

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 5 月 28 日 第 29 卷 第 10 期 (Volume 29 Number 10)



10/2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 501 原发性肝癌转化治疗指征与选择策略
秦建民

临床研究

- 511 肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值
鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉
- 517 复发性急性胰腺炎危险因素的Meta分析
周露, 高一雯, 许松欣, 路国涛, 肖炜明
- 526 miR-128-3p靶向xCT基因在结直肠癌中的分子机制及其与肠癌患者临床病理特征的相关性
吴珺, 廖旭慧, 吴勤丽, 余伟

文献综述

- 537 胃黄斑瘤的研究进展
陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 祁兴顺
- 543 以超声检测为基础的NALFD肝脏脂肪变性的无创诊断
刘芳

临床实践

- 550 扬州农村地区人群幽门螺杆菌感染现状及其与胃黏膜病理变化的关系
张云, 冯心怡, 李贵庆, 许菲, 刘芳, 李瑶瑶, 邓彬
- 557 孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性研究
马小江, 郑彤彤

消 息

- 525 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 549 《世界华人消化杂志》正文要求
- 556 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 562 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

颜学兵, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师. 徐州医科大学附属医院感染性疾病科主任及教研室主任. 江苏省医学会感染病分会候任主委, 江苏省医学会肝脏病学分会副主任委员, 江苏省医师协会感染病分会副会长, 亚太肝病诊疗技术联盟江苏省联盟副理事长, 江苏省中西医结合学会感染病专业委员会副主任委员, 江苏省研究型医院学会感染检验与合理用药专委会副主任委员, 国家《抗菌药物专委会》委员, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组委员, 全国疑难及重症肝病攻关协作组委员. 主持国家自然科学基金、“十三五、十二五”、省、市各级课题多项, 获科技进步奖多项. 在国内外发表含SCI及EI论文多篇. 擅长感染性疾病及肝病等疑难杂症的救治.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 10 May 28, 2021

EDITORIAL

- 501 Conversion therapy for primary liver cancer: Indications and selective strategies

Qin JM

CLINICAL RESEARCH

- 511 Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma
Bao JH, Shang HT, Hao CF, Liu JJ, Han SW, Zhang DL, Li ZL
- 517 Meta-analysis of risk factors for recurrent acute pancreatitis
Zhou L, Gao YW, Xu SX, Lu GT, Xiao WM
- 526 MiR-128-3p targets *xCT* gene in colorectal cancer: Molecular mechanism and correlation with patients' clinicopathological features
Wu J, Liao XH, Wu QL, Yu W

REVIEW

- 537 Recent advances in research of gastric xanthelasma
Chen HX, Yi FF, Wu YY, Qi XS
- 543 Ultrasound-based techniques for noninvasive diagnosis of liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease
Liu F

CLINICAL PRACTICE

- 550 Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its relationship with pathologic changes of the antral mucosa in rural areas of Yangzhou
Zhang Y, Feng XY, Li GQ, Xu F, Liu F, Li YY, Deng B
- 557 Relationship between maternal risk factors and occurrence of necrotizing enterocolitis in premature infants before and during the first trimester
Ma XJ, Zheng TT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 10 May 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Bing Yan, Ph.D, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, No. 99 Kunpeng North Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值

鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉

鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉, 天津市南开医院肝胆胰外科二 天津市 300100

鲍建亨, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为肝胆胰相关良恶性疾病, 梗阻性黄疸的临床和基础治疗。

基金项目: 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目, No.2019003.

作者贡献分布: 此课题由鲍建亨和李忠廉设计; 研究过程由鲍建亨、尚海涛、郝成飞、刘军舰操作完成; 数据收集和分析由鲍建亨、韩树旺、张德林、李忠廉完成; 本论文写作由鲍建亨完成。

通讯作者: 李忠廉, 博士研究生, 教授, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市南开医院肝胆胰外科二. zhonglianli@hotmail.com

收稿日期: 2021-03-29

修回日期: 2021-04-10

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma

Jian-Heng Bao, Hai-Tao Shang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu, Shu-Wang Han, De-Lin Zhang, Zhong-Lian Li

Jian-Heng Bao, Hai-Tao Shang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu, Shu-Wang Han, De-Lin Zhang, Zhong-Lian Li, Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Supported by: Scientific Research Project of Key Fields of Traditional Chinese Medicine of Tianjin Health Committee, No. 2019003.

