

# 支链氨基酸辅助治疗肝细胞癌的临床研究进展

钱娟<sup>1</sup>,王霞<sup>1</sup>,郑侠<sup>2</sup>,董孟佳<sup>3</sup>

(1. 江苏省第二中医院,江苏南京 210017;2. 南京市红十字医院,江苏南京 210001;3. 南京中医药大学,江苏南京 210023)

**摘要:**原发性肝癌的病理类型中,肝细胞癌占90%以上,且恶性程度高。由于肝细胞癌早期诊断率低,术后复发率高,缺乏有效的治疗手段,患者预后极差。支链氨基酸在肝脏疾病中运用广泛,而多项临床研究证实该药在肝细胞癌的辅助治疗中有一定的作用。该文回顾支链氨基酸联合手术、射频消融、介入治疗、分子靶向治疗或放疗的临床研究结果,总结了支链氨基酸在肝细胞癌辅助治疗中的疗效和安全性。

**关键词:**肝细胞癌;支链氨基酸;辅助治疗

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)09-0695-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A011

## Clinical Progress on Adjuvant Therapy with Branched Chain Amino Acids in Patients with Hepatocellular Carcinoma

QIAN Juan<sup>1</sup>, WANG Xia<sup>1</sup>, ZHENG Xia<sup>2</sup>, DONG Meng-jia<sup>3</sup>

(1. Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210017, China; 2. Nanjing Red Cross Hospital, Nanjing 210001, China; 3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) represents more than 90% of primary liver cancer with highly aggressive ability. The poor prognosis mainly results from low early diagnosis rate, high recurrence rate after surgery, and lacking of effective treatment. Branched chain amino acids (BCAA) as an effective drug in the therapy of hepatic diseases has been used in the patients with HCC as adjuvant therapy in several studies. In this article, the clinical trials about adjuvant therapy with BCAA in HCC patients who treated with hepatectomy, radiofrequency ablation, intervention therapy, target therapy or radiotherapy were reviewed. At the same time, the efficacy and safety of BCAA as adjuvant therapy in HCC patients according to these trials were summarized.

**Key words:** hepatocellular carcinoma; branched chain amino acids; adjuvant therapy

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国第5大恶性肿瘤,发病人数占全球PLC发病人数55%以上,死亡率高居恶性肿瘤第3位<sup>[1]</sup>,其病理类型中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占90%以上。手术是早期HCC最常用的治疗手段,但该病起病隐匿,进展迅速,多数患者在确诊时已是晚期或局部晚期,丧失了手术等根治机会,仅有极少数患者可接受肝移植。该病复发率较高,尚无有效术后

辅助治疗可降低复发率。

晚期及局部晚期HCC预后不良,这与缺乏有效治疗手段密切相关,目前国内批准的分子靶向药包括索拉非尼,以及其耐药后的瑞戈非尼,有效率均不高,且价格昂贵。除此之外,以奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)为主的FOLFOX4方案在HCC中显示出一定的疗效和安全性<sup>[2]</sup>,但仅限于KPS评分和肝功能较好的患者。另一个抗血管生成分子靶向药仑伐替尼在对比索拉非尼一线治疗晚期HCC中,其生存获益不亚于索拉非尼<sup>[3]</sup>,可作为晚期HCC的另一选择。程序性凋亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)

收稿日期:2018-04-16;修回日期:2018-06-29

基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20171096)

通讯作者:王霞, E-mail: wangxia7904@163.com

单克隆抗体 nivolumab 等在治疗晚期 HCC 的临床中显示出了巨大的潜力<sup>[4]</sup>,目前国内正在开展该类药物Ⅲ期研究,这是 HCC 治疗的另一个有前景的方向。肝动脉化疗栓塞术、射频消融、无水乙醇注射、放疗等局部治疗也是 HCC 治疗的重要手段,尤其适用于不能手术的局部晚期患者,但其适应证有限,禁忌证繁多,限制了临床的运用。

