

乳腺癌内分泌治疗伴随疾病之代谢相关脂肪性肝病的防治研究进展

覃胜鹏¹, 邹全庆^{2*}

¹右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

²广西壮族自治区人民医院乳腺外科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月10日

摘要

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 治疗方式除传统手术、放疗和化疗外, 内分泌治疗也是乳腺癌综合治疗的重要手段。通常内分泌治疗周期较长, 容易导致机体代谢紊乱, 诱发脂肪性肝病。代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病率逐年攀升, 现已成为全球最常见的慢性肝病, 同时也是乳腺癌内分泌治疗随访期间常见的并发症之一, 不仅可能引起慢性肝损伤和肝纤维化, 严重时甚至发展为肝硬化和肝癌, 对患者的生活质量和预后造成显著的负面影响。然而, 目前对乳腺癌群体中MAFLD的认识和防治尚未引起重视。本文旨在阐述乳腺癌内分泌治疗并发症之一, 即MAFLD的防治研究进展, 包括其发病因素、诊断方式及防治策略, 以期加强该类疾病的早期预防与精准诊治, 达到进一步提高患者的生活质量并改善预后的目标。

关键词

乳腺癌, 内分泌治疗, 代谢相关脂肪性肝病, 雌激素

Research Progress of the Prevention and Treatment of Metabolic Associated Fatty Liver Disease as a Complication Disease of Endocrine Therapy for Breast Cancer

Shengpeng Qin¹, Quanqing Zou^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Breast Surgery, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 覃胜鹏, 邹全庆. 乳腺癌内分泌治疗伴随疾病之代谢相关脂肪性肝病的防治研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 581-590. DOI: 10.12677/acm.2025.153651

Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor in women. In addition to traditional surgery, radiotherapy and chemotherapy, endocrine therapy is also an important means of comprehensive treatment for breast cancer. However, endocrine therapy usually has a long duration, leading to metabolic disorders and increasing the risk of fatty liver disease. The incidence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is rising annually, which has become one of the most common chronic liver diseases globally. It is also a common complication during the follow-up of endocrine therapy for breast cancer. MAFLD can not only cause chronic liver injury and liver fibrosis, but in severe cases, it may even progress to liver cirrhosis and liver cancer, significantly and negatively impacting patients' quality of life and prognosis. Nevertheless, currently, the awareness and prevention-treatment measures for MAFLD in the breast cancer population have not received sufficient attention. The aim of this review is to clarify the advancements in the prevention and treatment of MAFLD, one of the complications of breast cancer endocrine therapy, covering its etiological factors, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. The ultimate goal is to enhance the early prevention and precise diagnosis and treatment of this type of disease, so as to further improve patients' quality of life and prognosis.

Keywords

Breast Cancer, Endocrine Therapy, Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Estrogen

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤,其发病率持续攀升,死亡率居高不下,据统计,2022年中国女性乳腺癌新发病例约35.72万例,死亡人数约7.5万例,分别占癌症新发病例和死亡人数的15.59%和7.94% [1]。随着生物医学的不断进步,乳腺癌的治疗策略从传统手术、放疗和化疗拓展至包含内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗在内的综合治疗模式。65%~70%的乳腺癌患者激素受体(hormone receptor, HR)表达阳性,内分泌治疗是主要治疗方案[2]-[4]。通常内分泌药物治疗时间较长,也容易并发一系列的副作用,比如肝脏损害、代谢异常和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等,这些危险因素容易诱发脂肪性肝病,其中包括非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),有研究表明内分泌治疗药物可通过多种机制诱发NAFLD [5]-[7]。2020年,国际专家为规范NAFLD的诊断标准和治疗策略,将其更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) [8] [9]。MAFLD是乳腺癌内分泌治疗随访期间常见的并发症之一,也是患者肝损伤的重要原因,可能进一步引起非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化甚至肝硬化,严重影响患者的生活质量和生存预后[10]-[12],目前在临床中的认识和防治尚未引起重视。本文旨在探讨乳腺癌内分泌治疗过程中MAFLD的防治研究进展,包括其发病因素、诊断方式及防治策略,为临床工作提供指导,以期加强该类疾病的预防与诊治,进一步提高患者的生活质量并改善预后。

