DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250202

肝癌内环境重塑:外源性暴露的协同作用机制

张培儒[1]，李辉港[2]，卓建勇[3]，陈劲岩[2]，曹成昊[2]，徐骁[4]，鲁迪[4]*

（1.浙江中医药大学，浙江 杭州 315000；
2.浙江大学医学院，浙江 杭州 315000；
3.杭州市第一人民医院，浙江 杭州 315000；
4.杭州医学院，浙江 杭州 315000）

【摘要】肝癌的发生是一个复杂的多阶段过程，涉及遗传、表观遗传以及环境等多重因素的相互作用。环境致癌物暴露、饮食致癌物暴露和社会心理等外部因素通过诱导炎症反应、氧化应激及DNA损伤等方式重塑人体内部微环境，直接或间接促进肝癌的发生发展。本综述主要阐述外部环境如何影响内部环境，两者协同变化导致肝癌的发生发展。深入解析其作用，可为高危人群提供精准暴露干预策略，进而减少肝癌发生率或延缓肿瘤进展并改善预后。

【关键词】肝细胞癌；外环境；内环境

中图分类号：R735.7，R730.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2025）02-0008-06

Remodeling of the internal environment in hepatocellular carcinoma: A synergistic mechanism of exogenous exposure

Zhang Peiru[1], Li Huigang[2], Zhuo Jianyong[3], Chen Jingyan[2], Cao Chenghao[2], Xu Xiao[4], Lu Di[4]*

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 315000, Zhejiang, China;
2. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 315000, Zhejiang, China;
3. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 315000, Zhejiang, China;
4. Hangzhou Medical College, Hangzhou 315000, Zhejiang, China)

【Abstract】The development of hepatocellular carcinoma is a complex, multi-stage process involving genetic, epigenetic, and environmental interactions. External factors such as exposure to environmental and dietary carcinogens, as well as psychosocial factors, can directly or indirectly contribute to the initiation and progression of hepatocellular carcinoma by inducing inflammatory responses, oxidative stress, and DNA damage, which in turn remodel the internal microenvironment of the human body. This review primarily discusses how external environmental factors influence the internal environment and how their synergistic alterations lead to the initiation and progression of hepatocellular carcinoma. An in-depth analysis of these roles could provide precise exposure - based intervention strategies for high-risk populations, reducing the incidence of hepatocellular

收稿日期：2025-06-07；**修回日期**：2025-06-13

基金项目：国家自然科学基金重大研究计划项目（92159202）；浙江省科技厅“尖兵领雁+X”研发攻关计划项目（2024C03051）；国家自然科学基金面上项目（82370662）

通信作者：鲁　迪（1987-），男，浙江杭州人，副主任医师，主要从事肝胆胰外科和肝移植相关疾病临床诊治和研究工作，E-mail: zju-ludi@zju.edu.cn

carcinoma, delaying tumor progression, and improving prognosis.

【**Keywords**】Hepatocellular carcinoma; External environment; Internal environment

0 前言

肝癌是一种以恶性程度高、发生率高和预后不佳为特征的恶性肿瘤[1]。肝癌的发生是一个复杂的多阶段过程，涉及遗传、表观遗传以及环境等多重因素的相互作用。越来越多的研究表明，环境是肿瘤的独立危险因素之一，其导致了70%～90%的肿瘤发病率[2-4]。环境分为3种类型：内部因素（如代谢、激素、肠道菌群、炎症等）、特定外部因素（包括辐射、饮食、生活方式、职业等）和一般外部因素（如社会环境、经济状况、心理状态和气候）[5]。这些因素通过不同的途径影响肝脏细胞的基因表达、信号传导通路及免疫反应，从而促进肝癌的发生发展。肝癌的发生是环境暴露驱动与遗传代谢响应在时空维度上的动态耦合：外源性因素通过多系统感知激活内源性癌变程序，而内源性基因变异/代谢紊乱又重塑微环境以影响肿瘤演进[6]。本综述回顾相关文献，系统性阐述外源性环境因素驱动内源性分子网络的变化，揭示从环境暴露到恶性表型的多界面调控规律，为高危人群提供精准暴露干预策略。

