

结直肠癌化疗相关性肝损害

彭 经, 魏宜胜, 彭和平

彭经, 彭和平, 广州医学院第二附属医院肝胆外科 广东省广州市 510260

魏宜胜, 广州医学院第二附属医院胃肠外科 广东省广州市 510260

作者贡献分布: 本文综述由彭经完成; 魏宜胜与彭和平审校。

通讯作者: 彭和平, 教授, 主任医师, 510260, 广东省广州市, 广州医学院第二附属医院肝胆外科. penghp@yeah.net

电话: 020-34153080

收稿日期: 2011-09-03 修回日期: 2011-10-12

接受日期: 2011-11-01 在线出版日期: 2011-11-18

Colorectal chemotherapy-associated liver injury

Jing Peng, Yi-Sheng Wei, He-Ping Peng

Jing Peng, He-Ping Peng, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Yi-Sheng Wei, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Correspondence to: He-Ping Peng, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China. penghp@yeah.net

Received: 2011-09-03 Revised: 2011-10-12

Accepted: 2011-11-01 Published online: 2011-11-18

Abstract

The increasing use of more effective chemotherapy in patients with colorectal cancer has raised awareness of the potential liver injuries induced by systemic drugs, such as fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan. Chemotherapy-associated liver injuries can be revealed by histopathologic examination of nontumoral liver tissue. There are two broad categories of chemotherapy-induced liver injury: non-alcoholic fatty liver disease and sinusoidal injury. Many reports suggest that liver injuries may increase morbidity and mortality in patients who undergo hepatic resection for colorectal liver metastases, while some researchers have opposing views. This review describes the main types of chemotherapy-related liver injury and current controversy over this topic.

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy; Liver injury

Peng J, Wei YS, Peng HP. Colorectal chemotherapy-associated liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3359-3364

摘要

越来越多的患者使用更为有效的化疗方案治疗结直肠癌, 这使得化疗药物引起的潜在的肝损害备受关注。这些化疗药物主要包括氟尿嘧啶、奥沙利铂以及伊立替康。化疗导致的肝损害可以在非瘤肝组织的病理检查中得到证实, 主要包括非酒精性脂肪性肝炎和肝窦损伤2大类。许多研究认为这种肝损害可能增加接受肝转移瘤切除术患者的发病率和死亡率, 但也不乏反对的意见。本文将阐述化疗相关性肝损害的主要类型、防治进展以及当前存在的争论。

关键词: 结直肠癌; 化疗; 肝损害

彭经, 魏宜胜, 彭和平. 结直肠癌化疗相关性肝损害. 世界华人消化杂志 2011; 19(32): 3359-3364

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3359.asp>

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 2008年全球新发人数已超过120万例, 死亡人数达到608 700例^[1]。在国内, 结直肠癌位居肿瘤相关死亡率的第5位, 且近年来发病率明显上升^[2]。根治性手术切除是治疗结直肠癌最主要的方法, 但术后仍有相当一部分患者出现肿瘤复发或转移。化疗是控制结直肠癌进展的另一重要手段, 术后辅助化疗可消除微小转移灶, 降低肿瘤复发转移率、提高生存率^[3]; 肝转移患者经新辅助化疗后可实现根治性切除并可明显提高患者的长期生存率^[4]。随着结直肠癌化疗研究的深入, 越来越多的患者接受化疗并获得病情的改善。与此同时, 化疗药物导致肝损害的问题也日益突出。目前研究多关注于结直肠癌肝转移患者接受新辅助化疗后的肝损害, 因为这部分患者完成新辅助化疗后可以降低分期, 接受针对原发灶及肝转移灶的手术, 术后也可通过病理检查

■背景资料

化疗在结直肠癌的治疗中正扮演着越来越重要的角色, 然而有研究发现化疗药物可导致非瘤肝组织发生病理学改变, 并可能影响结直肠癌患者的预后。虽然这一发现还需更深入的研究, 但无疑为结直肠癌化疗的研究及临床应用提供了新思路。

■同行评议者

王志刚, 副主任医师, 上海市第六人民医院普外科

■ 研发前沿

化疗相关肝损害对患者预后的影响仍是当前研究的热点,同时化疗药物引发肝损害的机制以及保护因素值得进一步的探索.