2. 代谢相关脂肪性肝病的概述

2.1. MAFLD 的流行病学

随着超重、肥胖在世界各国广泛流行, NAFLD 已成为最常见的慢性肝病之一, 为社会带来巨大的健康经济负担[13][14]。据有关研究, 在 204 个国家中, 中国的 NAFLD 病例数最多, 约占全球总数的 23.6% [15]。有研究表明, NAFLD 不仅与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心脑血管疾病等密切相关, 还与肿瘤(如结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌等)的发病风险增加有关[16]。尽管对 NAFLD 的关注日益增加, 但作为一种涉及多系统的慢性疾病, 其病理生理学复杂, 防治策略也相对有限。随着对 NAFLD 的病理生理和发病机制的深入研究, MAFLD 这一术语取代了传统的 NAFLD, 旨在改进疾病的诊断标准和治疗策略。

2.2. MAFLD 的诊断

诊断 MAFLD 的标准, 依据肝活检组织学或影像学或血液生物标志物检查提示存在脂肪肝, 同时满足以下任一条件: 1) 超重/肥胖; 2) T2DM; 3) 代谢功能障碍。代谢功能障碍需满足以下至少两项: ① 高加索人群腰围: 男性 ≥ 102 cm、女性 ≥ 88 cm (亚洲人群腰围: 男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm); ② 血压 $\geq 130/85$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或接受降压药物治疗; ③ 血浆三酰甘油 ≥ 1.70 mmol/L 或接受降脂特异性药物治疗; ④ 血浆高密度脂蛋白-胆固醇 < 1.0 mmol/L (男)/ 1.3 mmol/L (女)或接受降脂特异性药物治疗; ⑤ 空腹血糖 $5.6\sim 6.9$ mmol/L 或餐后 2 h 血糖 $7.8\sim 11.0$ mmol/L 或糖化血红蛋白 $5.7\%\sim 6.4\%$; ⑥ 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 ≥ 2.5 ; ⑦ 超敏 C 反应蛋白水平 > 2 mg/L [8][9]。

目前肝活检是确诊肝脂肪变性的金标准, 但由于其侵入性和对患者的创伤, 临床应用较少, 影像学检查正逐步成为侵入性检查的替代方法。对于 MAFLD, 推荐首选肝脏超声检查, 其技术成熟且检查成本低适用于初步筛查。然而, 脂肪组织对超声波有衰减作用, 因此超声检查对肥胖患者的诊断准确性会有所下降[17]。弹性成像(如 FibroScan)通过测量肝脏硬度来评估是否存在肝纤维化, 从而评估脂肪肝是否进展。当肝脏硬度升高时, 提示可能存在严重的肝脏损伤[17]。计算机断层扫描(CT)在诊断中至重度脂肪肝的准确性高于超声检查, 但由于存在电离辐射的危害且不适合用于脂肪肝患者的长期随访, 在临床中的应用有限。目前磁共振成像(MRI)是诊断肝脂肪变性最准确的影像学方法, 在检测微小脂肪变性和脂肪量化方面优于超声和 CT, 有望替代肝活检作为研究诊断的参考标准。因其检查费用昂贵、可用性低、扫描时间长和对金属植入物的限制, 临床的广泛应用受到限制[17][18]。近年来, 已研究提出几种基于血液生物标志物的简单评分方法, 如脂肪测试法(Steato Test)、脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)和肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)等, 诊断准确性较高, 尽管这些方法在大型流行病学研究或特定情况下可用于 MAFLD 的诊断, 但尚不足以完全替代影像学检查[17][18]。

3. 乳腺癌内分泌治疗相关的 MAFLD

3.1. MAFLD 在乳腺癌患者中的特异性

针对 HR 阳性的乳腺癌患者, 为防止肿瘤的复发或转移, 改善预后, 应用内分泌药物尤为重要。内分泌药物治疗是一个长期的过程, 低复发风险的患者服药时间为 5 年, 对于存在高复发风险因素, 如肿块偏大、Ki-67 指数 $> 30\%$ 、多基因检测高风险等, 服药时间可长达 10 年[3][4]。因此, 在长期的治疗过程中, 应当重视药物不良反应对患者治疗及预后的影响。有研究显示, 服用他莫昔芬(tamoxifen, TAM)与芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)都会诱发脂肪肝, 与 AI 相比, 服用 TAM 新发脂肪肝的风险更

