



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260255

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260255

China Journal of General Surgery, 2026, 35(7):1419-1431.

· 文献综述 ·

肝细胞癌治疗相关肝储备功能损伤的评估、机制与全程防控

沙补打¹, 和红春²

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671013; 2. 云南大学附属医院 普通外科二科, 云南 昆明 650021)

摘要

肝储备功能是评估肝细胞癌(HCC)患者抗肿瘤治疗耐受性及预后的重要基础,但现有评估体系主要建立于肝切除和介入治疗时代,在靶向及免疫治疗广泛应用的背景下,对治疗过程中动态肝功能变化及不同类型肝损伤的识别能力仍有限。本文系统梳理HCC常用肝储备功能评估方法,分析肝切除、经动脉化疗栓塞(TACE)、肝动脉灌注化疗(HAIC)、放射治疗、分子靶向治疗及免疫检查点抑制剂(ICI)治疗所致肝储备功能损伤的主要机制。结果显示,不同治疗方式具有相对特异的损伤起始环节和分子事件:肝切除主要与肝组织减少及缺血再灌注损伤有关;TACE以缺血性坏死和化疗药物毒性为主要机制,而HAIC主要表现为化疗药物直接毒性;酪氨酸激酶抑制剂可通过线粒体功能障碍、氧化应激、内质网应激及胆汁酸转运障碍等途径造成肝损伤,而抗血管内皮生长因子单克隆抗体主要通过肝窦内皮及微循环改变造成间接损伤;ICI相关免疫介导性肝损伤则以T细胞异常活化和免疫炎症反应为主要特征,与药物性肝损伤存在明显差异。在此基础上,本文归纳高基线肝病活动度、免疫易感、老龄低储备及转化治疗后累积损伤等高危人群特征,并从个体化治疗决策、围治疗期动态监测及分层肝保护等方面提出全程防控策略。综上,HCC治疗相关肝储备功能损伤具有明显的治疗方式和患者特征异质性,未来应加强多维度动态评估及机制导向的风险分层,以实现肿瘤疗效与肝脏安全性的平衡。

关键词

癌, 肝细胞; 肝储备功能; 治疗相关肝损伤; 肝功能评估; 免疫检查点抑制剂; 综述

中图分类号: R735.7

Treatment-associated hepatic reserve impairment in hepatocellular carcinoma: assessment, differential mechanisms, and comprehensive management

SHA Buda¹, HE Hongchun²

(1. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan 671013, China; 2. Department of General Surgery II, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021, China)

Abstract

Hepatic reserve is an important determinant of treatment tolerance and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). However, currently available assessment systems were largely developed in the eras of hepatectomy and locoregional therapies and may have limited ability to capture dynamic changes in hepatic function and distinguish different patterns of treatment-related liver injury in

收稿日期: 2026-05-07; 修订日期: 2026-07-23。

作者简介: 沙补打, 大理大学临床医学院硕士研究生, 主要从事普通外科、肝胆外科方面的研究。

通信作者: 和红春, Email: davehelj@163.com

the era of targeted and immune therapies. This review systematically summarizes commonly used approaches for assessing hepatic reserve and analyzes the major mechanisms underlying hepatic reserve impairment induced by hepatectomy, transarterial chemoembolization (TACE), hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), radiotherapy, molecular targeted therapy, and immune checkpoint inhibitors (ICIs). Different treatment modalities exhibit distinct initiating events and molecular mechanisms. Hepatectomy mainly reduces hepatic reserve through loss of functional liver parenchyma and ischemia-reperfusion injury. TACE causes hepatic injury through a combination of ischemic necrosis and chemotherapy-induced cytotoxicity, whereas HAIC is primarily associated with the direct toxicity of high-concentration chemotherapeutic agents. Tyrosine kinase inhibitors may induce hepatic injury through mitochondrial dysfunction, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and impaired bile acid transport, while anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibodies mainly cause indirect injury through hepatic sinusoidal endothelial and microcirculatory disturbances. In contrast, immune checkpoint inhibitor-related immune-mediated liver injury is characterized predominantly by aberrant T-cell activation and immune-inflammatory responses and differs mechanistically from conventional drug-induced liver injury. Based on these findings, we further characterize four high-risk phenotypes, including high baseline liver disease activity, immune susceptibility, advanced age with low hepatic reserve, and cumulative hepatic injury after conversion therapy. Comprehensive prevention and management strategies are proposed, including individualized treatment selection, dynamic monitoring during the peri-treatment period, and risk-adapted hepatoprotective interventions. In conclusion, treatment-associated hepatic reserve impairment in HCC is heterogeneous according to both treatment modality and patient characteristics. Multidimensional dynamic assessment and mechanism-based risk stratification may facilitate a better balance between antitumor efficacy and hepatic safety.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Liver Reserve; Treatment-Associated Liver Injury; Liver Function Assessment; Immune Checkpoint Inhibitors; Review

CLC number: R735.7

原发性肝癌是世界范围内排名第6位的常见恶性肿瘤，也是导致癌症相关死亡的主要原因之一。我国2022年肝癌新发患者人数大约是全球总数的1/3，疾病负担在全世界范围内排第一^[1]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是原发性肝癌中比较常见的组织学类型，其在中国所占比例为75%~85%，该类型与慢性病毒性肝炎、肝硬化及酒精性肝病等因素有着密切关系^[2]。当前HCC临床治疗已经形成多种方法并存的状况，主要有手术切除、经动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）、肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）、放射治疗、分子靶向治疗和免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）治疗等^[3]。随着治疗方法的进步，HCC患者的长期生存已有所改善，不过治疗期间给肝脏造成的损伤越来越受到重视。

肝切除术是实现HCC根治的主要方法，但术中正常肝组织的切除及缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）增加了术后肝衰竭（post-hepatectomy liver failure, PHLF）的风险^[4]。对于那些无法在初次治疗时就切除的中晚期HCC患者，经由TACE、HAIC、放疗等局部治疗或者联合全身系统性的治疗方法来进行转化，已经成为部分患者改善预后情况、争取手术机会的重要策略^[5]。但是，这类综合干预在抑制肿瘤的同时，也会给原本脆弱的慢性肝病患者带来二次伤害，使其肝储备能力进一步降低。肝储备能力是指肝脏承受损伤后仍能维持正常生理功能的能力，其评估方法包括吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）清除试验、肝功能Child-Pugh分级、白蛋白-胆红素（albumin-bilirubin, ALBI）评分及功能性影像学等。临床实践中常因过度关注近期肿瘤疗效而忽视肝储备功

能的动态监测与全程保护,导致治疗相关肝损伤及PHLF等不良事件发生率居高不下。

各种治疗方法引起肝储备功能损伤的主要起始环节和重要分子事件存在明显区别,目前大部分综述主要集中在缺血缺氧、氧化应激及炎症反应等共同特征的描述上,没有具体说明各类疗法特有的细胞死亡机制和信号通路。在靶向联合免疫治疗成为中晚期HCC标准治疗方案的情况下,肝功能Child-Pugh分级和吲哚菁绿15 min滞留率(indocyanine green retention rate at 15 min, ICG-R15)等传统肝储备功能评估模式的适用性和局限性需要重新进行审视。本文在系统整理肝储备功能评估方法及其在系统治疗时代局限性的基础上,主要说明不同抗肿瘤治疗造成肝储备功能损伤的差异性分子方式,形成高危人群分层画像,并且从损伤方式出发提出个体化防控办法,从而达到给临床优化HCC治疗决策提供参考的目的。

