

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250224

肝细胞癌合并胆管癌栓的诊疗进展

郭玉祥, 王茂森, 刘中原, 张旭东, 马鹏飞, 王向坤, 李仁锋

郑州大学第一附属医院肝胆胰外科医学部, 郑州 450000

通信作者: 李仁锋, lirenfengdog@126.com (ORCID: 0000-0002-8104-4608)

摘要: 肝细胞癌合并胆管癌栓目前在临床上并不多见,且容易误诊,以往认为其是疾病进展至晚期的表现,且预后不佳,治疗常具有挑战性。然而,随着研究的不断深入,近年来对该疾病的认识不断深化,诊断和治疗理念也发生了显著变化,目前主要采取以手术为主的综合治疗,但在临床治疗策略选择方面仍存在争议。本文就该病的手术治疗方式以及预后进行详细探讨,以期临床治疗选择提供参考。

关键词: 癌, 肝细胞; 胆管癌栓; 诊断; 治疗学; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(82270538, 81800546); 河南省自然科学基金(232300420038, 232300420249)

Advances in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus

GUO Yuxiang, WANG Maosen, LIU Zhongyuan, ZHANG Xudong, MA Pengfei, WANG Xiangkun, LI Renfeng

Department of Hepatic-biliary-pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: LI Renfeng, lirenfengdog@126.com (ORCID: 0000-0002-8104-4608)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) with biliary duct tumor thrombus (BDTT) is currently not common in clinical practice and is easily misdiagnosed, and previously, it was often considered an advanced stage of the disease with a poor prognosis, making its treatment challenging. However, in-depth studies in recent years have gradually deepened our understanding of this disease, leading to significant changes in diagnostic and treatment concepts. Currently, comprehensive treatment, mainly surgery, is used for treatment, but there is still controversy over the selection of clinical treatment strategies. This article provides a detailed discussion on surgical methods and prognosis, in order to provide a reference for clinical treatment options.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Biliary Duct Tumor Thrombus; Diagnosis; Therapeutics; Prognosis

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82270538, 81800546); Natural Science Foundation of Henan Province (232300420038, 232300420249)

原发性肝癌的主要类型是肝细胞癌(HCC)(占75%~80%),是全球范围内最常见和恶性程度最高的肿瘤之一,根据2020年全球癌症统计数据,HCC是全球第六大最常见癌症,其5年生存率仅有21%^[1-2],部分HCC还可侵犯邻近的肝内和肝外胆管树,形成胆管癌栓(bile duct tumor thrombus, BDTT)。BDTT被定义为一种导管内肿瘤,在显微镜下由肝癌细胞和胆管上皮细胞组成。在临床上HCC合并BDTT并不多见,其发生率为1.2%~12.9%^[3]。在预后方面,有研究^[4-5]显示合并BDTT的

HCC患者中位无病生存期为8个月,明显低于未合并BDTT患者(33个月)。合并BDTT与未合并BDTT的HCC患者在1、3、5年的无病生存率分别为37.2%、11.5%、0%和59.4%、47.9%、24.5%。因此过去普遍认为,HCC合并BDTT是晚期表现,其治疗手段有限。然而,近年来的研究表明,如果能早期明确诊断并采取以手术为主的综合治疗措施,能够显著延长患者的生存期并改善预后。本文综述了HCC合并BDTT的最新诊疗进展,以供临床医生参考。

1 BDTT形成机制

BDTT通常是胆管内充填的软组织,形态不规则,无包膜,边界模糊。一般来说,BDTT是一种紫黑色的软性血栓,肝癌细胞是其主要组成部分,常与白细胞混合,BDTT与胆管壁无致密粘连^[6]。其发生是一个多因素参与的过程,主要涉及胆道炎症、肿瘤细胞的生物学特性、机体的免疫状态等因素,目前尽管对详细机制还未有清晰的阐述,但也形成了肿瘤直接侵犯、动静脉分流、微血管和淋巴管转移、神经转移等假说^[7-8]。在临床实践中,目前最可靠的假说是第一种,包括胆管中充满不断生长的远端肿瘤细胞,或者是胆总管远端被漂浮的肿瘤碎片和血凝块阻塞或者肿瘤出血部位的血凝块部分或完全阻塞胆管。除此之外,对于微观胆管血栓来说,即使肿瘤本身很小,原发肿瘤也可以侵入胆管并形成癌栓^[8]。