高, 且这种风险与肥胖和血胆固醇水平无关; 长期服用 TAM 还可显著加重患者的脂肪肝状况[19][20]。在 Kim 等学者的一项前瞻性队列研究中发现, 乳腺癌患者 NAFLD 总患病率高达 100% (基线患病率 44.1% + 随访期间新发 55.9%), 显著高于普通人群的全球平均患病率(约 25%~30%)。值得注意的是, 新发 NAFLD 患者中 68.6% 长期接受 TAM 治疗, 提示内分泌治疗药物是乳腺癌相关 NAFLD 的诱发因素, 这一因素在普通人群 NAFLD 中并不突出[21]。乳腺癌患者伴发的 MAFLD 可能对影像学检查产生干扰, 影响对肝转移灶的检测与诊断, 进而导致漏诊误诊[22][23]。MAFLD 相关的肥胖、高脂血症、心脑血管疾病等并发症增加了肿瘤治疗的复杂性, 也降低了患者治疗的依从性及耐受性, 最终影响疗效[11]。因此, 乳腺癌患者群体中 MAFLD 的防治应当引起高度重视。

3.2. 诱发或加重 MAFLD 的原因

1) 雌激素抑制: 内分泌治疗药物通过降低雌激素水平或减弱其生物学活性, 使得雌激素对脂蛋白分解减少, 同时影响了脂肪酸代谢酶的表达和活性, 这些因素导致线粒体脂肪酸 β 氧化过程受到抑制, 最终引起肝脏脂质的异常积累和 MAFLD 的发生发展[24]。

2) 影响脂质代谢: 雌激素在肝脏中主要通过雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 通路, 下调肝脏脂类合成基因的表达来调节脂质代谢, 包括抑制脂肪生成和促进脂肪分解。内分泌药物抑制雌激素, 从而减少了脂质分解代谢, 易诱发 MAFLD [25]。

3) 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)相关因素: 由于 MS 与 MAFLD 有相似的发病机制, 故两者之间必然存在密切联系。通常, 乳腺癌患者发病年龄较大, 在首次确诊时 MS 的发生率较高, 加上应用化疗及内分泌药物治疗周期较长, 可诱发或加重慢性肝损伤及脂质代谢异常, 从而增加 MAFLD 发生的风险[6][7][10]。

4) 营养过剩: 在确诊乳腺癌后, 患者及家属往往存在错误认识, 为了加强营养、尽快恢复身体, 从而摄入高蛋白、高热量食物, 加上活动量减少、代谢功能较患病前明显减退, 这使得营养过剩、体重增加、肥胖以及血脂异常的发生率显著上升, 引发或加剧 MAFLD [10][26]。

4. MAFLD 的防治

统计分析显示, 我国华南地区成年人患 MAFLD 的危险因素包括年龄超过 50 岁、T2DM、高血压、超重/肥胖、高甘油三酯血症[27], 此类高危人群应是筛查重点关注的对象。对于乳腺癌患者, 尤其是那些接受化疗、内分泌治疗的患者, 由于治疗引起的代谢变化和药物副作用等因素, 脂肪肝的发生风险较高。建议针对以下高风险人群进行定期随访筛查: 接受化疗或内分泌治疗(如 TAM、AI)的患者; 伴有 T2DM、高血压、超重/肥胖、MS 或 IR 的患者; 绝经后的患者[28][29]。

4.1. 生活方式的干预

对于 MAFLD 的治疗尚缺乏有效药物, 目前临床仍以生活方式干预和体育锻炼为主要治疗手段。饮食控制、体重管理与运动疗法是防治 MAFLD 的基础。研究表明, 体重减轻 3%, 可以改善肝脂肪变性, 体重减少 7%~10% 明显改善血液生化指标和肝脏炎症及纤维化[30]。建议 MAFLD 患者调整饮食结构, 日常饮食以低热量、低脂、低碳水、高蛋白为主, 并增加粗粮、膳食纤维、维生素和富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的食物摄入, 避免不规律进食、吸烟或饮酒等不良行为。适量运动能显著降低 MAFLD 风险并改善相关指标, 同时也能增强体质、加强心肺功能。新版美国成人运动指南推荐: 1) 每日 30 min 中等强度有氧运动, 每周 5 d 以上或者每周运动总时间 ≥ 150 min; 2) 高强度有氧运动 ≥ 3 d/周, 每次运动时间 ≥ 20 min 或每周运动总时间 ≥ 75 min [31]-[33]。

