

透明细胞型肝癌的研究进展

徐静轩^{1,2}, 陈祖舜^{1,2}

¹广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 南宁市 530021; ²广西医科大学, 南宁市 530021

摘要: 原发性透明细胞型肝癌是肝细胞癌的一种特殊组织类型, 恶性程度较普通类型肝细胞癌更低。近年来, 透明细胞型肝癌相关研究取得新的进展而对其系统回顾尚有缺乏。现将透明细胞型肝癌相关临床及分子生物学研究做一回顾分析总结。

关键词: 透明细胞型肝癌, 诊断, 预后, 基础研究

Recent advances in research on clear cell hepatocellular carcinoma

Jingxuan Xu^{1,2}, Zushun Chen^{1,2}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; ²Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Primary clear-cell hepatocellular carcinoma is a particular type of hepatocellular carcinoma with a lower rate of malignancy than ordinary hepatocellular carcinoma. Despite recent advances, a systematic review of the research on clear-cell hepatocellular carcinoma is still lacking. This review summarizes the clinical and molecular biology research on clear-cell hepatocellular carcinoma.

Keywords: clear cell hepatocellular carcinoma, diagnosis, prognosis, basic research

1. 引言

透明细胞型肝癌 (clear cell hepatocellular carcinoma, CCHCC) 作为肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma HCC) 的一种特殊亚型, 相较于HCC, CCHCC有着更好的预后, 近年来在CCHCC的分型、治疗及分子生物学等方面研究取得了新的进展。因此有必要以综述的形式进行总结和分析, 这也为我们理解HCC的发病机制提供了新的见解。

2. CCHCC的研究背景

在乙肝疫苗注射已广泛普及的今天, 肥胖和糖尿病作为HCC的危险因素越来越受到重视^(1,2)。此外, 一种相对罕见的先天性代谢疾病, 即肝糖原储存病 (hepatic glycogen storage disease, glycogenesis), 是青春期患者发生肝细胞腺瘤 (HCA) 和HCC的危险因素⁽³⁾。大多数

HCC患者的预后较差, 是癌症相关死亡的第二大常见原因⁽⁴⁾。然而, 一种的特定形式的HCC — 透明细胞肝细胞癌 (CCHCC), 有更好的预后。CCHCC很早就被发现具有肝糖原蓄积的表现, 在HE染色中, 透明细胞出现“空泡”、“泡沫”甚至“膨胀”, 积累糖原^(5,6)和 (或) 脂肪^(6,7)。除CCHCC外, 在局灶性结节性增生^(8,9)和许多透明细胞肝细胞腺瘤中也发现了含有丰富糖原的透明细胞。糖原蓄积也出现在上述良性疾病中, 其与CCHCA是否存在相关性, 尚不清楚。美国学者Salani F等在2020年也报道了类似的发现, 在73例的HCC病理切片中, 发现有18例 (13%) 含有透明细胞癌⁽¹⁰⁾。这似乎说明含有CCHCC成分的病理表现可能并不罕见。全世界范围内, 单纯的CCHCC占HCC比例的差异很大, 从不到1%到37%⁽¹¹⁻¹³⁾的均有报道, 这可能不仅反映了地理分布和患者群体的差异, 而且还取决于不明确的诊断标准。一些学者认为 <30%的透明细胞癌成分就足够了^(14,16), 只有在肝癌中超过30%^(17,18)甚至要求大于50%的透明细胞癌成分时才能诊断CCHCC^(11,12)。

3. CCHCC的临床研究进展

3.1. CCHCC的诊断进展

目前的诊断标准一直未能完全统一, 在30-70%比例的

收稿日期: 2023-06-25; 修回日期: 2024-03-14

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 陈祖舜/Zushun Chen, E-mail: gxmu_14795487642@126.com

