



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):176-183.

· 述评 ·

## 重视代谢功能障碍相关性脂肪性肝病相关肝内胆管癌的研究

李宗龙, 陈家璐, 唐玥, 覃德龙, 汤朝晖, 全志伟

(上海交通大学医学院附属新华医院 普通外科, 上海 200092)



汤朝晖

### 摘要

过去20年中, 代谢障碍相关性脂肪性肝病(MAFLD)的全球发病率急剧上升, 影响着全球30%以上的人口。同时, 过去40年全球肝内胆管癌(ICC)的发病率也增长了140%。此外, 既往研究表明, 多种形式的肝脏炎症都与ICC发生发展密切相关。这提示MAFLD在ICC的发生、发展及预后等方面可能起着重要作用。本文旨在梳理MAFLD相关ICC的研究现状, 回顾现有研究的不足之处, 并展望未来的研究方向, 为相关研究的进一步开展和深入提供基础。

### 关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 代谢障碍相关性脂肪性肝病  
中图分类号: R735.8

## Paying attention to the research of intrahepatic cholangiocarcinoma linked to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

LI Zonglong, CHEN Jialu, TANG Yue, QIN Delong, TANG Zhaohui, QUAN Zhiwei

(Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

### Abstract

Over the past 20 years, the global incidence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has increased dramatically, affecting more than 30% of the global population. Meanwhile, over the past 40 years, the global incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) has also grown by 140%. In addition, previous studies have indicated that various forms of liver inflammation are closely associated with the occurrence and development of ICC. This suggests that MAFLD may play an important role in the occurrence, development, and prognosis of ICC. This article aims to summarize the current research status of MAFLD-related ICC, review the shortcomings in existing studies, and outline future research directions to provide a foundation for further exploration and in-depth study in this field.

### Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease  
CLC number: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81772521); 上海交通大学医学院附属新华医院院级临床研究培育基金资助项目(17CSK06); 上海交通大学医学院多中心临床研究基金资助项目(DLY201807)。

收稿日期: 2024-01-30; 修订日期: 2024-02-20。

作者简介: 汤朝晖, 上海交通大学医学院附属新华医院主任医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 汤朝晖, Email: tzh1236@163.com

代谢障碍相关性脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD), 既往称为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)<sup>[1]</sup>, 包括代谢障碍相关性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 等一系列组织学表现。许多研究<sup>[2-4]</sup>证实其与肝细胞癌 (hepatic carcinoma, HCC) 的发病之间存在明确联系。

在过去20年中, 随着公共卫生条件的改善和疫苗的普及, 以及饮食结构、生活习惯的改变, 世界肝脏疾病谱发生了显著变化。MAFLD的患病率急剧上升, 影响全世界30%以上的人口<sup>[1]</sup>。2018年, 我国MAFLD患病率高达32.9%<sup>[5]</sup>, 其已取代病毒性肝炎成为慢性肝病最主要的病因。

值得注意的是, 过去40年全球肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 的发病率同样上升了140%<sup>[6]</sup>。此外, 既往研究<sup>[7-9]</sup>表明, 多种形式的肝脏炎症 (如病毒、寄生虫或胆管结石等导致的慢性炎症) 都与ICC发生发展密切相关。这提示MAFLD在ICC的发生、发展及预后等方面可能起着重要作用; 从另一个角度来说, ICC同样可能是除HCC外MAFLD疾病谱的转归结局。

近年来, MAFLD相关HCC受到广泛关注, 但关于MAFLD相关ICC的研究仍相对较少。深入探索MAFLD相关ICC的发生、发展和预后的机制, 有助于从全身或肝脏代谢的角度重新审视肝脏慢性疾病与恶性肿瘤之间的关系, 甚至可能更新MAFLD的疾病谱系。本文旨在梳理MAFLD相关ICC的研究现状, 并展望未来的研究方向, 为相关研究的进一步开展和深入提供基础。