4.2. 药物治疗

4.2.1. 调控血糖药物

肥胖、DM、IR、高血压、高脂血症等均是 MAFLD 的危险因素。尽早、及时地干预危险因素, 对于在疾病早期阶段进行有效防治至关重要。合并糖耐量异常、IR 或 DM 的乳腺癌患者, 可优先选择二甲双胍。一项长达 4 个月的双盲临床试验结果显示, 患有脂肪肝的患者服用二甲双胍(1 g/天)或吡格列酮(30 mg/天)后, 均能有效降低甘油三酯、胆固醇、肝脏脂肪含量[34]。胰升糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂(如利拉鲁肽、司美格鲁肽等)不仅可抑制胰高血糖素、改善 IR, 还能够减少肝脏脂肪含量。有学者对利拉鲁肽或甘精胰岛素联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者的效果进行了研究, 结果显示利拉鲁肽组和甘精胰岛素组的肝内脂质含量较基线均显著降低(利拉鲁肽组 $26.4\% \pm 3.2\%$ 降至 $20.6\% \pm 3.9\%$; 甘精胰岛素组 $25.0\% \pm 4.3\%$ 降至 $22.6\% \pm 5.8\%$), 且腹部脂肪也有所减少[35]。在一项为期 24 周的前瞻性研究中, 学者在研究组中应用了钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂: 恩格列净 10 mg/天, 研究结果显示相比安慰剂组, 恩格列净组除改善患者的肝脂肪变性外, 也改善了非 T2DM 的 NAFLD 患者的肝纤维化程度[36]。过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)激动剂可调节葡萄糖代谢和脂质代谢。研究提示, 吡格列酮(PPAR- γ 激动剂)组中, 有 51% 的患者表现出 NASH 消退, 对合并 DM 前期或 T2DM 和 NASH 的患者安全有效[37] [38]。有研究显示, 在 TAM 治疗期间出现脂肪肝和高甘油三酯血症的乳腺癌患者, 通过添加服用 Pemafibrate (选择性 PPAR α 调节剂)后病情显著改善, 该药物通过增强肝脏脂肪酸 β -氧化和调节血脂代谢发挥作用, 其临床应用前景值得进一步的大规模研究验证[39]。

4.2.2. 降血压药物

高血压可明显增加 MAFLD 的患病风险, 经生活方式干预后血压仍 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)的患者, 可选用对肝脏影响较小的药物, 如血管紧张素 II 转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin-receptor blocker, ARB)。指南推荐血压控制不佳时可加用钙通道阻滞剂(CCB)、噻嗪类利尿剂; 非选择性 β 受体阻滞剂可联合用于合并脂肪性肝硬化、门静脉高压的患者[40] [41]。

4.2.3. 降血脂药物

他汀类药物可以改善血脂异常, 降低 MAFLD 及心脑血管疾病风险, 此外研究显示, 还有抗炎、抗肝纤维化的效益[42] [43]。荟萃分析显示, 他汀类药物对患者的肝硬化具有潜在的保护作用, 对乙型肝炎和丙型肝炎所致的肝硬化尤甚[44]。

4.2.4. 维生素 E

氧化应激被认为是 MAFLD 患者肝细胞损伤和疾病进展的关键机制[45]。维生素 E 作为高效抗氧化剂, 具有抗炎、清除自由基的作用。荟萃分析显示, 维生素 E 在改善肝酶水平和 NAFLD 的组织学异常(肝脂肪变性和小叶炎症)方面具有重要的临床作用[46]; 此外, 一项研究显示, 维生素 E 还可改善 NAFLD 患者的肝酶水平、降低肝纤维化评分[47]。

4.2.5. 法尼醇 X 激活受体(FXR)激动剂

FXR 是肝脏脂蛋白代谢的关键核受体, 可被胆汁酸激活, 有助于调节脂质代谢和炎症。奥贝胆酸(OCA)作为第一代 FXR 激动剂, 激活 FXR 受体后抑制脂肪生成、调节糖异生和胰岛素敏感性。在一项为期 18 个月的 III 期研究中, 结果显示, OCA 组相比安慰剂组显著改善了患者的肝纤维化及脂肪型肝炎活动[48]。