除了抗肿瘤治疗外,基础肝病的治疗也是 HCC 管理的重要部分,除针对肝炎病毒、肝硬化外,改善肝脏代谢贯穿 HCC 治疗始终。支链氨基酸 (branched chain amino acids,BCAA) 是参与肝脏代谢的重要营养物质,包括 3 种必需氨基酸,即亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,它们具有增加肝脏蛋白储备,抑制肝纤维化,改善肝细胞代谢,抑制胰岛素抵抗等作用<sup>[5]</sup>,已广泛用于肝硬化、急慢性肝炎的治疗中<sup>[6]</sup>。近年来,多项临床研究将 BCAA 用于 HCC 的辅助治疗,显示出了一定的疗效。本文回顾了近年来 BCAA 辅助治疗 HCC 的临床研究,报告如下。

## 1 BCAA 联合手术

手术是治疗早期 HCC 最重要的手段,但术后 5 年内复发率高达 70%以上<sup>[7]</sup>,目前尚无有效的术后辅助治疗可预防复发,仅对伴有乙型病毒性肝炎的患者,抗乙肝病毒治疗可降低复发率,延长生存<sup>[8]</sup>。鉴于 BCAA 在肝脏疾病中的广泛应用,有学者将其运用于 HCC 术后辅助治疗。

早在 1994 年,《新英格兰医学杂志》刊登了一项随机对照研究,术后补充含 BCAA 的营养品可较常规饮食降低 HCC 患者化脓性感染、腹水等并发症,且增加体重<sup>[9]</sup>,这是第 1 个将 BCAA 用于 HCC 的临床研究。Nagasue 等<sup>[10]</sup>观察了 150 例早期 HCC 患者,其中 75 例术后 2~3 周后开始补充含 BCAA 的营养补充品(100mg/d),持续治疗 1 年;另 75 例接受常规饮食。补充 BCAA 仅能降低 2%复发率 (58% vs 60%, $P>0.05$ ),但能显著改善肝功能状态,增加红细胞计数,升高血清白蛋白,且能缓解扑翼样震颤等临床症状。

1999 年发表的一项随机对照临床研究中,纳入了 50 例 HCC 根治术后患者,术后 12 周内补充含 BCAA 的营养品,可较普通膳食显著缩短住院时间,

升高血红蛋白、白蛋白及血钠水平,明显降低总胆红素,但对患者 KPS 评分和精神症状改善不明显,该研究未观测复发率和生存期结局<sup>[11]</sup>。另一项随机对照研究中,术后 2 周内随机接受富含 BCAA 营养品或普通膳食,结果发现,BCAA 也可显著降低术后并发症(17.5% vs 44.4%, $P=0.01$ ),缩短住院时间,升高血清白蛋白,降低胆红素、胆碱酯酶水平。BCAA 组 1 年、3 年生存率分别为 91.5%和 77.0%;对照组分别为 85.2%和 82.5%,均未达到统计学差异<sup>[12]</sup>。也有研究发现,HCC 术后短期补充 BCAA 膳食可较普通膳食增加血清促红细胞生成素(EPO)水平,从而改善患者贫血状态<sup>[13]</sup>。

由此可见,术后短期补充 BCAA 可改善患者肝功能状态,降低术后并发症,改善临床症状,缩短住院时间。但对复发率及生存期的影响尚不明显,延长 BCAA 治疗时间是否可以生存获益,在后续的研究中给出了答案。

2013 年发表的一项随机对照研究中,纳入了 56 例 HCC 术后患者,其中 30 例患者长期口服含 BCAA 的营养补充品,26 例常规饮食。结果发现,BCAA 可延长无复发生存期(recurrent free survival, RFS)[(23.1±15.5)个月 vs (14.8±12.8)个月, $P=0.017$ ],降低甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物水平,改善肝功能状态,且有延长总生存期(overall survival,OS)的趋势<sup>[14]</sup>。2016 年发表的一项小样本随机对照研究中,术后补充 BCAA 也显示出 OS 和 RFS 延长趋势,但未达到统计学差异<sup>[15]</sup>。