本文编辑: 张旭东

透明细胞癌成分作为诊断标准的均有报道。人们普遍认为，CCHCC中积累糖原和/或脂肪的透明细胞通常与各种其他类型的细胞混合。最新的进展来之于2019年世界卫生组织（WHO）《消化系统肿瘤分类》的发表，几种具有透明细胞质的HCC亚型被进一步分类，包括脂肪性肝炎型肝癌（steatohepatic, SH-HCC），嫌色细胞型肝癌（chromophobe, C-HCC）和透明细胞型肝癌这几个亚型。然而，前两者并没有明确定义该亚型细胞应该占比多少才能诊断。其中，透明细胞亚型的诊断值为透明细胞含量超过80%，但没有阐述定义该数值的理由⁽¹⁹⁾。还提出了一种脂肪变性亚型（steatotic subtype, S-HCC），包括有或没有脂肪性肝炎的肿瘤内含脂质肝细胞癌，尽管该亚型目前尚未在WHO分类中得到承认⁽²⁰⁾。

总之，目前的形态学定义是，将含有80%以上的“透明细胞”的肝细胞癌进一步分类为C-HCC、SH-HCC、S-HCC或WHO定义的CCHCC。然而，这些亚型并没有明确的诊断标准。C-HCC具有明确的形态学特征，一组高发复发风险的亚型。尽管SH-HCC与肝脏背景的关系以及该肿瘤的生物基础机制尚不清楚。在真正开始研究这些亚型的生物学相关性之前，还需要进行更多的研究来建立广泛的共识定义，并可以重复应用。

CCHCC需要与肾细胞癌和其他类型的肝外透明细胞癌的转移瘤区分开来⁽²¹⁻²³⁾。最近，一种由嗜酸细胞和透明细胞组成的纤维层细胞HCC⁽²⁴⁾，透明细胞胆管瘤^(25,26)和透明细胞胆管瘤⁽⁷³⁻⁷⁷⁾被描述为非常罕见的实体，这也需要鉴别诊断。在纤维层状HCC的透明细胞变异中，透明的细胞质是由于空泡，可能是由线粒体的改变引起的，而不是糖原或脂肪⁽²⁴⁾。透明细胞胆管瘤和胆管癌的细胞质变化的性质存在争议。一些研究者从组织化学或电子显微镜方法得出结论，透明细胞积累了粘液物质，但没有脂质或糖原^(25,27)；其他学者观察到粘液与淀粉酶敏感周期酸席夫（PAS）阳性物质，可能是糖原，或无法证明任何粘液物质^(28,29)，但脂质液泡或糖原。偶尔，肝血管平滑肌脂肪瘤可能主要由具有清晰细胞特征的上皮样细胞（糖细胞）组成，也应与CCHCC区分开来。黑素细胞标记物的表达，如黑素a-a和HMB-45，以及细胞角蛋白的缺失，有利于血管平滑肌脂肪瘤的诊断⁽³⁰⁾。除此以外，一些肿瘤标记物也被发现也有助于鉴别诊断，大量的标记物如肝细胞标记物HepPar-1（图1G）、精氨酸酶-1抗体和细胞角蛋白如CK8/18^(31,32)均可用于CCHCC的鉴别诊断。Oliveira等人提出，白蛋白mRNA是区分CCHCC与其他类型透明细胞癌的可靠标记物^(33,34)。已报道了2例同时发生CCHCC和RCC的病例，但通过应用上述一些细胞标记物，排除了将其误解为转移性疾病的可能性。通过应用抑制素- α 和类固醇生成因子-1的染色，可以区分⁽³⁵⁾ CCHCC与肾上腺皮质癌的转移瘤⁽³⁶⁾。

3.2. CCHCC的预后及治疗进展

CCHCC的预后取决于透明细胞的比例。Lai等⁽³⁷⁾将具有弥漫性透明细胞或局灶性透明细胞模式的HCC患者与肿瘤中无透明细胞的HCC患者区分开来，发现CCHCC比普通HCC患者预后更好，随着透明细胞比例的增加，生存率有所提高。这一结论得到了包括本研究中心在内的国内几项关于术后患者的生存研究的证实^(21, 22, 38)。Li等⁽²⁰⁾观察