## 1 MAFLD相关ICC研究现状

### 1.1 MAFLD与ICC发病风险

最早在2007年, Welzel等<sup>[10]</sup>观察到, 美国ICC的发病率持续上升, 而肝门胆管癌 (extrahepatic carcinoma, ECC) 的发病率则保持稳定, 这一现象可能是由于ICC存在尚未被识别的危险因素。为了进一步揭示ICC的危险因素, 他们利用SEER-Medicare数据库, 对1993—1999年间535例ICC患者、549例ECC患者以及102 782名健康者的数据进行对照研究, 结果发现, 除此前已确定的危险

因素外, MAFLD与ICC的发病显著相关 ( $OR=3.0$ ,  $95\% CI=1.2\sim7.3$ )。这是研究中首次提及MAFLD与ICC发病风险的关系。

随着时间的推移, 多名学者报道了MASH在ICC患者中的高发病率, 这一发现为MAFLD与ICC发病之间存在联系提供了支持。2013年, Reddy等<sup>[11]</sup>对1991—2011年间接受根治性切除术后的181例确诊为ICC的患者进行研究, 结果显示, 其中16例 (8.8%) 患者同时患有MASH, 另外还有15例 (8.3%) 患者存在临界性MASH, 并得出结论, MASH可能影响多达20%的可切除ICC患者。与之同时, Nkontchou等<sup>[12]</sup>同样发现, 无其他已知危险因素的ICC患者中MASH发病率 (19%) 较高。

2016年, Kinoshita等<sup>[13]</sup>对1995—2014年间无已知危险因素的34例ICC患者和69例肝转移癌 (metastatic liver tumor, MLT) 患者的MASH患病率进行了比较, 结果显示, ICC患者MASH的患病率 (15/34) 显著高于MLT患者 (13/69) ( $P=0.0078$ )。这一发现进一步证实了MAFLD是一个与ICC发生相关的危险因素。

此后, 众多学者进行了荟萃分析和大型队列研究。这些研究利用了大量数据, 具有较高的证据等级, 为MAFLD是ICC发病危险因素的观点提供了强有力的支持。2017年, Wongjarupong等<sup>[14]</sup>纳入了7项病例对照研究, 时间跨度为1999—2014年, 覆盖了MAFLD高发的亚欧美洲各国涉及9 102例胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 患者 (5 067例ICC和4 035例ECC) 以及129 111名健康对照者。研究结果与先前的观点一致, 即MAFLD确实会增加CCA的发病风险 ( $OR=1.95$ ,  $95\% CI=1.36\sim2.79$ ), 其中ICC的风险增加尤为显著 ( $OR=2.22$ ,  $95\% CI=1.52\sim3.24$ )。同年, Petrick等<sup>[15]</sup>基于SEER-Medicare数据库开展了一项大型随机对照研究, 纳入2000—2011年间2 092例ICC和323 615名健康对照, 结果显示, MAFLD使ICC的发病风险增加了3倍以上 ( $OR=3.52$ ,  $95\% CI=2.87\sim4.32$ )。

除了上述研究外, 从2009—2021年, 许多学者也对MAFLD与ICC之间的关系进行了深入探讨 (表1)。这些研究大部分得出了与之前研究一致的结论, 进一步支持了MAFLD是ICC发病危险因素的观点。

表1 MAFLD与ICC发病风险的研究及相关结论

Table 1 Studies and relevant conclusions of relationship between MAFLD and risk of ICC

| 作者                           | 发表时间 | 国家/地区 | 相关结论  |
|------------------------------|------|-------|---|
| 周华邦,等 <sup>[16]</sup>        | 2009 | 中国    | 其他原因肝硬化(包括MAFLD)可能是ICC发病危险因素                        |
| Chang,等 <sup>[17]</sup>      | 2013 | 中国台湾  | 与CCA风险增加相关的因素包括MAFLD                                |
| Choi,等 <sup>[18]</sup>       | 2016 | 美国    | MAFLD不是ICC的危险因素( $OR=1.40, 95\% CI=0.94\sim 2.09$ ) |
| Xiong,等 <sup>[19]</sup>      | 2018 | 中国    | 代谢综合征与CCA风险升高1.86倍显著相关                              |
| Sirica,等 <sup>[20]</sup>     | 2019 | 美国    | 通常与肝细胞癌相关的各种其他危险因素现在也被认为与ICC风险增加有关,突出的有MAFLD、MASH等  |
| De Lorenzo,等 <sup>[21]</sup> | 2020 | 意大利   | MASH(但不是MAFLD)是ICC的危险因素,可能会影响其预后                    |
| Corrao,等 <sup>[22]</sup>     | 2021 | 意大利   | MAFLD与ICC的发展之间存在显著关联,与ECC之间没有关联                     |
| Ghidini,等 <sup>[23]</sup>    | 2021 | 意大利   | MAFLD/MASH等代谢性疾病与CCA的风险较高相关,尤其是ICC亚型                |