基于以上小样本研究,HCC 术后补充 BCAA 的安全性可靠,对降低术后并发症、改善肝功能和生活质量疗效确切,对 RFS 和 OS 延长显示出了一定的潜力,但需要大型临床研究来证实。

## 2 BCAA 联合射频消融治疗

射频消融(radiofrequency ablation,RFA)是 HCC 重要的局部治疗手段,对直径<5cm 单个病灶,RFA 疗效可与手术相媲美,且创伤较小,并发症少。在局部晚期 HCC 患者中,RFA 也具有很好的控制作用,常与系统治疗联合应用。

2009 年,一项随机对照研究发现,RFA 后补充 BCAA 短期内可增加白蛋白水平,改善患者肝功能

Child-Pugh 评分<sup>[16]</sup>。另一项临床研究也发现,RFA 术后每年服用 3 个月富含 BCAA 的营养品,不但可显著改善患者肝功能指标(白蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶等),还可改善患者一般健康状态,提高生理机能和社会适应能力,同时对无事件生存(events free survival,EFS)率有增加趋势(90% vs 73%, $P>0.05$ )<sup>[17]</sup>。

在此之后,一项大样本临床研究纳入 812 例肿瘤直径均 $\leq 3$ cm,数量不超过 3 个的丙型肝炎(HCV)相关 HCC 患者,筛选出 290 例血清白蛋白低于 35g/L 的患者,经过 RFA 治疗后,随机接受 BCAA 补充或常规膳食,经过长期随访发现,与常规膳食组( $n=141$ )相比,补充 BCAA( $n=115$ )可显著延长 RFS( $P=0.013$ )和 OS( $P=0.04$ ),其 1 年、3 年和 5 年无复发率分别为 61.8% vs 52.0%( $P>0.05$ ),28.0% vs 12.0%( $P<0.01$ )和 16.8% vs 5.2%( $P<0.01$ )。1 年、3 年和 5 年生存率分别为 94.0% vs 94.0%( $P>0.05$ ),70.0% vs 41.8%( $P<0.01$ )和 39.0% vs 21.2%( $P<0.01$ )。在改善肝功能和生活质量上,BCAA 均显示出较好的疗效。由此可见,对于肝内多发小病灶 HCC 患者,伴有白蛋白 $<35$ g/L 时,RFA 后补充 BCAA 在长期生存方面具有一定的疗效<sup>[18]</sup>。该研究是第 1 个 BCAA 辅助治疗显示出了生存延长的临床研究。2017 年报道的一项 62 例小样本研究中,在 RFA 后补充 BCAA,也可降低复发率,延长 EFS 和 OS,两组 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 96% vs 92%( $P>0.05$ ),74% vs 65%( $P<0.05$ )和 40% vs 10%( $P<0.01$ )<sup>[19]</sup>。

另一项研究发现,补充 BCAA 可降低高胰岛素指数患者 RFA 后复发率,联合血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-I)后,效果更佳,同时可改善胰岛素抵抗,降低患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。研究者猜测,BCAA 的疗效可能与抗血管生成和改善胰岛素抵抗相关<sup>[20]</sup>。

### 3 BCAA 联合介入治疗

对于不能接受手术或 RFA 治疗,也无肝移植机会的 HCC 患者,肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)是主要治疗手段,适用于大多数 BCLC B 期患者<sup>[21]</sup>。由于 HCC 肝内病灶绝大部分血供来自于肝动脉,而正常肝组织主要由

门静脉供血,因此通过介入栓塞肝动脉,并局部注入化疗药物,对 HCC 生长有良好的抑制作用,而对正常肝组织影响较小。近年来,也有相关临床研究将 BCAA 用于 TACE 辅助治疗。