到与普通HCC相比，CCHCC血管侵犯程度更少，分化程度更高，手术切除后复发时间更晚。Lao等⁽³⁹⁾没有直接比较CCHCC与普通HCC，但强调手术切除CCHCC是获得良好预后甚至长期生存的有效途径。笔者的临床研究还发现，CCHCC患者的AFP水平明显降低，Ki-67水平显著降低⁽⁴⁰⁾。除此之外，CCHCC的预后还取决于透明细胞的比例及温和的二倍体DNA含量。Orsatti等⁽⁴¹⁾将CCHCC分为两组，一组具有温和的形态和二倍体DNA含量，另一组具有侵袭性的形态特征和非整倍体DNA含量，提示这一发现可能解释了这类肿瘤预后的差异报道。

对于CCHCC的治疗，与HCC的治疗策略一致，均以手术治疗为主，但有研究表明CCHCC对Nivolumab联合Ipilimumab的治疗方案敏感的临床报道，患者经过4个周期的治疗，肿瘤大量坏死⁽⁴²⁾。如果含有透明细胞癌成分是肝癌免疫治疗的获益人群，那将影响CCHCC乃至HCC的整个治疗模式。F. Salani等⁽⁴³⁾通过液体活检和组织活检对CCHCC做进一步分型，根据疾病分期和治疗类型，评估患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）的基线特征和预后。在49例的病例中，液体活检显示，KRAS/NRAS（RAS）和BRAF突变的患病率分别为26.5%和10.2%。组织和血浆RAS野生型患者预后最好，同时还发现，即使在转移性患者中也有相对良好的结果，这与之前发表的数据一致。但是也观察到使用酪氨酸激酶抑制剂的效果较差，而手术似乎即使在转移性环境中也有效。免疫检查点抑制剂在CCHCC中的作用有待进一步探索。更广泛的多中心经验是有必要来阐明这种不算罕见的HCC亚型。

4. CCHCC的基础研究进展

4.1. CCHCC可能是肝癌发生过程中细胞的形态学变化中的一个阶段

在不同菌株的HBV转基因小鼠在肝癌发生过程中，观察到了从早期脂肪性肝炎中，完全由糖原细胞或糖原细胞、中间细胞和缺乏糖原的嗜碱性细胞类型的混合物组成，它们完全整合到肝实质中。随后，中间细胞和混合细胞群通常形成良性结节性病变。其中，在脂肪肝、良性增生结节及高分化HCC中糖原变性/脂肪变性透明细胞占优势，到发展到了低分化的HCC则糖原变性/脂肪变性透明细胞的比例明显下降，以嗜碱性细胞为主^(44,45)。同时还有学者观察到，在化学肝癌和病毒性肝癌发生的动物模型中，在从脂肪性肝炎向肝细胞腺瘤、CCHCC和HCC发展的过程中，细胞增殖逐渐增加，其程度与糖原的储存呈负相关⁽⁴⁶⁾。因此，细胞内糖原的变化可能是连接CCHCC和HCC之间联系的重要线索。

4.2. 糖原的丢失是肝脏从癌前病变到肿瘤恶变的基本代谢途径之一

Hou和McFadzean描述了人HCC中糖原的含量随分化程度而变化，在分化良好的肿瘤中含量较高，糖代谢从糖原合成不完全向乳酸转移到乳酸形成⁽⁴⁷⁾。有氧糖酵解和激活磷酸戊糖途径可以在许多可移植肝癌动物模型观察到^(48,49)。Reuber研究表明，高分化、生长缓慢的可移植肝癌在经过几代移植后，分化较少，失去糖原，生长得

