

# 肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识（2022版）

中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化道肿瘤多学科协作组, 中国医师协会肝癌专业委员会

原发性肝癌是全球范围内的常见恶性肿瘤之一, 中国原发性肝癌的发病率和病死率在所有恶性肿瘤中分别位居第4位和第2位<sup>[1-4]</sup>。原发性肝癌中, 75%~85%的患者为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[5]</sup>, 2012—2015年统计数据显示, 中国肝癌患者的5年总生存率男性为12.2%, 女性为13.1%<sup>[6]</sup>, 总体预后较差。目前, 外科治疗仍是可切除肝癌患者获得长期生存的最重要的手段<sup>[7]</sup>。然而, 大部分肝癌患者发现时已处于中晚期, 失去手术机会, 即使勉强进行手术切除, 术后复发风险也非常高。近年来, 以抗血管生成靶向药物、免疫检查点抑制剂等药物为主的系统治疗发展迅速, 许多中晚期无法手术的肝癌患者经积极治疗后延长了生存期, 也为转化治疗提供了可能<sup>[8]</sup>。数据显示, 部分肝癌患者在转化治疗后可以获得与初期即获得手术治疗的相当远期疗效, 5年总生存率分别为24.9%~57%和30%~60%<sup>[9]</sup>。然而, 由于部分中晚期肝癌患者肝脏基础功能较差<sup>[10]</sup>, 无法耐受系统药物治疗。即使接受系统药物治疗, 因药物不良反应和/或局部有创性治疗引起不同程度的肝损伤, 甚至危及生命。因此, 肝癌患者在抗肿瘤治疗时, 需要全面评估肝功能, 同时需要多学科联合、协作与管理, 方能获得最佳的治疗效果<sup>[10]</sup>。对肝癌患者肝功能进行全面评估和全程管理的

现实意义是使肝脏能够维持良好的状态, 最大程度地满足治疗需求, 以取得最佳的生存获益。

转化治疗的目的是消除肝癌不可切除的外科学和肿瘤学原因, 获得手术机会<sup>[8]</sup>。肝癌降期的治疗方法包括系统(药物)治疗和经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、消融治疗、放射治疗等局部治疗。这些转化治疗方式作为肝癌非手术治疗的组成部分, 在不可切除肝癌的治疗中发挥着重要作用。在肝癌转化治疗期间, 针对肝功能的评估和管理缺乏系统性梳理和综合性分析, 因此, 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会联合国内肝癌治疗领域的外科、内科、介入等各领域专家, 基于国内外研究结果和临床经验, 经过反复讨论并结合我国实际情况, 制订《肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识(2022版)》, 供临床参考。

## 1 证据类别及推荐等级

参考中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南推荐等级<sup>[11]</sup> (表1)。

表1 本共识中涉及的推荐等级分级与标准

推荐等级	标准
I级	可及性好的普适性诊治措施 (包括适应证明确), 肿瘤治疗价值相对稳定, 基本为国家医保所收录; I级推荐的确定, 不因商业医疗保险而改变, 主要考虑的因素是患者的明确获益性。 证据特征: 基于高质量的系列随机临床研究、完善的系统或荟萃分析等研究报告, 从较长期的持续探索研究角度考虑, 仍可能继续支持目前确证的风险获益趋势。
II级	在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据, 但是可及性差或者效价比低, 已超出多数患者的经济承受能力的药物或治疗措施; 对于获益明显但价格昂贵的措施, 以肿瘤治疗价值为主要考虑因素, 也可以作为II级推荐。 证据特征: 包括来源于个别的随机对照研究, 或报道比较详实、结果明晰的多个非随机研究等, 而未来的进一步探索, 可能会影响目前的观点而需要调整相应结论。
III级	对于正在探索的诊治手段, 虽然缺乏强有力的循证医学证据, 但是专家组持有一致共识的, 可以作为III级推荐供医疗人员参考。 证据特征: 小样本、回顾性或观察性研究, 或登记数据研究报告等, 其真实效应不明确。
不推荐/反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的, 甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术, 专家组持有一致共识的, 应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据。

## 2 肝癌转化治疗不同阶段肝功能评估及管理

### 2.1 肝癌转化治疗前的肝功能评估

2.1.1 明确病因, 尽早治疗 肝癌常见病因包括乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性肝病及其他原因引起的肝硬化等, 病原学检测有助于诊断, 应尽可能明确病因并予以治疗。

2.1.1.1 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 标志物及HBV核酸 (HBV DNA) 检测 HBV感染是HCC的主要病因<sup>[11-13]</sup>。研究表明, 非肝硬化HBV感染者HCC年发生率为0.5%~1.0%<sup>[14]</sup>, 而肝硬化患者HCC年发生率为3%~6%<sup>[13]</sup>。乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性而HBV DNA阴性的HCC患者接受手术切除、TACE、放射治疗或全身化学药物治疗时, 都有可能出现HBV再激活<sup>[15-19]</sup>。高HBV DNA

载量及肝脏炎症与肝癌的发生和复发密切相关<sup>[20]</sup>。核苷(酸)类似物抗病毒治疗通过抑制HBV DNA的复制不仅能够控制基础肝病,还有助于减少术后肿瘤复发<sup>[21-23]</sup>。国内外指南<sup>[7,14]</sup>建议首选强效低耐药的恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate tablets, TAF)或艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)进行抗病毒治疗。所有肝癌患者均需完成HBV标志物和HBV DNA定量检测,其中HBsAg阳性者需要应用抗病毒药物,动态定量监测HBV DNA水平,直至其水平低至无法检测。

**2.1.1.2 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)标志物及HCV核酸(HCV RNA)检测** 对于HCV感染的肝癌患者,应用直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)可以获得持续的病毒学应答。术前常规抗HCV检查发现抗HCV阳性者,需要进一步检测HCV RNA定量及基因型,HCV RNA阳性需在专科医师指导下选择合适的抗病毒治疗方案以清除病毒,DAAs用药3个月,临床治愈率达98%左右。如果术前未能完成抗病毒治疗,可在术后继续进行抗病毒治疗,并制订随访计划。

