

《肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识（2022 版）》 解读

孟庆华*

（首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科，北京 100069）

编者按

对于每 1 例晚期不可切除的肝癌患者，除原发疾病的治疗外，均有接受介入治疗、放射治疗、靶向治疗与免疫治疗的机会，新辅助治疗使肿瘤逐渐缩小，患者可能进行手术切除。这一过程需要多学科共同努力。绝大部分肝癌患者有肝硬化，在获得肿瘤经手术根治的全过程中，任何一种治疗措施和方式，都会带来不同程度的肝损伤，全程管理尤为重要。本专家共识给予的路径简明、清晰，贴近临床需求，任何一种治疗方案实施的前后均需要对患者的全身营养状况及肝功能作出评估，这也是本专家共识的突出亮点之一，期待更多的临床实践。

关键词：肝癌转化治疗；肝功能评估；专家共识；解读

本文对中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会专家组撰写的《肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识（2022 版）》（以下简称《共识》）进行全面解读。

1 《共识》制订背景

中国原发性肝癌的发病率高，其发病率和死亡率在癌症中分别位居第 4 位和第 2 位，在我国发病率高达 18.3 / 10 万，总体预后差。

在我国，大部分肝癌患者发现时癌症已处于中晚期，手术切除风险大，术后复发率高。大多数原发性肝癌患者有各种慢性肝病，文献报道，84.6% 的肝癌患者有肝硬化。因肝癌进展快，患者预后较差，即使可以进行靶向免疫治疗，大部分患者抗肿瘤治疗耐受度低。随着医学的进步，肝癌的治疗手段多样，在肝癌治疗过程中，通过对肝功能进行全面评估和管理，可以使中晚期患者获得转化切除的机会，对患者有重大的生存获益。

目前，国内外已有慢性肝病、肝硬化、终末期肝病等营养指南与共识，但专门针对肝癌患者营养管理的推荐意见很少，或者几乎无涉及，本《共识》系统性梳理和分析肝癌转化治疗期间针对肝脏储备功能的评估和管理策略，结合多学科的特点，联合国内肝癌治疗领域的外科、内科、介入科等专业专家，基于国内外研究结果和临床经验，结合中国实际情况，综合开展肝癌治疗的全面管理。

2 肝癌转化治疗前的肝功能评估

2.1 肝癌转化治疗前应明确病因，尽早治疗

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，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）和丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染者应积极抗病毒治疗；酒精性肝病患者应戒酒；非酒精性脂肪



孟庆华

首都医科大学附属北京佑安医院
肿瘤内科

性肝病患者应控制体重，伴有糖尿病时需要积极控制血糖。（推荐等级：I 级）

2.1.1 HBV 乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）阳性而 HBV DNA 阴性的肝癌患者，抗肿瘤治疗后存在 HBV 再激活的可能。高 HBV DNA 载量及肝脏炎症与肝癌的发生和复发密切相关。抗病毒治疗通过抑制 HBV DNA 的复制不仅能够控制基础肝病，还有助于降低术后肿瘤复发率。

所有肝癌患者均需完成 HBV 标志物和 HBV DNA 定量检测。HBsAg 阳性者既要应用抗病毒药物，还要动态监测 HBV DNA 载量至监测不到的水平。

2.1.2 HCV 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。一般治疗 3 个月实现临床治愈的可能性达到 98%~100%。

抗 HCV 阳性者需要进一步检测 HCV RNA 载量及基因型。HCV RNA 阳性者进行抗病毒治疗。

2.1.3 酒精性肝病 酒精性肝病患者诊断肝癌时肿瘤分

* 通信作者：孟庆华，E-mail: wj5773@163.com

期趋于更晚,酒精相关性肝癌患者的预后比非酒精性肝癌患者差。

尽早戒酒,加强肝癌监测;术后仍需严格戒酒并加强保肝、营养治疗;动态监测血常规、肝功能、甲胎蛋白水平,定期进行超声检查等。

2.1.4 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病患者常伴随超重、肥胖、糖尿病、血脂异常等多系统疾病。超重和肥胖是肝癌肝切除术后长期不良生存的重要预测因素。

围手术期管理中密切监测和控制血糖、血脂、体重。

2.1.5 其他原因肝硬化 多见于自身免疫性肝病、先天代谢性肝病等,肝癌发生风险高。

积极治疗原发病。

2.2 肝癌患者术前须进行全身状况评估及营养风险筛查

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患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, 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)