1 肝储备功能的评估方法

1.1 ICG清除试验

ICG属于人工合成的三碳菁染料,进入血液后会迅速和血浆白蛋白相结合,进而被肝细胞有选择性地摄取,在整个过程中都不会参与生物转化、肠肝循环,最终以原形的形式经过胆道排出^[6]。ICG清除试验主要依据ICG-R15与肝有效血流量(effective hepatic blood flow, EHBf)这两项核心指标来对肝储备功能进行评价:ICG-R15的正常数值<10%,当处于10%~20%这个范围时提示有轻度受损情况,若>20%则提示存在中重度受损。EHBf的正常数值 $\geq 1\ 200\text{ mL/min}$,在肝损伤状态下,常常会伴随降低的情况^[7]。Jachs等^[8]证实,ICG-R15可有效预测代偿期肝硬化患者的失代偿风险,并可独立预测慢加急性肝衰竭及肝病相关死亡。Mai等^[9]将ICG-R15、肝功能Child-Pugh分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及ALBI评分针对乙型肝炎相关HCC术后并发症的预测价值做了对比,结果发现ICG-R15是术后严重并发症、PHLF的独立危险因素,其预测效能要比其余三项评分系统更为出色。Zhang等^[10]建立的列线图模型证实,单独的ICG-R15(其AUC值为0.604)或者EHBf(其AUC值为0.609),对于预测PHLF风险有着一定的价值。在我国发布的《围手

术期肝脏储备功能评估专家共识(2025版)》^[4]中,同样推荐采用ICG-R15联合EHBf检测的方式,以此来提高评估的准确率。

然而,在新型系统治疗时代,ICG清除试验遭遇了新的挑战。ICG-R15会受到高胆红素血症、胆汁淤积、血流动力学波动的影响,在接受靶向联合免疫治疗的患者中,药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)常常致使胆红素明显升高,使得ICG-R15出现假性升高,很难分辨是肿瘤进展还是药物性损伤引起的功能下降^[11]。新型靶向药物,例如仑伐替尼,能够抑制血管内皮生长因子(VEGF),减少肿瘤区域与非肿瘤区域的肝脏血流量,对肝血流动力学产生影响,进而干扰EHBf的测定结果^[12]。另外,ICG清除试验仅仅可以反映全肝整体储备,无法实现区域性肝功能评估。所以,在新型系统治疗时代,解读ICG清除试验要结合具体治疗方案、影像学结果来综合判断。

1.2 基于生化指标的评分系统

临床常用的肝储备功能评分系统主要有肝功能Child-Pugh分级、MELD评分和ALBI评分等^[4]。肝功能Child-Pugh分级包括总胆红素(TBIL)、白蛋白、凝血酶原时间、腹水及肝性脑病五项指标,但腹水和肝性脑病容易受到评估者主观因素的影响^[13]。MELD评分由肌酐、胆红素和国际标准化比值(INR)组成,该评分模式在肾功能异常患者中适用性比较有限^[14]。ALBI评分依据白蛋白和胆红素这两个客观指标,在肝功能Child-Pugh A级患者中可进行进一步分层:同样是肝功能Child-Pugh A级,ALBI评分2级患者的生存率明显低于ALBI评分1级,ALBI评分3级患者PHLF及失代偿风险明显增加^[15]。

上述评分系统在新型系统治疗时代也有不足:肝功能Child-Pugh分级中的腹水、白蛋白指标易受靶向药物(例如贝伐珠单抗)所引起的蛋白尿等不良反应干扰^[16];而ALBI评分虽然客观,但是它只能反映肝脏合成功能,不能评估肝脏的代谢、解毒及免疫调节功能。因此,临床上多主张将上述评分系统联合使用,并结合ICG清除试验及影像学评估,以提高综合判断的准确性。

1.3 影像学及功能学评估

近年来,影像学技术取得了一定发展,这为肝储备功能评估带来了新的维度。像CT/MRI肝体积测定、磁共振弹性成像(magnetic resonance

elastography, MRE)、钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 增强 MRI, 它们能够分别从肝脏形态、纤维化程度及肝细胞特异性摄取功能等方面实现无创性区域性肝功能评价^[17-19]。MRE 针对肝纤维化程度的评估有着较高的准确程度, 有 Meta 分析^[18]表明, 其针对非酒精性脂肪性肝病相关进展期肝纤维化的诊断灵敏度在 0.85 以上。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 借助 T1 mapping 技术及功能性肝脏影像学评分 (functional liver imaging score, FLIS), 能够在术前对肝功能储备展开定量评估, 进而预测术后肝功能不全的风险^[19]。在核医学范畴, ^{99m}Tc-GSA 显像通过特异性结合肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 间接反映出功能性肝细胞的数量、分布情况, 对于残肝功能的区域性评估具备独特的价值^[20]。

然而, 上述那些影像学方法对于设备的依赖性比较高, 检查所需费用也颇为昂贵, 所以在大规模的临床推广过程中受到了一定限制。而且在靶向免疫治疗这个时代背景下, 传统的影像学评估在鉴别 DILI 和肿瘤进展方面, 其价值存在一定限度, 迫切需要开发出能够动态监测肝功能变化的分子影像学手段。人工智能驱动的多模态影像组学分析, 有希望通过整合 CT、MRI、临床、实验室数据, 建立更为精准的肝储备功能预测模型, 这是未来研究的一个重要方向^[21]。

1.4 现有评估体系在新型治疗时代的局限性

传统的肝储备功能评估模式主要是依据肝切除、TACE 时代所进行的研究数据建立起来的。在当下, 靶向联合免疫治疗已然成为主流治疗方案, 该评估模式的局限性越来越明显地展现出来。其一, 传统评估模式主要侧重于静态基线评估, 没办法对治疗过程中肝功能出现的实时变化进行动态反映。例如, ICG-R15、肝功能 Child-Pugh 分级大多是在治疗前进行单次测定。然而, 在靶向免疫治疗的过程中, 肝功能有可能因为 DILI、免疫性肝炎、病毒再激活等诸多因素, 出现快速的波动情况, 所以需要进行高频动态监测。其二, 现有的评分系统欠缺对免疫检查点抑制剂相关肝损伤 (immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors, ILICI) 的识别能力。ILICI 主要表现为转氨酶升高, 还可能会伴随胆红素升高。但是肝功能 Child-Pugh 分级、MELD 评分的建立指标并非针对 ILICI 来设计的, 这就有可能低估 ILICI 的严重程

度。其三, 传统的评估模式没有把新型生物标志物包括进去。近期有研究^[22-23]表明, 血清细胞角蛋白 18 片段 (cytokeratin 18, CK18)、谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GIDH)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 及微小 RNA (microRNA, miRNA) 等新型标志物在 DILI 及 ILICI 的早期诊断中具有潜在价值。若能与传统评分系统联合使用, 有望提高肝储备功能评估的灵敏度和特异度。其四, 当下现有的残肝体积评估标准 [剩余肝体积/标准肝体积比值 (future liver remnant to standard liver volume ratio, FLR/SLV) $\geq 40\%$] 主要源于肝硬化患者的回顾性数据。对于那些经过转化治疗后再进行手术的患者, 其肝实质受到了化疗药物和靶向药物两方面的影响。这类患者所需要的安全 FLR 可能更高, 所以亟需进行针对这类人群的前瞻性研究^[24]。