**2.1.1.3 酒精性肝病** 由于缺乏有效监测及患者依从性差,肝癌在酒精性肝病患者中发现较晚,通常在晚期肝硬化确诊,而不是在监测过程中发现,导致肝癌诊断分期更晚,或因不能戒酒而使肝病持续进展,因此,酒精相关性肝癌患者的预后比非酒精性肝癌差<sup>[24]</sup>。建议酒精性肝病患者尽早戒酒,加强监测。肝癌切除术后仍需严格戒酒并加强保肝、营养支持等对症治疗,同时动态监测血常规、肝功能、甲胎蛋白水平等,定期进行肝脏超声检查。

**2.1.1.4 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)** NAFLD患者除了肝脏疾病以外,通常存在全身代谢紊乱或代谢综合征,常伴随超重、肥胖、糖尿病、血脂异常等多系统疾病。2020年国际专家小组建议更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)。研究发现,超重和肥胖是HCC风险及长期不良生存的重要预测因素<sup>[25]</sup>。因此,血糖、血脂、体重的监测和控制是围手术期管理的重要内容,术后仍需要长期的监测和管理。

**2.1.1.5 其他原因肝硬化** 其他原因引起的肝硬化多见于自身免疫性肝病、先天代谢性肝病等,均有发生肝癌的风险,需积极治疗原发病。

**推荐意见 1:** 肝癌患者术前尽可能明确病因,并予以针对性治疗,HBV和HCV感染者应积极抗病毒治疗;酒精性肝病应戒酒;NAFLD患者应控制体重,伴有糖尿病时需要积极控制血糖。(推荐等级: I级)

**2.1.2 全身情况评估** 治疗前需要对肝癌患者作出健康

状态评估。常用健康状态评估的重要指标为活动状态(performance status, PS)。PS是通过评估患者的体力来了解其健康状况和对治疗耐受程度的指标之一,对患者能否顺利完成推荐的治疗方案非常关键。研究发现,PS是影响TACE远期疗效的主要因素之一<sup>[26]</sup>。推荐应用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)进行评估<sup>[7,27-29]</sup>。另外,近期内体重下降在除糖尿病、甲状腺功能亢进等影响代谢的疾病外,提示与肿瘤性疾病可能相关。

**2.1.3 营养状况评估** 肝癌相关的营养不良与更高的死亡率相关<sup>[30-32]</sup>。推荐应用营养风险筛查2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)对住院肝癌患者进行营养风险筛查<sup>[7,27-29]</sup>,NRS 2002评分>3分提示存在营养风险,有营养风险的患者需要进行营养状态评估。评估方法包括患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)、英国皇家自由医院营养优先工具(Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool, RFH-NPT)、营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool, MUST)、体重指数(body mass index, BMI)、生化指标等。

营养不良常见于以下情况:①BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>;②无意识体重减轻,无限定情况下体重减轻>10%或3个月体重减轻>5%并伴有以下情况,70岁以下和70岁以上,BMI降低分别为<20kg/m<sup>2</sup>和<22kg/m<sup>2</sup>;③1周内不能进食或者持续>10d进食量低于推荐摄入量的60%;④PG-SGA达到C级;⑤血清白蛋白水平<30g/L(无肝肾功能不全)。存在营养不良的肝癌患者应在术前给予7~14d营养支持治疗,再次进行营养状况评估,营养状况改善后再考虑进行手术治疗<sup>[27,30,33]</sup>。

**推荐意见 2:** 肝癌患者术前须进行全身状况评估和营养风险筛查,存在营养风险时建议应用PG-SGA等工具评估,存在营养不良时制订营养干预计划,并给予相应营养支持等治疗。(推荐等级: I级)

**2.1.4 肝病基础背景评估** 主要的基础疾病评估包括慢性肝炎及肝硬化的评估,其中85%~95%的肝癌发生在肝硬化基础之上<sup>[34]</sup>。肝硬化程度直接影响肝癌患者手术切除、局部治疗等治疗方案的选择及结局。慢性肝炎指肝功能异常超过半年和/或临床或组织学呈慢性肝炎表现。肝硬化的诊断需综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、实验室检查、影像学及组织学等因素。临床可分为代偿期、失代偿期及再代偿期和/或肝硬化逆转<sup>[35]</sup>。门静脉高压(肝静脉压力梯度 $\geq 10$ mmHg, 1mmHg=0.133kPa)是影响肝癌患者生存的重要因素。存在门静脉高压的患者肝切除术后并发症发生率高,预后不良<sup>[36]</sup>。食管静脉曲张和血小板减少并伴有脾肿大也是反映门静脉高压的指标<sup>[37]</sup>。Meta分析结果表明,术前血小板减少(血小板计数<100 $\times 10^9$ /L)是预测HCC患者预后不良的因素之一<sup>[38]</sup>。

国外指南通常建议对于轻度门静脉高压患者可以选择限制性肝切除术或小范围肝切除术<sup>[39-40]</sup>。因严重门

静脉高压无法手术的患者则需选择消融治疗、TACE、HAIC等介入治疗手段<sup>[41]</sup>。值得注意的是,晚期肝病和门静脉高压患者中观察到的明显血小板减少有可能被肿瘤负荷较大的HCC患者出现的血小板增加所掩盖<sup>[42]</sup>,从而影响术前对病情的正确评估。因此,正常范围内的血小板计数不能排除肝癌患者门静脉高压的存在,HCC患者治疗前需要应用多个指标综合判断。

**推荐意见 3:** 代偿期肝硬化且无显著门静脉高压患者可接受肝切除术,不能耐受手术者可选择TACE、HAIC、消融治疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗等。血小板计数是预测HCC患者预后的重要指标,术前应结合胃镜检查等综合评估。(推荐等级: I级)

**2.1.5 肝功能相关生化指标评估** 肝癌治疗前常规需要评估的肝功能指标包括:反映肝细胞损伤的指标谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT);反映肝脏储备状态的胆碱酯酶(choline esterase, CHE);反映胆管损伤和胆汁淤积的指标碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL);反映肝脏合成功能的主要指标前白蛋白(prealbumin, PA)和白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等。TBIL反映胆红素生成、摄取、代谢情况,也反映肝细胞损伤程度,PT及INR反映肝脏凝血因子合成功能,对判断疾病进展及预后具有重要价值<sup>[24]</sup>。TBIL水平升高,不伴有PT延长和PTA下降,反映胆汁淤积或梗阻性疾病;TBIL水平升高、PT延长、PTA下降反映肝脏损伤加重,当PTA  $\leq$  40%时提示肝衰竭。影响肝癌切除术后疾病进展及预后的主要指标为凝血功能(PTA或INR)和TBIL<sup>[43]</sup>。另外,肝癌患者术前应结合多个指标综合评估肝功能,术前肝功能指标建议达到以下水平:GPT  $\leq$  2倍正常上限;TBIL  $\leq$  2倍正常上限。