Corresponding author: Zhong-Lian Li, Ph.D, Professor, Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. zhonglianli@hotmail.com

Received: 2021-03-29

Revised: 2021-04-10

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract

BACKGROUND

The current hepatocellular carcinoma (HCC) staging system is not ideal for judging the prognosis of patients after surgical resection, so it is very important to find and identify the patients who are prone to recurrence and carry out targeted intervention. In recent years, the relationship between liver immunity and HCC has become a research hotspot. Interleukin (IL)-26 can predict the prognosis of patients with HCC, but there is a lack of research on the prognosis of patients 5 years after surgery.

AIM

To analyze the prognostic value of IL-26 in HCC tissues of patients with hepatitis B.

METHODS

The preoperative data of hepatitis B related HCC patients who were hospitalized and operated at our hospital from January 2006 to June 2015 were collected. The expression of IL-26 in resected HCC tissues was measured by immunohistochemistry and based on the median expression level of IL-26, the patients were divided into either a high expression group or a low expression group. The 5-year overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were compared between the two groups by Kaplan-Meier method.

RESULTS

The percentages of patients with a tumor size > 5 cm, microvascular invasion, and TNM stage III/IV disease in the high expression group were significantly higher than those of the low expression group ($P = 0.026, 0.009$, and

$P=0.045$, respectively). High expression of IL-26 (hazard ratio [HR] = 1.667, $P=0.022$), tumor size > 5 cm (HR = 1.096, $P=0.002$), and microvascular invasion (HR = 2.696, $P=0.006$) were the influencing factors of PFS in patients with HCC resection. High expression of IL-26 (HR = 1.643, $P=0.041$) and microvascular invasion (HR = 3.303, $P=0.016$) were independent prognostic factors for OS in patients with HCC resection. PFS and OS in patients with high expression of IL-26 were worse than those with low expression.

CONCLUSION

The expression of IL-26 in HCC tissue correlates with the OS and PFS of patients with hepatitis B-related liver cancer after resection.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HCC; Postoperative; IL-26; Overall survival; Progression free survival

Citation: Bao JH, Shang HT, Hao CF, Liu JJ, Han SW, Zhang DL, Li ZL. Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 511-516
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/511.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.511>

摘要 背景

目前的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)分期系统对肝癌手术切除后患者预后判断并不理想, 早期发现和识别这些术后易复发的患者并进行针对性干预至关重要。近年来肝脏免疫与疾病的关系成为研究热点, 白细胞介素(interleukin, IL)-26可预测HCC患者的预后, 但对于接受HCC手术切除患者的术后5年预后情况尚缺乏研究。

目的

分析乙肝相关HCC患者肝癌组织中IL-26对接受肿瘤切除治疗患者的预后判断价值。

方法

收集2006-01/2015-06期间在我院住院并手术治疗的乙肝相关HCC患者术前资料。免疫组化测量切除肝癌组织中IL-26的表达量, 并根据测得全部肝癌组织IL-26水平中位数分为IL-26高表达组和IL-26低表达组。Kaplan-Meier法比较两组患者5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。

结果

共纳入131例患者, IL-26高表达组患者的肿瘤>5cm ($P=0.026$)、微血管侵犯($P=0.009$)、TNM分期III-IV期 ($P=0.045$)明显多于IL-26低表达组。IL-26高表达(HR = 1.667, $P=0.022$)、肿瘤>5 cm (HR = 1.096, $P=0.002$)、微血管侵犯(HR = 2.696, $P=0.006$)是HCC切除患者PFS的影响因素。IL-26高表达(HR = 1.643, $P=0.041$)和微血管侵犯(HR = 3.303, $P=0.016$)是HCC切除患者的OS的独立预后因素。IL-26高表达组患者的PFS、OS较IL-26低表达组差($P<0.05$)。