综上所述,目前的研究成果已经充分证明,MAFLD与ICC之间存在明确的关联,是ICC发病的危险因素。随着研究的不断深入和证据的积累,我们对于MAFLD在ICC发病中的作用有了更全面地认识,为进一步开展相关研究提供了坚实的基础。

## 1.2 MAFLD相关ICC发病机制

过往对ICC的分子发病机制的研究显示,长期胆道损伤、炎症或胆汁淤积会导致产生富含促炎症细胞因子的环境<sup>[24]</sup>。这种环境促使正常胆管细胞的有丝分裂加速,进而可能导致其突变和增殖失控。一旦发生突变,ICC细胞及其基质细胞会进一步分泌多种炎症因子,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素6、转化生长因子 $\beta$ 等。这些炎症因子通过旁分泌和自分泌的形式,导致信号通路调控异常,从而促进和维持肿瘤的生长<sup>[25]</sup>。因此,炎症是ICC发病过程中的一个关键启动因素。研究MAFLD与ICC发病相关的分子机制对预防和阻止肿瘤的发生发展以及寻找治疗ICC的有效途径具有重要价值。目前,关于MAFLD与ICC发病机制的研究亟待扩展,仅有的一篇已发表文献<sup>[26]</sup>专注于MAFLD引起的慢性炎症对ICC增殖相关途径Wnt/ $\beta$ -catenin的作用,该研究揭示了YAP1和SOX9联合抑制作为晚期ICC的潜在广泛治疗选择的潜力。

2020年,Hu等<sup>[26]</sup>发现超过90%的ICC患者表现出YAP1和/或SOX9的改变。他们通过研究2个组织微阵列芯片和临床前ICC模型小鼠,深入探讨了其中的机制。研究结果显示,首先,研究纳入的样本中,超过90%的人类CCA样本( $n=108$ )表现出高水平核SOX9和YAP1;同时,患有MASH或原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,

PSC)的小鼠的肝细胞(hepatic cells, HC)中p-Akt、SOX9和YAP1的也显著上调;其次,YAP1或SOX9单独缺失会导致YAP1或SOX9单独高表达的ICC发病,而YAP1和SOX9同时缺失会完全抑制ICC发病;最后,YAP1缺失抑制了HC到胆道上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)的重编程和肿瘤细胞增殖,而SOX9缺失仅抑制了肿瘤细胞增殖。基于这些发现,研究团队认为MAFLD患者的脂肪性肝炎促进了肝细胞中YAP1和SOX9的高表达,进而导致了HC向BEC的转化以及后续肿瘤细胞的增殖。ICC生物学特征的异质性是导致手术和化疗效果不佳的重要因素,而这种异质性在某种程度上源于ICC细胞来源的多样性<sup>[27]</sup>。该研究从ICC经典分子生物学通路之外的角度,深入探讨了MAFLD相关ICC中肝细胞向胆管上皮细胞分化的过程,揭示了MAFLD、HCC和ICC发病之间的内在联系,提示在研究肝胆疾病时应重视整体性而非孤立看待。这一发现为深入探索MAFLD相关ICC的发病机制提供了新的视角。同时,研究聚焦于异质性中的共性,为开发针对晚期ICC的广谱治疗方案和改善患者预后提供了新的思路。