在肿瘤分子生物学方面,一些实验研究表明,与上皮间质转化呈负相关的分子调节因子microRNA-200家族的基因沉默、与HCC侵袭和转移呈正相关的趋化因子CCL20的过度表达在HCC合并BDTT患者中的发生频率高于未合并BDTT者^[9],BMI1和/或TIC相关的基因/蛋白高表达与大部分HCC患者预后较差和BDTT发生率增加有关^[10]。

2 BDTT的分型

目前,临床上常见的BDTT分型包括Ueda分型、Satoh分型、日本肝癌研究小组分型。3种分型仅考虑了癌栓的分布范围,且与预后关联性不强,因此推荐《肝细胞癌合并胆管癌多学科诊治中国专家共识(2020版)》^[11]中的BDTT分型:(1)肝内型(I型),BDTT局限于肝内,其中Ia型为胆管二级分支及以上癌栓,Ib型为胆管二级分支癌栓。(2)肝外型(II型),BDTT位于肝/胆总管内,其中IIa型为总胆红素 $<300\mu\text{mol/L}$,IIb型为总胆红素 $\geq 300\mu\text{mol/L}$ 。

3 BDTT的临床特点

HCC合并BDTT患者多以无痛性梗阻性黄疸进行性加重为主要临床症状,同时伴或不伴有肝癌的原发临床表现。部分患者也可有高烧、腹痛或典型的Charcot三联征(腹痛、发热、黄疸),从而掩盖肝脏肿瘤的存在。HCC合并BDTT的临床特征为肝原发性肿瘤的基础上伴有胆道扩张,常伴有HBV感染,在一定程度上伴有肝硬化,可有血清AFP和ALP水平升高。在HCC合并肝硬化或胆道

梗阻的情况下,血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等均不同程度升高,且HBV血清学标志物多为阳性。此外,大多数患者也可出现AFP和CA19-9水平升高^[6,12]。

4 HCC合并BDTT的诊断

HCC合并BDTT的诊断通常依赖于影像学检查,其诊断结果可为治疗方案的选择提供重要依据。首先,超声是诊断的首选影像学检查。该检查有助于初步评估肝内原发病灶或胆管是否受到侵犯。彩色多普勒超声可提示BDTT内的血供情况,而内镜超声对于区分息肉型胆管癌也具有一定的价值。静脉注射超声有助于确定胆管狭窄是由胆管内源性肿瘤引起的,还是由于胆管外肿瘤侵犯所致。其次,CT和MRI也是常用的诊断方式,其中MRI可以显示更详细的诊断信息,MRI各期均可见肝内胆管扩张,且磁共振胆管造影在诊断BDTT时具有高准确率。而CT扫描门静脉期(portal venous phase, PVP)更为明显。BDTT合并HCC和肝内胆管癌具有相似的影像特征,如导管内肿瘤和上游胆管扩张。大多数BDTT在肝动脉期(hepatic arterial phase, HAP)表现出早期增强,并在PVP显示出对比剂的快速冲洗和低信号;肝内胆管癌通常表现为胆管狭窄,管壁不规则增厚,PVP逐渐延迟强化。肝实质肿块和远端段的T₁W高信号对于区分BDTT和导管内生长的胆管癌很有价值。此外,内镜逆行胰胆管造影(ERCP)在诊断BDTT方面更具优势,准确率达90%以上,可较为直观地显示胆管梗阻部位及狭窄程度,还可取活检进行病理检查,对于BDTT与原发胆管癌的鉴别诊断具有重要意义。在胆管狭窄中,当CT和ERCP无法诊断病变是否为BDTT时,经口胆道镜(peroral cholangioscopy, POCS)可有助于鉴别其他引起胆道狭窄的因素(如HCC引起的外压迫),POCS可直接观察到胆管内肿块的形态以及周围组织侵犯的情况,获取更详细的病变信息,以便于HCC合并BDTT的诊断。然而ERCP和POCS都具有侵入性,因此应在其他检查无法明确诊断时才考虑^[13-16]。

5 HCC合并BDTT的治疗

5.1 外科手术

近年来,随着对该病的进一步认识以及手术技术和围手术期管理的改进,以手术为主的综合治疗已成为一种安全有效的选择。肝癌手术的切除范围包括肿瘤及其相关门静脉分支和相应肝区,手术治疗原则是尽可能完整地切除肝原发性肿瘤和BDTT。