4.2.6. 护肝降酶药物

对于乳腺癌患者, 随着年龄的增长, 多器官功能的逐渐减退、机体代谢紊乱以及多种辅助治疗药物的联合使用, 可能导致肝脏代谢功能异常, 进而引发慢性肝损伤。推荐护肝降酶药物用于以下患者: 1) 经肝活组织检查确诊为脂肪型肝炎或肝纤维化; 2) 肝酶水平持续升高、肝纤维化进展; 3) 合并自身免疫性肝炎、药物性肝损伤或慢性病毒性肝炎等其他肝病。常见护肝药物有多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、硫普罗宁、甘草酸制剂和双环醇等。建议根据患者肝损伤程度及药物效价合理选择 1 至 2 种护肝药物, 疗程通常 6 至 12 个月, 用药半年肝功能仍未见明显改善, 可考虑改用其他护肝药物[49]。

4.2.7. 益生菌制剂

有研究证实, 肠道生态失调和肠道微生物群代谢功能的改变与 NAFLD 的严重程度密切相关[50]。多项研究结果显示, 益生菌制剂可有效改善 NAFLD 患者的肝酶指标、血脂水平、血糖水平和肝脂肪变性[51]。国外一项双盲、随机试验研究结果得出: 给予 NAFLD 患者活菌多菌株益生菌混合物与 ω -3 脂肪酸联合使用 8 周, 可以减少肝脏脂肪, 改善血清脂质和代谢状况[52]。也有研究显示, NAFLD 的肥胖儿童在服用益生菌制剂干预治疗后, 其转氨酶平均水平、胆固醇和甘油三酯水平均有所下降, 但体重和 BMI 没有显著变化[53]。这些研究表明, 益生菌有望成为治疗 MAFLD 的新研究方向, 未来需要更多的前瞻性临床试验进一步验证其效果。

4.2.8. 甲状腺激素受体 β (Thyroid Hormone Receptor Beta, THR- β) 激动剂

甲状腺激素已被证明可以通过脂肪自噬和 β -氧化促进脂肪酸的转化来降低甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇。在一项针对 NASH 患者的大型 III 期试验中显示, 雷司替龙(Resmetirom)具有减少肝脏脂肪、降低转氨酶水平和改善动脉粥样硬化性血脂异常的作用, 且具备良好的安全性[54]; 同样, 有研究结果显示, Resmetirom 能够明显改善患者的 NASH 及肝纤维化[55]。

4.3. 手术治疗

对于合并肥胖的 MAFLD 患者, 若经调节饮食、运动或药物等保守治疗效果不佳, 在充分术前评估允许的条件下, 可考虑行减重手术。基于现有研究, 患者需满足以下条件: 1) BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (亚洲人群 BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$); 2) 无肝硬化或仅处于代偿期肝硬化且不伴有门静脉高压[56] [57]。研究表明, 对 NASH 重度肥胖患者进行减重手术后, 84% 的患者在 5 年内 NASH 症状得到缓解, 并且随访期间未见明显复发[58]。也有研究结果显示, 接受减重手术后, 肝脏健康状态的患者比例从基线时的 5.0% 显著增加至 26.3%, 而脂肪性肝炎的比例则从 35.1% 显著下降至 7.6% [59]。近期研究显示, 内镜减重和代谢治疗作为一种新兴的微创治疗方法, 安全性高、效果显著, 对 MAFLD 患者的潜在治疗前景广阔[60]。对于进展至终末期肝病(如肝硬化失代偿、肝恶性肿瘤)的 MAFLD 患者, 肝移植是可行的选择。尽管肝移植能够从根源上解决问题, 但由于 MAFLD 的病因未能被消除, 术后仍有 22.1% 的新发 MAFLD 病例和 12.3% 的复发性 MAFLD [61], 故加强术后管理至关重要。