**推荐意见 4:** 肝癌患者术前完善肝功能(GPT、GOT、TBIL、ALB、PA、CHE)、血常规(白细胞计数、HB、血小板计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比)、凝血功能(PT、PTA、INR)检查,多个指标综合评估肝功能。(推荐等级: I级)

**2.1.6 肝脏储备功能评估** 目前临床常用的评估肝脏储备功能的工具包括Child-Pugh评分、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除试验、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、剩余肝体积(future liver remnant, FLR)评估、肝切除安全限量评估决策系统、白蛋白-胆红素(albumin bilirubin, ALBI)评分等。在中国应用最广泛的评估系统主要为前4种,其中Child-Pugh评分应用最广,而ICG清除试验对肝切除术的临床意义较明确。此外,也有小范围报道改良Child-Pugh评分、改良ALBI(modified

ALBI, mALBI)评分等临床应用的文献<sup>[44-46]</sup>,但尚未形成广泛的应用共识。

Child-Pugh评分系统是目前最常用、最直接反映肝功能状况的评估指标。Child-Pugh C级是公认的肝切除术禁忌证,Child-Pugh B级的患者经过保肝治疗后Child-Pugh分级接近A级且肝切除范围较小,也可以考虑手术治疗。ICG清除试验通常以15min后血清中ICG的滞留率(ICG retention rate at 15 min, ICG-R15)为评估肝脏储备功能的指标。FLR基于计算机体层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学技术,精确重建肝脏甚至3D可视化,术前模拟手术路径,计算拟切除和FLR。目前认为Child-Pugh A级、ICG-R15 $<$ 20%是实施肝切除术的必要条件;对于无肝硬化的患者FLR/标准肝体积(standard liver volume, SLV) $>$ 30%;伴有慢性肝病或肝实质损伤者(包括肝硬化、重度脂肪肝和化学药物治疗相关肝损伤)FLR/SLV $>$ 40%,术后发生肝衰竭的可能性较小。肝切除安全限量评估决策系统进一步提出了不同分级肝癌患者的肝切除策略,对于术式选择有进一步的参考价值<sup>[28]</sup>。MELD评分常用于肝功能较差、转化治疗未成功的肝癌患者作为肝移植前的评估方法。

**推荐意见 5:** ICG-R15、Child-Pugh评分、FLR是术前评价肝脏储备功能的重要工具,Child-Pugh A级和/或ICG-R 15 $<$ 20%是实施肝切除术的必要条件;FLR须占SLV的40%以上(肝硬化、重度脂肪肝和化学药物治疗相关肝损伤患者)或30%以上(无肝硬化的患者)也是实施肝切除术的必要条件。(推荐等级: I级)

**2.2 肝癌转化治疗中的肝功能动态评估与管理** 促进肝癌转化治疗的常用方案主要包括TACE、HAIC、消融治疗、放射治疗、靶向和/或免疫药物治疗等,没有明确的时间期限<sup>[47]</sup>。多次或周期性的转化治疗手段不可避免地对肝功能产生损害,甚至危及生命。因此,在转化治疗过程中,需要对肝功能进行动态评估与管理。

**2.2.1 介入治疗** 在肝癌经动脉途径的介入治疗方式中,TACE、HAIC、消融治疗和选择性内放射治疗(selective internal radiotherapy, SIRT)均可以在肝癌转化治疗中发挥作用<sup>[48-50]</sup>。这些治疗方法的作用机制、频次与间隔时间不尽相同,对肝功能的要求和影响也存在差异。

TACE包括以碘化油为栓塞剂的C-TACE和以载药微球为栓塞材料的D-TACE。除了栓塞肿瘤血管,栓塞物质也会沉积于正常肝组织的小动脉和毛细血管,引起肝细胞缺血、缺氧,导致肝功能受损;而缺氧还可导致肝组织产生自由基,进而对化学毒性耐受性降低,加重化疗药物对肝功能的损伤。因此,应强调TACE精细操作,采用微导管超选择性进入肿瘤的供血动脉,适度栓塞,减少正常肝组织受到的影响。TACE的治疗间隔时间通常为6~8周。单次TACE治疗常常会导致血清酶谱如GPT、GOT水平一过性升高,在术后1~3d开始上升,7d到达峰值,14~21d恢复正常;血清TBIL/直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平在术后24h开始上升,

10~14d 到达峰值, 30d 恢复正常; 而血清  $\gamma$ -GT/ALP 水平在术后 1~3d 开始上升, 18d 到达峰值, 超过 30d 恢复至正常<sup>[51]</sup>。PTA、TBIL 和 ALB 是重点监测指标。术后应给予适当的抗氧化、稳定细胞膜类的保肝药物促进肝功能恢复。但是, 反复 TACE 治疗则需要警惕肝功能出现不可逆损害。有研究表明 TACE 治疗前肝功能 Child-Pugh A 级的患者, 治疗后肝功能恶化至 Child-Pugh B 级的发生率为 9%~14%<sup>[52]</sup>。并且, 多次 TACE 治疗与预后不良相关, 因此, 如果经过 2~4 次 TACE 治疗, 病情仍然出现进展, 则需要采用联合治疗方案。

HAIC 治疗是保留导管于肝动脉内, 持续灌注铂类和氟尿嘧啶类化疗药物, 对肝癌进行区域性高浓度的化学药物治疗, HAIC 治疗的间隔周期通常为 3 周。多种化疗药物对正常肝组织也会产生细胞毒性损伤, 例如长期使用奥沙利铂可导致肝窦闭塞, 引起肝脏静脉回流障碍。因此, 在 HAIC 治疗过程中, 每次治疗前应评估肝功能, Child-Pugh 评分 7 分及以下时方可实施, 并在治疗过程中给予适当的保肝药物治疗。