5.1.1 肝癌切除+经胆总管切开取栓术T管引流 肝癌切除+经胆总管切开取栓术T管引流是目前临床上常用的手术方式,根据大量手术和组织病理学观察发现^[17-18],BDTT通常呈膨胀性生长,具有灰白色外观,并且松散地附着在导管黏膜上,一般不黏附于胆管壁,很少侵入大胆管黏膜下层,且肝外胆管中的BDTT是不连续的,通常比原发性肿瘤生长得更快。因此癌栓在手术中可轻易摘除。然而,进行取栓术的患者可能因肿瘤直接侵犯胆管、管周毛细血管丛及淋巴系统而导致复发,并存在术中肿瘤细胞腹膜播散的潜在风险。

5.1.2 肝癌切除+肝内外胆管切除术联合胆肠吻合术 如果BDTT无法通过肿瘤取栓切除、广泛的胆道血栓形成、肿瘤侵犯肝总管汇合部等情况下,可考虑此术,行胆管切除术增加了R0切除的机会,并降低了胆道残余局部复发的可能性。然而,接受肝内外胆管切除术和胆肠吻合术的患者在介入或消融治疗后,肝脓肿和缺血性胆管炎等严重并发症的风险大大增加,这极大地限制了局部区域治疗的应用^[19]。

5.1.3 胆总管切开取栓T管引流术 对于肝肿瘤不可切除、原发病灶无法定位或肝功能储备差的患者,可考虑单纯行胆总管切开取栓加T管引流术。

5.1.4 姑息性内外胆管引流术 对于晚期疾病或者合并慢性疾病的患者以及其他无手术指征的患者,可以考虑行姑息性内外胆管引流术如经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage,PTCD)、内镜鼻胆管引流术(endoscopic naso-biliary drainage,ENBD)^[20]或胆道支架植入。

在决定是否进行手术之前,必须认真评估患者的肝脏储备功能、残肝体积、肿瘤的大小、总胆红素水平等因素。此外,BDTT患者导致的梗阻性黄疸是可以控制甚至是治愈的。因此在临床上对于HCC合并BDTT的患者,即使是肝功能较差的患者,经过适当的围手术期处理,也建议行手术治疗^[21-22]。

此外,关于手术是否切除肝外胆管目前在临床上也存在争议,有研究发现,HCC合并BDTT患者中,接受胆管切除手术的手术时间明显长于未接受胆管切除手术组。然而,两组在术中出血量、术后并发症以及30天内病死率方面的差异均无统计学意义^[23]。有研究表明,无论是否进行肝外胆管切除,HCC合并BDTT患者的总生存期(overall survival,OS)没有显著差异^[6]。但是,另一些研究显示,胆管切除手术有助于显著改善某些类型的BDTT患者的无复发生存时间(recurrence free survival,

RFS)^[24-25],原因可能是胆管切除手术使术前影像学无法识别的微小肿瘤沉积物和微转移灶的清除机会增加。然而,尽管局部复发率显著降低,但这种生存获益可能被接受胆管切除的患者BDTT分级更高的情况所抵消,所以并不能转化为更好的OS率。当胆管切除术后疾病复发时,由于局部治疗的选择受到限制,其复发后的生存期也相应缩短^[19]。

5.2 经导管动脉化疗栓塞术(TACE) TACE可用于治疗不可切除的HCC合并BDTT以期获得手术机会或作为术后的辅助治疗,改善不可切除的HCC合并BDTT患者的OS。研究证明,在胆道引流成功的情况下,与保守治疗的患者相比,不可切除的HCC合并BDTT患者在接受TACE后,中位生存期显著延长^[26-27]。

5.3 射频消融术 射频消融术不仅能够局部有效地控制肝原发性肿瘤的生长,还能对BDTT进行针对性治疗,同时它还可以作为一种辅助治疗。此外,TACE联合射频消融术被认为可能是手术切除的一种替代治疗方案。

5.4 肝移植 肝移植往往被视为HCC患者最后的机会。然而,并非所有肝癌患者都适合接受肝移植。研究表明,HCC合并BDTT患者接受肝移植术后的OS和无病生存率与有大血管或微血管侵犯的HCC患者肝移植术后的OS和无病生存率没有差异,并且接受肝移植的HCC合并BDTT患者的复发率和侵袭性明显高于没有合并BDTT的HCC患者。因此,对于HCC合并BDTT的患者进行肝移植时需要谨慎决策^[28]。

