC 监测

对于存在 HCC 发生高危因素的人群,各国 HCC 诊疗指南均建议每 6 个月检查肝脏超声及血清甲胎蛋白^[13-15]。高危人群包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)感染、长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、肝硬化以及有 HCC 家族史等人群^[13-14]。由于 HCC 起病隐匿,发现疾病时多已达中、晚期。日本及中国台湾在 HCC 监测方面做得较好,很多患者在 HCC 早期就被诊断,从而改善了患者的长期预后^[16]。NAFLD 诊疗指南或共识^[17-18]仅把合并重度肝纤维化或肝硬化的 NAFLD/NASH 患者作为常规筛查对象,忽略了 NAFLD/NASH 非肝硬化患者的监测与筛查。实际上对 NAFLD/NASH 患者进行有效监测面临多方面的困难:(1)NAFLD 人群基数大,而 NAFLD-HCC 发病率远低于病毒性肝炎相关性 HCC,监测基数的增加必定增加监测成本,降低成本效益;(2)20%~50% 的 NAFLD-HCC 患者疾病进展过程中未出现肝硬化,使监测难度进一步提升;(3)超声检查 NAFLD-HCC 时容易受到患者皮下脂肪厚度及脂肪肝的影响。由于 B 超对 NAFLD 患者的局限性,美国 NAFLD 诊疗共识推荐使用 CT 或 MRI 对出现肝纤维化及肝硬化的 NAFLD 患者进行监测^[17]。特别是 MRI 平扫检查时间短且不必使用增强造影剂对比,其特异性及敏感性均优于 B 超检查^[19]。目前为止,NAFLD-HCC 仍然缺乏有效的监测方法,往往需要结合临床症状才能明确,导致 NAFLD-HCC 诊断时分期偏晚。

4 NAFLD-HCC 治疗

目前各国 HCC 诊疗指南均依据肿瘤分期推荐治疗方法,并未针对病因进行分层推荐不同的治疗方式^[13-15]。临床上也鲜有报告提及治疗 NAFLD 对 NAFLD-HCC 的影响。NAFLD-HCC 患者具有典型的代谢综合征临床特征,如老年、肥胖、2 型糖尿病、心血管合并症等。这些因素都很可能影响患者治疗措施的抉择及其预后。所以相较于非 NAFLD-HCC 患者来说,NAFLD-HCC 患者进行根治性治疗的机会更少^[20]。如果能够改善肝功能,肝切除术及射频消融术对 NAFLD-HCC 患者可能是最优选择。随着 NAFLD-HCC 发病率的升高,已有较多研究比较了 NAFLD-HCC 与其他病因所致 HCC 接受不同治疗措施的预后差异。

4.1 肝切除术 对于无肝硬化且残肝体积足够的 HCC 患者而言,肝切除术应作为首选治疗方案^[13-14],而 NAFLD-HCC 患者接受肝切除术治疗能否长期获

益仍未有定论。一些研究显示 NAFLD-HCC 患者接受肝切除术可获得更长的生存时间^[21],另一些研究则得出不同的观点^[22]。有研究提出 NAFLD-HCC 患者手术后复发率要低于病毒性肝炎相关 HCC^[23],而另一项研究发现非肝硬化 NASH-HCC 患者的复发率要高于其他原因引起的肝硬化 HCC 患者^[24]。近期大样本研究指出 NAFLD-HCC 患者接受肝切除术后较非 NAFLD-HCC 患者具有更好的总生存期(overall survival, OS)及无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)^[25-26]。值得注意的是,NAFLD-HCC 患者围手术期并发症与病死率均高于非 NAFLD-HCC 患者,因此应重视患者术前评估,预防如代谢性疾病引起的心血管并发症^[24,27]。

4.2 肝移植术 肝移植术是 HCC 根治性治疗手段之一,符合米兰标准但无法进行肝切除的肝硬化 HCC 患者推荐肝移植术治疗^[13-15]。虽然肝移植术可使 HCC 患者 10 年生存率达到 51%,但肝源等因素限制了肝移植术的广泛开展。近期统计资料显示,NAFLD/NASH 在美国是继病毒性肝炎之后的第二大肝移植术适应证,但其肝移植围手术期并发症风险较高。美国器官移植联合组织统计了美国 2002—2012 年肝移植患者的手术数据,提示 NASH 背景、病毒性肝炎背景及酒精肝背景 HCC 患者肝移植术后 5 年生存率并无显著差异($P > 0.05$)^[28]。一项 Meta 分析也得出了相似的结论^[29]。总而言之,大多数研究认为 NAFLD-HCC 患者肝移植术后虽然存在较高的围手术期并发症风险,但患者总生存时间与非 NAFLD-HCC 患者无显著差异。