消融治疗包括物理消融(射频、微波、氩氦刀、康博刀等)和化学消融。在影像学技术的引导下, 将消融针穿刺至病灶位置, 采用单针单点、单针多点或多针多点布针, 通过加热或超低温冷冻, 使得局部组织发生凝固性坏死或者蛋白质变性, 达到局部灭活肿瘤的目的。消融范围不仅包括肿瘤组织, 还包括肿瘤周围的安全边缘, 术后很可能出现肝功能损伤。

SIRT 治疗是钇 90 (yttrium 90, <sup>90</sup>Y) 同位素的树脂微球或玻璃微球 (20~60  $\mu$ m) 经过肝癌的供血动脉, 选择性地注射到肝癌组织内, 通过 <sup>90</sup>Y 衰变, 持续释放高放射活度纯  $\beta$  射线, 杀灭肿瘤细胞<sup>[53-54]</sup>。其对肝功能的损害与  $\beta$  射线相关, 因此, 可参考肝癌的放射治疗进行肝功能的动态评估与管理。

**推荐意见 6:** 不同的介入治疗方式引起的肝功能损伤机制不尽相同。在肝癌转化治疗过程中, 应根据不同的介入治疗措施和治疗间隔周期, 进行肝功能的动态监测及给予适当的保肝药物治疗, 使肝功能维持在 Child-Pugh B 级 7 分以下的状态。(推荐等级: II 级)

**2.2.2 放射治疗** 随着强化放射治疗在肝癌中的应用, 放射治疗已经成为肝癌的重要治疗手段之一。在严格设计的放射治疗计划下, 通过给予肝癌局部更高的剂量, 相对减少照射体积, 可以更好地保护剩余肝组织<sup>[55]</sup>。一些研究表明, 在合并大血管侵犯的晚期肝癌治疗中, 立体定向放射治疗 (stereotactic radiotherapy, SRT) 联合系统治疗, 相比单纯系统治疗能够延长患者生存期<sup>[56-57]</sup>。既往文献报道肝癌放射治疗过程中, 放射性肝损伤的发生率为 9.4%~19%<sup>[58]</sup>。一项回顾性研究显示约 46% 的肝癌患者在放射治疗结束后 3 个月内, 肝功能 Child-Pugh 评分增加了 2 分<sup>[59]</sup>。事实上, 这反映了放射性肝损伤为迟发性和持续性。因此, 放射治疗需要肝脏储备功能良好, 严重肝功能不全不是放射治疗的相对禁忌证, 但新近的研究显示采用动态剂量调整可使肝功能不全的患者接受放射治疗并且获得较好的临床疗效<sup>[59-60]</sup>。当放射治疗使门静脉癌栓得到有效控制时, 也有助于肝

功能的改善。然而, 肝功能仍要求至少达到中等程度良好, 一般要达到 Child-Pugh B 级 7 分以下<sup>[60]</sup>。放射治疗结束后 3 个月以内动态监测肝功能。

**推荐意见 7:** 放射性肝损伤具有迟发性和持续性特点, 在接受放射治疗之前, 肝功能要求至少要达到 Child-Pugh B 级 7 分以下, 并且在治疗过程中及结束后的 3 个月内动态监测和评估肝功能的变化, 给予适当的保肝药物治疗。经过严格设计保护正常肝组织的放射治疗计划是预防放射性肝损伤最重要的措施。(推荐等级: II 级)

**2.2.3 系统治疗** 靶向药物和免疫检查点抑制剂已广泛应用于肝癌的转化治疗, 但因药物作用机制所致, 不可避免会引起肝功能损伤<sup>[61]</sup>。不推荐中重度肝损伤患者应用以上药物。小分子靶向药物例如仑伐替尼、索拉非尼等主要由肝肾代谢, 大分子靶向药物如贝伐珠单抗等的代谢途径是蛋白质水解<sup>[62]</sup>。两者代谢途径不同, 对肝肾功能的影响也不一样。日本一项回顾性研究显示约 39.1% 的患者使用仑伐替尼后肝功能恶化至 Child-Pugh B 级, 肝功能从 Child-Pugh A 级至治疗 3 个月、6 个月和 12 个月时恶化至 Child-Pugh B 级的比例分别为 27%、48% 和 54.1%, 中位恶化时间为 6.8 个月<sup>[63]</sup>。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 给药在多种肿瘤患者中都可能引起肝脏毒性反应等不良事件<sup>[64]</sup>。有研究发现, 初次使用免疫检查点抑制剂后, 出现任何级别及 3 级以上免疫介导的肝脏毒性不良反应的发生率分别为 18.0% 和 5.9%, 导致 12.6% 的患者停用免疫检查点抑制剂, 风险因素包括肝转移及肝酶水平升高等<sup>[65]</sup>。也有研究提示, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化学药物治疗、靶向治疗及免疫治疗后 3 级以上不良反应的发生率为 68.3%、47.3% 和 35.9%<sup>[66]</sup>。因此, 在转化治疗期间, 需要定期评估肝功能, 免疫检查点抑制剂需要每隔 3 周、靶向药物需要每隔 3 个月检测 1 次, 发现异常给予积极对症治疗, 使 Child-Pugh 评分维持在 7 分及以下。出现 3 级、4 级免疫相关的不良反应时需要立即停止现有治疗并积极处理, 根据治疗效果评估能否再次开始治疗。

**推荐意见 8:** 靶向药物和免疫检查点抑制剂均有损伤肝功能的危险, 肝功能 Child-Pugh 评分在 7 分及以下是使用上述药物的前提。药物治疗过程中, 免疫检查点抑制剂需要每隔 3 周、靶向药物需要每隔 3 个月评估 1 次肝功能。(推荐等级: II 级)

**2.2.4 针对 FLR 不足的转化治疗** FLR 不足是发生术后肝衰竭的重要因素之一。临床上可增加 FLR 的治疗方式包括: 联合肝实质分隔和门静脉结扎的二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)、门静脉栓塞术 (portal vein embolization, PVE)<sup>[67-68]</sup>。2021 年发布的《肝癌转化治疗中国专家共识》中, 建议采用上述治疗方案的患者应符合以下条件: 年龄 <65 岁, 肝功能正常 (Child-Pugh A 级, ICG-R15 <10%), FLR 有足够体积 (正常肝脏者, FLR/SLV <30%; 伴有慢性肝病和肝损伤者,