2004 年,香港大学发表了一项随机对照研究,经 TACE 治疗的 HCC 患者补充 BCAA 或常规膳食。发现与常规膳食相比( $n=43$ ),补充 BCAA( $n=41$ )可显著降低 TACE 并发症(37.2% vs 17.1%, $P=0.039$ ),降低腹水发生率(23.2% vs 7.3%, $P=0.043$ )和外周水肿发生率(27.9% vs 9.8%, $P=0.034$ ),同时可降低总胆红素,升高血清白蛋白,随访发现,补充 BCAA 对 mOS 有延长趋势(12.3 个月 vs 10.4 个月, $P=0.294$ )<sup>[22]</sup>。

日本的一项研究中,纳入了 99 例伴有肝硬化的 HCC 患者,发现 TACE 术后补充 BCAA 较常规饮食显著增加患者白蛋白水平,降低胆红素。术后 1 个月、3 个月和 6 个月后 Child-Pugh 评分也明显改善,亚组分析发现,无论是初始白蛋白是否 $>35$ g/L,介入治疗中表柔比星剂量高低,还是 Child-Pugh A 或 B 的患者中,补充 BCAA 均能获益,该研究未提及生存等结局<sup>[23]</sup>。

在日本的一项研究中,纳入了 77 例伴有肝硬化的 BCLC B 期 HCC 患者,患者接受口服 BCAA 颗粒治疗后,将白蛋白明显升高者给予 TACE 治疗,白蛋白升高不明显者或下降者继续接受 BCAA 营养素治疗,直到 Child-Pugh 评分符合 TACE 要求。最终 54 例接受 TACE 治疗的患者 OS 较未接受 TACE 者显著延长( $P<0.0001$ )<sup>[24]</sup>。据此推测,TACE 前营养补充 BCAA 可能会改善 HCC 患者结局。

Harima 等<sup>[25]</sup>研究发现,伴有肝硬化的 HCC 患者非蛋白呼吸商(衡量蛋白代谢的指标)明显高于肝硬化患者,晚期 HCC 患者经过肝动脉介入化疗后,夜间补充 BCAA 可较介入前明显降低非蛋白呼吸商、ALT 及 BCAA 酪氨酸比率,增加介入后前白蛋白水平。而常规饮食治疗并无此疗效。类似的一项研究中,纳入了 56 例拟接受 TACE 治疗的 HCC 患者,均有肝硬化病史,从 TACE 治疗前 1 周开始随机接受夜间(20:00)口服 BCAA 或常规饮食,至术后 2 周结束干预,结果也发现夜间进食含 BCAA 的饮食可保护由于 TACE 导致的肝损伤<sup>[26]</sup>。

基于以上研究,介入治疗联合 BCAA 治疗可显著改善患者肝功能、营养代谢状况,降低术后并发

症,缓解相关症状,同时在生存期延长方面也显示出了一定的延长趋势。

## 4 BCAA 联合放疗

放疗是 HCC 重要的局部治疗手段之一,无论对于原发灶还是转移灶均有较好的控制作用<sup>[27]</sup>。HCC 患者放疗期间补充 BCAA 的研究也有报道。一项随机双盲对照研究中,分析了接受放疗的 37 例 HCC 患者,随机接受 BCAA (n=20)和安慰剂(n=17)治疗。结果发现接受 BCAA 治疗的患者,放疗后第 3d 和 10d 血清白蛋白正常水平者明显增加,但未随访两组患者的生存结局<sup>[28]</sup>,提示 BCAA 对接受放疗 HCC 患者肝功能有一定保护作用。