4.3 消融治疗 极早期和早期的 HCC 因其他原因无法进行肝切除术治疗时,指南推荐使用射频消融治疗^[13-15]。HCC 局部消融治疗的肿瘤适应证比肝切除术适应证严格,但对肝功能的要求相对低。一项基于美国 SEER 数据库的回顾性分析显示,射频消融治疗 NAFLD-HCC 患者的总生存率与乙型肝炎、丙型肝炎或酒精相关性 HCC 患者的总生存率相似^[20]。这一发现尚需更多的研究进一步证实。

4.4 介入治疗 国内外指南和共识推荐中晚期或进展期 HCC 患者接受经肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗^[13-15],但极少有文章评估 TACE 对 NAFLD-HCC 的疗效。近期仅有一项回顾性研究提示 TACE 治疗 NAFLD-HCC 在疾病发展时间、总生存率及并发症方面与非 NAFLD-HCC 患者相比差异均无统计学意义^[30]。另一项研究则提示,肥胖患者行 TACE 术后肿瘤更容易残留和进展^[31]。近期一项回

顾性研究比较了⁹⁰Y放射栓塞治疗 NAFLD-HCC ($n = 87$)和乙型肝炎相关性 HCC ($n = 62$)的安全性和疗效,发现两组患者的总生存率和放射损伤均无显著差异^[32]。以上 3 项研究样本量均较小,目前尚无法对 TACE 或放射治疗 NAFLD-HCC 的疗效和安全性作出准确的评价。

4.5 系统治疗 系统治疗适用于美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~2 分、肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级的晚期 HCC 患者,也适用于无法进行肝切除术或术后复发的患者^[13-15]。目前系统治疗对 NAFLD-HCC 的疗效并无统一意见。近期一项回顾性研究发现,索拉非尼治疗 NAFLD-HCC 患者($n = 37$)与非 NAFLD 相关性 HCC 患者($n = 143$)的总生存率相似^[33]。仑伐替尼是继索拉非尼之后第二个被批准用于治疗晚期 HCC 的标准治疗靶向药物^[34]。一项来自日本的多中心回顾性研究发现,仑伐替尼治疗 NAFLD-HCC 患者($n = 103$)的中位无进展生存时间显著优于病毒或酒精相关性 HCC 患者($n = 427$),但两组患者的中位总生存时间无显著差异($P > 0.05$),多因素分析支持以上结果^[35]。近期一项国际多中心回顾性研究分析了 1 232 例接受仑伐替尼一线治疗的晚期 HCC 患者,其中 453 例(36.8%)合并 HCV 感染,268 例(21.8%)合并 HBV 感染,236 例(19.2%)为 NASH,其余 275 例(22.3%)为其他病因。多因素分析发现 NASH 是患者总生存率的独立保护因素($P = 0.003$)^[36]。由于相关研究报道较少,尚需更多的研究证实 NAFLD/NASH 对分子靶向药物疗效的影响。近年来,免疫治疗成为了新的热点^[37]。研究显示,不同病因造成的肿瘤微环境会影响免疫治疗的效果^[38]。而 NAFLD-HCC 由于肿瘤分期偏晚,往往需要进行系统免疫治疗。所以明确免疫治疗 NAFLD-HCC 的效果尤为重要。近期 Pfister 等^[39]对 3 项随机对照研究 CheckMate-459、IMbrave150 和 KEYNOTE-240 进行了 Meta 分析,发现免疫治疗对非病毒相关性 HCC 无效,而对病毒相关性 HCC 有效;另外 2 项独立队列的研究($n = 118$ 和 130)也发现,接受免疫治疗的晚期 HCC 患者中,非 NAFLD 相关性 HCC 患者的总生存率显著优于 NAFLD-HCC 患者($P < 0.05$)。近期发表的一项仑伐替尼单药对比仑伐替尼联合免疫治疗晚期 HCC 患者的回顾性研究也发现,对于 NAFLD-HCC,两组患者的总生存率和无进展生存率相似;但对于非 NAFLD 相关性 HCC,联合治疗组患者的总生存率和无进展生存率均显著优于单药治疗