1 环境致癌物暴露

外界环境中可被吸入的气体、液体、固体等致癌物统一称为环境致癌物，这类物质广泛存在于自然或人为环境中，通过吸入、摄入或皮肤接触等途径进入人体，并可能诱发产生癌症相关的化学、物理或生物因子，促进癌症发生发展。

细颗粒物（Particulate Matter 2.5，$PM_{2.5}$）由于其极小的粒径，能够深入肺部甚至血液，对人体健康造成深远影响。长期暴露于高浓度$PM_{2.5}$环境中，可增加罹患肝癌的风险。多项前瞻性研究表明，较高的$PM_{2.5}$暴露可能是肝癌的重要危险因素，$PM_{2.5}$暴露量与肝癌发病率呈正相关关系[7-9]。$PM_{2.5}$高暴露不仅增加肝癌发病率，也会增加肝癌患者的死亡率。美国加州一项研究表明，$PM_{2.5}$每增加1个标准差（5 μg/m^3）导致的全因死亡率*HR*为1.18[10]。中国台湾一项1 003例的研究说明，暴露于环境$PM_{2.5}$浓度≥36 μg/m^{3}的肝癌患者的死亡风险比暴露于$PM_{2.5}$浓度<36 μg/m^{3}的患者高1.58倍[11]。中国天津的一项研究表明，大气中的$PM_{2.5}$浓度每增加10 μg/m^3，肝癌患者的死亡风险就会增加44%[12]。$PM_{2.5}$是如何促进肝癌的发生和发展呢？研究表明，$PM_{2.5}$能诱发炎症反应，促使肝脏释放大量炎症因子，如IL-6和TNF-α，这些炎症因子进一步加剧了肝脏的炎症反应，为肝癌的发生提供了有利条件，并且促进血管生成和恶性细胞增殖和转移，并诱导上皮–间充质转化过程，增加肝癌患者死亡率[13-15]。此外，$PM_{2.5}$还可以刺激细胞产生大量的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）和活性氮。根据身体的抗氧化机制，ROS生成增加可能导致氧化应激，从而诱发DNA损伤、脂质过氧化和蛋白质修饰等不利影响[16-17]。外界空气中的$PM_{2.5}$通过诱发体内炎症反应、DNA损伤、氧化应激等不利影响，导致了肝癌的发生发展。

除公共环境的有害气体摄入，吸烟制造的致癌性气体也不容小觑。一项荟萃分析指出，吸烟人群发生肝癌的风险是不吸烟人群的1.50倍[18]。另一项荟萃分析也得出相似的结论，与不吸烟人群相比，曾经吸烟人群发生肝癌的风险为其1.39倍，当前吸烟人群发生肝癌的风险为其1.55倍，重度吸烟人群发生肝癌的风险为其1.90倍；当前吸烟的肝癌患者死亡风险是不吸烟的肝癌患者的1.29倍[19]。烟草烟雾中含有大量有害物质，其中尼古丁、焦油以及多种致癌物质如苯并芘、亚硝胺等，对肝脏具有显著的毒害作用。这些化学物质在人体内代谢过程中，能够产生大量的自由基和ROS，从而导致DNA氧化损伤。DNA损伤若未能及时修复，将可能引发基因突变，进而激活原癌基因或灭活抑癌基因，使肝细胞发生恶性转化[20-22]。烟草烟雾的肝毒害作用及DNA损伤等内环境氧化应激促使肝细胞发生恶变。除此之外，尼古丁激活IRS-1/PI3K/AKT通路，导致胰岛素抵抗，促进肝癌细胞增殖及糖酵解[23]。

2 饮食致癌暴露

在明确环境致癌物经呼吸/皮肤暴露的分子机制后，需进一步关注消化道作为外源性致癌物入侵的第二界面。饮食暴露不仅直接输送化学性致癌物（如黄曲霉毒素、亚硝酸盐、乙醇等），其与营养代谢紊乱的协同作用更可重塑肝脏微环境。

国际癌症研究机构已将黄曲霉毒素评为第I类肝脏致癌物。在全球每年55万～60万例新增肝癌病例中，约有2.52万～15.50万例可归因于黄曲霉毒素暴露[24]。黄曲霉毒素导致肝癌的机制涉及多方