## 1.3 MAFLD相关ICC患者预后

近年来,针对MAFLD相关ICC患者的预后研究主要聚焦于比较伴或不伴MAFLD的ICC患者之间的差异。然而,由于研究间的数据来源差异显著、样本量有限以及高度异质性等因素影响,导致研究质量和证据等级较低,得出的结论也存在较大差异。因此,对于MAFLD在ICC的发生发展中的重要性及其对ICC患者生存质量的影响仍需进一步探讨。

Reddy等<sup>[11]</sup>对1991—2011年间31例伴MASH的

ICC患者和150例不伴MASH ICC患者的预后结局进行了比较。结果显示,这两组患者的无瘤生存期与总生存期没有显著差异。

De Lorenzo等<sup>[21]</sup>纳入29例MASH相关的ICC患者、100例无已知危险因素的患者和51例具有经典危险因素的患者,进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)后比较他们的预后情况。结果发现,MASH患者的中位生存时间(38.5个月)低于无危险因素的患者(48.1个月)( $P=0.003$ ),与有经典危险因素的患者(31.9个月)相似( $P=0.948$ )。

Yu等<sup>[28]</sup>对2003—2014年间180例MAFLD相关ICC患者和699例HBV相关ICC患者的预后进行了比较。他们发现,PSM后MAFLD相关ICC患者的5年总生存率(24.0% vs. 48.9%)、5年复发率(80.9% vs. 55.0%)和早期复发率(58.5% vs. 30.0%)均低于HBV相关ICC患者(均 $P<0.01$ )。因此他们得出结论,与HBV相关ICC相比,MAFLD相关ICC的预后更差,更容易早期复发。

综上所述,目前关于MAFLD相关ICC患者预后的队列研究结论存在较大的分歧。尽早明确MAFLD相关ICC患者的预后情况,有助于患者的疾病进展进行及时而准确的判断,从而调整治疗方案,如考虑新型辅助治疗或术后放、化疗等,以改善患者的预后结局。

#### 1.4 MAFLD相关ICC患者治疗

目前,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的2023年CCA诊疗指南<sup>[29]</sup>并未针对MAFLD相关ICC患者提出特殊的治疗要求。在实际临床实践中,这类患者的治疗方案通常与其他ICC患者保持一致,即以根治性肝切除术等手术治疗为主。同时,由于MAFLD相关ICC的发病机制尚不明确,针对其特定靶点或通路的创新治疗手段的开发面临挑战,目前尚未有相关研究开展。然而,值得注意的是,一些研究<sup>[4]</sup>表明,伴有代谢综合征(metabolic syndrome, MS)或MAFLD或MASH的患者在进行肝切除或肝移植等手术时,术后出现心血管事件、感染和肾功能不全等并发症发生的风险增加。

de Meijer等<sup>[30]</sup>从4项观察性研究中收集了共1 000例肝切除术后患者的数据(包括无脂肪变性、脂肪变性 $<30\%$ 和 $\geq 30\%$ 的患者),并进行了Meta分析,旨在比较三组患者的并发症发生风险和病死

率。分析结果显示,MAFLD和MASH均被确认为肝切除术后并发症发生的危险因素,并且并发症发生的风险与这两种状况的严重程度呈正相关。另一方面,Neal等<sup>[31]</sup>的观点则是仅MASH与术后并发症发生风险的增加有关联。

在探究MASH导致肝切除术后并发症发生风险增加的机制方面,Veteläinen等<sup>[32]</sup>和McCuskey等<sup>[33]</sup>通过动物实验进行了深入探讨。他们发现,在肝切除术后,MASH会加剧炎症反应,增加肝细胞损伤,降低剩余肝脏的再生能力,并导致微血管功能障碍。这些因素共同作用,导致MASH肝脏对延长切除的耐受性降低,从而增加了肝衰竭和术后死亡的风险。

