专家述评

非酒精性脂肪性肝炎促进原发性肝癌的病因与防治策略

李　于[1]，温　剑[1,2]
1. 中国科学院上海营养与健康研究所 中国科学院营养代谢与食品安全重点实验室，中国科学院大学（上海 200030）；
2. 西南医科大学附属医院 肝胆外科（泸州 646000）

【摘　要】非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）是导致原发性肝癌的重要致病因素，其发病机制复杂，亟待深入研究。NASH相关的原发性肝癌是代谢性疾病导致的恶性肿瘤典型代表，揭示NASH进展为原发性肝癌的进程及其发病机制，对临床预防和治疗NASH相关原发性肝癌具有重要意义。本文就NASH进展为原发性肝癌的病因及防治策略进行述评，以期为临床研究、治疗提供参考和借鉴。

【关键词】非酒精性脂肪性肝炎；原发性肝癌；发病机制；防治策略
【中图分类号】R575.5　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.001

Etiology and prevention strategies of nonalcoholic steatohepatitis in the progression of primary liver cancer

LI Yu[1]，*WEN Jian*[1,2]
1.*CAS Key Laboratory of Nutrition，Metabolism and Food Safety，Shanghai Institute of Nutrition and Health，Chinese Academy of Sciences，University of Chinese Academy of Sciences，Shanghai 200031，China*；2.*Department of Hepatobiliary Surgery，The Affiliated Hospital，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*

【**Abstract**】Nonalcoholic steatohepatitis（NASH）is an important pathogenic factor leading to primary liver cancer. The pathogenesis of NASH is complex and urgently needed for further study. NASH-related primary liver cancer is a typical representative of malignant tumors caused by metabolic diseases. Understanding the process and mechanism of NASH progression to primary liver cancer is of great significance for the clinical prevention and treatment of NASH-related primary liver cancer. This article provided a review of the pathogenesis and treatment strategies of NASH progression to primary liver cancer，and aimed to provide references for clinical research.

【**Key words**】Nonalcoholic steatohepatitis；Primary liver cancer；Pathogenesis；Prevention and treatment strategy



专家简介：李于，博士，研究员，博士生导师，糖尿病与非酒精性脂肪性肝病研究专家。国家杰出青年科学基金、中国科学院百人计划获得者，中国科学院特聘研究员（核心）。中国生物化学与分子生物学会代谢专业分会副主任委员，中国病理生理学会内分泌与代谢专业委员会副秘书长，中国生物物理学会代谢生物学会理事，中华医学会糖尿病学分会糖尿病基础研究与转化医学学组委员，中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业分会委员。在*Cell Metab*、*Nat Commun*、*Hepatology*、*PNAS*、*Gastroenterology*、*Diabetes*等期刊发表多篇研究论文。研究受到国家重点研发计划、国家自然科学基金委重点项目、中科院战略性先导专项、上海市市级重大专项资助。担任*Nutrition & Metabolism*副主编，《中华糖尿病杂志》《生理学报》编委，*Nature Communications*、*Nature Metabolism*、*Hepatology*等期刊审稿人。E-mail: liyu@sinh.ac.cn

肝癌是全球第三大癌症死亡原因[1]。肝癌的主要病因是乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）[2]。随着对乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎规范化治疗的普及，病毒性肝炎导致肝癌的发生比例正在逐渐下降。最近的研究发现，NASH是导致原发性肝癌增长最快的致病因素，占总患病人数的13%～38.2%，成为原发性肝癌发生不容忽视的因素[3]。如何解决代谢性危险因素所致的肝癌已成为肝癌防治的重点工作。但现阶段仍然缺乏针对NASH相关原发性肝癌的临床诊疗指南，本文将对NASH导致原发性肝癌的发病机理进行分析，并提出NASH相关原发性肝癌的防治策略。

基金项目：国家自然科学基金（32130047，81925008）；国家重点研发计划（2019YFA0802502）；代谢性血管疾病四川省重点实验室开放课题（2022MVDKL-K2）；上海市市级重大专项资助课题
并列第一作者：温　剑，E-mail: pzhwenjian211@163.com
引用本文：李于，温剑. 非酒精性脂肪性肝炎促进原发性肝癌的病因与防治策略[J]. 西南医科大学学报，2024，47（1）：1-5.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.001