FLR/SLV<40%)，一般状态良好，手术耐受力良好，无严重肝硬化，无严重脂肪肝，无严重门静脉高压<sup>[8]</sup>。但 ALPPS 和 PVE 术后均需一段时间等待肝组织增长 (ALPPS 术后需 1~2 周，PVE 术后需 4~6 周)。临床研究提示，ALPPS 较 PVE 具有更高的转化率 [97.8% (45/46) 比 67.6% (69/102)]<sup>[69]</sup>。国内新近发表的一项前瞻性随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究显示，ALPPS 组 38 例患者中有 97.4% 完成了肝切除术，PVE 组 38 例患者中仅 65.8% 完成了肝切除术，且 ALPPS 组正常肝脏增生速度明显更高 (平均单日增生量 15.4ml/d 比 3.8ml/d,  $P<0.01$ )。在远期生存上，ALPPS 组 3 年总生存率为 65.8%，PVE 组 3 年总生存率仅 42.1% [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.50, 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) : 0.26~0.98,  $P=0.036$ ]，但 ALPPS 术后并发症发生率明显高于 PVE (54.1% 比 20.0%)<sup>[70]</sup>。

**推荐意见 9:** 患者年龄 <65 岁，一般状态良好，手术耐受力良好，无严重肝硬化、严重脂肪肝、严重门静脉高压，肝功能正常 (Child-Pugh A 级，ICG-R15<10%)，符合以下标准的 FLR 不足患者 (正常肝脏，FLR/SLV<30%；伴有慢性肝病和肝损伤者，FLR/SLV<40%)，可进行 ALPPS 治疗增加 FLR。(推荐等级：I 级)

**2.2.5 保肝药物的应用与不良反应管理** 在转化治疗的过程中，可以辅助应用保肝药物维持肝功能的稳定。发现肝功能异常时应积极使用保肝药，但不建议预防性用药。常用的药物包括保肝类药物和利胆类药物，其中保肝类药物针对肝细胞损伤导致的 GPT 和 GOT 水平升高有效，利胆类药物主要针对 TBIL/DBIL/ $\gamma$ -GT/ALP 水平升高为特征的胆汁淤积型肝损伤。

**2.2.5.1 抗炎类药物** 甘草酸制剂针对炎症通路，广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应，改善受损的肝细胞功能<sup>[71-72]</sup>。但有高血压史的患者须慎用此类药物。

**2.2.5.2 磷脂类** 多烯磷脂酰胆碱可以促进肝细胞膜再生、协调磷脂和细胞膜功能、降低脂肪浸润<sup>[73]</sup>。在合并脂肪肝的患者中可能起到更好疗效。

**2.2.5.3 解毒类药物** 通过提供巯基或葡萄糖醛酸，增强解毒功能，如谷胱甘肽、水飞蓟素等<sup>[74-75]</sup>。

**2.2.5.4 腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl methionine, SAMe)** SAMe 作为甲基提供的前体，有助于预防和治疗胆汁淤积，亦能产生内源性谷胱甘肽，可在转化及后续手术中起到保护肝细胞的作用<sup>[76-78]</sup>。针剂和片剂有助于实现转化治疗过程中住院和门诊的序贯治疗。

**2.2.5.5 熊去氧胆酸** 熊去氧胆酸作为亲水性胆汁酸可以替代人体内原本的疏水性胆汁酸，可显著增加胆汁分泌，促进胆汁排泄，在原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 中有确切疗效，但在肝癌中研

究较少。

转化治疗方案不同，对肝功能的影响也有差别。根据不同的肝损伤分类选用不同的保肝利胆治疗药物，必要时可根据肝损伤特征联合用药<sup>[79]</sup>。如主要表现为肝细胞损伤造成的 GPT/GOT 水平升高，使用保肝类药物时间以 1~2 周为宜。如主要表现为胆汁淤积的 TBIL/DBIL/ $\gamma$ -GT/ALP 水平升高，使用利胆类药物时间应以 4~5 周为宜。

**推荐意见 10:** 转化治疗方案不同，对肝功能的影响会有差别，治疗过程中需要定期进行肝肾功能、凝血功能检查，肝功能异常时应给予积极的保肝治疗。(推荐等级：I 级)

**2.3 肝癌转化成功肝切除术后治疗后的肝功能动态评估**

**2.3.1 监测肿瘤标志物及影像学的变化** 主要包括甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体、异常凝血酶原等肿瘤标志物，肝脏超声检查和增强 MRI、增强 CT 等检查。术后第 1 年内，每 3 个月应评估 1 次，1 年后每半年评估 1 次。对于肿瘤标志物阴性的肝癌患者，建议每 3 个月进行 1 次影像学检查。

**2.3.2 监测病毒指标的变化** 有研究报道，HBV 相关肝癌患者在手术、介入、放射治疗后可引起 HBV 再激活<sup>[15-19]</sup>，导致肝癌复发率升高。因此，治疗过程中需要定期监测 HBV DNA 变化。规律服用抗病毒药物后仍有低病毒血症的患者应积极调整抗病毒治疗方案，尽快使 HBV DNA 转为阴性并保持稳定。HCV 检测阳性者，治疗过程中需要定期监测 HCV RNA。

**2.3.3 监测肝功能指标的变化** 必查指标包括肝功能、肾功能、血糖、血脂、血常规、PTA。转化治疗后常规动态监测肝功能和 PTA 对肝衰竭早期诊断及治疗有重要价值，如 PTA 进行性降低、INR 升高，提示肝衰竭可能性大；如  $PTA \leq 40\%$ ，提示肝衰竭，应早期干预。PA 和 ALB 不仅与患者的营养状况相关，且与术后生存率显著相关<sup>[80]</sup>。血小板计数在肝切除术后评估中越来越受到重视，术后即刻血小板计数降低与肝功能恢复延迟、肝功能障碍发生率较高和长期预后差相关<sup>[81-83]</sup>。一些评估预后的系统，如国际上常用的“50-50 标准”，作为肝切除术后肝衰竭的标准，具有较强的预测价值<sup>[84]</sup>；术后 1 周内 MELD 评分动态变化有助于预测发生肝衰竭的可能性<sup>[85]</sup>。

**推荐意见 11:** 肝癌手术治疗后需要动态监测 GPT、GOT、ALP 和  $\gamma$ -GT，ALB、PA、CHE 等，并结合 TBIL、PTA、血小板计数等指标综合判断病情。MELD 评分、50-50 标准等评分系统也可以作为动态评估肝功能的手段。(推荐等级：I 级)