基于上述研究,一些学者强调,无论在哪个进展阶段,MAFLD患者进行肝脏手术的风险均显著增加,术后并发症发生增多,因此需要更细致的围手术期管理。Poon等<sup>[34]</sup>提出,对于伴有MAFLD的患者,应在术前进行全面的肝功能储备评估和预处理(如门静脉栓塞术诱导残余肝肥大),并采用精细的手术技术以减少对残余肝脏的出血和缺氧损伤。Cauchy等<sup>[35]</sup>和Reddy等<sup>[36]</sup>认为,即使是尚未进展至严重肝纤维化的MAFLD患者,以及潜在的MAFLD患者,肝切除术后并发症的发生率也显著增加。因此,这类患者同样需要更细致的围手术期管理。Cauchy等<sup>[37]</sup>进一步指出,MASH会导致患者肝再生能力下降,因此在为这类患者进行手术治疗时,应结合肿瘤治疗和微创实质保留技术。

综上所述,目前对于MAFLD相关ICC患者,不论其MAFLD处于何种阶段,均应强调更细致和全面的治疗和管理策略,以降低手术风险、减少并发症的发生,并提高患者的生存质量。同时,关于MAFLD相关ICC患者的最佳治疗方案和术后并发症发生的预防措施仍需进一步研究。此外,针对MAFLD相关ICC的特异性治疗方案尚未得到充分关注,这需要更多的探索和研究,以根本性地改善这一群体的预后结局。

## 2 对研究数据的再审视

### 2.1 对MAFLD相关ICC发病风险研究数据的审视

近年来,许多学者对MAFLD相关ICC的相关问题进行了深入探讨。尽管其中的一项Meta分

析<sup>[14]</sup>和一项大型病例对照研究<sup>[15]</sup>提供了大量数据,具有较高的证据等级,但总体而言,相关研究仍以回顾性、小样本、单中心队列为主,缺乏随机对照和多中心的高质量真实世界数据,存在证据级别薄弱、偏倚因素众多、异质性较强等问题。具体而言,当前研究中存在如下问题有待进一步完善。

首先,MAFLD的发病率急剧上升,尤其是在近10年内<sup>[1]</sup>。然而,相关研究仍主要依赖于上世纪末的患者数据。这可能导致研究结果的偏倚,因为MAFLD发病率的改变可能与环境因素、生活方式或其他未知因素有关,而这些因素可能与ICC的发病风险无关。使用陈旧的数据无法充分查明并控制这些混杂因素,从而可能影响研究结果的准确性。因此,为了更准确地评估MAFLD与ICC发病风险的关系,未来的研究应使用最新的、全面的数据集,并考虑时间效应和混杂因素的影响。

其次,地域和种族因素的影响同样不可忽略。传统上,MAFLD被认为是一种西方疾病,但事实并非如此<sup>[38]</sup>。自1990年以来,亚洲、中东和北非地区的MAFLD患病率一直在增加<sup>[39]</sup>。近几十年来,亚非地区由MAFLD导致的肝脏相关死亡人数急剧增长,其在总死亡人数中的占比已超过欧美地区<sup>[39]</sup>。

然而,现有的多数研究主要基于欧美人群的数据。这一现象可能使研究结果产生误差。首先,地域性偏倚是一个关键问题。由于不同地区和种族之间可能存在遗传、环境和生活方式等多方面的差异,如果不充分考虑数据来源的地域性差异,这些因素可能被忽略,从而影响对MAFLD发病风险的准确研究。

此外,数据代表性不足也是一个不可忽视的问题。当前数据可能无法充分代表亚洲人群的基线特征和疾病情况。因此,MAFLD和ICC在亚洲人群中可能表现出不同的关联性。

为了更准确地评估MAFLD与ICC发病风险的关系,未来的研究应更加关注亚洲等特定地区的人群数据。专门针对这些地区的研究是有必要的。同时,应充分考虑地域和种族因素对研究结果的影响,并采取适当的措施来控制这些因素,以确保研究的准确性和可靠性。

最后,MAFLD由NAFLD更名而来,二者的定义之间存在相当大的重叠<sup>[38]</sup>。但需要强调的是,

这两个术语相互独立并且不可互相替换。Ayada等<sup>[40]</sup>进行的Meta分析以对二者的定义进行比较,结果发现,约79.9%的脂肪肝患者同时符合两种疾病定义,但仍存在4.0%的患者仅符合NAFLD的标准,15.1%的患者仅符合MAFLD的标准;同时,相比于NAFLD患者和概念重叠的患者,MAFLD患者进展至肝纤维化的比例更高。总而言之,NAFLD和MAFLD是不可混淆的两种疾病概念,二者诊断标准和疾病进展均存在差异。