1 NASH促进原发性肝癌发生的病因

1.1 肥胖

肥胖无论是作为独立的危险因素还是辅助因素，都对原发性肝癌的发生有重要的促进作用。体重指数（body mass index，BMI）为35.0 kg/m^{2}或以上的男性死于肝癌的风险比BMI正常（18.5 ~ 25.0 kg/m^2）的男性高4.5倍[4]。除了BMI本身，成年期体重增加会使原发性肝癌的风险增加2.5倍[5]。在NASH向原发性肝癌的转变过程中，肥胖也促进该病程的发展。肥胖人群中NASH的患病率约为20% ~ 30%[6]，而NASH患者中肥胖的比例可高达60% ~ 80%[7]，NASH是肥胖患者中肝脏疾病的最常见形式。肥胖患者大多伴有胰岛素抵抗，加剧NASH患者的糖代谢异常，特别是高胰岛素血症促进肝癌细胞的增殖和转移[8]。肥胖患者的脂肪细胞分泌大量瘦素、抵抗素和内脂素等促炎因子，不仅促进NASH的发展，而且加速肝细胞癌变的进程[9-11]。其中以肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）为代表的炎性因子已经被认为是导致NASH向原发性肝癌进展的生物学标记因子[12]。此外，肥胖还能直接影响肝细胞中信号转导和转录激活物1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT-1）与信号转导和转录激活物3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT-3）的表达，促进肝脏T细胞浸润、肝纤维化形成，促进原发性肝癌的形成[13]。因此，肥胖是NASH导致原发性肝癌最直接，也是最容易观察到的原因之一。

1.2 脂代谢紊乱

在肝脏从正常健康状态向脂肪肝和原发性肝癌的进展过程中，血液中的脂肪酸（fat acid，FA）发生动态变化，例如一些饱和脂肪酸（saturated fatty acids，SFA）和单不饱和脂肪酸（monounsaturated fatty acids，MUFA）在疾病进展过程中增加[14-15]，而原发性肝癌患者的血清中多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid，PUFAs）水平下降[16]，说明脂代谢紊乱参与了脂肪肝向原发性肝癌的发展。脂代谢紊乱引起原发性肝癌的原因主要包括直接抑制肝细胞生长和间接影响肿瘤微环境两个方面。脂质代谢紊乱导致脂肪沉积，过多的脂肪沉积可以引起氧化应激和线粒体功能障碍，引起细胞损伤和死亡，而肝细胞为继续增殖和生存，选择抗凋亡程序和突变，诱导肝癌的发生[17]。在长期的脂代谢紊乱过程中，肝细胞发生脂质重塑的同时也改变了基因表达谱，促进了肝细胞增殖和肝细胞癌的发生[18]。脂肪酸代谢异常会产生活性氧，这些氧自由基可能对DNA、RNA和蛋白质等产生氧化损伤，将进一步影响一些肿瘤抑制基因的表达，增加肝癌发生的风险[19]。非酒精性脂肪性肝病患者体内积累的亚油酸会打乱线粒体功能，从而比棕榈酸等其它自由脂肪酸更容易引起氧化损伤，并介导肝内CD4$^+$ T淋巴细胞的选择性丢失，抑制适应性免疫，有利于肝癌的发生[20]。脂代谢紊乱可能导致胰岛素抵抗、炎症反应和细胞损伤，影响基因表达和代谢途径，从而增加癌变的风险[21-22]。此外，脂肪代谢紊乱能影响激素系统，通过神经调解素4（neuregulin 4，NRG4）和雌激素等激素作用于肝细胞，增加肝癌的发生率[23-24]。脂代谢紊乱是肝细胞癌变的多种原因和机制之一，通过影响炎症反应、细胞损伤、基因表达和代谢途径等过程，提供癌细胞的生长环境，助长了肝癌细胞的生长，增加肝癌发生的风险。

