

乙肝病毒感染对胰腺癌患者根治术后肝转移的影响*

李清峰¹ 高晓霞² 杨媛³

【摘要】 目的:探讨乙肝病毒(HBV)感染对胰腺癌患者根治术后肝转移的影响。方法:回顾性分析2013年1月—2015年12月接受胰腺癌根治术的156例患者的临床病理资料,采用Kaplan-Meier单因素分析比较各临床病理因素分组胰腺癌术后无肝转移生存率、Cox单因素和多因素分析获得影响胰腺癌患者根治术后肝转移的独立预测因素,Kaplan-Meier生存分析比较HBV和N-HBV2组患者胰腺癌术后无肝转移生存率。结果:156例接受胰腺癌根治术患者,其中男105例(67.3%),女51例(32.7%),平均年龄为(53.8±10.9)岁,胰腺癌根治术后1年、2年、3年肝转移发生率分别为33.5%、48.9%和56.3%,Cox多因素分析结果显示,TNM/T分期、血管神经侵犯、HBV感染以及HBV-DNA为影响胰腺癌患者根治术后肝转移的独立预测因素,其中TNM/T₂+T₃分期胰腺癌术后肝转移的风险是TNM/T₁分期的4.654倍($HR:4.654,95\%CI:3.876\sim5.432,P=0.000$),伴有血管神经侵犯患者胰腺癌术后肝转移的风险是无血管神经侵犯的4.215倍($HR:4.215,95\%CI:3.245\sim5.125,P=0.011$),HBV感染患者胰腺癌术后肝转移的风险是非HBV感染患者的2.817倍($HR:2.817,95\%CI:2.135\sim3.568,P=0.026$),Kaplan-Meier生存分析显示,N-HBV组胰腺癌术后1年、2年、3年的无肝转移生存率明显高于HBV组(73.6%、57.4%、43.1% vs. 61.5%、38.4%、30.4%, $P<0.05$)。结论:胰腺癌术后肝转移与TNM/T分期、肿瘤血管神经侵犯及伴有HBV感染密切相关。

【关键词】 HBV感染;胰腺癌;根治术;肝转移

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.03.09

[中图分类号] R735.9 [文献标志码] A

Effect of HBV infection on liver metastasis of pancreatic cancer patients after radical operation

LI Qingfeng¹ GAO Xiaoxia² YANG Yuan³

(¹Department of Infectious Diseases, Yulin First Hospital, Yulin, Shaanxi, 719000, China;

²Department of Gastroenterology, Yulin First Hospital; ³Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

Corresponding author: GAO Xiaoxia, E-mail:452953128@qq.com

Abstract Objective: To investigate the effect of HBV infection on liver metastasis of pancreatic cancer patients after radical operation. **Methods:** The clinicopathological data of 156 patients with pancreatic cancer who underwent radical surgery from January 2013 to December 2015 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier univariate analysis was used to compare the liver metastasis free survival rate of postoperative pancreatic cancer patients between different clinicopathological factor group. Cox univariate analysis and multivariate analysis were used to obtain independent predictors of infecting liver metastasis of pancreatic cancer patients after radical surgery, Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the liver metastasis free survival rates of postoperative patients between HBV infection and N-HBV infection. **Results:** 156 patients with pancreatic cancer underwent radical operation, the average age was (53.8±10.9), among them, 105(67.3%) were male and 51(32.7%) were female. The 1-year, 2-year, and 3-year liver metastasis rates were 33.5%, 48.9%, and 56.3%, respectively. The results of Cox multivariate analysis showed that TNM / T stage, vascular nerve invasion and HBV infection were independent predictors of infecting postoperative liver metastasis of pancreatic cancer patients. The risk of postoperative liver metastasis in TNM / T₂+T₃ stage was 4.654 times higher than that in TNM / T₁ stage($HR:4.654,95\%CI:3.876\sim5.432,P=0.000$), the risk of postoperative liver metastasis in patients with vascular and nerve invasion was 4.215 times higher than that in patients without vascular and nerve invasion($HR:4.215,95\%CI:3.245\sim5.125,P=0.011$). The risk of postoperative liver metastasis in patients with HBV infection was 2.817 times higher than that in patients without HBV infection($HR:2.817,95\%CI:2.135\sim3.568,P=0.026$). Ka-

*基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No:202JM-401)

¹榆林市第一医院感染疾病科(陕西榆林,719000)

²榆林市第一医院消化内科

³西安交通大学第一附属医院感染科

通信作者:高晓霞,E-mail:452953128@qq.com

plan-Meier survival analysis showed that the 1-year, 2-year, 3-year liver metastasis free survival rate of postoperative N-HBV infection group was significantly higher than that in HBV infection group (73.6%, 57.4%, 43.1% vs. 61.5%, 38.4%, 30.4%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Postoperative liver metastasis of pancreatic cancer is closely related to TNM / T stage, tumor vascular and nerve invasion and HBV infection.