发现受损害肝实质所呈现的组织学改变,更重要的是新辅助化疗产生的肝损害可能对其随后进行的肝切除术产生不利影响.这些损害包括从脂肪变性到严重的脂肪性肝炎以及肝窦阻塞综合征(hepatic Sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),且不同的损害形式可能与特殊的化疗药物相关.本文将阐述化疗相关性肝损害的各种形式、防治进展及其对结直肠癌(尤其是对结直肠癌肝转移)治疗和预后的影响,并讨论当前存在的问题.

1 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由甘油三酯在肝细胞过度蓄积而导致的一系列肝脏损害,包括肝脂肪变性及脂肪性肝炎,并有可能发展为纤维化及肝硬化,常由非酒精以外的其他因素引起^[5].目前研究认为NAFLD与多种代谢性疾病(如肥胖、糖尿病、代谢综合征等)有重要联系,并随着肥胖、糖尿病的流行被越来越多的认识^[6,7].

1.1 NAFLD发病机制 NAFLD的发病过程十分复杂,“二次打击”学说是目前研究最多的一种理论.该学说认为,胰岛素抵抗促使外周脂肪分解增加和高胰岛素血症,引起肝细胞脂肪蓄积并启动线粒体中的脂肪酸氧化系统产生活性氧,从而产生脂肪变性,形成第一次打击;脂肪变性的肝细胞对二次损伤(如化疗的毒性等)更加敏感.这种二次损伤进一步使活性氧增多并直接破坏线粒体.其后微粒体及过氧化物酶体内的脂肪酸氧化系统激活导致细胞内活性氧浓度进一步增加.大量的活性氧将破坏细胞膜,诱发多种促炎、促纤维化的细胞因子导致肝脏纤维化^[8,9].整个发病过程中胰岛素抵抗及细胞因子扮演了重要的角色^[5].

1.2 肝脂肪变性 肝脂肪变性是指肝脂肪(主要是甘油三酯)含量达到或超过肝重量的5%^[10],是NAFLD较轻的阶段.根据脂肪浸润程度可分为轻度脂肪变性(肝细胞受累<30%)、中度脂肪变性(肝细胞受累30%-60%)和重度脂肪变性(肝细胞受累>60%)^[11].

影像学证据证明30%-47%接受过氟尿嘧啶治疗的患者存在肝脂肪变性^[12].Zeiss等^[13]报道了结直肠癌肝转移患者接受氟尿嘧啶经动脉灌注化疗后,肝组织出现斑片状脂肪性改变.且由于药物在整个肝实质内的分布不均匀,使得脂肪变性发生在药物浓度较高的部分.其具体的诱发机制还有待明确,可能与3个方面有关:(1)氟尿嘧

啶可破坏线粒体膜并使膜电位降低,这将损害脂肪酸氧化系统导致活性氧在肝细胞中积聚;(2)氟尿嘧啶与微粒体细胞色素酶P450引发活性氧生成有关;(3)氟尿嘧啶代谢产生氟-β-丙氨酸减弱肝细胞代谢药物或脂质等物质的能力^[9].

目前,较多的研究趋向于肝脂肪变性会产生不利的影响.其具体可表现在以下几个方面:(1)肝手术中常见的缺血再灌注损伤可导致肝内结直肠癌微小转移,而肝脂肪变性将加剧发生转移的风险^[14];(2)脂肪变性肝脏中某些特殊宿主因子的改变可能产生有利于结肠癌肝转移的微环境^[15];(3)严重的脂肪变性(中度和重度)可能导致患者术后ICU时间、发病率、感染性并发症及生化指标改变增加^[16].但脂肪变性对肝切除术后的发病率及死亡率的影响仍缺乏统一的意见.Pathak等^[17]的研究认为,肥胖、肝脂肪变性均不会对结直肠癌肝转移切除术后的长期生存产生明显的影响.与之相反,一项最新的荟萃分析对6个观察性研究,总共1 000名患者统计后则认为:肝脂肪变性患者术后并发症风险约增加2倍,重度脂肪变性患者的死亡风险将会增加3倍^[18].