1.3 慢性炎症

NASH患者肝脏的病理改变除了肝细胞脂质沉积外，慢性炎症也是其重要特征。发展到NASH阶段的肝脏长期处于慢性炎症环境中，肝细胞会产生大量的氧自由基和其他活性氧物质，这些物质可以使DNA发生氧化损伤，加速基因突变，进而导致癌变[25]。此外，慢性炎症会导致肝脏内肝细胞数量减少、肝胆管受损等情况，这些现象都会让免疫系统出现失衡状态。研究发现NASH可以影响CD4$^+$和CD8$^+$T细胞的功能，促进肝癌的发生和发展，甚至降低针对程序性死亡-1（programmed cell death protein 1，PD-1）的免疫治疗效果[22,26]。慢性炎症导致肝细胞的肥大、增生及凋亡异常，进而导致肝细胞数量失衡，癌细胞容易大量扩散[27]。由此可见，慢性炎症对肝脏免疫环境的影响更为突出，提示在治疗NASH相关肝癌时需要特别关注抗炎治疗。

1.4 肝纤维化和肝硬化

肝硬化发展成为肝癌是最常见的病理过程，而随着NASH发展，脂代谢紊乱对肝细胞持续造成损伤，使得肝细胞反复发生死亡和修复，并分泌趋化因子和OPN等蛋白，激活肝星状细胞，促进肝脏的纤维化[28]。纤维化和硬化的肝脏组织不仅会导致正常肝细胞的死亡和功能丧失，还会引起慢性炎症和氧化应激，进而增加肝癌的发生风险[29]。同时，纤维化和硬化的肝脏组织会影响代谢过程，使得代谢产物积累，加剧肝脏的代谢紊乱，从而增加肝癌的患病风险[30]。肝纤维化和肝硬化是肝脏代谢紊乱、慢性炎症等因素导致的肝脏病理改变，而肝脏发生纤维化和肝硬化会进一步使肝脏功能恶化，加重肝脏的代谢紊乱和炎症等致病因素，最终可能导致肝癌的发生。由此可见，如何打破肝纤维化、肝硬化与NASH相互促进的这个恶性循环过程，逆转肝纤维化和肝硬化将成为治疗NASH相关肝癌的难点。

1.5 酸碱平衡改变

NASH导致的内环境紊乱引起体内pH值的改变，从而干扰各种代谢途径，增加NASH转化为肝癌的风

险。脂肪肝时，肝脏无法处理过多的脂肪，会产生大量的酮体，引起酮症酸中毒，导致血液pH值下降[31]。此外，脂肪肝患者常常因为食欲不振、饮食过于单一等原因导致低氯血症，进而出现水杨酸在肾脏中重吸收，增加排泄的碳酸氢根离子，引起碱中毒[32]。这种酸碱平衡紊乱使NASH的程度恶化，进一步促进肝癌的发生。

2 NASH相关原发性肝癌的防治策略

2.1 保持健康的生活方式

肥胖是NASH的主要危险因素之一，饮食习惯和运动习惯异常是导致肥胖的重要危险因素，因此保持健康的生活方式也成为预防NASH相关原发性肝癌的重要方法。高脂饮食和高碳水饮食能诱导肝脏中IL-6和TNFα的表达，激活转录因子ChREBP，诱导脂肪肝的形成，促进肝癌的发生[33-34]。合理饮食可以控制体重，减少脂肪在体内的积累，改善血脂、血糖等代谢异常的风险[35]。欧洲NAFLD指南推荐使用地中海饮食，对血糖指标、心血管风险指标、人体测量变量、血脂谱、肝内脂肪含量和肝损伤严重程度指标都有改善作用[36-37]。因此，培养健康饮食习惯成为预防NASH及NASH相关肝癌的基本策略。另一方面，控制体重可以减少脂肪在体内的过度积累，从而预防和治疗NASH[38]。适当的运动可以帮助减轻体重、控制血糖、血脂等代谢异常，从而预防和治疗NASH[39]。运动也能通过改善肝细胞线粒体功能，较少自噬的发生，阻断脂肪肝的进程，预防NASH相关肝癌的发生[40-41]。欧洲的一份前瞻性研究报告指出每周保持2 h以上的剧烈运动可显著减低原发性肝癌的发生率[42]。NASH是糖、脂代谢紊乱所致的疾病，与生活习惯密切相关，从能量摄入和能量消耗两个方向进行干预是阻断NASH进一步发展为原发性肝癌的最佳方法。