2.3 肝病基础背景评估与抗肿瘤治疗选择

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手术,不能耐受手术者可选择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、靶向治疗、免疫治疗等。血小板计数是预测肝癌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)

85%~95%的肝癌患者具有肝硬化背景,肝硬化程度对肝癌患者手术、局部治疗等治疗方案的选择及结局均有直接影响。

食管静脉曲张和血小板减少程度均反映了门静脉高压的程度,存在门静脉高压症的患者肝切除术后并发症发生率高,预后不良。轻度门静脉高压症患者应进行限制性肝切除或小范围肝切除。严重门静脉高压症患者可采用消融治疗、TACE、HAIC等介入治疗手段。

2.4 肝功能相关的生化指标评估

推荐意见 4:肝癌患者术前完善肝功能[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、胆碱酯酶(choline esterase, CHE)]、血常规[白细胞计数、血红蛋白(hemoglobin, 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[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]检查,多个指标综合评估肝功能。(推荐等级:I级)

肝功能、血常规和凝血功能指标应综合分析:

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;PTA $\leq 40\%$ 则提示肝衰竭。

2.5 肝脏储备功能评估系统 肝脏储备功能有多个评估系统,包括 Child-Pugh 分级、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。

2.5.1 Child-Pugh 分级 Child-Pugh 分级是最常用、最直接反映肝功能状况的评估指标。肝功能 Child-Pugh C 级是公认的肝切除术禁忌证;肝功能 Child-Pugh B 级的患者经保肝治疗后,肝功能 Child-Pugh 分级接近 A 级且肝切除范围较小时也可以考虑行肝切除术。

2.5.2 ICG 清除试验 ICG 是一种三羧基菁染料,与 ALB 结合,由肝细胞清除并排泄至胆汁中。ICG 清除试验将 ICG 由体外注入血液后,观察 ICG 清除率,以评估肝脏储备功能。该试验现已广泛用于肝脏储备功能评估,临床实践中指导肝切除术有重要价值。其中 15 min 后血清中 ICG 的滞留率(ICG retention rate at 15 min, ICG-R15)对肝切除术安全性的预测,尤其是对于慢性肝病者,有重要指导作用。

ICG 清除试验的应用存在限制因素,如门静脉癌栓、动静脉瘘、胆红素水平、血管扩张及胆汁排泄分泌障碍等会干扰检测结果,影响其准确性。此外,该试验同样是基于整个肝功能的检测,无法直接反映 FLR 的储备功能情况。

2.5.3 基于 Child-Pugh 分级和 ICG 清除试验的个体化肝切除安全限量决策系统

推荐意见 5: ICG R-15、Child-Pugh 分级、FLR 是术前评价肝脏储备功能的重要工具,Child-Pugh A 级、ICG R-15 $<20\%$ 是实施肝切除术的必要条件。FLR 须占标准肝体积(standard liver volume, 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(无肝硬化患者),也是实施肝切除术的必要条件。(推荐等级:I级)

单一指标具有局限性,有条件时要综合多个指标进行分析。

2.5.4 FLR 评估 通过多排螺旋计算机体层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等现代影像学检查方法,精确测量拟切除和预留肝实质的体积并计算肝实质切除率,对于合理选择手术方式和确定肝脏切除安全限量具有重要价值。

以肝脏三维可视化、3D 打印、ICG 分子荧光影像、多模图像实时融合导航肝切除术等技术为代表的数字化诊断与治疗技术的出现,为原发性肝癌的精确诊断、精准评估、术前规划、手术导航等的实施提供了新方法。

3 肝癌转化治疗中的肝功能动态评估和管理

3.1 强调精细 TACE 操作，避免肝损伤 TACE 治疗中除了栓塞肿瘤血管，栓塞物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。缺氧可导致肝组织产生自由基进而对化学毒性耐受降低，加重化学药物治疗对肝功能的损伤。因此，肝癌转化治疗中强调精细 TACE 操作，采用微导管超选择性进入肿瘤的供血动脉，适度栓塞，减少对正常肝组织的影响。

多次 TACE 治疗与预后不良有关。单次 TACE 治疗常会导致血清酶谱如 ALT、AST 水平一过性升高，术后应适当给予抗氧化、稳定细胞膜类的保肝药物，肝功能可在短期内恢复正常。

多次 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%。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。

3.2 HAIC 治疗前应评估肝功能 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学治疗药物，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。