1.3 脂肪性肝炎 脂肪性肝炎是NAFLD较严重的阶段,以脂肪变性、小叶炎症、肝细胞气球样变病理特征^[19],并可进展致肝硬化和肝细胞癌^[5].由于不涉及饮酒可称之为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),或因由化疗引起又可称之为化疗相关性脂肪性肝炎.脂肪性肝炎通常行NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS, 表1)来估计其严重程度^[20].全身化疗中应用伊立替康可引发脂肪性肝炎,这在Vauthey等^[21]的研究中得到证实.与氟尿嘧啶一样,伊立替康与脂肪性肝炎的分子机制也还不完全清楚.根据其他导致脂肪性肝炎药物的研究(如胺碘酮和他莫昔芬),表明这种肝毒性是通过线粒体β氧化来实现的^[9].Vauthey等^[21]通过对406名接受过肝切除的结直肠癌肝转移患者进行研究,发现脂肪性肝炎患者相比与于无脂肪性肝炎者有更高的术后90 d死亡率(14.7% vs 1.6%).Fernandez等^[22]研究也发现严重的脂肪性肝炎会影响患者接受大部肝切除的能力,并建议对高危人群行术前病理检查.Morris-Stiff^[23]则认为CASH可使术后肝衰竭发病率增加,且肝衰竭可导致死亡率上升,接受这些药物化疗后再行肝切除的患者应密切观察其发病率和死亡率.他的观点在其后的1例病例报道中得到证实:1位55岁男性结肠癌肝转移患者接受伊立替康化

表 1 脂肪性肝炎NAFLD活动度积分 (NAFLD activity score, NAS)

	NAS(分数) ^m			
	0	1	2	3
肝细胞脂肪变	极轻度(<5%)	轻度(5%–33%)	中度(34%–66%)	重度(>66%)
小叶内炎症 ⁿ	无	<2个	2–4个	>4个
肝细胞气球样变	无	少见	多见	–

^mNAS<3分可排除NASH, 介于两者之间者为交界性NASH, NAS>4分则可诊断NASH; ⁿ20倍镜计数坏死灶数。

疗后的肝切除术, 术后发生意想不到的肝衰竭, 病理证实其存在脂肪性肝炎^[24]。由此可见, 化疗导致的脂肪性肝炎可能对结直肠癌肝转移瘤的切除造成不利的影响。

2 肝窦损伤

化疗引起的肝窦损伤涉及从肝窦扩张到HSOS的系列病理变化。HSOS过去也被称为静脉闭塞性疾病(veno-occlusive disease, VOD), 可导致结节性增生^[25], 是有别于NAFLD的另一种化疗相关性肝损害。其病理上首先表现为肝窦壁完整性受损, 后出现肝窦充血阻塞、窦前性纤维化、小叶中央静脉纤维性阻塞及结节性增生或紫癜。HSOS最常见于高剂量化疗和造血干细胞移植, 其症状包括肝肿大、腹水、黄疸。目前发现有20多种药物可导致HSOS发生, 其中包括一些正常剂量的免疫抑制药及化疗药物^[26]。

2.1 肝窦损伤的发病机制 体外细胞试验表明, 导致HSOS的毒素或药物可选择性地针对肝窦内皮细胞, 其毒性比对肝细胞的毒性更强^[27]。HSOS的发病机制从肝窦上皮受到毒素或药物的毒性损害开始, 这种损害导致血管内膜下增厚以及红细胞溢出到内膜下的窦周间隙(Disse间隙)。肝窦细胞及红细胞阻塞肝窦并使静脉流出道受阻, 导致肝脏充血及肝窦扩张。随后肝窦纤维化并小叶中央静脉阻塞, 最终产生HSOS^[26]。HSOS患者的血清中可检出高浓度的内皮素1和血管内皮生长因子。内皮素1可使肝窦收缩, 静脉血流阻力加大。在动物模型中, 血管内皮生长因子可导致内脏高动力循环及门静脉高压。因此, 血管源性因子可能在HSOS的发病机制中起重要作用^[9]。

2.2 肝窦损伤的诱发药物及其影响 肝窦损伤与使用奥沙利铂化疗的关系已经被多项研究证实。2004年Rubbia-Brandt等^[28]第一次报道了使用奥沙利铂与肝窦损伤的联系。随后, Aloia和Vauthey^[21,29]也提出使用奥沙利铂化疗较未化疗者更可能导致肝窦损伤。国内也有研究表明, 接受过新辅助

化疗患者的非瘤肝组织中可以发现小叶中央区肝窦严重扩张, 红细胞瘀滞, 窦周纤维化和静脉闭塞纤维化等HSOS病理变化, 且化疗组非瘤肝组织中结缔组织生长因子显著高于对照组^[30]。