更快⁽⁵⁰⁾。另外，小鼠肝癌发生晚期胰岛素信号级联反应的下调也间接提示了肝癌细胞经历了糖原逐步丢失的过程。

在从高度分化的糖原的清晰和嗜酸性细胞越来越去分化混合和糖原嗜碱性细胞群FAH, HCA 和HCC, 早期的过度表达的胰岛素信号级联如IR, IGF-IR, IRS-1和IRS-2逐渐下调^(51,52)。此外, 在初期糖原会短暂的出现过度蓄积, 然后在逐渐减少, 脂肪也会取代糖原, 大量蓄积, 但是也短暂的, 在完全转化的嗜碱性细胞中消失, 就像糖原一样⁽⁵³⁾。Calvisi等人使用原癌基因Akt的激活形式在小鼠模型中诱导肝癌发生, 并观察到完全相同的事件序列。这些FAH发展为HCA, 主要由透明细胞组成, 最终, 到HCC。完全转化的肿瘤细胞显示嗜碱性增多, 但胞浆内糖原和脂质丢失⁽⁵⁴⁾。

4.3. 糖尿病合并肝癌的研究提示肝脏恶变可以不经过肝硬化阶段

目前关于糖尿病患者HCC的发病机制的讨论主要集中在慢性非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 上。最近的证据表明, NAFLD可能直接促进肝癌的发生, 而不需要经过肝硬化阶段^(55,56)。在142例HCC患者中, Mcfadzean观察了38例患者的低血糖(11)。低分化的、快速生长的HCC, 在死亡前两周内发生低血糖, 其机制是葡萄糖促进糖酵解和磷酸戊糖途径需求逐渐增加的结果; 而分化良好、缓慢生长的HCC, 在死亡前2-10个月发生低血糖, 则可能与富含糖原的肿瘤和残留肝组织发生继发性糖原病变有关。最近, Guzman等⁽¹²⁾人证实了HCC和发育不良的肝细胞中己糖激酶II的增加, 这可能代表了肿瘤前糖原分裂期末期的癌前状态。在大多数HCC中, 己糖激酶II表达的增加与高亲和力和GLUT1的过表达相关, 这与更高的细胞增殖、肿瘤晚期和分化差显著相关^(21,22,38)。

5. 结语

总之, CCHCC是HCC罕见病理变异中第二常见的亚型。近年来的研究根据透明细胞质的成分进一步分了亚型, 但对临床的指导意义不大。尽管有流行病学、临床、放射学和分子特性的研究报道, 但CCHCC还没有专门的治疗指南和临床试验。CCHCC的发展过程可能与肝癌的其他类型不同, 它更具演变性, 可能是肝癌细胞向恶性程度更高级别发展的一个特定阶段, 这种假说还需进一步研究证实。因此, 研究这种类型肝癌的发展机制和靶点, 对于更好地预防和治疗肝癌具有重要意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Natarajan Y, El-Serag HB. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Historical Perspective. Clin Liver Dis (Hoboken).