治疗中，多种化学治疗药物对正常肝组织也会产生细胞毒性损伤，包括长期使用奥沙利铂致肝窦闭塞引起肝脏静脉回流障碍所导致的肝功能损伤。

在 HAIC 治疗过程中，每次治疗前应评估肝功能，使其处于 Child-Pugh B 级 7 分以下的状态，并在治疗过程中给予适当的保肝药物治疗。

3.3 消融治疗和选择性内放射治疗 (selective internal radiotherapy, SIRT) 引起的肝损伤

3.3.1 消融治疗 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。

在影像学引导下将消融针穿刺至病灶位置，采用单针单点或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，术后多会出现肝功能损伤。

3.3.2 SIRT SIRT 是钇 90 同位素的树脂微球或玻璃微球 (20~60 μm) 经肝癌的供血动脉选择性地注射到肝癌组织内，通过钇 90 衰变，持续释放高放射活度纯 β 射线，杀灭肿瘤细胞。

SIRT 对肝功能的损害与放射性肝损伤相关，肝功能的评估与管理可参考肝癌的放射治疗。

3.4 在转化治疗过程中，需要对肝功能进行动态评估与管理

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和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）

介入治疗如 TACE、HAIC、消融治疗、钇 90-SIRT 等，不同局部治疗方法治疗肿瘤的机制、频次与间隔时间不尽相同，对肝功能的影响也存在差别。多次或周期性的转化治疗手段不可避免地会对肝功能产生损害，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。

3.5 放射治疗在晚期肝癌治疗中显示出优势 随着调强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，经过严格设计的放射治疗计划通过给予局部肿瘤更高的剂量，放射性损伤相对减少，可以更好地保护剩余肝组织，很多患者可以在放射治疗中获益。

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）

放射性肝损伤具有迟发性和持续性，有研究显示，放射性肝损伤的发生率为 9.4%~19%；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。

放射治疗需要良好的肝功能，严重肝功能不全是放射治疗的相对禁忌证。当放射治疗使门静脉癌栓得到有效控制时，有助于改善肝功能。

因此，放射治疗前肝功能仍要求至少要达到 Child-Pugh B 级 7 分以下；在转化治疗过程中需要持续跟踪监测肝功能直至放射治疗结束后 3 个月以上。

3.6 靶向免疫治疗所致肝损伤

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 分及以下的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）

靶向免疫治疗中，索拉非尼致肝损伤发生率为 7%~49%，仑伐替尼为 39.1%，程序性细胞死亡蛋白 1、程序性细胞死亡配体 1 抑制剂单药为 10%~36%。

使用仑伐替尼后的 3 个月、6 个月和 12 个月，肝功能由原来的 Child-Pugh A 级恶化至 Child-Pugh B 级的概率分别为 27%、48%、54.1%。

3.7 针对 FLR 不足的转化治疗——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) 和门静脉栓塞术 (portal vein embolization, PVE)

3.7.1 ALPPS 肝脏门静脉右支结扎和肝脏实质的完全

离断，使得门静脉血流完全流入剩余肝脏，促使剩余肝脏再生加快。另外门静脉结扎术所引起的局部创伤可刺激剩余肝脏再生，并且肝实质离断加重局部创伤的炎症反应，也可加快刺激剩余肝脏增生，术后需一段时间（1~2 周）等待肝组织增加。

3.7.2 PVE PVE 可以使栓塞侧肝叶萎缩和对侧肝叶增生，使术后 FLR 增大，从而使不能直接手术切除的肝癌患者获得手术切除的机会，术后需一段时间（4~6 周）等待肝组织增加。

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（正常肝脏者，FLR/SLV<30%；伴有慢性肝病和肝损伤者，FLR/SLV<40%），可行 ALPPS 治疗增加 FLR。（推荐等级：I 级）

一项单中心、前瞻性随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）研究将诊断为 HBV 相关肝癌患者按 1：1 的比例随机分为 ALPPS 组（n=38）及 TACE+PVE 组（n=38），主要终点为 3 年总生存率及肿瘤切除率。结果显示，ALPPS 组行肝切除术的比例更高（97.4% 比 65.8%），正常肝脏增生速度明显更高（15.4 ml/d 比 3.8 ml/d），3 年总生存率更高（65.8% 比 42.1%），但是术后并发症发生率也更高（54.1% 比 20.0%）。