2 不同治疗方式导致肝储备功能损伤的机制

2.1 肝切除术

肝切除术对肝储备功能的影响主要体现在三个方面: 其一, 肝组织减少致使合成、代谢、解毒能力降低。对于不存在肝硬化的患者而言, FLR 切除比例不超过 70% 的肝组织时, 可借助肝细胞再生来实现代偿, 但多数肝癌患者伴有不同程度的肝纤维化或者肝硬化状况, 其肝细胞再生能力已经遭到损害, 即使进行少量切除, 也能够造成严重的肝储备功能下降, 并且恢复所需的时间会延长^[2,25]。其二, 术中肝门阻断引发的 IRI。肝门阻断会使得肝细胞处于缺血缺氧状态, 复流以后会触发一系列氧化应激、炎症级联反应, 进而加剧肝细胞的死亡。近年来的研究表明, IRI 的核心分子机制如下: 在缺氧阶段会出现腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 耗竭的情况, 进而致使细胞内钙超载和线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放; 而复流之后会有大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 爆发, 这种爆发会激活 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 从而诱导肝细胞焦亡 (pyroptosis) 现象发生^[26-27]。坏死性凋亡借助 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路在 IRI 中同样发挥着重要作用^[28]。Yin 等^[29]发现,

NNMT/1-MNA 轴借助 Akt/FOXO1/ANGPT2/JNK 信号通路来发挥对肝细胞的保护作用,使肝细胞不受 IRI 损伤的影响,为减轻 IRI 情形提供了潜在的治疗靶点途径。其三,术后出血、胆汁渗漏、感染等并发症,会致使有效循环血容量减少,引发全身炎症反应,进而阻碍肝功能的代偿与修复^[30]。

肝切除术后肝储备功能受损程度与患者术前肝硬化程度及切除范围密切相关。《围手术期肝脏储备功能评估专家共识(2025版)》^[4]指出,对于肝硬化肝功能 Child-Pugh A 级患者,基于 ICG-R15 的肝切除安全限量标准为:ICG-R15<10% 时必需功能性肝体积(essential functional liver volume, EFLV)与 SLV 二者比值为标化必需功能性肝体积比(ratio of essential to standard liver volume, R_{ES})为 0.4, ICG-R15 10%~20% 时 R_{ES} 为 0.6, ICG-R15 21%~30% 时 R_{ES} 为 0.8, ICG-R15>30% 时仅限窄切缘的微量切除术或零切缘的肿瘤剔除。另外还可根据肝硬化程度进一步分层:TJ-CSS 评分 0~1 者 FLR/SLV $\geq 40\%$, 2~3 者 FLR/SLV $\geq 60\%$, TJ-CSS 评分 ≥ 4 者仅限肿瘤局部切除以最大程度保留 FLR^[24]。术中应尽可能缩短肝门阻断时间,采用间歇性阻断或选择性入肝血流阻断方式以减轻 IRI^[31]。术后及时给予保肝、抗炎、改善微循环药物,加强营养支持及感染防控^[4,32]。

2.2 介入治疗

TACE 和 HAIC 是 HCC 最常用的介入治疗手段,两者对肝储备功能的损伤机制存在本质差异。TACE 引起的肝损伤是双重打击的结果:栓塞剂所致的物理性缺血性坏死与化疗药物的化学性细胞毒性。栓塞可导致肝动脉分支闭塞,引起供血区域肝组织缺血缺氧,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 稳定化后激活 VEGF 信号通路,形成“缺氧-血管新生-再栓塞”的恶性循环^[33]。同时, TACE 术中若无法实现超选择性插管,碘油可滞留于瘤旁正常肝组织,造成非靶肝实质栓塞损伤,增加栓塞后综合征与 PHLF 的发生风险^[34]。TACE 术中化疗药物(如多柔比星)对正常肝细胞的损伤机制主要包括:药物代谢产生大量 ROS,诱发氧化应激反应,造成脂质过氧化与线粒体功能障碍;同时激活线粒体凋亡通路,诱导肝细胞凋亡;并可加重肝细胞坏死及炎症因子释放,进一步放大损伤效应,且肝损伤程度与化疗药物剂量呈正相关^[35]。

HAIC 的肝损伤机制则以高浓度化疗药物的直接毒性作用为主。多种化疗药物(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)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^[5]。与 TACE 相比,HAIC 缺乏栓塞所致的直接缺血性损伤,其肝损伤机制主要与化疗药物的直接毒性有关;但不同研究采用的肝储备功能评价指标并不一致,因此两者对肝储备功能的相对影响仍需结合具体治疗方案和患者基础肝病状态综合判断。Gan 等^[36]回顾性研究显示, HAIC 组 ICG-R15 的平均升高幅度(Δ ICG-R15 3.8%)显著大于 TACE 组(0.7%),但两组在肝功能生化指标[白蛋白、ALBI、TBIL、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]变化及 PHLF 发生率方面差异无统计学意义,提示 HAIC 对 ICG 清除能力的影响较 TACE 更明显,但在常规生化指标及 PHLF 发生率方面两组差异无统计学意义。陈路皓等^[37]对比 TACE+酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)+ICI 与 HAIC+TKI+ICI 方案,发现 TACE 组 TBIL 升高(46.0%)和肝功能损伤(26.0%)发生率更高,而 HAIC 组白蛋白降低(62.7%)和疲劳(39.2%)更常见,提示 TACE 对肝储备功能的损伤以胆红素代谢障碍为主,HAIC 则以蛋白质合成功能受损为特征。因此,在治疗选择上,应基于肿瘤生物学行为和负荷,而非简单地以保肝为目的选择 TACE 或 HAIC。

2.3 放射治疗

放射治疗对肝细胞造成 DNA 损伤,并通过 ROS 积累、氧化应激、线粒体功能障碍等方式激活转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 等信号通路,导致肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化及肝窦微循环损伤,加剧肝纤维化进程,抑制肝脏再生与代谢功能,从而降低肝储备功能^[38-39]。放射诱导的肝损伤(radiation-induced liver disease, RILD)在分子病理学上具有鲜明特征:TGF- β /Smad 信号通路的持续激活是 HSC 向肌成纤维细胞转化的关键驱动力,导致肝窦壁 I 型胶原沉积;同时, NF- κ B 通路介导的炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)释放,进一步放大炎症反应并加重肝细胞损伤^[38]。近年来,立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)和质子治

疗等精确放疗手段的应用,使得放疗在HCC中的应用从姑息治疗扩大到根治、转化及辅助治疗领域,在临床实施放疗时需精确勾画肿瘤靶区,最大限度地保护正常肝组织。

2.4 分子靶向治疗

以索拉非尼、瑞戈非尼等为代表的多靶点TKI是晚期HCC的一线系统治疗药物^[40]。但TKI与纯抗VEGF单抗(如贝伐珠单抗)在肝损伤机制上存在本质差异,这是目前临床认识中的薄弱环节,也是本文重点阐述的内容。