肝窦损伤对于结直肠癌治疗的影响主要体现在以下几个方面: (1)增加肝转移瘤切除术中出血和输血的风险^[29]; (2)可导致肿瘤早期复发, 降低远期生存率^[31]; (3)增加肝切除术后肝功能不全的风险, HSOS损害越严重, 术后出现肝功能不全和腹水的可能性越大, 并有可能出现致命性的肝衰竭^[32-34]; (4)HSOS影响肝脏的再生^[35]。

3 化疗相关肝损害的防治

化疗周期、化疗间隔时间以及化疗与肝切除间隔时间是发生肝损害和肝切除术后不利影响的重要相关因素。Nakano等^[32]研究发现使用奥沙利铂化疗6个或以上周期会增加发生肝窦扩张的风险。Welsh等^[36]报道称在化疗与手术间隔分别为9-12 wk、5-8 wk及4 wk以下时, 手术并发症的发生率分别为2.6%(1/39), 5.5%(6/110)和11%(4/37)。Chun等^[9]认为使化疗获益最大而同时又能避免肝损害的最佳周期应不超过4 mo; 手术与化疗间隔5 wk以上可最大的避免术后并发症的发生, 而又不至于治疗时间被过度延长。

化疗相关性肝损害存在个体的差异性, 从药代动力学和药物基因组学的角度分析个体差异是避免肝损害的重要手段。研究表明根据CYP3A4酶的活性来使用伊立替康可减少因个体差异带来的不良反应(白细胞下降), 因此CYP3A4酶的活性与伊立替康相关肝损害的关系值得研究^[37]。此外, 手术前行吡啶青绿试验有利于分辨化疗后导致的肝功能损害, 评估手术后残余肝的功能, 从而避免术后肝衰竭和严重并发症^[38]。

肝损害治疗的研究相对较少。谷氨酰胺是合成肝脏主要抗氧化物质-谷胱甘肽的重要部分, 可作为奥沙利铂引发的肝损害的一种治疗方法; 如出现静脉闭塞则可能需要使用抗凝血药物以

■相关报道

Aloia等从分子水平详细探讨了相关化疗药物导致非酒精性脂肪性肝病和肝窦损伤的机制, 并对当前多种重要观点进行了阐述和讨论。

■创新盘点

本文对化疗相关肝损害类型、机制以及对预后的影响进行了较全面系统的阐述, 同时提出应关注临床上更为常见的、缺乏组织学诊断的肝损害。

■应用要点

对化疗相关肝损害的诊治、研究具有一定指导价值,且有利于提高临床相关科室医生对化疗药物导致肝损害的认识。

保护肝窦上皮细胞;而对于出现脂肪性肝炎且合并有代谢综合征的患者则需要使用胰岛素增敏剂(如吡格列酮等)^[9]。

4 存在的问题

我们认识到化疗如同一把“双刃剑”,一方面可以改善结直肠癌患者的总体生存,另一方面其导致的肝损害可能对结直肠癌的治疗产生不利的影响^[39]。但目前对化疗相关性肝损害的研究仍处于起步阶段,关于这方面的报道大多出现在近5年,许多问题还有待进一步研究。

4.1 不同肝损害形式与特定化疗药物的联系 尽管有大量的研究认为肝损害形式与使用特定化疗药物的有关,但Rickenbacher等^[40]进行的一项最新的动物实验得出不同的结果。该研究分别对C57BL/6小鼠腹腔内注射5-FU、伊立替康、奥沙利铂、吉西他滨以及5-FU与伊立替康组合、5-FU与奥沙利铂组合,并在最后一次注射1 wk后进行部分肝切除。结果发现在各种化疗药物按照体质量及血细胞水平使用最大耐受量的情况下,无论在肝切除以前还是以后都没有发现肝损害,也未对肝脏再生产生影响。更进一步研究发现即使在小鼠存在脂肪肝变性的前提下,仍未观察到组织学上的炎症或肝窦损伤。同样Zafirou^[41]利用Wistar大鼠模型研究发现5-FU不会引起肝脏的形态学变化。另外Ryan等^[42]通过对334个病例进行回顾性分析认为术前化疗主要导致血管损伤,而并非脂肪性肝炎。虽然动物实验与临床应用存在差异,但肝损害形式与特殊化疗药物的联系是否存在以及联系是否正确,都还需要进一步验证。