5.5 系统治疗 目前针对HCC合并BDTT系统治疗的临床研究相对较少,《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[28]指出,根据IMbrave150、ORIENT-32和CARES-310研究结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗抗体、信迪利单抗联合贝伐珠单抗抗体类似物和甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗抗体近期及远期疗效均优于索拉非尼单药治疗,可作为一线治疗不可切除或转移性肝癌患者的优先选择。有文献指出HCC合并BDTT患者对阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗抗体治疗有显著反应,但还需要进行更大样本量的分析来阐明HCC合并BDTT的生物学特征并确定合适的治疗策略^[29-30]。

6 HCC合并BDTT的预后分析

有多项研究指出,相较于未合并BDTT的HCC,合并BDTT的HCC往往表现出更大的肿瘤直径、更高的血管侵犯率以及更高的Edmondson-Steiner分级、AJCC分期和Child-Pugh分级等临床病理特征。BDTT的存在被认

为是不良预后的标志和重要影响因素。由于门静脉、胆总管及其分支一起封闭在 Glisson 鞘内,肿瘤细胞可以侵入,形成门静脉血栓和 BDTT。这些因素可能部分解释了 HCC 合并 BDTT 具有攻击性生物学特征的原因^[31]。

Yang 等^[5]研究显示,HCC 合并 BDTT 患者的中位 OS 为 16.6 个月,明显短于未合并 BDTT 组的 84.0 个月。其他研究也表明,与未合并 BDTT 组的 OS 相比,合并 BDTT 组的 OS 明显较差^[32-33]。然而,另一项研究^[34]表明,在匹配肿瘤分期和不良预后因素的情况下,发生 BDTT 和未发生 BDTT 的 HCC 患者的 OS 和 RFS 相当;Shiomi 等^[35]报道合并 BDTT 患者的 3 年和 5 年 OS 率(47% 和 28%)与未合并 BDTT 组无显著差异;这些结果表明,在匹配其他变量和平衡选择性偏差的情况下,BDTT 并不影响接受肝切除术 HCC 患者的长期生存期。在合并 BDTT 的 HCC 患者中,较短的生存期可能与静脉或淋巴管侵犯、切缘阳性、肿瘤低分化、潜在的肝硬化和肿瘤晚期有关。从手术角度来看,合并 BDTT 组更复杂和高风险的手术不可避免地造成了较高的术后并发症和病死率。在肿瘤因素方面,BDTT 的存在对 OS 和 RFS 的影响均无统计学差异。因此,BDTT 对结局的影响可能与其他不良生物学特征密切相关,而非独立存在,即 BDTT 单独不影响预后,仅与其他预后因素(如血管侵犯、低分化或较大的肿瘤)一起影响预后。

与此同时,对于合并 BDTT 的患者而言,更重要的是完全切除肝内的 BDTT 和肝肿瘤,而非胆管切除(bile duct resection, BDR)。Kim 等^[24]研究强调了大范围肝切除对 HCC 合并 BDTT 患者的重要性,大范围肝切除可以减少肝外胆管和肝实质内的肿瘤残留。此外,还可实现解剖性切除,提高 R0 切除率。大范围肝切除是 OS 和 RFS 的独立有利预后因素^[36]。此外,与小范围肝切除组相比,大范围肝切除不会增加术后并发症,如肝切除术后肝衰竭,因为大肝切除组的所有患者都有足够的剩余肝体积(future liver remnant, FLR)。因此,对于 HCC 合并 BDTT 患者,在术前仔细评估肝功能和 FLR 的情况下,行大范围肝切除术是安全可行的,但仍需进一步研究证实。在目前的研究中,行大范围肝切除术的肝外 BDTT 患者的 5 年 OS 和 RFS 率与行 BDR 的患者相似^[24,37]。因此,对于 BDTT 患者,建议保留肝外胆管联合大范围肝切除,除非 BDTT 无法通过肿瘤取栓切除或侵犯肝外胆管壁^[38];应首选同期行 BDR,以减少局部复发。对于发生肝外 BDTT 的 HCC 患者,保留肝外胆管的大范围肝切除可以为患者提供良好的长期生存机会。