结论

肝癌组织中IL-26表达量与乙肝相关肝癌患者切除术后的生存期和无进展生存期存在相关性。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 术后; IL-26; 总生存期; 无进展生存期

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)手术切除后患者预后判断并不理想。IL-26与HCC患者的预后相关, 但与接受HCC手术切除患者的预后尚不明确。本文旨在研究乙肝相关肝癌患者肝癌组织中IL-26表达量与患者术后5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)关系。

文献来源: 鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军凯, 韩树旺, 张德林, 李忠廉. 肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(10): 511-516

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/511.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.511>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)每年导致全球超过50万人死亡。由于我国人口基数大、乙型肝炎病毒感染率高, 这导致每年约一半新发肝癌患者发生在我国^[1]。尽管目前已经有不同的分期系统(如TNM、BCLC等)为患者治疗和预后判断提供帮助, 但目前为止肝癌患者术后的预后并不理想, 5年术后复发率超过50%^[2]。因此, 早期发现和识别这些术后易复发的患者, 并进行针对性干预至关重要。近年来慢性炎症在肿瘤中的作用逐渐受到关注^[3], 肝脏免疫与疾病的关系成为研究热点^[4]。研究显示白细胞介素(interleukin, IL)-26提示与肝脏纤维化存在一定关系^[5]。也有研究认为IL-26可预测HCC患者的预后^[6]。但目前为止, IL-26对于接受HCC手术切除患者的预后预测价值尚缺乏研究。因此我们进行了结合病理和临床特征

为基础的, 探索IL-26与HBV相关HCC术后患者5年预后的关系, 以期为今后临床工作提供一定参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-01/2015-06期间在我院住院并手术治疗的乙肝相关HCC患者。纳入标准: (1)术后病理证实为HCC, 满足手术切除指征^[7]; (2)患者存在乙肝病史, 且无丙肝、酒精性肝病等其他诱发肝癌的原因; (3)患者在我院手术、随访资料完整。排除标准: (1)合并其他肿瘤; (2)接受过其他抗肿瘤治疗(如射频消融、经动脉化疗栓塞术、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等); (3)合并有全身感染。

收集患者的年龄、性别、一般情况、病理诊断以及临床生化指标, 其中包括血常规、肝功能、电解质、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等, 以及CT、MRI等影像学资料。并根据患者的资料判断Child-Pugh分级、BCLC分期及肿瘤的TNM分期。收集患者的病理情况, 包括是否存在肝硬化、肿瘤大小、结节个数、血管侵犯和淋巴结转移等情况。

1.2 方法 使用免疫组化分析所切除肿瘤中IL-26的表达水平。病理切片经过脱蜡、水化后, 使用不同浓度梯度乙醇进行抗原破坏, 经过磷酸缓冲盐溶液浸泡后, 再与IL-26抗体在4℃下孵育12 h, 后加二抗。后在37℃下孵育30 min, 再由磷酸缓冲盐溶液浸泡。在经过脱水、透明、封片后进行镜下观察。由固定病理专家使用Imagescope软件测量IL-26定量水平。以全部患者的IL-26中位数将患者分为IL-26高表达组和IL-26低表达组。

1.3 患者随访 患者术后第1年每3个月复查1次, 以后每年复查2次。收集患者复查时的彩超、CT、MRI等影像学资料。基线资料参照患者入院记录、手术记录和麻醉记录, 并将末次就诊记录或电话随访记录作为随访结果, 记录患者5年内肿瘤复发、死亡情况。患者失访, 死于其他原因定义为删失。计算患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。本研究患者知情同意, 并经过天津南开医院伦理委员会审查。

统计学处理 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用mean±SD进行描述, 组间差异使用t检验; 不符合正态分布的定量资料采用中位数(四分位数间距)进行描述, 组间差异使用非参数检验。计数资料用n(%)进行描述, 组间差异采用 χ^2 检验, 当理论频数<1时使用Fisher精确概率。使用多因素Cox比例风险回归模型分析IL-26与HCC患者OS和PFS关系。使用Kaplan-Meier法分析不同IL-26水平与