**2.3.4 监测营养状态的变化** 营养状态与肝癌患者是否能再次手术、介入、放射治疗或靶向免疫治疗密切相

关。术后需要动态进行营养状态评估和监测。体重变化、BMI 变化、血清总蛋白、视黄醇结合蛋白、ALB 和 PA 等指标，L3 水平骨骼肌指数能够反映肌肉丢失情况，也常用于营养评估。建议睡前加餐，少食多餐，均衡饮食<sup>[86]</sup>。

**2.3.5 围手术期保肝药物的使用** 当前临床应用的保肝药物种类较多，应综合考虑药物的作用机制、处方剂量、配伍禁忌及不良反应，有选择地合理使用药物（详见转化治疗中肝功能保护内容）（图 1）。

**推荐意见 12：**术后需要动态进行营养状态评估，充足的营养支持和合理的保肝药物应用有利于促进术后肝功能恢复。（推荐等级：Ⅱ级）

### 3 运动康复

研究报道，TACE 治疗时骨骼肌体积减少预示着肝癌患者预后不良<sup>[87]</sup>。TACE 治疗期间合理运动可以保持骨骼肌质量，改善患者的预后<sup>[88]</sup>。因此，合理运动是肝癌患者全程管理中的重要内容；临床实践可以参考美国运动医学会提出的基于循证医学依据的运动锻炼指南及更新内容<sup>[89-90]</sup>。肝癌的运动康复疗法指采用合适的运动方式对心肺及其他器官进行锻炼，从而增强四肢肌力，缓解或消除疼痛。在治疗期间建议适当运动，怡养为主，运动量为健康状态时的一半为宜。康复期建议多种运动模式，动静结合，运动量逐渐增加到不感觉疲劳为宜。尽管运动模式包括有氧运动、阻抗运动、柔韧性运动和

平衡运动，对于肝癌患者推荐有氧运动（快步走、慢跑、骑车、游泳等）。建议从散步开始，以运动后不感觉疲乏为宜。运动时间从 10min/d 开始，逐渐增加，控制在 30~60min/d 为宜。鼓励适宜个体化的运动模式，建议听取医师建议。

**推荐意见 13：**运动有助于身心健康。肝癌患者的运动宜动静结合，以有氧运动为主，结合其他运动类型，循序渐进，量力而行。（推荐等级：Ⅰ级）

## 4 展望

随着介入、放射治疗及靶向与免疫治疗结合为主的系统治疗在肝癌转化治疗领域的广泛应用，越来越多的肝癌患者通过转化治疗获得手术机会。但由于前期转化治疗导致的肝脏和肿瘤环境的变化，转化治疗后沿用的传统术前肝脏储备功能的评估手段往往不能满足临床需求。目前针对转化治疗的临床研究数据较少，缺乏循证级别更高的大样本前瞻性临床研究支持，亟需更多相关研究，特别是肝癌患者如何获得更多的治疗机会是未来转化治疗面临的重大挑战。

除本共识中主要涉及的西医治疗外，传统中医药治疗在肝癌患者的全程管理中也发挥着重要作用。传统医学结合现代医学，在围手术期管理、术后辅助治疗、预防复发、转化治疗、姑息治疗等多个阶段都起到了重要作用<sup>[91-93]</sup>。传统方剂、中医特色诊疗技术和现代中药制剂同样是肝癌患者在转化治疗过程中获得成功转化不可或缺的部分，期望有更高级别的研究成果。