多项基础研究揭示了多靶点TKI诱发肝细胞损伤的分子机制,线粒体功能障碍是索拉非尼、瑞戈非尼及普纳替尼介导肝毒性共同的始动环节。这类药物能够直接抑制线粒体呼吸链复合体的活性,使得氧化磷酸化水平、ATP合成降低,进而引发ROS大量释放,细胞抗氧化储备被耗尽,接着促使mPTP持续开放,释放出细胞色素C等促凋亡分子,开启线粒体依赖的内源性肝细胞凋亡,形成氧化应激的恶性循环^[41]。针对索拉非尼的专项机制研究^[42]进一步证实,线粒体来源的氧化应激会协同持续性内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、NLRP3炎症小体活化、自噬流障碍,多重通路叠加起来放大肝细胞的死亡效应。而且索拉非尼还能够抑制肝脏胆汁转运蛋白的功能,扰乱肝细胞脂质代谢,造成胆汁酸蓄积、肝内脂质沉积,引发胆汁淤积、脂肪变性,进一步加重肝损伤。体外研究^[41-42]表明,不同TKI的线粒体毒性存在明显的异质性,普纳替尼线粒体损伤效应最为强烈,索拉非尼与瑞戈非尼线粒体毒性比较相近,结合索拉非尼可激活ERS、引发胆汁排泄障碍等额外损伤通路,能够解释临床上不同TKI导致DILI表型的差异。

而贝伐珠单抗是大分子抗VEGFA单克隆抗体,不能穿透肝细胞,没有直接肝细胞毒性。其引发的肝功能异常主要是因肝窦内皮细胞稳态被破坏、肝脏微循环障碍继发缺氧造成的,很少单独导致胆汁淤积性肝损伤。相比之下,仑伐替尼、索拉非尼等小分子VEGFR-TKI能进入肝细胞,既可以直接损害肝细胞,又能抑制胆汁盐输出泵(bile salt export pump, BSEP),容易诱发肝细胞损伤合并胆汁淤积的混合型肝损伤,还能作用于肝窦内皮、HSC等多种细胞,毒性作用靶点更广泛^[43]。一项Meta分析^[44]表明,在ICI联合治疗方案中,

ICI联合TKI的重度肝酶异常发生率显著高于ICI联合抗VEGF抗体。

2.5 ICI治疗

ICI改善了中晚期HCC患者的生存预后,但ILICI已成为临床管理的核心挑战。ILICI的发病机制与传统的DILI存在本质区别:DILI是药物或者其代谢产物对肝细胞造成的直接毒性损伤,而ILICI是免疫系统过度激活之后对正常肝组织发起的非特异性攻击。详细来讲,ICI借助阻断PD-1/PD-L1或者CTLA-4等免疫检查点,解除T细胞的抑制信号,让肿瘤特异性CD8⁺T细胞恢复杀伤活性,不过同时活化的T细胞有可能识别正常肝细胞表面的自身抗原,进而介导ILICI^[45]。在组织病理学方面,ILICI以小叶性肝炎、CD8⁺T细胞浸润为特点,可能伴有库普弗细胞活化、肉芽肿形成,跟自身免疫性肝炎即AIH表现类似,但缺少AIH的典型血清学特征^[45]。其中,病理亚型存在药物差异,肉芽肿性肝炎、中央静脉内皮炎在CTLA-4抑制剂诱发的肝损伤中更为多见^[46]。

ILICI和DILI的另一个关键区别体现在细胞因子谱方面。ILICI发病之时会有过度炎症反应,其特征是Th1型细胞因子尤其是IFN- γ 、TNF- α 显著上升,同时抗炎因子IL-10的分泌受到抑制。而DILI的主要表现是促炎因子如IL-6、IL-1 β 升高,IL-10代偿性升高,并且缺乏IFN- γ 主导的T细胞特异性趋化因子(如CXCL9/CXCL10)的爆发性上调^[47-48]。另外,ICI的肝毒性或许和肠道菌群失调有关,对ICI的疗效、肝毒性发生率会有影响^[49]。

近年来,ILICI的临床特点和诊治策略有了重要发展。Li等^[50]进行的回顾性研究表明,ILICI在HCC患者当中总的发生率是25.1%,大多在ICI治疗开始后的4~12周出现,临床类型主要为胆汁淤积型,占比65.4%,其次是混合型,占23.1%,肝细胞损伤型占11.5%,多数为轻中度损伤,占76.9%。糖尿病、肝硬化、多发结节(≥ 3 枚)是ILICI的独立危险因素。《肝细胞癌靶向药物及免疫检查点抑制剂相关肝损伤管理共识(2024年版)》^[51]给出了分级管理策略:1级肝损伤可以继续进行治疗并密切监测,2级要暂停使用ICI并给予保肝治疗,3级须停用ICI并启动糖皮质激素治疗[0.5~1.0 mg/(kg·d)泼尼松等效剂量],4级要永久停用ICI并使用高剂量糖皮质激素治疗[1~2 mg/(kg·d)],激素难治的患者可以加用霉酚酸酯或者他克莫司。

大概 70%~80% 的≥3 级 ILICI 患者在接受糖皮质激素治疗后的 23~46 d 内 ALT 恢复正常, 20%~30% 的患者需要更高剂量激素或者联合免疫抑制剂治疗^[52]。

对于 ILICI 的再挑战策略, Li 等^[53]表明, HCC 患者进行 ICI 再挑战展现出了了一定程度的抗肿瘤活性, 并且安全性是可以被接受的, 肝功能保持良好(肝功能 Child-Pugh A 级)、年龄<60 岁、肿瘤负

荷较低的患者更有可能从中受益。再挑战策略包括更换不同种类的 ICI、调整联合方案或者延长给药间隔时间等。然而, 大约 30% 进行再挑战的患者会出现复发性肝毒性, 所以在治疗之前需要严格评估获益风险比^[54]。

不同治疗方式所致肝储备功能损伤的主要机制及临床特点见表 1。

表 1 不同治疗方式导致肝储备功能损伤机制对比
Table 1 Comparison of mechanisms of hepatic reserve impairment induced by different treatment modalities

治疗方式	始动环节	关键信号通路/细胞死亡	损伤特征	临床特点
肝切除术	肝组织减少;肝门阻断致 IRI	mPTP 开放;NLRP3 焦亡;RIPK1/RIPK3/MLKL 坏死性凋亡; Akt/FOXO1/ANGPT2/JNK	肝体积绝对减少;缺血缺氧-氧化应激-炎症级联	PHLF; ALBI 评分短期内显著恶化
TACE	栓塞致物理性缺血+化疗药化学毒性	HIF-1α/VEGF 缺氧通路;ROS/脂质过氧化;线粒体凋亡通路	缺血性坏死为主,胆红素代谢障碍;损伤与剂量正相关	TBIL 升高(46.0%)、栓塞后综合征、非靶栓塞
HAIC	高浓度化疗药直接毒性(无栓塞)	ROS/氧化应激;肝窦内皮损伤;奥沙利铂致肝窦闭塞	蛋白质合成功能受损为主;胆红素影响相对较轻	ICG-R15 升高更显著(Δ3.8%);白蛋白降低(62.7%)、疲劳(39.2%)
放射治疗	DNA 损伤	TGF-β/Smad 通路;NF-κB 炎症通路;HSC 向肌成纤维细胞转化	肝纤维化进程加剧;肝窦微循环损伤	RILD;放射野内肝组织功能不可逆下降
TKI(索拉非尼、瑞戈非尼等)	线粒体呼吸链抑制(直接肝细胞毒性)	线粒体功能障碍(mPTP 开放); ERS; NLRP3 炎症小体; BSEP 抑制(胆汁淤积)	肝细胞损伤合并胆汁淤积;多靶点毒性(肝细胞+肝窦内皮+HSC)	重度肝酶异常发生率显著高于 ICI+抗 VEGF 方案
抗 VEGF 单抗(贝伐珠单抗)	肝窦内皮稳态破坏+微循环障碍致缺氧	VEGF 通路抑制;缺氧继发反应	间接缺氧性损伤;较少单独引起胆汁淤积	蛋白尿影响白蛋白评估;常与 ICI 联合,重度肝毒性低
ICI	免疫检查点阻断致 T 细胞过度活化	CD8 ⁺ T 细胞介导细胞毒;Th1 型细胞因子(IFN-γ/TNF-α);CX-CL9/CXCL10 趋化	ILICI(非 DILI);小叶性肝炎、CD8 ⁺ T 细胞浸润;可伴肉芽肿/中央静脉内皮炎	总发生率 25.1%;胆汁淤积型 65.4%;多在用药 4~12 周出现