表 1 乙肝相关肝细胞癌患者术前的一般资料

项目	n = 131
年龄(岁)	48(41-56)
女性(n, %)	18(13.74%)
IL-26表达量	0.206(0.164-0.262)
总胆红素(μmol/L)	14.6(11.4-17.8)
直接胆红素(μmol/L)	5.3(4.0-6.8)
白蛋白(g/L)	40(38-44)
ALT(U/L)	48(33-66)
AST(U/L)	49(40-70)
AFP(μg/L)	>1000(85.6->1000)
CEA(ng/mL)	1.7(1.1-2.7)
肿瘤大小(cm)	7.8(4.7-10.6)
多发病灶(n, %)	7(5.34%)
肝硬化(n, %)	79(60.31%)
大血管侵袭(n, %)	57(43.51%)
微血管浸润(n, %)	97(74.05%)
淋巴结转移(n, %)	4(%)
TNM分期(n, %)	
I-II	63(48.09%)
III-IV	68(51.91%)
BCLC分期(n, %)	
0-A	15(11.45%)
B	54(41.22%)
C	62(47.33%)

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; BCLC: 巴塞罗那肝癌临床分期; CEA: 癌胚抗原。

对患者OS和PFS关系。以 $P<0.05$ 为差异有意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 根据纳入排除标准共纳入131例患者, 患者中位年龄48岁, 女性比例为13.74%。肿瘤中位大小为4.9(2.7-9.5) cm, 单发肿瘤170例(39.91%)。门静脉血栓形成76例(17.84%), 其他术前一般资料详见表1。

2.2 影响肝切除术后的预后的因素分析 将本研究中131例患者5年时存活患者19例。将可能影响HCC术后的PFS和OS的因素纳入多因素cox风险比例回归模型。结果可见IL-26表达增加(HR = 1.667, $P = 0.022$)、肿瘤直径>5 cm(HR = 1.096, $P = 0.002$)、微血管侵犯(HR = 2.696, $P = 0.006$)是HCC切除患者PFS的危险因素。而IL-26高表达(HR = 1.643, $P = 0.041$)和微血管侵犯(HR = 3.303, $P = 0.016$)是肝癌切除后OS的独立预后因素, 详见表2。

2.3 不同IL-26表达量患者临床特征比较 以全部患者IL-26表达量的中位数将患者分为高表达组和低表达两组。IL-26高表达组患者的肿瘤>5 cm($P = 0.026$)、微血管侵犯($P = 0.009$)、TNM分期III-IV期($P = 0.045$)明显多于

表 2 影响患者的PFS和OS多因素Cox风险比例回归分析

危险因素	PFS多因素分析	P值	OS多因素分析	P值
	HR(95%CI)		HR(95%CI)	
IL-26表达量	1.667(1.076–2.582)	0.022	1.643(1.021–2.644)	0.041
AFP>50 μg/L	1.020(0.596–1.745)	0.942	1.267(0.692–2.320)	0.444
肿瘤大小>5 cm	1.096(1.034–1.162)	0.002	1.504(0.753–3.006)	0.248
大血管侵袭	1.512(0.944–2.421)	0.086	1.222(0.551–2.713)	0.622
微血管浸润	2.696(1.322–5.497)	0.006	3.303(1.255–8.696)	0.016