BDTT 患者术后复发的总体风险率随着时间的推移呈现出由最初的快速下降,变为随后缓慢下降,最后趋于平稳。此外,解剖性切除和辅助 TACE 均能够显著延长 BDTT 患者的 RFS。众所周知,定期随访可以改善患者的长期预后。目前的指南并未统一建议对 HCC 患者进行术后随访,但术后第 1 年密切随访的建议是相似的。在研究中发现,BDTT 患者在术后 40 个月内(不仅是术后第 1 年)肝内复发的风险很高。同时,BDTT 患者术后 20 个月内肝外复发的风险很高^[39]。因此,建议在此期间监测肝内复发,同时警惕肝外复发。而肝切除术“从根本上”降低了 BDTT 患者的复发风险。因此,接受非解剖性肝切除的患者需要更长的短间隔随访。TACE、直接无水乙醇注射或选择性患者的转移灶切除术是治疗复发性肝内 HCC 和远处转移的有效方法。然而,对于预先行胆肠吻合术的患者,TACE 或射频消融均可能导致术后肝脓肿等并发症。因此,在不影响远期结果的情况下,保留胆管可能会使高复发率的 HCC 患者在未来的治疗中获益。

7 总结

尽管针对 HCC 合并 BDTT 的研究已经取得了一定的进展,但该领域仍然存在许多挑战。首先,国际上尚缺乏统一的分类系统和治疗指南,这导致在临床实践中存在治疗策略的多样性和主观性。其次,目前对于癌细胞是如何侵袭胆管系统以及形成癌栓的过程等机制的认识还相对有限,需要更深入的研究来揭示其病理生理过程。此外,虽然手术切除被认为是 HCC 合并 BDTT 患者的首选治疗方法,但手术的安全性及手术方式的选择仍然存在较大争议,需要更多的临床研究提供指导。因此该领域还需要进一步深入研究,也需要多学科合作和跨领域研究,以提高对该病的认识和治疗水平。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郭玉祥负责构思文章思路,设计文章结构并撰写文章;王茂森、刘中原、张旭东负责研究相关文献;马鹏飞负责设计并讨论文章构架;王向坤负责基础理论指导;李仁锋负责审核文章思路、设计文章结构、修改文章。

参考文献:

- [1] SIEGEL R, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73: 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] FENG JK, CHEN ZH, SUN JX, et al. Concurrent bile duct resection