面的生物学过程，例如在肝脏代谢后生成活性中间体黄曲霉毒素B1-8,9-环氧化物，与DNA结合导致DNA损伤，从而促进癌变[25]；通过激活MAPK等促癌信号通路[26]，促进肝细胞异常增殖并抑制凋亡；引发慢性肝脏炎症和纤维化，炎症微环境中的细胞因子（如IL-6、TNF-α）进一步促进肝星状细胞活化，加速肝硬化进程，而肝硬化是肝癌的重要前兆[27]；与乙型肝炎病毒感染存在显著协同效应，导致肝癌的发生风险增加8倍以上[28]。黄曲霉毒素在人体内激活促癌信号通路、诱发炎症反应、加速肝纤维化、肝硬化进程，直接诱发肝癌的启动与演进。

乙醇作为酒精的主要成分，其代谢过程对肝脏的影响同样不容忽视。一项利用全球流行病学数据库的研究表明，2001—2021年，酒精导致的原发性肝癌患病率增加了94.12%[29]。酒精进入人体后，90%在肝脏内通过乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的作用被氧化为乙醛，再进一步转化为乙酸。然而，这一代谢过程不仅消耗了大量的辅酶和抗氧化物质，还产生了大量自由基，导致肝脏氧化还原平衡失衡，引发氧化应激反应。长期大量饮酒，尤其是酗酒，会导致肝脏细胞反复受损，进而引发酒精性肝病，包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化，最终可能演变为肝癌。酒精导致内环境的氧化还原平衡失衡是肝癌发生发展的关键诱因之一[30]。

若明确的饮食致癌物是肝癌发生的“导火索”，则长期不良饮食习惯（营养失衡、高盐饮食等）如同“助燃剂”，二者协同激活慢性炎症与代谢应激通路，加速肝细胞恶性转化。过量摄入盐分会导致高血压，进而对肝脏产生间接影响。高血压可导致肝脏血流动力学改变，增加门静脉压力，造成肝硬化风险升高。高盐饮食还可能通过影响肾素–血管紧张素系统，进一步加剧肝脏纤维化进程。高盐饮食还会干扰细胞内的离子平衡，影响细胞信号传导通路，特别是PI3K/Akt/mTOR通路，该通路在调控细胞增殖和凋亡中起关键作用[31]，高盐饮食可通过激活这一通路，抑制细胞凋亡，促进肝细胞异常增生，最终增加肝癌发生的风险。高盐饮食还可能通过氧化应激机制，产生大量ROS，损害肝细胞DNA，诱导基因突变，为肝癌的发生提供分子基础[32]。

除了高盐饮食，长期摄入高脂食物会显著增加非酒精性脂肪肝的发病率[33-34]，而非酒精性脂肪肝是肝癌的重要前驱病变之一。高脂饮食可引起肝脏内脂肪堆积，进而引发慢性炎症反应，激活炎症细胞因子如TNF-α和IL-6的表达[35-38]。这些细胞因子不仅促进肝细胞损伤，还可能诱导DNA损伤，从而增加肝癌的风险。高脂饮食还会影响肠道菌群的组成，改变肠道微生态平衡，进一步加剧肝脏炎症反应[39-40]。

不良的饮食习惯可导致胰岛素抵抗及2型糖尿病，而糖尿病引发的脂质代谢障碍和慢性炎症会促使脂肪肝形成，并直接损伤肝细胞，最终增加肝癌发生风险。据统计，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者患肝癌的风险平均高出2倍，死于肝癌的风险约增高50%[41]。芬兰的一项回顾性研究表明，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者未来发生肝癌的几率是其2.95倍；且非糖尿病患者中，空腹血糖和胰岛素抵抗都是肝癌发生的独立危险因素[42]。2型糖尿病是一种胰岛素使用不足或效率降低导致的慢性疾病，是最常见的一种糖尿病类型。由于胰岛素抵抗，导致IL-1、IL-6、TNF-α和肿瘤生长因子-β的增加[43-45]。除此之外，血液中血管活性因子和促氧化分子水平升高，导致肝细胞生长和增殖，抑制细胞凋亡，最终导致肝癌[46-48]。

3 社会心理因素

有研究证明，当受到社会压力时，患有肝癌的小鼠生存时间大大缩短，生存时间与IL-2血清值呈负相关关系[49]。社会环境通过长期不良心理应激（如长期压力、焦虑等情志因素）激活交感神经系统，释放神经递质（如去甲肾上腺素）和神经肽，激活Kupffer细胞的α-肾上腺素能受体来促进Kupffer细胞的激活并维持炎症微环境，从而促进肝癌发生[50]。这些神经信号通过调控免疫浸润、炎症反应及细胞外基质重塑，促进肝内慢性炎症向肝癌转化，并劫持神经–肝脏交互通路加速肿瘤进展。