AFP: 甲胎蛋白; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

表 3 不同IL-26表达量患者临床特征比较

项目	IL-26高表达组 (n = 66)	IL-26低表达组 (n = 65)	统计值	P值
年龄(岁)	46(39–56)	49(43–53)	0.616	0.171
女性(n, %)	11(16.67%)	7(10.77%)	0.961	0.327
总胆红素≥21 μmol/L (n, %)	9(13.64%)	12(18.46%)	0.566	0.452
直接胆红素>5.1 μmol/L (n, %)	32(48.48%)	32(49.23%)	0.007	0.932
白蛋白<35 g/L	4(6.06%)	4(6.15%)	0.000	0.982
ALT升高(n, %)	32(48.48%)	22(33.85%)	2.896	0.089
AST升高(n, %)	49(74.24%)	46(70.77%)	0.198	0.656
AFP>50 μg/L	54(81.82%)	44(67.69%)	3.468	0.063
CEA>2.5 ng/mL	14(21.21%)	18(27.69%)	0.745	0.388
肿瘤大小>5 cm(n, %)	54(81.82%)	42(64.62%)	4.950	0.026
多发病灶(n, %)	4(6.06%)	3(4.62%)	0.135	0.713
肝硬化(n, %)	40(60.61%)	39(60.00%)	0.005	0.943
大血管侵袭(n, %)	36(54.55%)	25(38.46%)	3.405	0.065
微血管浸润(n, %)	58(87.88%)	45(69.23%)	6.776	0.009
淋巴结转移(n, %)	1(1.52%)	2(3.08%)	0.357	0.550
TNM分期III–IV(n, %)	39(59.09%)	27(41.54%)	4.036	0.045
BCLC分期B–C(n, %)	62(93.94%)	55(84.62%)	2.983	0.084

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; BCLC: 巴塞罗那肝癌临床分期; CEA: 癌胚抗原.

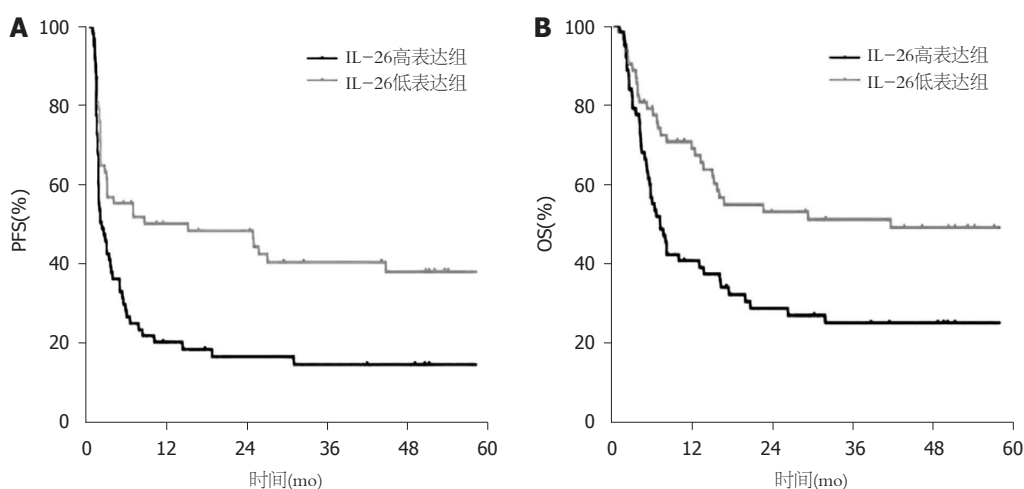


图 1 不同IL-26表达量与患者预后关系. A: 不同IL-26表达量与肝癌患者术后5年PFS关系; B: 不同IL-26表达量与肝癌患者术后5年OS关系. PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

IL-26低表达组, 详见表3。

2.4 不同IL-26水平对患者预后的影响 分析不同IL-26水平与HCC患者术后5年预后的关系可见, 与IL-26低表达组相比, IL-26高表达组患者的PFS较差($P=0.000$, 图1A)。与IL-26低表达组相比, IL-26高表达组患者的OS更差($P=0.002$, 图1B)。

3 讨论

HCC治疗一直是国内外研究热点。由于HCC早期发病隐匿、治疗时机较晚, HCC患者的预后一较差, 即使对于具有HCC手术指征者其术后2年和5年复发率也较高^[8]。HCC患者术后的预后判断已经有了一些研究, 多个生化标志物, 如血清人类软骨糖蛋白39^[9]、甲胎蛋白^[10]、透明质酸^[11]、 γ -谷氨酰转肽酶^[12]等都被认为与接受手术治疗的HCC患者预后存在关系。然而这些生化标志物指标, 均存在一定临床局限。由于目前仍缺少成熟的HCC术后的预测模型或方法, 因此, 对于HCC患者术后的预后判断方法仍值得进一步研究。近年来肝脏免疫与肿瘤关系成为热点。Miot等人^[13]发现慢性病毒性肝炎患者IL-26明显升高。但对于患者手术切除后, IL-26表达与患者关系尚缺乏研究, 因此我们探索了肝癌组织中IL-26水平与患者术后的预后关系。