- versus concomitant thrombectomy for hepatocellular carcinoma associated with bile duct tumor thrombus: A propensity score matching analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6): 457. DOI: 10.21037/atm-20-6449.
- [4] DONG W, ZHANG T, WANG ZG, et al. Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 10174-10182. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10174.
- [5] YANG X, QIU Z, RAN R, et al. Prognostic importance of bile duct invasion in surgical resection with curative intent for hepatocellular carcinoma using PSM analysis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3593-3602. DOI: 10.3892/ol.2018.9108.
- [6] JIN Q, YU YB, JIANG B, et al. Progress in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with cancer thrombus in bile duct[J]. *Med Recapitulate*, 2020, 26(16): 3201-3205. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.16.015.
- 金铨, 禹亚彬, 蒋彬, 等. 肝细胞肝癌合并胆管癌栓的诊疗进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(16): 3201-3205. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.16.015.
- [7] ZHOU D, HU GF, GAO WC, et al. Hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in bile duct: A proposal of new classification according to resectability of primary lesion[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(44): 7005-7021. DOI: 10.3748/wjg.v26.i44.7005.
- [8] CONTICCHIO M, MAGGIALETTI N, RESCIGNO M, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A case report and literature review of 890 patients affected by uncommon primary liver tumor presentation[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 423. DOI: 10.3390/jcm12020423.
- [9] YANG XW, RAN RZ, DU J, et al. CCL20 is overexpressed in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus and correlates negatively with surgical outcome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(8): 3977-3983.
- [10] XU LB, QIN YF, SU LP, et al. Cathepsin-facilitated invasion of BMI1-high hepatocellular carcinoma cells drives bile duct tumor thrombi formation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7033. DOI: 10.1038/s41467-023-42930-y.
- [11] Chinese Association of Liver Cancer and Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus (2020)[J]. *Chin J Pract Surg*, 2021, 41(3): 241-247. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.01.
- 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并胆管癌栓多学科诊治中国专家共识(2020版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(3): 241-247. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.01.
- [12] WANG CL, YANG Y, SUN DL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus after hepatic resection or liver transplantation in Asian populations: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176827. DOI: 10.1371/journal.pone.0176827.
- [13] CHIBA M, AOKAWA M, GOTO T, et al. Peroral cholangioscopy for the evaluation of bile duct stricture in hepatocellular carcinoma on a preoperative examination[J]. *J Rural Med*, 2024, 19(1): 44-48. DOI: 10.2185/jrm.2023-022.
- [14] WU JY, HUANG LM, BAI YN, et al. Imaging features of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 723455. DOI: 10.3389/fonc.2021.723455.
- [15] ZHOU X, WANG J, TANG M, et al. Hepatocellular carcinoma with hilar bile duct tumor thrombus versus hilar Cholangiocarcinoma on enhanced computed tomography: a diagnostic challenge[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 54. DOI: 10.1186/s12885-020-6539-7.
- [16] LU RJ, SUN FF, DU J, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A case report[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(8): 1872-1874. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.028.
- 鲁人竭, 孙芳芳, 杜杰, 等. 肝细胞癌合并胆管癌栓1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1872-1874. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.028.
- [17] LU WP, TANG HW, YANG ZY, et al. A proposed modification for the Barcelona clinic liver cancer staging system: Adding bile duct tumor thrombus status in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(4): 965-971. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.04.003.
- [18] FENG JK, WU YX, CHEN ZH, et al. The effect of bile duct tumor thrombus on the long-term prognosis of hepatocellular carcinoma patients after liver resection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1683. DOI: 10.21037/atm-20-4698.
- [19] FENG JK, CHEN ZH, WU YX, et al. Comparison of different surgical interventions for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(23): 1567. DOI: 10.21037/atm-20-3935.
- [20] SHAN JJ, LI XC. Preoperative biliary drainage of hilar cholangiocarcinoma and its influence on safety of surgery[J/OL]. *Chin J Hepat Surg (Electronic Edition)*, 2023, 12(2): 157-161. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.007.
- 单季军, 李相成. 肝门部胆管癌术前减黄及其对手术安全性的影响[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(2): 157-161. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.007.
- [21] LIN ZC, HAN MR, ZHOU Z. Prognosis for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct tumor thrombus (BDTT) after surgical treatment[J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(1): 77-85. DOI: 10.5582/bst.2018.01234.
- [22] LIU ZH, SUN JX, FENG JK, et al. Prognostic comparison between liver resection and transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus: A propensity-score matching analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 835559. DOI: 10.3389/fonc.2022.835559.
- [23] CHOTIROSNIRAMIT A, LIWATTANAKUN A, JUNRUNGSEE S, et al. The benefit of curative liver resection with a selective bile duct preserving approach for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(6): 729-738. DOI: 10.21037/hbsn.2019.10.26.
- [24] KIM DS, KIM BW, HATANO E, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea-Japan multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(5): 913-921. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003014.
- [25] PHAM AT, DUC VU T, NGUYEN TD, et al. Surgical management for hepatocellular carcinoma with concurrent portal vein tumour thrombus and bile duct tumour thrombus: A case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(6): 3667-3673. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002035.
- [26] FENG JK, SUN JX, LIU ZH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma associated with bile duct tumor thrombus: A real-world retrospective cohort study[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3551-3560. DOI: 10.2147/CMAR.S307065.
- [27] PENG QJ, DAI T, XIE GB, et al. Research advances in transcatheter arterial chemoembolization combined with targeted agents or anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibody in treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(7): 1740-1746. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.033.
- 彭秋菊, 戴涛, 谢贵波, 等. 不可切除肝细胞癌的经肝动脉化疗栓塞联合靶向药物或程序性死亡受体1及其配体单抗治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1740-1746. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.033.
- [28] LEE JS, KIM J, RHU J, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A comparison with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17): 4225. DOI: 10.3390/cancers15174225.
- [29] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [30] GORDAN JD, KENNEDY EB, ABOU-ALFA GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline up-