3 高危人群分层画像

基于不同治疗方式所致肝储备功能损伤的差异化机制,并结合现有临床研究证据,可将 HCC 治疗相关肝储备功能损伤的高危人群归纳为四种主要临床表型。不同表型具有不同的危险因素和损伤特点,应在治疗前完成风险识别,并据此制订个体化治疗和监测策略。

第一种,高基线肝病活动度型。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性患者基线肝硬化、高水平乙型肝炎病毒(HBV)DNA 都是促使 HBV 再激活、肝炎急性发作、引发严重肝损伤的关键危险因素。肝功能 Child-Pugh B/C 级肝硬化患者因肝储备能力不足,一旦出现 HBV 再激活状况,极易向肝功能失代偿、肝衰竭的方向发展。在这部分人群接受化疗、靶向、免疫、介入等抗肿瘤治疗期间,

HBV 再激活导致的严重肝脏不良事件的风险相较于肝功能 Child-Pugh A 级肝硬化患者要高出许多^[55]。针对该类极高危人群,在进行抗肿瘤治疗之前,有必要对 HBV 标志物、HBV DNA、肝功能 Child-Pugh 分级评定加以完善,并且常规启动一线核苷(酸)类似物展开预防性抗病毒治疗,肝功能 Child-Pugh B/C 级肝硬化患者建议进行长期抗病毒治疗。治疗全程加强 HBV DNA、肝功能动态监测,并缩短复查间隔;在发生 HBV 再激活诱发肝炎时及时干预,必要时延迟抗肿瘤治疗,预防肝衰竭等严重并发症。对肝功能 Child-Pugh C 级肝硬化患者实施抗肿瘤治疗需多学科综合评估风险和获益^[55]。

第二种,免疫易感型。一项纳入 207 例接受 ICI 治疗的 HCC 患者的回顾性研究^[50]表明,肝硬化、糖尿病、肝内结节≥3 枚是 ILICI 发生的独立危

险因素；同时合并上述特征的患者，ILICI 发生风险显著升高。这类患者需要在治疗之前，对自身免疫抗体（ANA、AMA 等）展开筛查工作，以此来评估基础免疫状态，从而提前识别出免疫损伤易感特质。在治疗前要加大对肝功能的监测力度，留意无症状性转氨酶升高的状况。一旦确诊为 ILICI，须尽快启动糖皮质激素治疗^[51]。

第三种，老龄低储备型。年龄≥65 岁的老年人群，其肝脏会出现生理性衰退现象，肝储备功能随之下降，并且常常合并有基础疾病，属于 DILI 的高危人群^[56]。老年患者对于化疗、靶向、免疫治疗的肝脏耐受性比较差，容易诱发肝损伤，而且老年患者存在多重用药的情况，药物相互作用会进一步加重肝脏的代谢负荷。在临床治疗中，需要在抗肿瘤治疗之前对肝储备功能进行综合评估，根据患者个体情况优化治疗方案。在整个治疗过程中监测肝功能，并及时进行保肝干预，对

于超高龄、肝储备功能明显减退的患者，应该进行多学科会诊，平衡治疗获益与肝脏安全之间的关系。

第四种，转化治疗危重型。初始不可切除的 HCC 患者，经多周期转化治疗后获得手术机会，但肝实质已受到缺血性损伤（TACE）、化疗毒性（HAIC）与靶向免疫药物的多重打击^[57]。此类患者即便术前 ICG-R15 处于正常区间，仍需高度警惕 PHLF 发生风险。受多重治疗累积肝损伤影响，FLR 标准应适度上调，建议 FLR/SLV≥45%，合并门静脉癌栓、多次介入治疗等高危患者可进一步上调 FLR 标准，术后依据肝功能恢复情况个体化延长保肝支持与监测时长，警惕延迟发生的肝功能损伤^[57-58]。

HCC 治疗相关肝储备功能损伤高危人群的主要特征、监测重点及干预策略见表 2。

表 2 HCC 治疗相关肝储备功能损伤高危人群分层画像汇总
Table 2 Summary of high-risk phenotypes for HCC treatment-associated hepatic reserve impairment

分型	核心危险因素	监测策略	关键干预措施
高基线肝病活动度型	HBsAg 阳性;高水平 HBV DNA;肝功能 Child-Pugh B/C 级	治疗前 HBV 标志物+HBV DNA+肝功能 Child-Pugh 分级;全程动态监测 HBV DNA、肝功能;缩短复查间隔	一线核苷(酸)类似物预防性抗病毒治疗;B/C 级长期抗病毒治疗;再激活时及时干预
免疫易感型	肝硬化+糖尿病+肝内结节≥3 枚;自身抗体阳性	治疗前筛查 ANA、AMA;加强肝功能监测;警惕无症状转氨酶升高	确诊 ILICI 尽早启动糖皮质激素治疗;≥3 级启动 0.5~2 mg/(kg·d)激素/霉酚酸酯/他克莫司治疗
老龄低储备型	≥65 岁;生理性肝储备功能下降;多病共存、多重用药	抗肿瘤治疗前综合评估;全程肝功能监测;注意药物相互作用	个体化优化方案;及时保肝干预;超高龄多学科会诊
转化治疗危重型	TACE/HAIC/靶向免疫累积打击;门静脉癌栓;多次介入治疗史	术前+术后延长监测;警惕延迟性肝损伤;关注 FLR	FLR/SLV 标准适度上调(>45%);术后延长保肝支持;严格把握手术时机

4 肝储备功能损伤的防控策略

4.1 基于损伤机制的个体化治疗决策

肝储备功能损伤的防控要贯穿 HCC 治疗的整个过程，核心原则是依据损伤机制精准采取措施。不同治疗方式引发肝损伤的起始环节有所不同，防控策略也需要具有针对性。肝门阻断造成的肝脏 IRI 是肝切除术围手术期肝功能受到损害的重要原因，临床能够通过缩短肝门阻断时间来减轻损伤，手术中实施控制性低中心静脉压联合限制性容量管理对减少术中出血、改善肝微循环有帮助^[32]。另外，缺血预处理也是减少术中出血的重要办法^[59]。对于 TACE，缺血性坏死、化疗毒性

是双重打击，所以要尽量采用超选择性插管，个体化调控化疗药物剂量，严格控制栓塞范围，防止正常肝组织受到非靶过度栓塞，巨大肿瘤可以根据情况分次实施栓塞。对于 HAIC，要优化灌注速率和药物浓度，以降低对肝窦内皮细胞的损伤。在靶向免疫治疗时代，制定联合治疗方案时要全面评估患者基线肝功能储备、基础肝病状态，充分了解不同方案肝损伤风险的差异，结合肿瘤负荷和预期疗效选择个体化治疗方案，使用时要仔细考量获益与风险^[51]。