5. 总结与展望

乳腺癌内分泌治疗药物通过调控肝脏脂质代谢关键通路或者干扰线粒体 β 氧化过程等方式, 引发机体代谢紊乱, 进一步诱发 MAFLD。MAFLD 在乳腺癌患者与普通人群之间存在差异性, 这对乳腺癌患者的治疗与康复带来了新的挑战。在未来, 一方面对 MAFLD 的病理生理学机制展开深入研究, 将为临床诊疗提供坚实的理论基础。通过优化药物代谢途径, 合理选用低风险药物, 以及探索联合用药方案, 有望降低 MAFLD 的发病风险。另一方面, 乳腺癌诊疗已进入慢病管理时代, 医学界不再将其视为单一的

器官性病变, 而是一种全身性疾病, 这意味着在诊疗上除注重疾病本身外, 关注其伴随疾病尤为重要。根据乳腺癌患者的具体病情, 如治疗方案、年龄、基础代谢状态等, 制定区别于普通人群的早期筛查路径和个体化干预策略, 实现 MAFLD 的早期诊断和治疗。同时, 外科、肿瘤科、肝病科、内分泌科等多学科团队需紧密合作, 对疾病的全流程进行综合管理, 有效干预 MAFLD 的相关危险因素, 改善患者的整体预后与生活质量。通过多学科共同努力, 期待在乳腺癌内分泌治疗伴随 MAFLD 的防治方面取得更多突破, 为乳腺癌患者带来更好的治疗前景。

基金项目

广西自然科学基金项目(2024JJA140360)。

参考文献

- [1] Sun, K., Zhang, B., Lei, S., Zheng, R., Liang, X., Li, L., *et al.* (2024) Incidence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years of Female Breast Cancer in China, 2022. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2429-2436. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003278>
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1187.
- [3] Huppert, L.A., Gumusay, O., Idossa, D. and Rugo, H.S. (2023) Systemic Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Stage and Metastatic Breast Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 480-515. <https://doi.org/10.3322/caac.21777>
- [4] 江泽飞. 乳腺癌内分泌治疗专家共识(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(38): 2993-3001.
- [5] 田申, 伍娟, 孔令泉, 等. 关注乳腺癌伴随疾病全方位管理之非酒精性脂肪性肝病的管理[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(8): 836-840.
- [6] 李浩, 罗欢, 孔令泉, 等. 乳腺癌伴随疾病全方位管理之内分泌代谢性疾病管理[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(2): 111-116.
- [7] 孙明芳, 谢晓冬. 化疗及内分泌治疗对乳腺癌患者肝脏脂肪变性影响的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(3): 352-355.
- [8] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
- [9] Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., *et al.* (2020) A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, **73**, 202-209.
- [10] 孔令泉, 田申, 徐周, 等. 关注乳腺癌患者代谢相关脂肪性肝病的诊治[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(5): 520-524.
- [11] Tian, S., Li, H., Li, R., Ran, L., Li, S., Wu, J., *et al.* (2022) Prevalence of Hepatic Steatosis and Metabolic Associated Fatty Liver Disease among Female Breast Cancer Survivors. *Chinese Medical Journal*, **135**, 2372-2374. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002121>
- [12] Lonardo, A., Byrne, C.D., Caldwell, S.H., Cortez-Pinto, H. and Targher, G. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 1388-1389. <https://doi.org/10.1002/hep.28584>
- [13] Powell, E.E., Wong, V.W. and Rinella, M. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Lancet*, **397**, 2212-2224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32511-3)
- [14] Paik, J.M., Golabi, P., Younossi, Y., Mishra, A. and Younossi, Z.M. (2020) Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases from 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*, **72**, 1605-1616. <https://doi.org/10.1002/hep.31173>
- [15] Tian, H., Zhang, K., Hui, Z., Ren, F., Ma, Y., Han, F., *et al.* (2023) Global Burden of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in 204 Countries and Territories from 1990 to 2019. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **47**, Article ID: 102068. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102068>
- [16] Kim, G., Lee, H.C., Choe, J., Kim, M., Lee, M.J., Chang, H., *et al.* (2018) Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cancer Incidence Rate. *Journal of Hepatology*, **68**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.012>