组^[40]。因此,NAFLD-HCC 患者可能无法在免疫治疗中获益。考虑到 NAFLD-HCC 高龄患者比例高于非 NAFLD-HCC,有必要了解高龄是否影响免疫治疗的效果。一项 Meta 分析纳入了 24 项随机对照研究,并未发现年龄影响免疫检查点抑制剂治疗的效果^[41]。

5 前景与展望

综上所述,NAFLD-HCC 与其他病因所致 HCC 的诊疗原则并无显著差异,但 NAFLD-HCC 的诊疗管理中有些问题仍需要关注,尤其是三级预防。一级预防为预防 NAFLD 及 NASH 的发生,做好一级预防是未来预防 NAFLD-HCC 的最佳策略。二级预防为预防 NAFLD 及 NASH 发展为 HCC。可以预见,在未来二级预防会随着治疗 NAFLD 及 NASH 药物的出现逐见成效。其次是监测,如果能在早期发现 NAFLD-HCC,那么更多的患者就有机会接受根治性治疗从而改善长期预后。目前 NAFLD 相关指南将肝硬化患者作为监测重点人群,忽略了 NAFLD 及 NASH 非肝硬化患者,应使其也得到有效的监测。三级预防是治疗。在保证安全的前提下通过治疗策略的调整可以使 NAFLD-HCC 患者的预后得到改善,比如将 NAFLD-HCC 列入肝移植术的适应证中,虽然超出了肝移植术的标准,但是患者复发风险更低。而通过某些生物学标志物能够指导 NAFLD-HCC 患者选择合适的治疗方案,尤其是在局部治疗及全身系统治疗的药物选择上,如此就避免了滥用药物引起的经济损失,减少了治疗相关的并发症产生。以上的问题及挑战为基础及临床研究提供了方向,随着人们不断的努力和探索,相信不久的将来 NAFLD-HCC 的诊疗管理水平将会进一步提升。

6 结语

随着代谢综合征在全球的流行扩散,NAFLD 已成为世界范围内慢性肝病的主要病因,并正在成为 HCC 的主要病因,NAFLD-HCC 无疑已成为全球健康的一大难题。但是关于它的疾病管理及治疗,仍有许多问题和看法未能统一。目前公认的观点认为,NAFLD-HCC 更多发生于非肝硬化背景,而且往往 HCC 确诊时分期偏晚。非肝硬化背景使得更多 NAFLD-HCC 患者可接受肝切除术治疗,但肝移植治疗因分期偏晚受到限制。除此之外,目前仍未有针对 HCC 病因的治疗策略,依然缺乏安全有效的局部治疗及系统治疗方案。更重要的是,在当前大多数研究中,NAFLD/NASH 患者所占比例太低,可以推测有相当一部分 NAFLD-HCC 患者因未被诊断而归类到其他病因中,导致结果出现偏倚,在未来的研究中需重视这一问题。越来越多的

研究显示不同的病因可影响 HCC 患者治疗的效果。多项研究发现免疫检查点抑制剂治疗病毒性肝炎相关 HCC 效果优于 NAFLD-HCC。但是由于患者选择偏倚问题,这一结论仍需更多的研究进行验证。往后的研究中运用生物标志物等方法对患者进行病因分层,改善临床决策也成为了可能。可以预见,随着研究的不断深入,NAFLD-HCC 的治疗策略也会持续改进及优化。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021,18(4):223-238.
- [3] Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC[J]. J Hepatol, 2021,75(6):1476-1484.
- [4] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. J Hepatol, 2018,69(4):896-904.
- [5] Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development[J]. Nature,2011,479(7374):547-551.
- [6] Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, et al. NAFLD causes selective CD4⁺ T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J]. Nature, 2016,531(7593):253-257.
- [7] Shalpour S, Lin XJ, Bastian IN, et al. Inflammation-induced IgA⁺ cells dismantle anti-liver cancer immunity[J]. Nature, 2017,551(7680):340-345.
- [8] Behary J, Amorim N, Jiang XT, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2021,12(1):187.
- [9] Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: a multinational cohort study[J]. J Hepatol, 2019,70(5):885-892.
- [10] Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014,60(3):606-611.
- [11] Islam MM, Poly TN, Walther BA, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies [J]. Cancers(Basel), 2020,12(3):671.
- [12] Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB, et al. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: a propensity matched analysis[J]. Am J Surg, 2020, 219(3):504-507.
- [13] Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg,2014,260(2):329-340.
- [14] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and