社会压力驱动的交感神经过度兴奋不仅是肝癌的独立诱因，其诱导的慢性炎症微环境更可协同肿瘤代谢劫持，催化骨骼肌分解代谢，最终导致肌肉减少症（肌少症）高发，最终形成压力–肝癌–肌少症的自我强化病理三角。肌少症是一种与年龄相关的肌肉质量和功能下降的综合征，其表现为体力活动减少，运动功能减退和骨骼肌功能减退等。大部分研究指出并发肌少症的肝癌患者预后比无肌少症的肝癌患者差[51-54]。肌少症导致机体对营养物质的吸收和利用能力下降，进而影响肝脏的代谢功能，从而影响肝癌患者预后。有研究报道，肝癌并发肌少症患者的肌肉细胞分泌壳多糖酶3样蛋白1，

激活TNF-α/TNF-R1信号通路，继而诱导氧化脂质积累促进肝癌肿瘤的进展[55]。而运动干预不仅能逆转肌肉流失，阻断肌少症进展，更通过激活抗肿瘤免疫（如增强NK细胞毒性）及改善代谢微环境，同步降低肌少症与癌症的共病负担。研究表明，每周剧烈运动大于2 h的人群发生肝癌的风险是没有运动人群的50%[56]，且运动使术后并发症风险降低26%[57]。

4 总结与展望

外部环境因素在肝癌发生中的分子机制研究已形成范式级成果，其核心价值在于指导高危人群分层管理（如基于暴露生物标志物的早期筛查），并为区域化一级预防（如致癌物源头控制及暴露干预）提供精准施策依据，显著降低可归因肝癌负担。本综述聚焦于单一危险因素对肝癌发生发展的独立作用机制，尚未系统解析剂量–反应关系对疾病转归的调控效应，亦未充分探讨多重低剂量低危暴露组合通过交互作用诱发的协同致癌效应。未来亟需构建多层级暴露评估模型，整合基因–环境交互作用网络，量化剂量阈值与联合作用权重，以完善肝癌风险预测的精准防控体系。对于个人而言，通过规律性中等强度运动等非药物干预手段，激活免疫监视功能及调控慢性炎症状态，可有效拮抗外界环境因素的遗传毒性损伤，降低DNA突变负荷，从而减弱其促癌作用。对于科研人员而言，运用人工智能与大数据技术去构建“环境暴露监测—个体风险分层—动态干预反馈”的闭环决策系统，将肝癌预防从群体普适策略转向个体精准防控，显著降低可归因于环境因素的人群肝癌负担。

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] WU S, POWERS S, ZHU W, et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development[J]. Nature, 2016, 529(7584): 43-47.

[3] WU S, ZHU W, THOMPSON P, et al. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3490.

[4] WHITMEE S, HAINES A, BEYRER C, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: Report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health[J]. Lancet, 2015, 386(10007): 1973-2028.

[5] WILD C P. The exposome: From concept to utility[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(1): 24-32.

[6] 李玉民, 刘杰. 环境肿瘤学的发展及现状[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(10): 1-9.

[7] LIN Y C, SHIH H S, LAI C Y. Long-term nonlinear relationship between PM2.5 and ten leading causes of death[J]. Environ Geochem Health, 2022, 44(11): 3967-3990.

[8] VOPHAM T, BERTRAND K A, TAMIMI R M, et al. Ambient PM(2.5) air pollution exposure and hepatocellular carcinoma incidence in the United States[J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(6): 563-572.

[9] PEDERSEN M, ANDERSEN Z J, STAFOGGIA M, et al. Ambient air pollution and primary liver cancer incidence in four European cohorts within the ESCAPE project[J]. Environ Res, 2017, 154: 226-233.

[10] DENG H, ECKEL S P, LIU L, et al. Particulate matter air pollution and liver cancer survival[J]. Int J Cancer, 2017, 141(4): 744-749.

[11] LEE C H, HSIEH S Y, HUANG W H, et al. Association between ambient particulate matter 2.5 exposure and mortality in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(14): 2490.