## 5 BCAA 联合索拉非尼治疗

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,一方面,可抑制 VEGFR 下游信号通路,发挥抗血管生成作用;另一方面,可抑制 MAPK 信号通路,促进细胞凋亡。在两项治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究中,显示出了一定的疗效和安全性<sup>[29,30]</sup>,截至目前,该药是国内唯一批准一线治疗晚期 HCC 的分子靶向药物。BCAA 联合索拉非尼治疗 HCC 的相关临床研究近年来也有报道。

日本的一项单中心随机对照临床研究中,纳入了 120 例接受索拉非尼治疗的不可切除 HCC 患者,筛选出 78 例血清白蛋白 $\leq 35\text{g/L}$ 的患者,随机长期补充 BCAA (n=34 例)或常规膳食(n=44 例)。结果发现,口服 BCAA 可显著延长 mOS(350d vs 143d,  $P=0.007$ ),增加了索拉非尼持续治疗时间(59d vs 41d,  $P=0.018$ )。BCAA 补充也可升高索拉非尼治疗 3 个月后血清白蛋白水平,改善了 Child-Pugh 评分<sup>[31]</sup>。

在一项多中心回顾性研究中,分析了 2007~2012 年接受索拉非尼治疗的 256 例 HCC 患者,其中 201 例仅服用索拉非尼,55 例同时接受 BCAA 治疗。生存分析显示,在 216 例 Child-Pugh A 患者中,同时服用 BCAA 可显著延长 OS (440d vs 299d,  $P=0.023$ ),而在 Child-Pugh B 患者中两组 OS 无差异。多因素分析发现,服用 BCAA 也是延长 OS 的独立预后因素( $P=0.023$ )。BCAA 组索拉非尼治疗后 1 个

月和 3 个月的血清白蛋白水平均显著高于对照组 ( $P=0.027, P=0.026$ )<sup>[32]</sup>。两项研究均显示了索拉非尼联合 BCAA 可带来生存获益和肝功能改善。

## 6 总结与展望

综合以上临床研究,BCAA 在 HCC 患者的辅助治疗中无治疗不良事件发生,安全可靠。在改善患者肝功能状态,升高血清白蛋白,降低治疗相关并发症,缓解患者症状,提高患者生活质量等方面疗效确切。但对于患者 RFS、EFS 和 OS 的延长仅在少数研究中显示出了阳性结果,大部分研究中仅显示出了延长生存的趋势,分析原因如下:①与研究纳入的样本量、样本筛选条件有关,不难发现,生存结果阳性的研究样本量较大,严格筛选了患者的肝功能状态,肿瘤分期;而小样本研究中,仅显示出了生存期延长的趋势。②BCAA 联合索拉非尼显示出了生存获益,结合 Yoshiji<sup>[20]</sup>研究猜测 BCAA 的辅助疗效可能与抗血管生成有关,我们推测抗血管生成治疗联合 BCAA 可能有更多生存获益。

BCAA 本身无直接抗肿瘤作用,现已知的抗 HCC 机制可能与改善肝脏代谢、降低胰岛素抵抗等有关,是否通过其他途径发挥抗肿瘤作用,还需要进一步探索。众所周知,HCC 不仅是一种高侵袭性的恶性肿瘤,还伴有病毒性肝炎、肝硬化、肝功能异常等基础肝病。肿瘤与基础肝病之间互相影响,加速了疾病的进展,这是 HCC 进展迅速、治疗困难的一个重要原因,因此,在抗肿瘤治疗的同时,须更加重视基础肝病的管理,BCAA 是参与肝脏代谢的重要营养物质,可保护和改善肝功能,从这个角度来说,BCAA 可阻断基础肝病对 HCC 进展的影响,同时为干预 HCC 争取了更多机会。

目前的研究证明了 BCAA 对 HCC 患者生存的获益已经显示出了一定的潜力,但需要更大规模的临床研究进一步证实。尽管如此,BCAA 辅助治疗 HCC 是安全的,至少能为患者生活质量等方面带来获益,值得临床广泛运用。