- [17] 彭晓林, 张闰光. 非酒精性脂肪肝影像学定性定量检测的研究进展[J]. 现代医学, 2021, 49(8): 981-985.
- [18] Chandra Kumar, C.V., Skantha, R. and Chan, W. (2022) Non-Invasive Assessment of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **13**, 1-17. <https://doi.org/10.1177/20420188221139614>
- [19] Hong, N., Yoon, H.G., Seo, D.H., Park, S., Kim, S.I., Sohn, J.H., *et al.* (2017) Different Patterns in the Risk of Newly Developed Fatty Liver and Lipid Changes with Tamoxifen versus Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *European Journal of Cancer*, **82**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.002>
- [20] Yoo, J., Lim, Y.S., Kim, M.S., Lee, B., Kim, B., Kim, Z., *et al.* (2020) Risk of Fatty Liver after Long-Term Use of Tamoxifen in Patients with Breast Cancer. *PLOS ONE*, **15**, e0236506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236506>
- [21] Kim, H.Y., Lim, W., Moon, B. and Lee, H.A. (2020) Abstract P5-08-14: Characteristics and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Breast Cancer Survivors. *Cancer Research*, **80**, P5-08-14. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs19-p5-08-14>
- [22] 牛小敏, 张晓鹏. 脂肪肝背景下肝转移瘤的 CT 诊断研究[J]. 肿瘤防治研究, 2004(10): 604-607.
- [23] 唐灿, 赵海娜, 彭玉兰, 等. 1 例合并脂肪肝的乳腺癌术后肝转移不典型超声表现[J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(12): 804-805.
- [24] 王海强, 李冰琪, 周千瑶, 等. 雌激素对绝经期女性非酒精性脂肪肝肝病影响的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(11): 1-5.
- [25] Yang, M., Liu, Q., Huang, T., Tan, W., Qu, L., Chen, T., *et al.* (2020) Dysfunction of Estrogen-Related Receptor Alpha-Dependent Hepatic VLDL Secretion Contributes to Sex Disparity in NAFLD/NASH Development. *Theranostics*, **10**, 10874-10891. <https://doi.org/10.7150/thno.47037>
- [26] 李薇. 乳腺癌患者的营养治疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4): 374-379.
- [27] Fan, J., Luo, S., Ye, Y., Ju, J., Zhang, Z., Liu, L., *et al.* (2021) Prevalence and Risk Factors of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in the Contemporary South China Population. *Nutrition & Metabolism*, **18**, 82. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00611-x>
- [28] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访随访与健康 管理指南(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28.
- [29] 马飞, 徐兵河, 邵志敏, 等. 乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 29-41.
- [30] Stavropoulos, K., Imprialos, K., Pittaras, A., Faselis, C., Narayan, P. and Kokkinos, P. (2018) Lifestyle Modifications in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Current Vascular Pharmacology*, **16**, 239-245. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170621080835>
- [31] 陈镜宇, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病的危害和饮食治疗对策[J]. 肝脏, 2021, 26(11): 1287-1289.
- [32] 范建高. 加强非酒精性脂肪性肝病患者生活方式的管理[J]. 中华健康管理学杂志, 2020, 14(4): 308-312.
- [33] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.
- [34] Razavizade, M., Jamali, R., Arj, A., Matini, S.M., Moraveji, A. and Taherkhani, E. (2013) The Effect of Pioglitazone and Metformin on Liver Function Tests, Insulin Resistance, and Liver Fat Content in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. *Hepatitis Monthly*, **13**, e9270. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.9270>
- [35] Guo, W., Tian, W., Lin, L. and Xu, X. (2020) Liraglutide or Insulin Glargine Treatments Improves Hepatic Fat in Obese Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Twenty-Six Weeks: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **170**, Article ID: 108487. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108487>
- [36] Taheri, H., Malek, M., Ismail-Beigi, F., Zamani, F., Sohrabi, M., Reza babaei, M., *et al.* (2020) Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Advances in Therapy*, **37**, 4697-4708. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5>
- [37] Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C., *et al.* (2016) Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **165**, 305-315. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>
- [38] Boeckmans, J., Natale, A., Rombaut, M., Buyl, K., Rogiers, V., De Kock, J., *et al.* (2019) Anti-Nash Drug Development Hitches a Lift on PPAR Agonism. *Cells*, **9**, Article No. 37. <https://doi.org/10.3390/cells9010037>
- [39] Tanaka, N., Mukaiyama, K., Morikawa, A., Kawakami, S., Ichise, Y., Kimura, T., *et al.* (2021) Pemafibrate, a Novel