如何及时发现肿瘤复发是HCC术后困扰学者的问题, 对于HCC术后患者的5年判断同样引起了多个学科研究人员的兴趣。然而目前为止仍缺乏较为有效HCC术后患者的5年预测模型或标志物^[14]。我们使用免疫组化测量患者肝癌组织中的IL-26表达量, 发现IL-26表达水平可作为乙肝相关HCC患者的PFS和OS判断因子。IL-26高表达的患者手术切除后的生存状况较差。在对比不同IL-26表达量患者临床特征时即发现, IL-26高表达组的肿瘤 >5 cm、微血管侵犯、TNM分期III-IV期的患者比例明显多于IL-26低表达组。更为重要的是, 上述这些因素也均是影响HCC手术方法和患者预后的关键因素^[7]。

IL-26可以参与到肝脏慢性炎症过程^[13], 但IL-26高表达与患者术后预后不良的具体机制仍未完全明确。IL-26主要是由T细胞, 尤其是Th17细胞产生的慢性炎症性因子^[15], 这可能与肿瘤导致的肝脏中免疫细胞群过度激活存在一定相关性。国内学者蒋黎等人分析认为^[16], 在HBV患者中IL-26与炎症和纤维化进展有关。此外, 他们发现尽管发现HBV患者的血清中IL-26也会升高, 但可能受到ALT、纤维化程度等因素影响。我们发现IL-26是可预测HCC术后患者的新的标志物, 这可能对今后的新模型的开发提供一定参考。

当然本研究存在以下的不足: (1)受到纳入排除

因素影响, 研究纳入患者数量相对较少; (2)以术前肿瘤组织中的IL-26表达量作为研究基础, 可能较血清IL-26表达检测较为准确, 但操作过程相对复杂; (3)受研究条件所限, 未比较肿瘤组织与癌旁肝组织中IL-26水平差异, 手术前后外周血IL-26表达水平差异。即便如此, 我们初步的研究可为今后研究提供了参考, 值得今后更多前瞻性大样本分层研究, 尤其可能对未来预后预测模型建立提供重要参考分子标志物。

4 结论

综上所述, 肝癌组织中IL-26表达量与乙肝相关肝癌患者切除术后的生存期和无进展生存期相关。今后值得在临床工作中对肝癌术后病理进行IL-26免疫染色, 以谨慎评估和选择术后的治疗方案。当然也需要更多的前瞻性大样本研究进一步探讨肝脏组织和血清中IL-26表达与HCC患者术后的关系, 并比较IL-26与其他预测乙肝相关肝癌患者术后标志物的效能差异, 以探索易于检测的、诊断高效的临床标志物。

文章亮点

实验背景

目前肝切除术仍是乙肝相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)潜在的根治性治疗手段。但HCC切除后复发率较高, 5年复发率 $>70\%$ 。因此, 早期有效识别潜在高复发率患者对临床决策制定具有重大意义。近年来发现, 白细胞介素(interleukin, IL)-26与乙肝相关纤维化及肝癌发生相关。

实验动机

目前发现IL-26肝癌患者预后相关。但IL-26与HCC患者术后的预后关系尚不清楚。基于此, 本研究主要探索乙肝相关HCC患者的肿瘤组织中IL-26表达水平与患者预后关系。

实验目标

探讨乙肝相关HCC患者的肿瘤组织中IL-26表达水平与患者术后5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)关系。

实验方法

分析乙肝相关肝癌患者的术前临床资料, 比较肝癌组织中不同IL-26表达患者的5年OS和PFS的关系。使用多因素Cox比例风险回归模型分析IL-26与HCC患者OS和PFS关系。