4.2 围治疗期肝功能监测

进行系统化的肝功能监测是早期发现肝损伤、避免不可逆损害的关键。监测方案应根据治疗方

式和患者风险分层个体化制订:肝切除术后应每天监测肝功能至稳定,之后每1~2周复查至1个月;TACE/HAIC后应在术后3 d、1周、2周复查肝功能;靶向治疗期间每2~4周监测1次;ICI治疗前2个周期每1~2周监测1次,之后每2~4周监测1次^[2,51]。监测指标应涵盖肝细胞损伤标志物[ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、GIDH]、胆红素代谢标志物[TBIL、直接胆红素(DBIL)]、合成功能标志物[白蛋白、凝血酶原时间(PT)/INR、胆碱酯酶(ChE)]及ICG-R15/EHBF。对于接受ICI治疗的患者,建议同时监测CK18片段、HMGB1等新型标志物以提高早期诊断率。

4.3 分层肝保护与规范化用药路径

肝保护措施应根据患者基础肝病、治疗方式、肝损伤程度及恢复情况实施分层管理,并贯穿HCC治疗全过程。与单纯增加保肝药物种类相比,更重要的是明确干预时机、控制药物数量、加强病因识别,并优先选择具有明确适应证和循证依据的治疗措施。

首先,预防性保肝。适用于所有HCC患者,尤其是肝硬化、高龄、基线肝功能轻度受损者。在手术前3~5 d或治疗前1 d开始应用,以细胞膜稳定剂(多烯磷脂酰胆碱)与抗氧化剂(水飞蓟素)为主,覆盖整个治疗过程^[4,51]。另外,肝癌患者常合并营养不良,营养不良可显著增加术后并发症发生风险;应依托加速康复外科理念开展多学科协作,实施动态筛查、分阶段、个体化营养管理策略,以改善患者预后^[60]。

其次,治疗性保肝。参照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0对抗肿瘤治疗相关肝损伤进行分级,联合ALT/AST与TBIL综合评估损伤程度。轻度肝损伤(1级):ALT/AST $>1\sim3\times$ 正常上限(ULN),TBIL $<1.5\times$ ULN,酌情加用甘草酸类抗炎保肝药物(异甘草酸镁);中度肝损伤(2级):ALT/AST $>3\sim5\times$ ULN,TBIL $1.5\sim3\times$ ULN,采用异甘草酸镁联合腺苷蛋氨酸静脉保肝,必要时暂停抗肿瘤治疗;重度肝损伤(3~4级):ALT/AST $>5\times$ ULN,TBIL $>3\times$ ULN,或伴凝血功能障碍、肝功能失代偿,立即停用抗肿瘤药物,酌情给予糖皮质激素、保肝及支持治疗,必要时行人工肝支持^[2,51,61]。

最后,修复性保肝。术后或治疗后出现肝功

能下降时,应采用促进肝细胞增殖及改善肝脏微循环的措施,持续使用至肝功能指标恢复至基线水平。实际操作中应简化用药方案,一般不超过3种保肝药物同时使用,优先选择指南推荐且循证医学证据级别较高的药物,肝功能Child-Pugh B/C级患者应谨慎使用经肝脏代谢的保肝药物。

5 小结与展望

5.1 小结

HCC患者多合并慢性肝病,肝储备功能是决定抗肿瘤治疗耐受性及预后的关键因素。各治疗手段可通过肝组织减少、IRI、ROS/氧化应激、线粒体损伤、ERS、免疫异常活化及叠加损伤等差异化机制造成肝储备功能下降。本文系统梳理了各治疗方式的独特分子事件,明确了TKI与抗VEGF单抗、ILICI与DILI在肝损伤机制上的本质区别,并构建了高危人群分层画像。临床需以ICG-R15、肝功能Child-Pugh分级、ALBI评分、新型生物标志物联合功能性影像学实现综合评估,依据损伤机制实施精准防控,在保证抗肿瘤疗效的同时最大限度维护肝储备功能。

5.2 展望

未来的工作需要朝着精准化、动态化、智能化的方向不断前进,可以从下面这些方面去探索:(1)开发基于人工智能驱动的多组学-影像组学肝储备功能评估模式,把基因组学、蛋白质组学、代谢组学、影像学数据整合到一起,实现对肝储备功能的精准预测和动态监测。(2)进一步探索铁死亡、焦亡、坏死性凋亡等新的细胞死亡方式在治疗相关肝损伤中的作用,为开发肝保护靶向药物奠定理论基础。(3)进行ILICI与疗效关联的前瞻性研究,弄清楚ILICI作为疗效预测标志物的价值,对再挑战策略的筛选标准加以优化。(4)验证新型生物标志物,如CK18、GIDH、HMGB1、miRNA等在肝损伤早期诊断和风险分层中的临床价值。

作者贡献声明:沙补打负责课题设计、论文撰写、论文修改;和红春负责研究整体指导、文稿审阅定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Jiang ZC, Zeng GQ, Dai HJ, et al. Global, regional and national burden of liver cancer 1990–2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. BMC Public Heal, 2025, 25(1):931. doi:10.1186/s12889-025-22026-6.
- [2] 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(2024 年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 475–530. doi: 10.7659/j. issn.1005-6947.2024.04.001530.
- [3] 张维志, 刘连新. 肝细胞癌综合治疗研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(10): 1186–1190. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2025.10.22.
- Zhang WZ, Liu LX. Research progress on comprehensive treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2025, 45(10): 1186–1190. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2025.10.22.
- [4] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,《中华消化外科杂志》编辑委员会. 围手术期肝脏储备功能评估专家共识(2025 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(11):1383–1396. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20250909-00573.
- Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery of Chinese Research Hospital Association, Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Surgery. Expert consensus on perioperative assessment of hepatic reserve function (2025 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2025, 24(11): 1383–1396. doi: 10.3760/cma. j. cn115610-20250909-00573.
- [5] 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. 肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识(2022 版)[J]. 肝癌电子杂志, 2023, 10(1): 1–9. doi: 10.3969/j.issn.2095-7815.2023.01.002.
- Hepatobiliary Oncology Branch, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Multidisciplinary Collaborative Group for Gastrointestinal Tumors, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chinese Association of Liver Cancer and Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on whole course management of liver function in liver cancer transformation therapy[J]. Electronic Journal of Liver Tumor, 2023, 10(1):1–9. doi: 10.3969/j.issn.2095-7815.2023.01.002.
- [6] Caimano M, Bianco G, Coppola A, et al. Indocyanine green clearance tests to assess liver transplantation outcomes: a systematic review[J]. Int J Surg, 2024, 110(1): 431–440. doi: 10.1097/js9.0000000000000779.
- [7] 朱霞, 王铭, 杜凌遥, 等. 吲哚菁绿清除试验在肝脏储备功能评估中的临床应用新进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2026, 35(1):1–4. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2026.01.001.
- Zhu X, Wang M, Du LY, et al. New advances in clinical application of indocyanine green clearance test in assessment liver reserve function[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2026, 35(1):1–4. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2026.01.001.
- [8] Jachs M, Carvalho T, Simbrunner B, et al. Indocyanine green clearance correlates with biomarkers reflecting key disease-driving mechanisms in advanced chronic liver disease and predicts acute-on-chronic liver failure and death[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2026, 63(6):874–884. doi:10.1111/apt.70447.
- [9] Mai RY, Bai T, Luo XL, et al. Indocyanine green retention test as a predictor of postoperative complications in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Ther Clin Risk Manag, 2022, 18:761–772. doi:10.2147/TCRM.S363849.
- [10] Zhang DY, Pan YX, Yang ZY, et al. A nomogram based on preoperative lab tests, BMI, ICG-R15, and EHBf for the prediction of post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 324. doi: 10.3390/jcm12010324.
- [11] 中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专业委员会, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 肿瘤药物相关性肝损伤诊疗指南工作组. 肿瘤药物相关性肝损伤诊疗指南(2025 年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2025, 52(8): 470–483. doi: 10.3760/cma.j.cn371439-20250312-00082.
- Supportive Care and Rehabilitation Therapy Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology; Cancer Rehabilitation and Palliative Care Committee of the Chinese Anti-Cancer Association; Guideline Working Group for the Diagnosis and Treatment of Tumor Drug-Associated Liver Injury. Guidelines for diagnosis and treatment of drug-related liver injury in cancer (2025 edition) [J]. Journal of International Oncology, 2025, 52(8): 470–483. doi: 10.3760/cma.j.cn371439-20250312-00082.
- [12] Sugimoto R, Inada H, Tanaka Y, et al. Improved indocyanine green retention after short-term lenvatinib withdrawal in three patients with hepatocellular carcinoma[J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(5): 1484–1490. doi:10.1007/s12328-021-01470-y.
- [13] Kok B, Abrahams JG. Child-pugh classification: time to abandon?[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39(1):96–103. doi:10.1055/s-0038-1676805.
- [14] Guo G, Yang W, Li J, et al. The development and appraisal of MELD 3.0 in liver diseases: good things never come easy[J]. J Clin