3.8 转化治疗过程中保肝药物的选择 《共识》对保肝药物进行了推荐（表 1），包括抗炎类、磷脂类、解毒类、利胆保肝类等。

3.9 转化治疗中肝保护药物的应用与不良反应管理
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）

基于肝损伤特征的保肝治疗方案中，对于 ALT/AST 水平升高，使用保肝类药物（如谷胱甘肽、甘草酸制剂）时间以 1~2 周为宜；对于 TBIL/直接胆红素/γ-谷氨酰转肽酶/ALP 水平升高，使用利胆类药物（如腺苷蛋氨酸）时间以 4~5 周左右为宜；必要时联合应用治疗。

4 肝癌转化成功肝切除术治疗后的肝功能动态评估

4.1 肝癌转化成功肝切除术治疗后的肝功能动态评估策略 肝癌转化成功肝切除术后肝功能动态评估应定期进行肿瘤标志物及影像学检查，如甲胎蛋白+肿瘤标志物及增强 MRI/CT。

在术后第 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。

另外要监测病毒指标的变化。对于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。对于 HCV 阳性者，治疗过程中需要定期监测 HCV RNA。

推荐意见 11：肝癌手术治疗后需要动态监测 ALT、AST、ALP 和 γ-谷氨酰转肽酶，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）

4.2 肝癌转化成功肝切除术治疗营养状态及保肝药物使用

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）

4.2.1 营养状况评估 动态进行营养评估，监测体重、计算体重指数，监测血清总蛋白、视黄醇结合蛋白、ALB 水平和 PA 等。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。

4.2.2 围手术期护肝药物的合理使用 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。在围手术期保肝治疗中，不主张预防性使用保肝药物，但是一旦有肝功能异常，必须使用适宜的保肝药物。

4.3 肝癌转化成功后运动康复

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）

表 1 《共识》推荐保肝药物

分类	抗炎类	磷脂类	解毒类	利胆保肝类药物	
代表药物	甘草酸制剂	多磷脂酰胆碱	谷胱甘肽水飞蓟素	腺苷蛋氨酸	熊去氧胆酸
作用	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	多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	通过提供巯基或葡萄糖醛酸增强肝脏解毒功能	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起到解毒作用	作为亲水性胆汁酸可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
其他	高血压慎用	合并脂肪肝的患者中可能起到更好疗效	-	针剂和片剂能够实现住院和门诊序贯治疗	在原发性胆汁性胆管炎中疗效确切，在肝癌中研究较少

在治疗期间应适当运动，以养为主，运动量为健康状态时的一半为宜；在康复期间应采用多种运动模式，动静结合，运动量逐渐增加到不感觉疲劳为宜。

对于肝癌患者，运动模式推荐有氧运动（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，运动时间从每日 10 min 开始逐渐增加，控制在每日 30~60 min 为宜。适宜个体的运动模式建议听取医师建议。

TACE 治疗时骨骼肌体积减少预示着肝癌患者预后不良；TACE 治疗期间合理运动可以保持骨骼肌质量，改善患者预后。

5 肝癌转化治疗中肝功能全程管理

《共识》包含肝癌转化治疗中肝功能的全程管理流程图，从肝癌转化治疗前的肝功能评估、肝癌转化治疗中的肝功能动态评估和管理，到肝癌转化成功肝切除术治疗后的肝功能动态评估。全程管理流程图中介绍了各阶段的评估方法、各种指标，以及结合患者营养状况、肝功能、身体状况、肿瘤状态等进行评估，特别强调了营养状况的动态评估及营养支持，这也是本专家共识的特色之一。推荐

适合患者个体的治疗方法，良好的健康状态，旨在让更多的肝癌患者通过全程管理获得手术切除的机会。

肝癌转化治疗领域有机遇也有挑战，介入、放射治疗和靶向治疗与免疫治疗结合为主的系统治疗在转化治疗领域广泛应用，越来越多的肝癌患者通过转化治疗获得手术机会。

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，针对转化治疗的临床研究仍缺乏较大高质量证据。而且目前全程管理方面的研究数据较少，尤其是高质量 RCT 研究，期待未来针对我国肝癌患者的有高级别的研究成果。

全程管理不仅是介入、放射治疗等的结合，也可以结合中医，全面为患者提供治疗。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发挥了重要作用。

期望未来通过多学科联动，加强肝癌患者转化治疗过程中全程肝功能评估与管理意识，改善预后，提高患者生活质量。

（收稿时间：2024-06-01）

（本文责编：冯 钰）