现有的研究中,研究者多采用NAFLD的定义和诊断标准作为研究样本的纳入标准,这会导致严重的入院率偏倚,导致对MAFLD与ICC风险的判断存在较大误差。因此,参考历史数据时,应评估诊断标准变化对数据的影响,并进行适当的调整或校正;此外,后续的研究应关注诊断标准的发展和变化,及时更新纳入标准,以保持研究的时效性和科学性。

## 2.2 对MAFLD相关ICC预后研究数据的审视

MAFLD相关ICC患者的预后与治疗方案具有密切关联。目前,该疾病的治疗方案与一般ICC患者相一致。然而,近年来具体的手术术式有所变化。多项研究<sup>[41-43]</sup>推荐新型辅助化疗作为晚期局部ICC患者的一线治疗方案。同时,淋巴结清扫在ICC手术中的意义也受到了关注。经过充分的讨论<sup>[44-45]</sup>,最新治疗指南将其推荐为手术中应被广泛采用的操作<sup>[29]</sup>。

然而,由于相关研究纳入的样本时间跨度较大,早期病例中新型辅助化疗和淋巴结清扫的应用较少,这可能导致研究得出的MAFLD相关ICC的预后较实际情况更差。因此,需要进一步研究以更好地了解MAFLD相关ICC患者的预后和最佳治疗方案。

## 3 MAFLD相关ICC发病机制的研究方向

相较于其他危险因素相关的ICC,MAFLD相关ICC的病程可能较长,涉及的系统和代谢过程也更为多样,这提示其发病机制可能更为复杂。但由于它们的进展终点相同,因此MAFLD相关ICC的发病机制可能与其他危险因素相关的ICC存在相似之处。回顾并了解ICC的已知发病机制对后续研究具有重要作用。对于MAFLD相关ICC的发病机制的研究可以此为基础,进一步探索其上游或下

游的基因和通路。

此外,有研究<sup>[46-47]</sup>表明部分ICC与HCC具有相同的祖细胞来源。MAFLD向HCC进展的疾病谱及其机制已经得到了充分的研究。这一发现不仅提示在后续的相关研究中要重视肝胆疾病的整体性,从代谢的角度对其进行统一的解释,而且也揭示了MAFLD相关ICC与现有的MAFLD疾病谱之间存在的密切联系。随着研究的深入,MAFLD的疾病谱可能会得到更新,其最终结局可能不仅限于HCC,也可能包括ICC。

另外,值得注意的是,有报道<sup>[48-49]</sup>指出,无论是HCC还是ICC,MAFLD有时可以直接转化为其中一种而无需经过肝硬化阶段。这一发现提示,在MAFLD疾病谱的发展过程中,某些疾病可能并非必经环节。因此,在研究MAFLD相关ICC的发病机制时,应尝试解释这种现象,并注意不受传统意义的进展过程限制,拓宽研究思路。

#### 4 总结与展望

综上所述,MAFLD与ICC的发病风险增加存在关联,使其可能成为ICC的重要危险因素。同时,MAFLD相关的ICC患者在预后方面表现更差,且术后并发症发生的风险也相对较高,在围手术期需要为这些患者提供更为适宜的管理策略。然而,当前的数据仍存在一定的不足,MAFLD相关ICC的研究在各个领域均亟待更新和深入探索。

在未来的研究中,应将重点放在深入探究MAFLD与ICC之间的关联及其分子机制上,以期更好地理解这一病理过程。大规模的病例对照研究将有助于更全面地了解MAFLD相关ICC患者的预后情况,从而为早期干预和预防提供依据。重视MAFLD与ICC之间的关系研究,并尽早进行干预,有助于从根本上降低ICC的发病率。同时,还应认识到MAFLD的疾病谱可能比目前所了解的更为广泛,其最终的发展结果可能不仅局限于HCC,也可能包括ICC。因此,探究促使MAFLD向ICC发展的因素及其对患者临床表现和诊断结果的影响,对于从全身代谢的角度更全面地理解肝脏良恶性疾病的关系,以及ICC的早期筛查和预防具有重要意义。此外,在目前尚无针对MAFLD相关ICC的临床靶向治疗手段的情况下,应重视MAFLD相关ICC患者的围手术期管理。通过优化围手术期的治