另外有一种观点认为特殊的化疗方案可能并不直接导致肝损害,也许只是加重患者本身存在的病变^[43]。化疗前患者的主体因素(如肥胖、糖尿病、高BMI等)与肝损害(尤其是NAFLD)的关系需要得到更多的关注,肥胖、糖尿病等代谢性疾病也常诱发NAFLD。因此需要有更多的研究来分析发生肝损害的易感因素和保护因素,作为化疗前筛选患者及选择化疗方案的依据,这样就可避免高危人群发生肝损害,提高治愈率及手术后的生存。

4.2 肝损害对肝切除术预后的影响 一直以来肝损害对肝切除术预后的影响都是研究争论的热点。Pathak^[17]和Morris-Stiff^[23]认为脂肪变性脂肪性肝炎均会导致肝功能损伤以及术后并发症的发病率和死亡率升高。Tamandl^[31]研究认为肝

窦损害不仅影响手术预后,还可导致肿瘤早期复发和降低远期生存。但Pawlik等^[44]研究则发现术前化疗与未化疗病人围手术期并发症的发病率及60 d内的死亡率均无统计学差异。还有另一种看法则认为肝窦损害不会增加肝切除术围手术期的发病率和死亡率,但现脂肪性肝炎可导致患者术后90 d死亡率升高^[21]。造成争论持续存在的重要原因是各研究中化疗的药物、方案、周期不尽相同,缺乏统一的研究及评价标准,需要一个构思良好的,大样本量的,前瞻性研究来综合评估肝损害对肝切除术的影响。

4.3 无组织学诊断肝损害的研究 如前所述,目前研究主要集中在结直肠癌肝转移并接受新辅助化疗的患者,这部分患者接受新辅助化疗并行包括原发灶及受累肝脏的切除手术后,可以经过病理明确肝损害及其形式。事实上,临床上大多为II-III期结直肠癌患者,这些病人很少接受术前新辅助化疗,仅在根治术后接受辅助化疗,术后较少接受肝切除或肝活检明确肝脏病理改变。对于II-III期结直肠癌患者辅助化疗后无组织学诊断情况下肝损害的诊断标准、肝损害对患者预后的影响也值得进一步研究。

诊断方法是目前困扰无组织学诊断肝损害研究的一个重要问题。肝功能检查通常对诊断肝损伤的帮助不大,许多患者尽管已存在肝损害,但实验室检查往往正常^[9]。影像学检查是重要的辅助诊断方法。超声对HSOS的诊断及分型具有一定的帮助^[45]。MRI可以利用水与脂肪信号的不同精确提示脂肪变性,较CT能更好显示肝脏的病变^[46],但应用受到经济条件的制约。目前化疗肝损害临床研究的诊断较多参考1990年巴黎国际会议达成的药物性肝损害诊断标准共识^[47]和1997年Maria等^[48]提出的“药物性肝损害诊断临床评分”。

5 结论

早在结直肠癌化疗肝损害刚受到关注时Garufi等^[49]人就曾提出质疑,他认为当前结直肠癌的治疗尚未找到很好解决方法,化疗相关性肝损害不是当前最主要的问题,勿需太过关注。但随后不断增加的研究让我们认识到肝损害的研究绝非多此一举,其对改进化疗药物及方案,对改善结直肠癌患者生存时间及生存质量都有巨大帮助,同时也为结直肠癌化疗的研究提供了新思路。最近整合了新的靶向药物的化疗方案正改变着结直肠癌的治疗。研究表明贝伐单抗作为一种直接作用于血管内皮生长因子的人源性单