- 2021;18(Suppl 1):1-13.
2. Ozakyol A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology). J Gastrointest Cancer. 2017;48:238-240.
3. Bannasch P. Glycogenotic hepatocellular carcinoma with glycogen-ground-glass hepatocytes: A heuristically highly relevant phenotype. World J Gastroenterol. 2012;18:6701-6708.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
5. Anthony PP. Primary carcinoma of the liver: a study of 282 cases in Ugandan Africans. J Pathol. 1973;110:37-48.
6. Murakata LA, Ishak KG, Nzeako UC. Clear cell carcinoma of the liver: A comparative immunohistochemical study with renal clear cell carcinoma. Mod Pathol. 2000;13:874-881.
7. Yeung RTT, Yeung DCY, Au KS. Hypoglycemia associated with lipid accumulation in primary hepatocellular carcinoma. Cancer. 1973;32:1482-1489.
8. Bannasch P, Haertel T, Su Q. Significance of hepatic preneoplasia in risk identification and early detection of neoplasia. Toxicol Pathol. 2003;31:134-139.
9. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology, 1958.
10. Kim H, Leow W Q, Lo R, et al. Clear Cell Hepatocellular Carcinoma: Atlas of Hepatocellular Carcinoma Pathology. Singapore, Springer Nature Singapore, 2022:57-59.
11. Lao X M, Zhang Y Q, Jin X, et al. Primary clear cell carcinoma of liver – clinicopathologic features and surgical results of 18 cases. Hepatogastroenterology. 2006;53:128-132.
12. Liu Z, Ma W, Li H, et al. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. Hepatol Res. 2008;38:291-299.
13. Sakhuja P, Mishra PK, Rajesh R, et al. Clear cell hepatocellular carcinoma: back to the basics for diagnosis. J Cancer Res Ther. 2015;11:656.
14. Murakata LA, Ishak KG, Nzeako UC. Clear cell carcinoma of the liver: a comparative immunohistochemical study with renal clear cell carcinoma. Mod Pathol. 2000.13:874-881.
15. Orikasa H, Ohyama R, Tsuka N, et al. Lipid-rich clear-cell hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis in a patient with diabetes mellitus. J Submicrosc Cytol Pathol. 2001;33:195-200.
16. Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, et al. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. Histopathology. 2001;38:225-231.
17. Chen ZS, Zhu SL, Qi LN, et al. Long-term survival and prognosis for primary clear cell carcinoma of the liver after hepatectomy. Onco Targets Ther. 2016;9:4129-4135.
18. Buchanan Jr TF, Huvos AG. Clear-cell carcinoma of the liver: A clinicopathologic study of 13 patients. Am J Clin Pathol. 1974;61:529-539.
19. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76:182-188.
20. Chan AW, Yu S, Yu YH, et al. Steatotic hepatocellular carcinoma: a variant associated with metabolic factors and late tumour relapse. Histopathology. 2016;69:971-984.
21. Liu Z, Ma W, Li H, et al. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. Hepatol Res. 2008;38:291-299.
22. Ji SP, Li Q, Dong H. Therapy and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. World J Gastroenterol. 2010; 16:764-769.
23. Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, et al. A highlight on Sonic hedgehog pathway. Cell Commun Signal. 2018;16:11.
24. Cheuk W, Chan JKC. Clear cell variant of fibrolamellar

- carcinoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1235-1238.
25. Albores-Saavedra J, Hoang M P, Murakata L A, *et al.* Atypical bile duct adenoma, clear cell type: A previously undescribed tumor of the liver. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:956-960.
26. Wu WW, Gu M, Lu D. Cytopathologic, histopathologic, and immunohistochemical features of intrahepatic clear cell bile duct adenoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Pathol.* 2014;2014:874826.
27. Falta EM, Rubin AD, Harris JA. Peripheral clear cell cholangiocarcinoma: A rare histologic variant. *Am Surg.* 1999;65:592-595.
28. Haas S, Gütgemann I, Wolff M, *et al.* Intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma: immunohistochemical aspects in a very rare type of cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:902-906.
29. Toriyama E, Nanashima A, Hayashi H, *et al.* A case of intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2571-2576
30. Makhoulouf H R, Ishak KG, Shekar R, *et al.* Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney: A comparative study. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:49-55.
31. Radwan NA, Ahmed NS. The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. *Diagn Pathol.* 2012;7:149.
32. Maitra A, Murakata LA, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for hepatocyte paraffin 1 antibody in hepatoid adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:689-694.
33. Oliveira A M, Erickson L A, Burgart L J, *et al.* Differentiation of primary and metastatic clear cell tumors in the liver by in situ hybridization for albumin messenger RNA. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:177-182.
34. Zhang W, Wang Q, Jiang Y X, *et al.* Simultaneous double primary clear cell carcinomas of liver and kidney: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:995-999
35. Mentrikoski MJ, Wendroth SM, Wick MR. Immunohistochemical distinction of renal cell carcinoma from other carcinomas with clear-cell histomorphology: Utility of CD10 and CA-125 in addition to PAX-2, PAX-8, RCCma, and adipophilin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22:635-641.
36. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, *et al.* Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: A study of 248 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:678-686.
37. Lai CL, Wu PC, Lam KC, *et al.* Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1979;44:1677-1683.
38. Chen ZS, Zhu SL, Qi LN, *et al.* Long-term survival and prognosis for primary clear cell carcinoma of the liver after hepatectomy. *Onco Targets Ther.* 2016;9:4129-4135.
39. Li T, Fan J, Qin L X, *et al.* Risk factors, prognosis, and management of early and late intrahepatic recurrence after resection of primary clear cell carcinoma of the liver. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1955-1963.
40. Deng Y, Zhu S, Yan W, *et al.* Influence of clear cell carcinoma on the post-hepatectomy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2022;18:543-552.
41. Orsatti G, Arnold MM, Paronetto F. DNA image cytometric analysis of primary clear cell carcinoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:1226-1229.
42. Seth R, Konala VM, Adapa S. Nivolumab Plus Ipilimumab in Primary Clear Cell Hepatocellular Carcinoma (CCHCC): A Case Report and Literature Review. *Ann Clin Case Rep.* 2019;4:1752.
43. Salani F, Pecora I, Vivaldi C, *et al.* P-219 Clear cell variant of hepatocellular carcinoma (HCC-CC): A single-center observational study of an uncommon subtype. *Ann Oncol.* 2020; 31:S161-S162.
44. Teng CF, Hsieh WC, Wu HC, *et al.* Hepatitis B virus pre-S2 mutant induces aerobic glycolysis through mammalian target of rapamycin signal cascade. *PLoS One.* 2015;10:e0122373.
45. Teng CF, Wu HC, Shyu WC, *et al.* Pre-S2 mutant-induced mammalian target of rapamycin signal pathways as potential therapeutic targets for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant.* 2017;26:429-438.
46. Radaeva S, Li Y, Hacker HJ, *et al.* Hepadnaviral hepatocarcinogenesis: in situ visualization of viral antigens, cytoplasmic compartmentation, enzymic patterns, and cellular proliferation in preneoplastic hepatocellular lineages in woodchucks. *J Hepatol.* 2000;33:580-600.
47. Hindson J. Glycogen phase separation and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:831.
48. Burk D, Woods M, Hunter J. On the significance of glucolysis for cancer growth, with special reference to Morris rat hepatomas. *J Natl Cancer Inst.* 1967;38:839-863.
49. Ngoka L. Dramatic down-regulation of oxidoreductases in human hepatocellular carcinoma hepG2 cells: Proteomics and gene ontology unveiling new frontiers in cancer enzymology. *Proteome Science.* 2008;6:1-21.
50. Reuber MD. Histopathology of transplantable hepatic carcinomas induced by chemical carcinogens in rats. *Gann Monograph.* 1966;1:43-54.
51. Aleem E, Nehrbass D, Klimek F, *et al.* Upregulation of the insulin receptor and type I insulin-like growth factor receptor are early events in hepatocarcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2011;39:524-543.
52. Nehrbass D, Klimek F, Bannasch P. Overexpression of insulin receptor substrate-1 emerges early in hepatocarcinogenesis and elicits preneoplastic hepatic glycogenosis. *Am J Pathol.* 1998;152:341-345.
53. Bannasch P, Klimek F, Mayer D. Early bioenergetic changes in hepatocarcinogenesis: preneoplastic phenotypes mimic responses to insulin and thyroid hormone. *J Bioenerg Biomembr.* 1997;29:303-313.
54. Calvisi DF, Wang C, Ho C, *et al.* Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140:1071-1083.e5.
55. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, *et al.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49:851-859.
56. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: Fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32:30-38.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 徐静轩, 陈祖舜. 透明细胞型肝癌的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):78-81. doi:10.5582/npjm.2024.01004
- Jingxuan Xu, Zushun Chen. Recent advances in research on clear cell hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):78-81 doi:10.5582/npjm.2024.01004