- Transl Hepatol, 2025, 13(1): 62–68. doi: [10.14218/JCTH.2024.00303](https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00303).
- [15] Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, et al. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. JHEP Rep, 2021, 3(5): 100347. doi:[10.1016/j.jhepr.2021.100347](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100347).
- [16] Bruix J, Chan SL, Galle PR, et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: an EASL position paper[J]. J Hepatol, 2021, 75(4):960–974. doi:[10.1016/j.jhep.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.004).
- [17] Kutaiba N, Chung W, Goodwin M, et al. The impact of hepatic and splenic volumetric assessment in imaging for chronic liver disease: a narrative review[J]. Insights Imaging, 2024, 15(1): 146. doi: [10.1186/s13244-024-01727-3](https://doi.org/10.1186/s13244-024-01727-3).
- [18] Chon YE, Jin YJ, An J, et al. Optimal cut-offs of vibration-controlled transient elastography and magnetic resonance elastography in diagnosing advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 30(Suppl):S117–S133. doi: [10.3350/cmh.2024.0392](https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0392).
- [19] Li Q, Zhang T, Yao S, et al. Preoperative assessment of liver regeneration using T1 mapping and the functional liver imaging score derived from Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance for patient with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1516848. doi: [10.3389/fimmu.2025.1516848](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1516848).
- [20] Okajima Y, Yanagisawa S, Yamada A, et al. Predictability of combining Technetium-99m-galactosyl human serum albumin single-photon emission computed tomography/computed tomography and indocyanine green clearance test for posthepatectomy liver failure[J]. Jpn J Radiol, 2024, 42(11):1280–1289. doi:[10.1007/s11604-024-01613-4](https://doi.org/10.1007/s11604-024-01613-4).
- [21] Calderaro J, Žigutytė L, Truhn D, et al. Artificial intelligence in liver cancer: new tools for research and patient management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(8): 585–599. doi: [10.1038/s41575-024-00919-y](https://doi.org/10.1038/s41575-024-00919-y).
- [22] Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort[J]. Hepatology, 2019, 69(2):760–773. doi:[10.1002/hep.29802](https://doi.org/10.1002/hep.29802).
- [23] Gudd CLC, Mitchell E, Atkinson SR, et al. Therapeutic inhibition of monocyte recruitment prevents checkpoint inhibitor-induced hepatitis[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(4): e008078. doi: [10.1136/jitc-2023-008078](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008078).
- [24] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌合并乙型肝炎肝硬化病人肝切除安全性评估专家共识[J]. 临床外科杂志, 2025, 33(3): 225–236. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.20250151](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.20250151).
- Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Hepatic Surgery Group of Surgical Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on safety assessment of hepatectomy for hepatocellular carcinoma with HBV-related liver cirrhosis[J]. Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(3):225–236. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.20250151](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.20250151).
- [25] Aierken Y, Kong LX, Li B, et al. Liver fibrosis is a major risk factor for liver regeneration: a comparison between healthy and fibrotic liver[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e20003. doi: [10.1097/MD.00000000000020003](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020003).
- [26] Liu J, Wu C, Lin Z, et al. Cyclophilin D (PPIF) and MPTP in hepatic ischemia-reperfusion injury: insights into mechanisms[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1575242. doi: [10.3389/fimmu.2025.1575242](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575242).
- [27] Wu T, Zhang C, Shao T, et al. The role of NLRP3 inflammasome activation pathway of hepatic macrophages in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 905423. doi: [10.3389/fimmu.2022.905423](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.905423).
- [28] de Oliveira THC, Gonçalves GKN. Liver ischemia reperfusion injury: Mechanisms, cellular pathways, and therapeutic approaches[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 150: 114299. doi: [10.1016/j.intimp.2025.114299](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114299).
- [29] Yin B, Qian BL, Yu HJ, et al. NNMT/1-MNA protects against hepatic ischemia-reperfusion injury through the AKT/FOXO1/ANGPT2/JNK axis[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 4779. doi: [10.1038/s41467-025-59968-9](https://doi.org/10.1038/s41467-025-59968-9).
- [30] Zhang Y, Xu L, Xu M. The significance of severe postoperative complications on liver regeneration[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2023, 12(6):978–980. doi:[10.21037/hbsn-23-487](https://doi.org/10.21037/hbsn-23-487).
- [31] van Riel WG, van Golen RF, Reiniers MJ, et al. How much ischemia can the liver tolerate during resection? [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, 5(1): 58–71. doi: [10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.05](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.05).
- [32] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国抗癌协会加速康复肿瘤外科专业委员会. 肝脏切除手术围手术期多学科临床管理指南(2025版)[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(9):1801–1841. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250547](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250547).
- The Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Group of Liver Surgery, Surgical Society of Chinese Medical Association, Enhanced Recovery of Oncology Surgery Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines for multidisciplinary clinical management of perioperative period of hepatectomy (2025 edition) [J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(9):1801–1841. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250547](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250547).