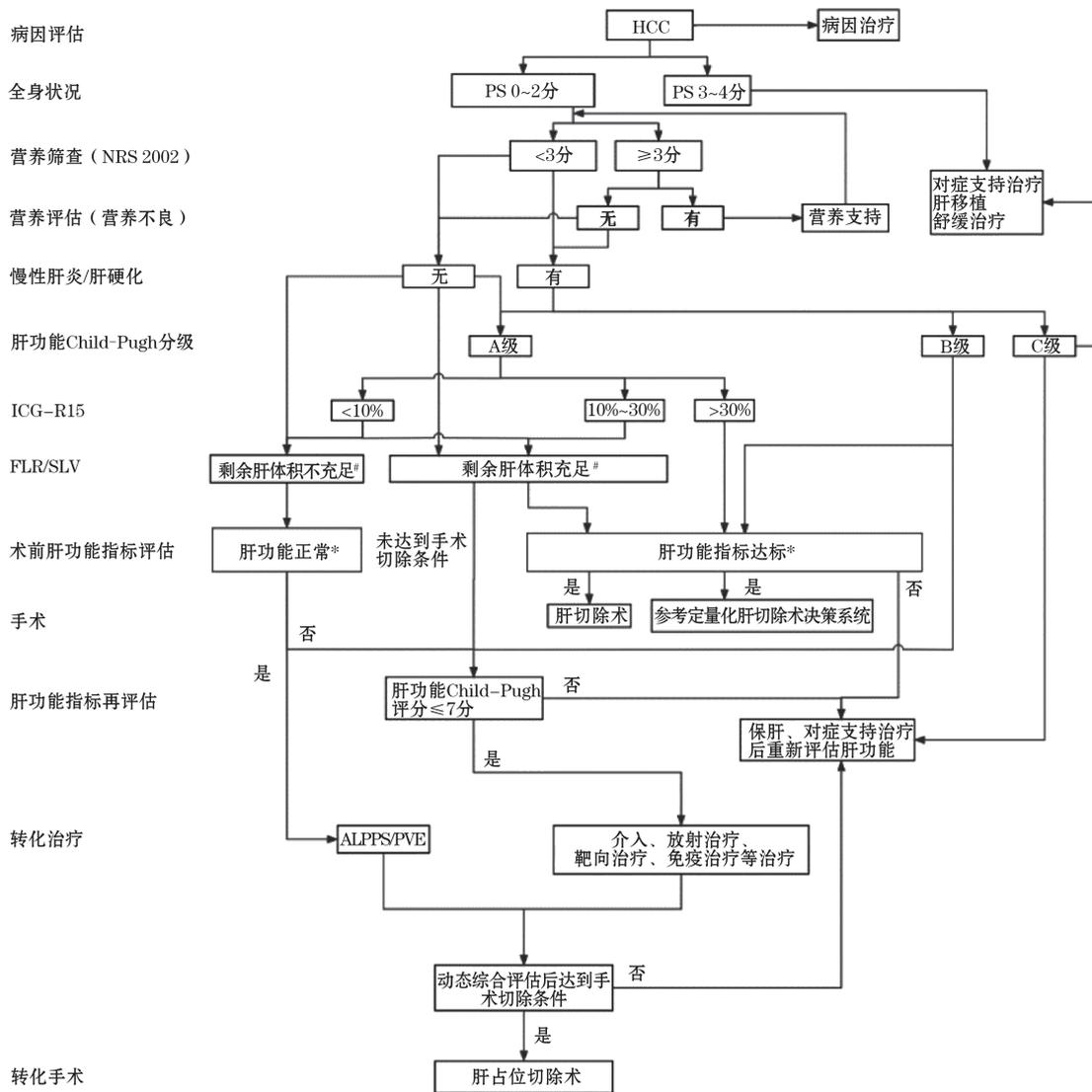


图 1 中国肝癌转化治疗中肝功能全程管理路线图

注：\* 剩余肝体积不充足的评估标准为正常肝脏者 FLR/SLV<30%，伴有慢性肝病和肝损伤者 FLR/SLV<40%；\* 肝功能指标评估标准为 GPT ≤ 2 倍正常上限，TBIL ≤ 2 倍正常上限。

共识执笔专家

孟庆华 杨正强 朱震宇 李娟 毕新宇

参与讨论专家（以姓氏拼音为序）

蔡建强 陈晓 郝纯毅 黄振 李非 李肖  
栗光明 杨尹默 张业繁 赵海 赵宏 朱旭  
朱继业

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.  
[2] GLOBAL BURDEN OF DISEASE LIVER CANCER C, AKINYEMIJU T, ABERA S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional,

and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): 1683-1691.  
[3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.  
[4] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.  
[5] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.  
[6] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.  
[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2022, 9(1): 1-22.  
[8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(6): 600-616.  
[9] LAU W Y, LAI E C. Salvage surgery following downstaging of

- unresectable hepatocellular carcinoma—a strategy to increase resectability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12): 3301–3309.
- [10] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识 (2011版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1): 20–25.
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [12] DE MARTEL C, GEORGES D, BRAY F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e180–e190.
- [13] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南 (2020版) [J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2021, 8(1): 1–15.
- [14] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019年版) [J/CD]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2019, 11(12): 51–77.
- [15] LAO X M, LUO G, YE L T, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2013, 33(4): 595–604.
- [16] JANG J W, CHOI J Y, BAE S H, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3): 427–435.
- [17] PENG J W, LIN G N, XIAO J J, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2012, 8(4): 356–361.
- [18] KIM J H, PARK J W, KIM T H, et al. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3): 813–819.
- [19] MAIWALL R, KUMAR M. Prevention and Treatment of Recurrent Hepatitis B after Liver Transplantation[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 4(1): 54–65.
- [20] LU W P, DONG J H. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9237–9244.
- [21] YIN J, LI N, HAN Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647–3655.
- [22] HUANG G, LAU W Y, WANG Z G, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 56–66.
- [23] HUANG G, LI P P, LAU W Y, et al. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 943–954.
- [24] GANNE-CARRIE N, NAHON P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 284–293.
- [25] LARSSON S C, WOLK A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(7): 1005–1008.
- [26] LENCIONI R, DE BAERE T, SOULEN M C, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 106–116.
- [27] 中华医学会外科学分会外科学术学组, 中国医疗保健国际交流促进会, 加速康复外科学分会肝胆外科学组. 肝切除术后加速康复中国专家共识 (2017版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10): 1876–1882.
- [28] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识 [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(9): 883–893.
- [29] 海峡两岸医药卫生交流协会肿瘤防治专家委员会. 肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识 (2021年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 414–430.
- [30] ARENDS J, BARACOS V, BERTZ H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5): 1187–1196.
- [31] PRESSOIR M, DESNE S, BERCHERY D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(6): 966–971.
- [32] MARTIN L, SENESSE P, GIOULBASANIS I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 90–99.
- [33] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人围手术期营养支持指南 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(9): 641–657.
- [34] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南 (2022, 北京) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(8): 971–996.
- [35] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408–2425.
- [36] CHOI G H, PARK J Y, HWANG H K, et al. Predictive factors for long-term survival in patients with clinically significant portal hypertension following resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2011, 31(4): 485–493.
- [37] AN M, PARK J W, SHIN J A, et al. [The adverse effect of indirectly diagnosed portal hypertension on the complications and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma] [J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12(4): 553–561.
- [38] PANG Q, QU K, ZHANG J Y, et al. The Prognostic Value of Platelet Count in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(37): e1431.
- [39] BENSON A B, D'ANGELICA M I, ABBOTT D E, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5): 541–565.
- [40] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Electronic Address E E E, European Association for the Study of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182–236.
- [41] 罗文, 帖君. 肝癌合并门静脉高压的局部消融治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 515–521.
- [42] SCHRECKER C, WAIDMANN O, EL YOUZOURI H, et al. Low Platelet Count Predicts Reduced Survival in Potentially Resectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1475–1487.
- [43] RAHBARI N N, GARDEN O J, PADBURY R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) [J]. *Surgery*, 2011, 149(5): 713–724.
- [44] ELSHAARAWY O, ALKHATIB A, ELHELBAWY M, et al. Validation of modified albumin-bilirubin-TNM score as a prognostic model to evaluate patients with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(6): 542–552.
- [45] HUANG F, GAO J. Modified Child-Pugh grade vs albumin-bilirubin grade for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7): 749–758.
- [46] XIONG Y, MA Y, TIAN Y, et al. A Longitudinal Cohort Study Using a Modified Child-Pugh Score to Escalate Respiratory Support in COVID-19 Patients – Hubei Province, China, 2020[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(20): 423–429.
- [47] 赵海涛, 毕新宇, 赵宏, 等. 肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识 [J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2022, 9(1): 23–28.
- [48] KIM Y, STAHL C C, MAKRAMALLA A, et al. Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. *Surgery*, 2017, 162(6): 1250–1258.
- [49] LEWANDOWSKI R J, KULIK L M, RIAZ A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(8): 1920–1928.
- [50] LI B, QIU J, ZHENG Y, et al. Conversion to Resectability Using Transarterial Chemoembolization Combined With Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2021, 2(2): e057.
- [51] 陈荔, 滕泉军. TACE 对原发性肝癌肝功能的损伤 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2012, 31(5): 643–647.
- [52] HIRAOKA A, KUMADA T, KUDO M, et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis[J]. *Dig Dis*, 2017, 35(6): 602–610.
- [53] AHMADZADEHFAR H, BIRSACK H J, EZZIDDIN S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres[J]. *Semin Nucl Med*, 2010, 40(2): 105–121.
- [54] HOULE S, YIP T K, SHEPHERD F A, et al. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres[J]. *Radiology*, 1989, 172(3): 857–860.