2.2 药物治疗

针对NASH导致原发性肝癌的病因，可以采用对应的药物进行治疗。抗氧化剂：维生素C和维生素E等抗氧化剂可以减少自由基的产生，减轻肝脏炎症和纤维化等症状，从而阻断NASH向肝癌的转变[43]。胰岛素增敏剂：噻唑烷二酮类和利拉鲁肽等胰岛素增敏剂可以提高肝细胞对胰岛素的敏感性，促进葡萄糖的代谢和糖原的合成，从而减少脂肪在肝脏中的堆积，阻断NASH向肝癌的转变[44]。降脂药物：他汀类和贝特类等降脂药物可以降低血脂水平，减少脂肪在肝脏中的堆积，从而阻断NASH向肝癌的转变[45-46]。肝保护剂：中西医的肝保护剂都在治疗NASH中有不同程度的疗效。肝保护剂可以减轻肝脏炎症和纤维化等症状，促进肝细胞再生和修复，从而阻断NASH向肝癌的转变[47]。但这些药物都是分别针对NASH所引起的各种代谢紊乱和肝损伤的治疗，目前仍然缺乏阻断NASH进展为原发性肝癌的特效药。

2.3 生物治疗

随着对NASH研究的深入，生物治疗有着很大的前景，目前主要包括以下几类。细胞因子治疗，包括成纤维细胞因子（fibroblast growth factor，FGF）[48-49]、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）[50]等，这些因子可以促进肝细胞增殖和修复，改善肝脏病变。肠道菌群调节治疗，通过益生菌、菌群移植等方式调节肠道菌群，促进肠道黏膜屏障的修复，减少内毒素的释放，从而改善肝脏病变[51-52]。脂肪酸代谢调节治疗，如PPAR激动剂[53]、肝X受体激动剂[54]等，这些药物可以调节脂肪酸代谢，减少脂肪在肝脏中的积累，从而改善NASH。肝素治疗，肝素可以通过抑制血小板活化和减少血管内皮细胞损伤，减轻肝脏炎症和纤维化，从而改善NASH[55]。值得注意的是，目前这些生物治疗方法仍处于研究阶段，尚未被广泛应用于NASH的临床治疗中。

在上述防治策略中，仍以调节糖、脂代谢为主要干预措施，目前尚无针对NASH的特效药物。因此，预防NASH所致的原发性肝癌还是应该从NASH的早期干预入手，提倡健康的生活习惯，监测、控制糖、脂代谢水平，避免NASH的进展。

3 小结与展望

NASH已经成为原发性肝癌的第三大致病因素，虽然已经受到广大医务工作者的重视，但由于NASH的诊断需要有创的病理检查来确定，因此其临床诊断率仍然较低。随着社会对NASH的重视程度逐步提高，人们会更加注重健康的生活方式，关注代谢性疾病的诊疗。同时伴随着对NASH发病机制与药物靶点的深入研究，相信在不久的将来，会有一批药物能有效改善和治疗肝纤维化与NASH，阻断其向原发性肝癌的进展。

4 参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，*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.

[2] Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration，AKINYEMIJU T，ABERA S，*et al*. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global，regional，and national level: results from the global burden of disease study 2015[J]. JAMA Oncol，2017，3（12）:1683-1691.

[3] HUANG D Q，SINGAL A G，KONO YK，*et al*. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer[J]. Cell Metab，2022，34（7）:969-977.e2.

[4] CALLE EE，RODRIGUEZ C，WALKER-THURMOND K，*et al*. Overweight，obesity，and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. N Engl J Med，2003，348（17）: 1625-1638.