[12] CUI H, QI Y, GUO C, et al. The effect of PM(2.5) exposure on the mortality of patients with hepatocellular carcinoma in Tianjin, China[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(32): 78632-78640.

[13] ALEKSANDROVA K, BOEING H, NOTHLINGS U, et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 858-871.

[14] ZHANG H, LI Z. microRNA-16 via Twist1 inhibits EMT induced by PM2.5 exposure in human hepatocellular carcinoma[J]. Open Med (Wars), 2019, 14: 673-682.

[15] ZHANG Z, HU S, FAN P, et al. The roles of liver inflammation and the insulin signaling pathway in PM2.5 instillation-induced insulin resistance in wistar rats[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 2821673.

[16] SCHNEIDER K M, MOHS A, GUI W, et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3964.

[17] WANG Z, LI Z, YE Y, et al. Oxidative stress and liver cancer: Etiology and therapeutic targets[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 7891574.

[18] LEE Y C, COHET C, YANG Y C, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver

cancer[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(6): 1497-1511.

[19] ABDEL-RAHMAN O, HELBLING D, SCHOB O, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies[J]. J Evid Based Med, 2017, 10(4): 245-254.

[20] LI Y, LYU Y, HUANG J, et al. Transcriptome sequencing reveals high-salt diet-induced abnormal liver metabolic pathways in mice[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 335.

[21] TANG M S, LEE H W, WENG M W, et al. DNA damage, DNA repair and carcinogenicity: Tobacco smoke versus electronic cigarette aerosol[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2022, 789: 108409.

[22] WIENCKE J K. DNA adduct burden and tobacco carcinogenesis[J]. Oncogene, 2002, 21(48): 7376-7391.

[23] SUGANO T, YANAGITA T, YOKOO H, et al. Enhancement of insulin-induced PI3K / Akt / GSK-3beta and ERK signaling by neuronal nicotinic receptor / PKC-alpha / ERK pathway: Up-regulation of IRS-1/-2 mRNA and protein in adrenal chromaffin cells[J]. J Neurochem, 2006, 98(1): 20-33.

[24] LIU Y, WU F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(6): 818-824.

[25] DOHNAL V, WU Q, KUCA K. Metabolism of aflatoxins: Key enzymes and interindividual as well as interspecies differences[J]. Arch Toxicol, 2014, 88(9): 1635-1644.

[26] MA L, MA J, TIAN Y, et al. Fus3 interacts with Gal83, revealing the MAPK crosstalk to Snf1/AMPK to regulate secondary metabolic substrates in *aspergillus flavus*[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(17): 10065-10075.

[27] ABRAR M, ANJUM F M, BUTT M S, et al. Aflatoxins: Biosynthesis, occurrence, toxicity, and remedies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2013, 53(8): 862-874.

[28] CHEN J G, KENSLER T W, ZHU J, et al. Profound primary prevention of liver cancer following a natural experiment in China: A 50-year perspective and public health implications[J]. Int J Cancer, 2025, 156(4): 756-763.

[29] DANPANICHKUL P, DIAZ L A, SUPARAN K, et al. Global epidemiology of alcohol-related liver disease, liver cancer, and alcohol use disorder, 2000-2021[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(2): 525-547.

[30] YANG Y M, CHO Y E, HWANG S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 774.

[31] MA S K, CHOI J S, JOO S Y, et al. Activation of the renal PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a DOCA-salt model of hypertension[J]. Chonnam Med J, 2012, 48(3): 150-154.

[32] WANG G, YEUNG C K, WONG W Y, et al. Liver fibrosis can be induced by high salt intake through excess reactive oxygen species (ROS) production[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(7): 1610-1617.

[33] FANG Z, SHEN G, WANG Y, et al. Elevated Kallistatin promotes the occurrence and progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 66.

[34] GOVAERE O, PETERSEN S K, MARTINEZ-LOPEZ N, et al. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1001-1012.

[35] YANG T, QU X, WANG X, et al. The macrophage STING-YAP axis controls hepatic steatosis by promoting the autophagic degradation of lipid droplets[J]. Hepatology, 2024, 80(5): 1169-1183.

[36] YU Y, LIU Y, AN W, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(2): 546-555.

[37] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(1): 60-75.