Key words HBV infection; pancreatic cancer; radical operation; liver metastasis

胰腺癌作为常见的消化道恶性肿瘤,其典型临床特点为肿瘤恶性程度高、发病隐匿、病情进展迅速、治疗效果差以及病死率极高^[1-2],文献报道,胰腺癌患者 1 年总体生存率低于 50%,5 年总体生存率低于 5%^[3]。目前根治性手术切除依然是治愈胰腺癌的有效方法,但由于胰腺癌具有发病隐匿和恶性程度极高的恶性生物学特性,大部分患者就诊时已处于胰腺癌晚期,失去了手术治疗机会,虽然术前新辅助化疗和分子靶向药的使用可提高胰腺癌患者的手术切除率,但总体手术切除率仍然不理想,即使实施了胰腺癌根治手术,依然面临着术后 50%~70% 的远处转移率,制约着胰腺癌患者远期生存的提高^[4]。胰腺癌根治术后远处转移以肝转移最为多见,目前临床上尚缺乏关于胰腺癌术后肝转移的特点以及影响其发生因素的相关研究报道。

乙型肝炎病毒(HBV)感染主要通过血液传播和性传播,HBV 感染后除了主要在肝组织中繁殖复制,还可以通过血液或其他体液循环在肝脏外的许多器官组织中沉积下来并且繁殖复制,胰腺与肝脏在解剖位置相近,并且有共同的血管、导管,HBV 可通过这些胰腺和肝脏所共有的血管、导管从肝组织进入到胰腺组织。2007 年,Palmer 等^[5]在胰腺癌合并 HBV 感染患者的胰腺组织中检测到乙肝病毒表面抗原(HBsAg)及 HBV-DNA 复制,首次报道了胰腺癌发病可能与 HBV 感染有关,之后多项文献报道了乙肝病毒感染与胰腺癌发病以及预后的关系^[6-9],但对 HBV 感染和胰腺癌发病的关系仍存在争议,HBV 感染是否会影响胰腺癌患者的预后也还不确定。因此,我们回顾性分析了 2013 年 1 月—2015 年 12 月在我院行根治性切除胰腺癌患者的临床病理资料,对影响胰腺癌术后肝转移的因素进行了全面的分析评价,旨在探讨胰腺癌术后肝转移发生率以及 HBV 感染对胰腺癌术后肝转移的影响,对胰腺癌患者预防术后肝转移及提高术后生存率都具有非常重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月—2015 年 12 月在我院行根治性切除的 156 例胰腺癌患者的临床病理资料,所有患者术后行常规辅助性化疗。本研究共纳入 156 例接受胰腺癌根治术患者,其中男 105 例(67.3%),女 51 例(32.7%),平均年龄(53.8±10.9)岁。纳入标准:①术前影像学检查(腹部

CTA、MRI、PET-CT)以及术后病理确诊为胰腺癌;②接受胰腺癌根治术,术前影像学检查证实肿瘤与肠系膜上血管及腹腔动脉分界清楚,无明显血管受压表现;③无肝脏以及周围脏器转移;④无广泛淋巴结转移。排除标准:①严重心肺肾功能障碍者;②伴有其他脏器的原发性恶性肿瘤;③有明显手术禁忌证;④术后失访者。

1.2 研究方法

胰腺癌根治术:包括胰十二指肠切除术(包括标准及扩大的胰十二指肠切除术)、胰体尾切除术(包括脾切除)及全胰腺切除术。胰腺癌患者术后每隔 3 个月来院进行随访复查,常规检查项目包括血常规、生化、CA-199 等肿瘤标记物检测,腹部超声、腹部 CTA 以及 MRI 等影像学检查。结合患者病史及临床表现的同时,如果影像学检查发现肝脏转移病灶,且无证据证明是其他部位来源的病灶,即判定为胰腺癌术后复发引起的肝脏转移。随访终点为患者术后出现肝转移,记录肝转移发生时间,截止日期为 2020 年 12 月,无肝转移生存期为患者从实施手术之日起至出现肝脏转移的这段时间。

研究分组:将乙肝表面抗原(HBsAg)和(或)HBV-DNA 阳性 6 个月以上定义为 HBV 感染,根据是否有 HBV 感染将所有患者分为 HBV 组和 N-HBV 组,HBV-DNA 定量检测 >100 IU/mL 为 HBV DNA 阳性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,Kaplan-Meier 单因素分析比较各临床病理因素分组胰腺癌术后无肝转移生存率,Cox 单因素和多因素分析获得影响胰腺癌患者根治术后肝转移的独立预测因素,Kaplan-Meier 生存分析比较 HBV 和 N-HBV 2 组患者胰腺癌术后无肝转移生存率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Kaplan-Meier 单因素分析

胰腺癌根治术后 1 年、2 年、3 年肝转移发生率分别为 33.5%、48.9% 和 56.3%,Kaplan-Meier 单因素分析显示,病灶直径 ≥ 2 cm、TNM/T₂+T₃ 分期、血管神经侵犯、梗阻性黄疸、HBV 感染以及 HBV-DNA 阳性患者胰腺癌根治术后累积无肝转移生存率明显低于病灶直径 < 2 cm、TNM/T₁ 分