实验结果

肝癌组织中IL-26高表达患者切除术后5年OS和PFS均低于IL-26低表达患者。

实验结论

乙肝相关肝癌患者肝癌组织中IL-26表达量与患者切除术后5年OS和PFS相关。

展望前景

患者术前、术后血清中IL-26水平与HCC术后5年的复发和死亡关系值得进一步探索。此外, IL-26与其他不同标志物对HCC术后患者预后预测效能的比较也是今后研究重点。

5 参考文献

- 1 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组; 中华预防医学会慢病预防与控制分会; 中华预防医学会健康传播分会. 中国肝癌一级预防专家共识 (2018). 临床肝胆病杂志 2018; 40: 2090-2097 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.008]
- 2 陈孝平, 张志伟. 《肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识》解读. 中华外科杂志 2017; 55: 7-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.01.003]
- 3 廖媛, 潘淑茹, 曹宝华, 罗敏琪. 外周血中性粒/淋巴细胞比值对行TACE治疗的肝癌患者预后的影响. 实用医学杂志 2018; 34: 1787-1790 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.11.009]
- 4 Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 905-910 [PMID: 29995439 DOI: 10.1080/14712598.2018.1499722]
- 5 Zhang X, Xie X, Wang Y, Li W, Lin Z. Interleukin-26 promotes the proliferation and activation of hepatic stellate cells to exacerbate liver fibrosis by the TGF- β 1/Smad2 signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 4271-4279 [PMID: 31933827]
- 6 Luo L, Jiang L, Tian Z, Zhang X. The serum interleukin-26 level is a potential biomarker for chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e18462 [PMID: 31895778 DOI: 10.1097/

MD.000000000018462]

- 7 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识(2016年第3次修订). 中华消化外科杂志 2017; 16: 113-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.001]
- 8 李浩琳, 董静, 杨美娟, 杨世忠, 袁伟升. 晚期肝细胞癌的药物治疗: 方法、争议与进展. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 426-429 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.06.019]
- 9 潘晶晶, 葛勇胜, 许戈良, 李建生, 莫卫东, 马金良, 余继海, 刘文斌, 任维华. 人类软骨糖蛋白39在肝癌中的表达及临床意义. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 433-437 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.06.008]
- 10 钱相君, 曲春枫, 鲁凤民. 肝癌肿瘤标记物在超声筛查监测早期肝细胞癌中的作用不可或缺. 肝脏 2019; 24: 851-853 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.08.003]
- 11 Mima K, Beppu T, Ishiko T, Chikamoto A, Nakagawa S, Hayashi H, Watanabe M, Sakamaki K, Baba H. Preoperative serum hyaluronic acid level as a prognostic factor in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014; 101: 269-276 [PMID: 24446084 DOI: 10.1002/bjs.9343]
- 12 王军梅, 莫扬. 肝癌血清AFP、CEA、GGT和AFU水平检测的临床意义. 肝脏 2019; 24: 208-210 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.02.036]
- 13 Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Hubert Fouchard I, Cr  minon C, Lamourette P, Fremaux I, Cal  s P, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Braum O, Fickenscher H, Roingard P, Delneste Y, Jeannin P. IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells. *Gut* 2015; 64: 1466-1475 [PMID: 25183206 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306604]
- 14 刘爱祥, 王海清, 薄文滔, 冯燮林, 田浪, 张辉, 张明仪, 胡勇. 肝细胞癌肝切除的临床疗效及预后因素分析. 中华消化外科杂志 2019; 18: 368-374 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.012]
- 15 Fujii M, Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Nishino K, Sakai S, Inatomi O, Bamba S, Kawahara M, Shimizu T, Andoh A. Expression of Interleukin-26 is upregulated in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5519-5529 [PMID: 28852311 DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5519]
- 16 蒋黎, 谭朝霞, 朱研, 吕化杰, 田志强. 白细胞介素-26在促进慢性乙型肝炎患者肝细胞炎症损伤中的作用研究. 检验医学与临床 2019; 16: 1796-1800 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