## 参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.

- [2] Qin S, Bai Y, Lim H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501–3508.
- [3] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173.
- [4] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492–2502.
- [5] Gaggini M, Carli F, Rosso C, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 145–158.
- [6] Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements [J]. *Nutr Metab*, 2018, 15(1): 33.
- [7] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25: 181–200.
- [8] Chen XX, Cheng JW, Huang A, et al. The effect of antiviral therapy on patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *OncoTargets Ther*, 2017, 10: 5363.
- [9] Fan ST, Lo CM, Lai E, et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 1994, 331(23): 1547–1552.
- [10] Nagasue N. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. *Br J Surg*, 1997, 84(11): 1525–1531.
- [11] Meng WCS, Leung KL, Ho RLK, et al. Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *ANZ J Surg*, 1999, 69(11): 811–815.
- [12] Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(12): 1869–1873.
- [13] Ishikawa Y, Yoshida H, Mamada Y, et al. Prospective randomized controlled study of short-term perioperative oral nutrition with branched chain amino acids in patients undergoing liver surgery [J]. *Hepato-Gastroenterol*, 2010, 57(99–100): 583–590.
- [14] Ichikawa K, Okabayashi T, Maeda H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study [J]. *Surg Today*, 2013, 43(7): 720–726.
- [15] Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, et al. A randomized clinical trial of preoperative administration of branched-chain amino acids to prevent postoperative ascites in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(11): 3727–3735.
- [16] Ishikawa T, Michitaka I, Kamimura H, et al. Oral branched-chain amino acids administration improves impaired liver dysfunction after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepato-Gastroenterol*, 2009, 56(94–95): 1491–1495.
- [17] Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, et al. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(9): 1550–1555.
- [18] Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, et al. The effect of long-term supplementation with branched-chain amino acid granules in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(4): 359–366.
- [19] Nojiri S, Fujiwara K, Shinkai N, et al. Effects of branched-chain amino acid supplementation after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a randomized trial [J]. *Nutrition*, 2017, 33: 20–27.
- [20] Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, et al. Branched-chain amino acids suppress the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma under conditions of insulin-resistance [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 545–552.
- [21] Kubota K, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Prospective, randomized, controlled study of the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with miriplatin for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3): E98–E106.
- [22] Poon RTP, Yu WC, Fan ST, et al. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial [J]. *Aliment Pharm Ther*, 2004, 19(7): 779–788.
- [23] Nishikawa H, Osaki Y, Inuzuka T, et al. Branched-chain amino acid treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(12): 1379.

- [24] Shiozawa S, Usui T, Kuhara K, et al. Impact of branched-chain amino acid-enriched nutrient on liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B: a prospective study[J]. J Nippon Med Soc, 2016, 83(6): 248-256.
- [25] Harima Y, Yamasaki T, Hamabe S, et al. Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2010, 40(6): 574-584.
- [26] Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K, et al. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Nutr Res, 2009, 29(2): 89-93.
- [27] Kellock T, Liang T, Harris A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma: imaging evaluation post treatment [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1085): 20170118.
- [28] Lee IJ, Seong J, Im Bae J, et al. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid (BCAA) during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: a double-blind randomized study [J]. Cancer Res Treat, 2011, 43(1): 24.
- [29] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34.
- [30] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [31] Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, et al. Effect of treatment with branched-chain amino acids during sorafenib therapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2014, 44(3): 302-312.
- [32] Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, et al. Impact of branched-chain amino acid supplementation on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a multicenter retrospective cohort study [J]. Hepatol Res, 2016, 46(10): 1002-1010.

## 《中国肿瘤》《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由国家卫生和计划生育委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊,中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 15 元,全年 180 元,邮发代号:32-100。主编赫捷院士。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、防治工作、医院管理、研究进展、论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊,中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 15 元,全年 180 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生和计划生育委员会主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。

两刊地址:浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022) 咨询电话和传真: 0571-88122280

两刊网址: <http://www.chinaoncology.cn>