[38] XU F, YU Z, LIU Y, et al. A high-fat, high-cholesterol diet promotes intestinal inflammation by exacerbating gut microbiome dysbiosis and bile acid disorders in cholecystectomy[J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3829.

[39] TONG Y, GAO H, QI Q, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5889-5910.

[40] SUN P, WANG M, LIU Y X, et al. High-fat diet-disturbed gut microbiota-colonocyte interactions contribute to dysregulating peripheral tryptophan-kynurenine metabolism[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 154.

[41] WANG C, WANG X, GONG G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. Int J Cancer, 2012, 130(7): 1639-1648.

[42] LOFTFIELD E, FREEDMAN N D, LAI G Y, et al. Higher glucose and insulin levels are associated with risk of liver cancer and chronic liver disease mortality among men without a history of diabetes[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2016, 9(11): 866-874.

[43] NOUREDDIN M, RINELLA M E. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma [J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(2): 361-379.

[44] WEISKIRCHEN R, TACKE F. Immune surveillance of liver cancer in non-alcoholic fatty liver disease: Excess

lipids cause CD4 T-cells loss and promote hepatocellular carcinoma development[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, 5(5): 433-437.

[45] WAINWRIGHT P, SCORLETTI E, BYRNE C D. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: Risk factors and pathogenesis[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(4): 20.

[46] DONGIOVANNI P, ROMEO S, VALENTI L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: Role of environmental and genetic factors[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36): 12945-12955.

[47] SAKURAI T, HE G, MATSUZAWA A, et al. Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1 alpha release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2008, 14(2): 156-165.

[48] MICHELOTTI G A, MACHADO M V, DIEHL A M. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11): 656-665.

[49] LIU H, WANG Z. Effects of social isolation stress on immune response and survival time of mouse with liver cancer[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(37): 5902-5904.

[50] HUAN H B, WEN X D, CHEN X J, et al. Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells[J]. Brain Behav Immun, 2017, 59: 118-134.

[51] JIANG C, WANG Y, FU W, et al. Association between sarcopenia and prognosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Nutr, 2022, 9: 978110.

[52] GALLO P, SILLETTA M, DE VINCENTIS A, et al. Sarcopenia in hepatocellular carcinoma: Pathogenesis and management[J]. Chemotherapy, 2022, 67(3): 152-163.

[53] REVOREDO S, DEL FABBRO E. Hepatocellular carcinoma and sarcopenia: A narrative review[J]. Ann Palliat Med, 2023, 12(6): 1295-1309.

[54] CHEN B B, LIANG P C, SHIH T T, et al. Sarcopenia and myosteatosis are associated with survival in patients receiving immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2023, 33(1): 512-522.

[55] LU D, LIN Z, WANG R, et al. Multi-omics profiling reveals Chitinase-3-like protein 1 as a key mediator in the crosstalk between sarcopenia and liver cancer[J]. Redox Biol, 2022, 58: 102538.

[56] BAUMEISTER S E, 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.

[57] HUGHES M J, HACKNEY R J, LAMB P J, et al. Prehabilitation before major abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg, 2019, 43(7): 1661-1668.

·作者与读者·

封面故事

地球环境快速变化，癌症的图谱也在悄然演化。全球气候变暖引发冰川融化、海平面上升、极端天气频发、空气与水质污染加剧等环境变化，不仅威胁自然生态系统的稳定，也对人类健康构成深远影响。空气污染、紫外线辐射、化学毒物暴露、营养获取不均、社会压力、病毒传播等环境因素，正在悄然重塑肿瘤的发生模式、区域分布、发病人群和疾病过程。

肿瘤的发生是多因素共同作用的结果，约95%的病例涉及基因—环境的互作。尽管仅有5%~10%的癌症源于遗传性突变，但环境因素会显著放大其致癌风险。大多数癌症（90%~95%）由后天体细胞突变引起，这些突变在外部与内部环境因素共同作用下，通过损伤DNA，影响原癌基因、抑癌基因及DNA修复基因，从而推动肿瘤的发生和发展。

本期封面传达出：环境肿瘤学正推动“以防为主”的癌症控制策略转型，从“疾病驱动”迈向“环境干预”导向。它不仅关注发病机制，更强调以科学证据支撑的早期筛查、个体化风险评估、环境治理与政策制定，为癌症的全周期管理提供新的路径。