- Selective PPAR α Modulator, Attenuates Tamoxifen-Induced Fatty Liver Disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **14**, 846-851. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01386-7>
- [40] 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2426-2430.
- [41] 徐清扬, 范建高. 肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 肝脏, 2022, 27(11): 1161-1163.
- [42] Cho, Y., Rhee, H., Kim, Y., Lee, M., Lee, B., Kang, E.S., *et al.* (2022) Ezetimibe Combination Therapy with Statin for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Open-Label Randomized Controlled Trial (ESSENTIAL Study). *BMC Medicine*, **20**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02288-2>
- [43] Lee, J.I., Lee, H.W., Lee, K.S., Lee, H.S. and Park, J. (2020) Effects of Statin Use on the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study. *American Journal of Gastroenterology*, **116**, 116-124. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000845>
- [44] 刘路, 韩涛, 周冷潇. 他汀类药物在肝病防治中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 985-989.
- [45] Clare, K., Dillon, J.F. and Brennan, P.N. (2022) Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathogenesis of MAFLD. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **10**, 939-946. <https://doi.org/10.14218/jcth.2022.00067>
- [46] Usman, M. and Bakhtawar, N. (2020) Vitamin E as an Adjuvant Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, **12**, e9018.
- [47] Wang, M.Y., Prabakar, K., Găman, M. and Zhang, J.L. (2023) Vitamin E Supplementation in the Treatment on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Evidence from an Umbrella Review of Meta-Analysis on Randomized Controlled Trials. *Journal of Digestive Diseases*, **24**, 380-389. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13210>
- [48] Younossi, Z.M., Ratzin, V., Loomba, R., *et al.* (2019) Obeticholic Acid for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: Interim Analysis from a Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 2184-2196.
- [49] 刘素彤, 苏凯奇, 赵晨露, 等. 代谢相关脂肪性肝病的内科治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 947-950.
- [50] Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., *et al.* (2016) The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Hepatology*, **63**, 764-775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>
- [51] Zhou, X., Wang, J., Zhou, S., Liao, J., Ye, Z. and Mao, L. (2023) Efficacy of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Medicine*, **102**, e32734. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032734>
- [52] Kobylak, N., Abenavoli, L., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Boccuto, L., Kononenko, L., *et al.* (2018) Beneficial Effects of Probiotic Combination with Omega-3 Fatty Acids in NAFLD: A Randomized Clinical Study. *Minerva Medica*, **109**, 418-428. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.18.05845-7>
- [53] Famouri, F., Shariat, Z., Hashemipour, M., Keikha, M. and Kelishadi, R. (2017) Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 413-417. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001422>
- [54] Harrison, S.A., Bashir, M.R., Guy, C.D., Zhou, R., Moylan, C.A., Frias, J.P., *et al.* (2019) Resmetirom (MGL-3196) for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **394**, 2012-2024. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32517-6)
- [55] Harrison, S.A., Bedossa, P., Guy, C.D., *et al.* (2024) A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **390**, 497-509.
- [56] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) (2024) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, **81**, 492-542.
- [57] 肖倩倩, 王梦雨, 范建高. 亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(治疗部分)简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 41-45.
- [58] Lassailly, G., Caiazzo, R., Ntandja-Wandji, L., Gnemmi, V., Baud, G., Verkindt, H., *et al.* (2020) Bariatric Surgery Provides Long-Term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*, **159**, 1290-1301.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006>
- [59] Navarro-Masip, È., Mestres, N., Zorzano-Martínez, M., Salinas-Roca, B., Sánchez, E., López-Cano, C., *et al.* (2024) Mid-Term Effects of Bariatric Surgery on Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Remission and Predictive Factors: A Prospective Study with a Focus on Non-Invasive Diagnosis. *Obesity Surgery*, **34**, 841-849. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07071-1>
- [60] Aitharaju, V., Ragheb, J., Firkins, S., Patel, R. and Simons-Linares, C.R. (2025) Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies and Its Effect on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Review of the Current Literature. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, **21**, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.09.012>

- [61] Adali, G., Bilgic, N.M., Kalaman, A.E., Ozturk, O. and Ozdil, K. (2023) Prevalence and Predictors of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Liver Transplant Recipients: A Cross-Sectional Prospective Study. *Hepatology Forum*, **4**, 129-134. <https://doi.org/10.14744/hf.2023.2023.0032>