- [55] WEI X, JIANG Y, ZHANG X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151.
- [56] SHANKER M D, LIU H Y, LEE Y Y, et al. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Expanding the multidisciplinary armamentarium[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(4): 873-884.
- [57] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 661-669.
- [58] BYUN H K, KIM H J, IM Y R, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133: 1-8.
- [59] SON S H, JANG H S, JO I Y, et al. Significance of an increase in the Child-Pugh score after radiotherapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 101.
- [60] JUN B G, KIM Y D, CHEON G J, et al. Clinical significance of radiation-induced liver disease after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1093-1102.
- [61] CABIBBO G, AGHEMO A, LAI Q, et al. Optimizing systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: the key role of liver function[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(4): 452-460.
- [62] DE MATTIA E, CECCHIN E, GUARDASCIONE M, et al. Pharmacogenetics of the systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29): 3870-3896.
- [63] HATANAKA T, KAKIZAKI S, NAGASHIMA T, et al. Liver Function Changes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: Predictive Factors of Progression to Child-Pugh Class B, the Formation of Ascites and the Candidates for the Post-Progression Treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2906.
- [64] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18.
- [65] PAN J, LIU Y, GUO X, et al. Risk factors for immune-mediated hepatotoxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(10): 1275-1287.
- [66] ZHOU X, YAO Z, BAI H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1265-1274.
- [67] MARTEL G, CIESLAK K P, HUANG R, et al. Comparison of techniques for volumetric analysis of the future liver remnant: implications for major hepatic resections[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(12): 1051-1057.
- [68] SCHADDE E, ARDILES V, ROBLES-CAMPOS R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 829-836; discussion 836-828.
- [69] CHAN A, ZHANG W Y, CHOK K, et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(5): 957-965.
- [70] LI P P, HUANG G, JIA N Y, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(1): 38-51.
- [71] 徐珍, 赖小欢. 异甘草酸镁对经导管动脉栓塞化治疗后原发性肝癌患者肝功能和细胞免疫的影响[J]. *癌症进展*, 2022, 20(15): 1546-1549.
- [72] 陈宏伟, 杨孙虎. 异甘草酸镁联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对原发性肝癌介入术后肝功能及预后的影响[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(2): 199-202.
- [73] 陆英, 王东盛, 王成纲, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗原发性肝癌 TACE 后肝损伤的研究[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(8): 77-78.
- [74] 宋燕, 陈金华, 易诗琼, 等. 还原型谷胱甘肽联合抗病毒肝动脉化疗栓塞治疗乙肝相关性肝癌的研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(7): 839-842.
- [75] 王永波, 何建新, 董立朋, 等. 射频消融术治疗原发性肝癌的临床疗效及对患者血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽及丙二醛水平的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(12): 58-61.
- [76] VINCENZI B, SANTINI D, FREZZA A M, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3): 345-349.
- [77] 袁博, 张昕辉, 张灿灿, 等. 术前静滴思美泰对肝癌切除患者术后肝功能的影响及其机制探讨[J]. *山东医药*, 2017, 57(34): 38-40.
- [78] 崔洪亮, 张阳德. 腺苷蛋氨酸(肠溶片)在 TACE 术后的护肝作用——前瞻性随机对照临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(20): 75-78.
- [79] 武中林, 吴勇超, 杨超, 等. 原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术后应用不同保肝方案的效果比较研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(23): 2862-2867, 2874.
- [80] SANTAMBROGIO R, KLUGER M D, COSTA M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication?[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(1): 78-84.
- [81] MARGONIS G A, AMINI N, BUETTNER S, et al. Impact of early postoperative platelet count on volumetric liver gain and perioperative outcomes after major liver resection[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(7): 899-907.
- [82] WANG H Q, YANG J, YANG J Y, et al. Low immediate postoperative platelet count is associated with hepatic insufficiency after hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11871-11877.
- [83] ALKOZAI E M, NIJSTEN M W, DE JONG K P, et al. Immediate postoperative low platelet count is associated with delayed liver function recovery after partial liver resection[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(2): 300-306.
- [84] PAUGAM-BURTZ C, JANNY S, DELEFOSSE D, et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1): 124-128.
- [85] ROSS S W, SESHADRI R, WALTERS A L, et al. Mortality in hepatectomy: Model for End-Stage Liver Disease as a predictor of death using the National Surgical Quality Improvement Program database[J]. *Surgery*, 2016, 159(3): 777-792.
- [86] 北京医学会, 肠外肠内营养学会专业委员会. 《慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识》专家委员会. 慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(2): 73-81.
- [87] FUJITA M, TAKAHASHI A, HAYASHI M, et al. Skeletal muscle volume loss during transarterial chemoembolization predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(7): 778-786.
- [88] KOYA S, KAWAGUCHI T, HASHIDA R, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(3): 580-588.
- [89] SCHMITZ K H, COURNEYA K S, MATTHEWS C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(7): 1409-1426.
- [90] CAMPBELL K L, WINTERS-STONE K M, WISKEMANN J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(11): 2375-2390.
- [91] CHEN Q, SHU C, LAURENCE A D, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 2006-2016.
- [92] ZHAI X F, LIU X L, SHEN F, et al. Traditional herbal medicine prevents postoperative recurrence of small hepatocellular carcinoma: A randomized controlled study[J]. *Cancer*, 2018, 124(10): 2161-2168.
- [93] QIN S K, LI Q, MING XU J, et al. Icaritin-induced immunomodulatory efficacy in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Immunodynamic biomarkers and overall survival[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4218-4231.

(收稿时间: 2022-12-05)

(本文责编: 毕新宇)