[5] SCHLESINGER S, ALEKSANDROVA K, PISCHON T, *et al*. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort[J]. Int J Cancer, 2013, 132(3): 645-657.
[6] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, *et al*. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomesr[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.
[7] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, NEGRO F, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the united states[J]. Medicine, 2012, 91(6):319-327.
[8] 马莉,马青梅,杨文娟,等.调控胰岛素抵抗在肝癌预防与治疗中的研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(7):876-880.
[9] POLYZOS SA, MANTZOROS CS. Adiponectin as a target for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones: a systematic review[J]. Metabolism, 2016, 65(9):1297-1306.
[10] BERTOLANI C, SANCHO-BRU P, FAILLI P, *et al*. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells[J]. Am J Pathol, 2006, 169(6):2042-2053.
[11] XU A, WANG Y, KESHAW H, *et al*. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice[J]. J Clin Invest, 2003, 112(1):91-100.
[12] PARK EJ, LEE JH, YU GY, *et al*. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing il-6 and tnf expression[J]. Cell, 2010, 140(2):197-208.
[13] GROHMANN M, WIEDE F, DODD GT, *et al*. Obesity Drives STAT-1-Dependent NASH and STAT-3-Dependent HCC[J]. Cell, 2018, 175(5): 1289-1306.e20.
[14] ZHOU LN, WANG QC, YIN PY, *et al*. Serum metabolomics reveals the deregulation of fatty acids metabolism in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases[J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 403(1):203-213.
[15] ISMAIL I T, ELFERT A, HELAL M, *et al*. Remodeling lipids in the transition from chronic liver disease to hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 13(1):88.
[16] LEWINSKA M, SANTOS-LASO A, ARRETXE E, *et al*. The altered serum lipidome and its diagnostic potential for nonalcoholic fatty liver (nafl)-associated hepatocellular carcinoma[J]. EBioMedicine, 2021, 73:103661.
[17] LI XJ, LI QL, JU LG, *et al*. Deficiency of Histone Methyltransferase SET Domain-Containing 2 in Liver Leads to Abnormal Lipid Metabolism and HCC[J]. Hepatology, 2021, 73(5): 1797-1815.
[18] HALL Z, CHIARUGI D, CHARIDEMOU E, *et al*. Lipid remodelling in hepatocyte proliferation and hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 73(3):1028-1044.
[19] GAO QZ, ZHANG GJ, ZHENG YQ, *et al*. SLC27A5 deficiency activates NRF2/TXNRD1 pathway by increased lipid peroxidation in HCC[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(3):1086-1104.
[20] MA C, KESARWALA A H, EGGERT T, *et al*. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J]. Nature, 2016, 531(7593):253-257.
[21] 陈韶华,厉有名.过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)α在非酒精性脂肪肝中的新视点:关注PPARα与肝癌[J].中华肝脏病杂志,2014,22(9):718-720.
[22] ZHANG FF, HU ZM, LI GP, *et al*. Hepatic CREBZF couples insulin to lipogenesis by inhibiting insig activity and contributes to hepatic steatosis in diet-induced insulin-resistant mice[J]. Hepatology, 2018, 68(4):1361-1375.
[23] BALLESTRI S, NASCIMBENI F, BALDELLI E, *et al*. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk[J]. Adv Ther, 2017, 34(6):1291-1326.
[24] ZHANG P, CHEN ZM, KUANG H, *et al*. Neuregulin 4 suppresses NASH-HCC development by restraining tumor-prone liver microenvironment[J]. Cell Metab, 2022, 34 (9): 1359-1376.e7.
[25] 王银银,李鹏.非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J].贵州医药,2022,46(2):182-184.
[26] PFISTER D, NÚÑEZ NG, PINYOL R, *et al*. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC[J]. Nature, 2021, 592(7854): 450-456.
[27] LAWAL G, XIAO Yao, RAHNEMAI-AZAR AA, *et al*. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(10):1184.
[28] MA FG, LIU YX, HU ZM, *et al*. Intrahepatic osteopontin signaling by CREBZF defines a checkpoint for steatosis-to-NASH progression[J].Hepatology, 2023, 78(5):1492-1505.
[29] 吴玉婧,郭津生.肝脏炎症及纤维化微环境与肝癌发生关系的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2):156-158.
[30] BAGLIERI J, BRENNER DA, KISSELEVA T. The role of fibrosis and liver-associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7):1723.
[31] SVART M, RITTIG N, MØLLER N, *et al*. Soluble CD163 correlates with lipid metabolic adaptations in type 1 diabetes patients during ketoacidosis[J].Journal of diabetes investigation, 2018, 10 (1):67-72.
[32] CERVANTES C E, MENEZ S, MONROY T J M, *et al*. Clinical approach to a patient with an acid-base disturbance[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2021, 77(2):A9-A11.
[33] SAITTA C, POLLICINO T, RAIMONDO G. Obesity and liver cancer[J]. Annals of Hepatology, 2019, 18(6):810-815.
[34] DONNELLY K L, SMITH C I, SCHWARZENBERG S J, *et al*. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5):1343-1351.
[35] BRUNNER K T, HENNEBERG C J, WILECHANSKY R M, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment[J]. Curr Obes Rep, 2019, 8(3):220-228.
[36] AKHLAGHI M, GHASEMI-NASAB M, RIASATIAN M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations[J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19(1):575-584.
[37] MOOSAVIAN SP, ARAB A, PAKNAHAD Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Clin Nutr ESPEN, 2019, 35:40-46.
[38] GUTIÉRREZ-CUEVAS J, SANTOS A, ARMENDARIZ-BORUNDA J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11629.
[39] 马穰桂,夏志,尚画雨.运动通过调节自噬途径防治非酒精性脂肪性肝病研究进展[J].中国运动医学杂志,2022,41(4):304-313.
[40] LONGO M, MERONI M, PAOLINI E, *et al*. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? [J]. Metabolism, 2021, 117: 154708.
[41] SARAN U, GUARINO M, RODRÍGUEZ S, *et al*. Anti-tumoral effects of exercise on hepatocellular carcinoma growth[J]. Hepatology communications, 2018, 2(5):607-620.
[42] BAUMEISTER SE, SCHLESINGER S, ALEKSANDROVA K, *et al*. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: a multinational cohort study[J]. J Hepatol, 2019, 70 (5):885-892.