疗方案,减少并发症的发生,可以最直观地改善患者的状况和预后。总之,这些研究不仅有助于改善患者的预后,还可为相关领域的研究和治疗提供新的视角和策略。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李宗龙负责文献检索、文献分析、文章撰写、表格制作;陈家璐、唐玥、覃德龙负责文献检索;汤朝晖负责研究指导、文献检索、文献分析;全志伟负责研究指导、文献检索、文献分析。

#### 参考文献

- [1] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84. doi:10.1002/hep.28431.
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4):896-904. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- [4] Hobeika C, Ronot M, Beaufriere A, et al. Metabolic syndrome and hepatic surgery[J]. *J Visc Surg*, 2020, 157(3):231-238. doi:10.1016/j.jvisc.2019.11.004.
- [5] Zhou F, Zhou J, Wang W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1119-1133. doi:10.1002/hep.30702.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763.
- [7] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7:65. doi:10.1038/s41572-021-00300-2.
- [8] El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4):587-599. doi:10.1016/j.soc.2019.06.002.
- [9] Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 95-103. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
- [10] Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United

- States: a population-based case-control study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10):1221–1228. doi:10.1016/j.cgh.2007.05.020.
- [11] Reddy SK, Hyder O, Marsh JW, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(4):748–755. doi:10.1007/s11605-013-2149-x.
- [12] Nkontchou G, Tran Van Nhieu J, Ziol M, et al. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma occurring in patients without cirrhosis or chronic bile duct diseases: epidemiology and histopathology of distant nontumoral liver in 57 White patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(1): 94–98. doi: 10.1097/MEG.0b013e328357cdd7.
- [13] Kinoshita M, Kubo S, Tanaka S, et al. The association between non-alcoholic steatohepatitis and intrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital based case-control study[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(7): 779–783. doi:10.1002/jso.24223.
- [14] Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 149. doi: 10.1186/s12876-017-0696-4.
- [15] Petrick JL, Yang BY, Altekruse SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study in SEER-Medicare[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186643. doi:10.1371/journal.pone.0186643.
- [16] 周华邦, 徐勤蓉, 汪慧, 等. 肝内胆管细胞癌的危险因素分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(12): 935–939. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.12.012.
- Zhou HB, Xu QR, Wang H, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2009, 17(12):935–939. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.12.012.
- [17] Chang JS, Tsai CR, Chen LT. Medical risk factors associated with cholangiocarcinoma in Taiwan: a population-based case-control study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69981. doi: 10.1371/journal.pone.0069981.
- [18] Choi J, Ghoo HM, Peeraphatdit T, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 785–796. doi: 10.1002/hep.28529.
- [19] Xiong J, Lu X, Xu W, et al. Metabolic syndrome and the risk of cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study in China[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3849–3855. doi: 10.2147/CMAR.S175628.
- [20] Sirica AE, Gores GJ, Groopman JD, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: continuing challenges and translational advances[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1803–1815. doi: 10.1002/hep.30289.
- [21] De Lorenzo S, Tovoli F, Mazzotta A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis as a risk factor for intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic role[J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3182. doi:10.3390/cancers12113182.
- [22] Corrao S, Natoli G, Argano C. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with intrahepatic cholangiocarcinoma and not with extrahepatic form: definitive evidence from meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1):62–68. doi:10.1097/MEG.0000000000001684.
- [23] Ghidini M, Ramai D, Facciorusso A, et al. Metabolic disorders and the risk of cholangiocarcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(9): 999–1007. doi: 10.1080/17474124.2021.1946393.
- [24] 陈超波, 仇毓东. 基于分子机制的肝内胆管癌研究和诊疗进展[J]. *腹部外科*, 2022, 35(4):245–251. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2022.04.004.
- Chen CB, Qiu YD. Advances in research, diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma based on molecular mechanisms[J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2022, 35(4):245–251. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2022.04.004.
- [25] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3):151–166. doi:10.1038/s41575-020-00372-7.
- [26] Hu S, Molina L, Tao J, et al. Therapeutic implication of SOX9 and YAP1 co-repression in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *FASEB J*, 2022, 36(S1): R3050. doi: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3050.
- [27] Ko S, Molina L, Tao J, et al. Simultaneous Yap and Sox9 repression eliminates Notch-dependent hepatocyte-driven cholangiocarcinogenesis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(S1): 04899. doi: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.04899.
- [28] Yu Q, Lei Z, Ma W, et al. Postoperative prognosis of non-alcoholic fatty liver disease-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-center propensity score matching analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(11):2403–2413. doi:10.1007/s11605-023-05794-7.
- [29] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines<sup>®</sup> insights: biliary tract cancers, version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7):694–704. doi:10.6004/jnccn.2023.0035.
- [30] de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, et al. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(9): 1331–1339. doi: 10.1002/bjs.7194.
- [31] Neal CP, Mann CD, Pointen E, et al. Influence of hepatic parenchymal histology on outcome following right hepatic trisectionectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(11):2064–2073.