- date[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(15): 1830-1850. DOI: 10.1200/JCO.23.02745.
- [31] WU JY, SUN JX, WU JY, et al. Impact of bile duct tumor thrombus on the long-term surgical outcomes of hepatocellular carcinoma patients: A propensity score matching analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(2): 949-958. DOI: 10.1245/s10434-021-10799-0.
- [32] KIM JM, KWON CHD, JOH JW, et al. Incidental microscopic bile duct tumor thrombi in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: A matched study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(6): e450. DOI: 10.1097/MD.0000000000000450.
- [33] RAMMOHAN A, SATHYANESAN J, RAJENDRAN K, et al. Bile duct thrombi in hepatocellular carcinoma: Is aggressive surgery worthwhile?[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(6): 508-513. DOI: 10.1111/hpb.12383.
- [34] CHI QY, SHI Z, ZHANG ZB, et al. Outcomes of resection for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumour thrombus: A propensity score matched study[J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 118. DOI: 10.3892/ol.2020.11979.
- [35] SHIOMI M, KAMIYA J, NAGINO M, et al. Hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi: Aggressive operative approach after appropriate preoperative management[J]. Surgery, 2001, 129(6): 692-698. DOI: 10.1067/msy.2001.113889.
- [36] HUANG LM, ZENG ZX, WU JY, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with extrahepatic bile duct tumor thrombus: A multicenter study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1291479. DOI: 10.3389/fonc.2023.1291479.
- [37] SUN JX, WU JY, SHI J, et al. Thrombus-first surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. J Gastrointest Surg, 2021, 25(8): 1973-1979. DOI: 10.1007/s11605-020-04813-1.
- [38] LI YN, WEI SM, FU YK, et al. Long-term surgical outcomes of bile duct tumor thrombus versus portal vein tumor thrombus for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1372123. DOI: 10.3389/fonc.2024.1372123.
- [39] XIANG YJ, SUN JX, WU JY, et al. Recurrence hazard rate in patients with hepatocellular carcinoma and bile duct tumor thrombus: A multicenter observational study[J]. HPB (Oxford), 2022, 24(10): 1703-1710. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.04.007.

收稿日期: 2024-06-15; 录用日期: 2024-07-08

本文编辑: 刘晓红

引证本文: GUO YX, WANG MS, LIU ZY, et al. Advances in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 359-364.

郭玉祥, 王茂森, 刘中原, 等. 肝细胞癌合并胆管癌栓的诊疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 359-364.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 蛋白磷酸酶 PPP6C 通过 mTORC1 调节肝纤维化与代谢功能障碍相关脂肪性肝炎

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD),已成为全球范围内最为常见的慢性肝病,影响约24%的成年人口。其更为严重的进展阶段——代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH),在临床上以显著的肝损伤、炎症浸润及纤维化表现为特征。MASH进展极大地增加了肝硬化及肝细胞癌的发生风险,并已成为肝移植的主要病因之一。

成纤维细胞生长因子21(FGF21)及其类似物对MASH的显著治疗效果已在多项临床或临床前试验中得到证实,如FGF21类似物pegbelfermin、efruxifermin或pegozafermin治疗可显著改善MASH患者的肝脏脂肪含量和肝脏硬度,降低肝损伤和血浆纤维化标志物水平。然而,FGF21信号是如何转导和调节MASH的,以及肝细胞是否是FGF21的主要药理靶点,在很大程度上仍然不明确。

2025年2月,来自中国科学院上海营养与健康研究所李于团队的研究发现,丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶6催化亚基(PPP6C)作为肝细胞内FGF21的直接靶点,介导FGF21/ β Klotho下游信号,是MASH进展中新的重要调节因子。肝脏PPP6C缺乏加速了AMLN饮食或CDA-HFD喂养的小鼠的MASH进展,并阻断了FGF21对MASH的作用。在机制上,PPP6C在FGF21治疗后与辅助受体 β Klotho相互作用,使结节性硬化症复合物2(TSC2)的Ser939和Thr1462位点去磷酸化,从而抑制mTORC1并促进TFE3和Lipin1的核进入。此外,在MASH患者的肝脏中,PPP6C的表达水平降低,而TSC2的磷酸化水平升高,进一步验证了FGF21/ β Klotho介导的PPP6C活性调节在MASH疾病进程中发挥重要调控作用。

综上所述,该研究证实了FGF21通过肝细胞 β Klotho-PPP6C相互作用,以自分泌方式改善MASH。FGF21的药理学作用主要通过 β Klotho与PPP6C的直接相互作用,以及PPP6C介导的肝细胞TSC2去磷酸化来有效抑制MASH病理进展。提示通过靶向肝细胞PPP6C活性可能为治疗肝纤维化和MASH提供新的潜在靶点。

摘译自 LIU Z, WEI S, JIANG Y, et al. Protein phosphatase 6 regulates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis via the mTORC1 pathway[J]. J Hepatol, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.02.003. [Epub ahead of print]

(中国科学院上海营养与健康研究所李于研究组 蒋洋 报道)