[43] ABENAVOLI L，GRECO M，MILIC N，*et al*. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study[J]. Nutrients，2017，9（8）:870.
[44] 刘彦，冯盼盼，朱韦，等.利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制及研究进展[J].中华肝脏病杂志，2017，25（6）:473-476.
[45] 贺立敏.他汀类药物在治疗非酒精性脂肪性肝炎中的作用[J].中国处方药，2022，20（7）:166-168.
[46] COLAPIETRO F，GERSHWIN ME，LLEO A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: old and new tales[J]. Journal of Translational Autoimmunity，2023，6:100188.
[47] 牙程玉，毛德文，王挺帅，等.非酒精性脂肪性肝病中西医研究进展[J].中西医结合肝病杂志，2021，31（2）:188-192.
[48] ZHOU M，LUO J，CHEN M，*et al*. Mouse species-specific control of hepatocarcinogenesis and metabolism by FGF19/FGF15[J]. J Hepatol，2017，66（6）:1182-1192.
[49] CUI A，LI J，JI S，*et al*. The effects of B1344，a novel fibroblast growth factor 21 analog，on nonalcoholic steatohepatitis in nonhuman primates[J]. Diabetes，2020，69（8）:1611-1623.
[50] FRAU M，FEO F，PASCALE RM. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis[J]. J Hepatol，2013，59（4）:830-841.
[51] BEHARY J，AMORIM N，JIANG XT，*et al*. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun，2021，12（1）:187-187.
[52] 傅伟强，周剑波，吴雄健，等.肠道菌群视角下非酒精性脂肪性肝病的治疗策略[J].中国全科医学，2023，26（6）:742-748.
[53] QIU YY，ZHANG J，ZENG FY，*et al*. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors（PPARs）in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD）[J]. Pharmacological research，2023，192:106786.
[54] 段兴平，孟强，刘克辛. 非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点:核受体FXR[J]. 世界华人消化杂志，2016，24（15）:2289-2297.
[55] ZAKI M Y W，ALHASAN S F，SHUKLA R，*et al*. Sulfatase-2 from cancer associated fibroblasts: an environmental target for hepatocellular carcinoma? [J]. Liver Cancer，2022，11（6）:540-557.

（利益冲突:无）

（收稿日期:2023-05-29;修回日期:2023-10-08）

《西南医科大学学报》2024年各期重点内容安排

《西南医科大学学报》是经国家新闻出版广电总局批准向国内外公开发行的综合性医学学术期刊，中国高校优秀科技期刊。本刊为双月刊，以学术性、实用性、新颖性、规范化、标准化为主要特点，刊载栏目主要有专家述评、专家论坛、技术创新、基础医学研究、临床医学研究、影像医学研究、药学研究、护理学、综述等；2024年，本刊将继续秉承办刊宗旨，更好地开展国内外学术交流，促进医药卫生事业的发展，在广泛征集和吸纳读者意见的基础上，综合本刊专家和编委的建议，确定如下2024年各期重点内容，面向国内外征稿。请相关专业作者投送高质量文稿，争取来稿早审、早录、早发。

《西南医科大学学报》2024年各期重点内容安排

期号	重点内容
1期	消化、普外
2期	肿瘤、感染
3期	妇产、儿科
4期	心脑血管、神外/神内
5期	呼吸、危重/急诊
6期	肾脏/泌外、内分泌