- doi:10.1007/s11605-012-2008-1.
- [32] Veteläinen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in a rat model of partial hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(1):44-50. doi:10.1097/01.sla.0000225253.84501.0e.
- [33] McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, et al. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2):386-393. doi:10.1002/hep.20302.
- [34] Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1):31-37. doi: 10.1007/s00534-004-0945-0.
- [35] Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(1): 113-121. doi: 10.1002/bjs.8963.
- [36] Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2221-2230. doi:10.1002/hep.25935.
- [37] Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J. Liver resection for HCC: patient's selection and controversial scenarios[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(5): 881-896. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.013.
- [38] Crane H, Gofton C, Sharma A, et al. MAFLD: an optimal framework for understanding liver cancer phenotypes[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(10): 947-964. doi: 10.1007/s00535-023-02021-7.
- [39] Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, et al. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: data from Global Burden of Disease 2009-2019[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4): 795-809. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.022.
- [40] Ayada I, van Kleef LA, Alferink LJM, et al. Systematically comparing epidemiological and clinical features of MAFLD and NAFLD by meta-analysis: focusing on the non-overlap groups[J]. *Liver Int*, 2022, 42(2):277-287. doi:10.1111/liv.15139.
- [41] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7):839-847. doi:10.1002/bjs.10641.
- [42] Toyoda J, Sahara K, Takahashi T, et al. Neoadjuvant therapy for extrahepatic biliary tract cancer: a propensity score-matched survival analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2654. doi: 10.3390/jcm12072654.
- [43] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):318-324. doi:10.1245/s10434-012-2312-8.
- [44] Chang ME, Lei HJ, Chen MH, et al. Evaluation of prognostic factors and implication of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: 10-year experience at a tertiary referral center[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(3):140-146. doi: 10.1016/j.jcma.2016.09.010.
- [45] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):669-680. doi: 10.1111/hpb.12441.
- [46] Alison MR, Lovell MJ. Liver cancer: the role of stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2005, 38(6): 407-421. doi: 10.1111/j. 1365-2184.2005.00354.x.
- [47] Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2006, 25(27): 3818-3822. doi: 10.1038/sj.onc.1209558.
- [48] Foerster F, Gairing SJ, Müller L, et al. NAFLD-driven HCC: safety and efficacy of current and emerging treatment options[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(2):446-457. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.007.
- [49] Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, et al. Pathology and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatic tumors[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2761. doi:10.3390/biomedicines11102761.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:李宗龙,陈家璐,唐玥,等.重视代谢功能障碍相关性脂肪性肝病相关肝内胆管癌的研究[J].中国普通外科杂志,2024,33(2):176-183. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003

Cite this article as: Li ZL, Chen JL, Tang Y, et al. Paying attention to the research of intrahepatic cholangiocarcinoma linked to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2):176-183. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.003