- management of hepatocellular carcinoma; 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018,68(2):723–750.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020,19(1):1–20.
- [16] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(10):589–604.
- [17] Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2020,158(6):1822–1830.
- [18] Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022,19(1):60–78.
- [19] Park HJ, Jang HY, Kim SY, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: comparison with ultrasound[J]. *J Hepatol*, 2020,72(4):718–724.
- [20] Wong CR, Njei B, Nguyen MH, et al. Survival after treatment with curative intent for hepatocellular carcinoma among patients with vs without non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017,46(11–12):1061–1069.
- [21] Campani C, Bensi C, Milani S, et al. Resection of NAFLD-associated HCC: patient selection and reported outcomes[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020,7:107-116.
- [22] Yang T, Hu LY, Li ZL, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: a multicenter propensity matching analysis with HBV-HCC[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020,24(2):320–329.
- [23] Viganò L, Conci S, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: a multicenter matched analysis with HCV-related HCC[J]. *J Hepatol*, 2015,63(1):93–101.
- [24] Billeter AT, Müller PC, Albrecht T, et al. Impact of type 2 diabetes on oncologic outcomes of hepatocellular carcinomas in non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis: a matched-pair analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021,25(5):1193–1202.
- [25] Liu L, Xie S, Teng YX, et al. Outcomes of liver resection for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease or chronic hepatitis B-related HCC[J]. *Front Oncol*, 2022,11:783339.
- [26] Chin KM, Prieto M, Cheong CK, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and review of current literature[J]. *HPB (Oxford)*, 2021,23(8):1164–1174.
- [27] Kaufmann B, Reza A, Wang B, et al. Mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease and implications for surgery[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021,406(1):1–17.
- [28] Wong RJ, Chou C, Bonham CA, et al. Improved survival outcomes in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease following liver transplantation: an analysis of 2002-2012 United Network for Organ Sharing data[J]. *Clin Transplant*, 2014,28(6):713–721.
- [29] Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014,12(3):394–402. e1.
- [30] Young S, Sanghvi T, Rubin N, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: propensity score matching study comparing survival and complications in patients with nonalcoholic steatohepatitis versus other causes cirrhosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020,43(1):65–75.
- [31] Wu SE, Charles HW, Park JS, et al. Obesity conveys poor outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2017,98(1):37–42.
- [32] Schotten C, Bechmann LP, Manka P, et al. NAFLD-associated comorbidities in advanced stage HCC do not alter the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization[J]. *Liver Cancer*, 2019,8(6):491–504.
- [33] Howell J, Samani A, Mannan B, et al. Impact of NAFLD on clinical outcomes in hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: an international cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(3 suppl):289.
- [34] Deng ZJ, Li L, Teng YX, et al. Treatments of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: current status and controversy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021. [Epub ahead of print]
- [35] Hiraoka A, Kumada T, Tada T, et al. Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: multi-center retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):16663.
- [36] Rimini M, Kudo M, Tada T, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib[J]. *ESMO Open*, 2021,6(6):100330.
- [37] 徐细明. 肝癌的免疫治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2019,12(4):347–353.
- [38] Roderburg C, Wree A, Demir M, et al. The role of the innate immune system in the development and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepat Oncol*, 2020,7(1):HEP17.
- [39] Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC[J]. *Nature*, 2021,592(7854):450–456.
- [40] Chen K, Wei W, Liu L, et al. Lenvatinib with or without immune checkpoint inhibitors for patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021. [Epub ahead of print]
- [41] Ninomiya K, Oze I, Kato Y, et al. Influence of age on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2020,59(3):249–256.
- [收稿日期 2021–12–14][本文编辑 韦颖]
- 本文引用格式**
- 谢思,黎乐群. 非酒精性脂肪性肝病相关性肝细胞癌治疗的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(2):105–109.