- [33] Wang Z, Li Q, Liang B. Hypoxia as a target for combination with transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(8): 1057. doi: [10.3390/ph17081057](https://doi.org/10.3390/ph17081057).
- [34] Lee HN, Hyun D. Complications related to transarterial treatment of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review[J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(3):204–223. doi:[10.3348/kjr.2022.0395](https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0395).
- [35] 武中林. 经导管肝动脉灌注化疗栓塞所致急性肝损伤机制及保肝研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- Wu ZL. Studies of mechanism and hepatoprotection in the TACE-induced ALI[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [36] Gan YX, Yang ZL, Pan YX, et al. Change of indocyanine green clearance ability and liver function after transcatheter intra-arterial therapies and its impact on outcomes of resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2832–2844. doi:[10.1097/j.s9.0000000000001156](https://doi.org/10.1097/j.s9.0000000000001156).
- [37] 陈路皓, 杨奕, 张精文, 等. 经肝动脉灌注化疗或化疗栓塞术联合酪氨酸激酶抑制剂及卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝细胞癌的对比如研究[J]. *介入放射学杂志*, 2024, 33(5):543–548. doi:[10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.015).
- Chen LH, Yang Y, Zhang JW, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a comparative study[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2024, 33(5): 543–548. doi: [10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.015).
- [38] Zhou YJ, Tang Y, Liu SJ, et al. Radiation-induced liver disease: beyond DNA damage[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(5): 506–526. doi: [10.1080/15384101.2022.2131163](https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2131163).
- [39] Saha B, Pallatt S, Banerjee A, et al. Current insights into molecular mechanisms and potential biomarkers for treating radiation-induced liver damage[J]. *Cells*, 2024, 13(18): 1560. doi: [10.3390/cells13181560](https://doi.org/10.3390/cells13181560).
- [40] Xue Y, Ruan Y, Wang Y, et al. Signaling pathways in liver cancer: pathogenesis and targeted therapy[J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 20. doi:[10.1186/s43556-024-00184-0](https://doi.org/10.1186/s43556-024-00184-0).
- [41] Paech F, Mingard C, Grünig D, et al. Mechanisms of mitochondrial toxicity of the kinase inhibitors ponatinib, regorafenib and sorafenib in human hepatic HepG2 cells[J]. *Toxicology*, 2018, 395: 34–44. doi:[10.1016/j.tox.2018.01.005](https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.01.005).
- [42] AlAsmari AF, Ali N, AlAsmari F, et al. Elucidation of the molecular mechanisms underlying sorafenib-induced hepatotoxicity[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7453406. doi: [10.1155/2020/7453406](https://doi.org/10.1155/2020/7453406).
- [43] Riveiro-Barciela M, De Martin E. Navigating liver toxicity in the age of novel oncological agents[J]. *JHEP Rep*, 2025, 7(9):101473. doi:[10.1016/j.jhepr.2025.101473](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101473).
- [44] Lu Y, Lin J, Lu Y, et al. Hepatotoxicity of ICI monotherapy or combination therapy in HCC: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2025, 20(5):e0323023. doi:[10.1371/journal.pone.0323023](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323023).
- [45] Zhuang D, Zhang D, Riordan S. Hepatobiliary complications of immune checkpoint inhibitors in cancer[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2024, 5(4): 955–970. doi: [10.37349/etat.2024.00257](https://doi.org/10.37349/etat.2024.00257).
- [46] 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. doi: [10.1016/j.jhep.2018.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033).
- [47] Shojai L, Ali M, Iorga A, et al. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12):3727–3739. doi:[10.1016/j.apsb.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.003).
- [48] Dara L, De Martin E. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitor: an evolving frontier with emerging challenges[J]. *Liver Int*, 2025, 45(2):e16198. doi:[10.1111/liv.16198](https://doi.org/10.1111/liv.16198).
- [49] 陈斌锋, 赵继军. 免疫检查点抑制剂相关消化系统不良事件: 从发病机制到临床管理[J]. *消化肿瘤杂志: 电子版*, 2026, 18(2): 234–245. doi:[10.3969/j.issn.1674-7402.2026.02.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7402.2026.02.009).
- Chen BF, Zhao JJ. Digestive system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: from pathogenesis to clinical management[J]. *Journal of Digestive Oncology:Electronic Version*, 2026, 18(2):234–245. doi:[10.3969/j.issn.1674-7402.2026.02.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7402.2026.02.009).
- [50] Li XY, Sun H, Wang JL, et al. Predicting the occurrence of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma patients: a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1123. doi:[10.1186/s12885-025-14540-y](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14540-y).
- [51] 中华医学会肝病学会. 肝细胞癌靶向药物及免疫检查点抑制剂相关肝损伤管理共识(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(12):1086–1097. doi:[10.3760/cma.j.cn501113-20241014-00539](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20241014-00539).
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the management of liver injury associated with targeted drugs and immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma (version 2024)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2024, 32(12):1086–1097. doi:[10.3760/cma.j.cn501113-20241014-00539](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20241014-00539).
- [52] Swanson LA, Hawa F, Fontana RJ. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: Best practices in 2024[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2024, 23(1): e0191. doi: [10.1097/CLD.000000000000191](https://doi.org/10.1097/CLD.000000000000191).
- [53] Li J, Liang YB, Wang QB, et al. Rechallenge with immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: a narrative review[J]. *Liver Cancer*, 2025. doi: [10.1159/000549355](https://doi.org/10.1159/000549355). [Online ahead of print]

- [54] Bessone F, Hernandez N. Immune checkpoint inhibitor-induced liver injury: a critical appraisal of treatment and rechallenge controversies[J]. J Clin Transl Hepatol, 2026, 14(2):240–244. doi: [10.14218/JCTH.2025.00450](https://doi.org/10.14218/JCTH.2025.00450).
- [55] 国家传染病医学中心, 中华医学会感染病学分会, 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国高危人群乙型肝炎病毒再激活防治指南(2026年版)[J]. 中华传染病杂志, 2026, 44(2):65–79. doi: [10.3760/cma.j.cn311365-20251118-00397](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20251118-00397).
National Center for Infectious Diseases, Chinese Society of Infectious Diseases, Editorial Board of Chinese Journal of Infectious Diseases. Guidelines on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in high-risk populations in China (version 2026)[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2026, 44(2):65–79. doi: [10.3760/cma.j.cn311365-20251118-00397](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20251118-00397).
- [56] Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, et al. Drug induced liver injury in geriatric patients detected by a two-hospital prospective pharmacovigilance program: a comprehensive analysis using the rousset uclaf causality assessment method[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:600255. doi: [10.3389/fphar.2020.600255](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.600255).
- [57] Yu B, Zhang N, Feng Y, et al. Hepatectomy after conversion therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy, tyrosine kinase inhibitors and anti-PD-1 antibodies for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 1709–1721. doi: [10.2147/JHC.S432062](https://doi.org/10.2147/JHC.S432062).
- [58] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化序贯外科治疗专家共识(2024版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1):30–40. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2025.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2025.01.006).
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association, et al. Expert consensus on the sequential surgery following conversion therapy based on the combination of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma(2024 edition) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2025, 41(1):30–40. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2025.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2025.01.006).
- [59] de Oliveira GC, de Oliveira WK, Yoshida WB, et al. Impacts of ischemic preconditioning in liver resection: systematic review with meta-analysis[J]. Int J Surg, 2023, 109(6):1720–1727. doi: [10.1097/JS9.000000000000243](https://doi.org/10.1097/JS9.000000000000243).
- [60] 中国康复医学会社区康复工作委员会. 基于加速康复外科理念的肝癌围术期营养管理专家共识(2025版)[J]. 中国全科医学, 2026, 29(8):953–964. doi: [10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0378](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0378).
Chinese Rehabilitation Medicine Association Community Rehabilitation Working Committee. Expert consensus on perioperative nutritional management for liver cancer based on the enhanced recovery after surgery concept(2025)[J]. Chinese General Practice, 2026, 29(8): 953–964. doi: [10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0378](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0378).
- [61] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)Version5.0[EB/OL]. (2017–11–27) [202–07–20]. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:沙补打, 和红春. 肝细胞癌治疗相关肝储备功能损伤的评估、机制与全程防控[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(7):1419–1431. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260255](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260255)

Cite this article as: Sha BD, He HC. Treatment-associated hepatic reserve impairment in hepatocellular carcinoma: assessment, differential mechanisms, and comprehensive management[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(7): 1419–1431. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260255](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260255)