克隆抗体, 与化疗药物联合应用可有效提高反应率, 降低肿瘤活性, 并可降低严重肝损害的发生率^[50]。这种通过综合应用分子靶向药物, 选用合理化疗方案以提高化疗有效性及安全性的新方法值得期待。多学科合作是未来发展的必然趋势, 相信在大家共同努力下, 对肝损害的研究能够更好的指导结直肠癌临床治疗, 优化化疗方案, 改善患者的治疗效果。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- 董志伟, 乔友林, 李连弟, 王国清, 张思维, 孟祥柱, 李纪宾. 中国癌症高发发现场报告. *中国肿瘤* 2009; 18: 6
- Grávalos C, García-Escobar I, García-Alfonso P, Cassinello J, Malón D, Carrato A. Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 526-533
- Masi G, Loupakakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425
- Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 695-708
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728
- Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 615-625
- Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009; 10: 278-286
- Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis* 2005; 23: 72-82
- Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2391-2394
- Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286
- Zeiss J, Merrick HW, Savolaine ER, Woldenberg LS, Kim K, Schlembach PJ. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 156-160
- van der Bilt JD, Kranenburg O, Borren A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IH. Ageing and hepatic steatosis exacerbate ischemia/reperfusion-accelerated outgrowth of colorectal micrometastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1392-1398
- VanSaun MN, Lee IK, Washington MK, Matrisian L, Gordon DL. High fat diet induced hepatic steatosis establishes a permissive microenvironment for colorectal metastases and promotes primary dysplasia in a murine model. *Am J Pathol* 2009; 175: 355-364
- Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg* 2007; 94: 1395-1402
- Pathak S, Tang JM, Terlizzo M, Poston GJ, Malik HZ. Hepatic steatosis, body mass index and long term outcome in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 52-57
- de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg* 2010; 97: 1331-1339
- Kneuert PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-associated liver injury: impact on surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 181-190
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 4
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072
- Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845-853
- Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 609-614
- Sotiropoulos GC, Saner FH, Molmenti EP, Radtke A, Timm S, Baba HA, Paul A, Lang H. Unexpected liver failure after right hemihepatectomy for colorectal liver metastasis due to chemotherapy-associated steatohepatitis: time for routine preoperative liver biopsy? *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 241
- Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, Brezault C, Soubrane O, Abdalla EK, Vauthey JN, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56: 430-439
- Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 651-668
- DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology* 1996; 24: 830-837
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic

■同行评价

本文综述了化疗导致的肝损类型、发病机理以及其对预后的影响。比较全面客观地总结了目前对于该领域的认识。对临床相关科室的医生有一定指导价值。

- colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466
- 29 Aloia T, Sebach M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983-4990
 - 30 孙凯, 吴承堂, 雷尚通, 黄祥成. FOLFOX4方案新辅助化疗对转移性结直肠癌患者非瘤肝组织的影响. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 350-353
 - 31 Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger B, Gruenberger T. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 421-430
 - 32 Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118-124
 - 33 Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, Goldwasser F, Scatton O. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010; 251: 454-460
 - 34 Schouten van der Velden AP, Punt CJ, Van Krieken JH, Derleyn VA, Ruers TJ. Hepatic veno-occlusive disease after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with oxaliplatin: a lesson of the month. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 353-355
 - 35 Schiffer E, Frossard JL, Rubbia-Brandt L, Mentha G, Pastor CM. Hepatic regeneration is decreased in a rat model of sinusoidal obstruction syndrome. *J Surg Oncol* 2009; 99: 439-446
 - 36 Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037-1042
 - 37 van der Bol JM, Mathijssen RH, Creemers GJ, Planting AS, Loos WJ, Wiemer EA, Friberg LE, Verweij J, Sparreboom A, de Jong FA. A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 736-742
 - 38 Krieger PM, Tamandl D, Herberger B, Faybik P, Fleischmann E, Maresch J, Gruenberger T. Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1644-1650
 - 39 Anderson CD, Chari RS. Chemotherapy liver injury. *Surgery* 2010; 147: 195-196
 - 40 Rickenbacher A, DeOliveira ML, Tian Y, Jang JH, Riener MO, Graf R, Moritz W, Clavien PA. Arguments against toxic effects of chemotherapy on liver injury and regeneration in an experimental model of partial hepatectomy. *Liver Int* 2011; 31: 313-321
 - 41 Zafiriou G, Grekou A, Stravoravdi P, Natsis K, Barich A. Histological and ultrastructural study of the effect of chemotherapy with 5-fluorouracil on normal liver of Wistar rats. *Chemotherapy* 2002; 48: 298-302
 - 42 Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton CA, Gallinger S, Guindi M. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semi-quantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 784-791
 - 43 Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4954-4955
 - 44 Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860-868
 - 45 蒋天安, 翁慧芳, 敖建阳, 陈芬, 赵齐羽, 黄敏, 陈燕. 超声影像对肝窦阻塞综合征的诊断价值. *中国超声医学杂志* 2008; 24: 5
 - 46 Marsman HA, van der Pool AE, Verheij J, Padmos J, Ten Kate FJ, Dwarkasing RS, van Gulik TM, Ijzermans JN, Verhoef C. Hepatic steatosis assessment with CT or MRI in patients with colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2011; 104: 10-16
 - 47 Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276
 - 48 Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669
 - 49 Garufi C, Ettorre GM, Vanni B, Torsello A, Terzoli E. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: too much caution and still too much to be assessed. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2217-2218; author reply 2218-2219
 - 50 Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-2767

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)