期、无血管神经侵犯、无梗阻性黄疸、无 HBV 感染以及 HBV-DNA 阴性患者($P < 0.05$),其他指标年

龄、性别、CA-199、肿瘤位置以及分化程度 2 组间无肝转移生存率比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Kaplan-Meier 单因素分析

临床病理特征	例数	累积无肝转移生存率/%			χ^2	P
		1 年	2 年	3 年		
年龄/岁					3.125	0.075
≥ 55	81	55.2	39.6	30.2		
< 55	75	58.9	48.6	35.7		
性别					2.867	0.081
男	105	53.2	48.1	29.5		
女	51	61.6	52.5	34.8		
CA-199					2.456	0.095
升高	90	51.7	45.6	31.2		
正常	66	62.3	54.5	36.8		
病灶位置					3.356	0.068
胰头	98	55.6	49.6	32.5		
胰尾	58	68.9	41.6	30.1		
病灶直径/cm					5.788	0.047
≥ 2	110	55.9	35.7	29.1		
< 2	46	68.5	57.1	43.5		
TNM/T 分期					11.276	< 0.001
T ₁	38	69.8	50.1	39.5		
T ₂ +T ₃	118	50.2	29.8	18.1		
分化程度					3.143	0.072
低分化	69	55.4	41.6	31.7		
中高分化	87	63.7	49.8	37.6		
血管神经侵犯					8.902	0.006
是	55	42.5	33.5	19.4		
否	101	68.7	49.5	40.5		
梗阻性黄疸					8.569	0.008
是	82	39.6	31.4	18.3		
否	74	65.3	55.6	41.6		
HBV 感染					7.894	0.012
是	52	61.5	38.4	30.4		
否	104	73.6	57.4	43.1		
HBV-DNA					8.388	0.008
阳性	48	58.9	35.2	27.6		
阴性	108	75.3	60.2	46.6		

2.2 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Cox 单因素分析

结果显示,以胰腺癌术后 3 年内肝转移为因变量,分别以年龄(≥ 55 岁/ < 55 岁)、性别(男/女)、CA-199(升高/正常)、病灶位置(胰头/胰尾)、病灶直径(≥ 2 cm/ < 2 cm)、TNM/T 分期(T₁/T₂+T₃)、血管神经侵犯(是/否)、梗阻性黄疸(是/否)、分化程度(低分化/中高分化)、HBV 感染(是/否)以及 HBV-DNA(阳性/阴性)为自变量,结果显示,肿瘤大小、TNM/T 期、血管神经侵犯、梗阻性黄

疸、HBV 感染以及 HBV-DNA 在 Cox 单因素分析中差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Cox 多因素分析

结果显示,以胰腺癌术后 3 年内肝转移为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量代入多因素 Cox 模型,校正和控制混杂变量后,结果显示,TNM/T 分期、血管神经侵犯、HBV 感染以及 HBV-DNA 为影响胰腺癌患者根治术后肝转移的独立预测因素,其中 TNM/T₂+T₃ 分期

胰腺癌术后肝转移的风险是 TNM/T₁ 分期的 4.654 倍(HR:4.654,95%CI:3.876~5.432,P=0.000),伴有血管神经侵犯患者胰腺癌术后肝转移的风险是无血管神经侵犯的 4.215 倍(HR:4.215,95%CI:3.245~5.125,P=0.011),HBV 感染患者胰腺癌术后肝转移的风险是非 HBV 感染患者

的 2.817 倍(HR:2.817,95%CI:2.135~3.568,P=0.026),HBV-DNA 阳性患者胰腺癌术后肝转移的风险是 HBV-DNA 阴性患者的 3.117 倍(HR:3.117,95%CI:2.175~3.887,P=0.009),见表 3。

表 2 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Cox 单因素分析

自变量	β	SE	HR	95%CI	P
肿瘤大小	0.876	0.233	2.341	1.893~2.567	0.021
TNM/T 期	2.314	0.187	5.134	4.123~6.224	<0.001
血管神经侵犯	2.019	0.315	4.125	3.092~5.235	0.004
梗阻性黄疸	1.894	0.209	3.895	3.012~4.673	0.009
HBV 感染	1.213	0.345	2.769	2.196~3.684	0.015
HBV-DNA	1.345	0.338	3.245	2.019~3.897	0.004

表 3 影响胰腺癌患者根治术后肝转移的 Cox 多因素分析

自变量	β	SE	HR	95%CI	P
TNM/T 期	1.896	0.218	4.654	3.876~5.432	<0.001
血管神经侵犯	1.723	0.186	4.215	3.245~5.125	0.011
HBV 感染	1.014	0.314	2.817	2.135~3.568	0.026
HBV-DNA	1.235	0.287	3.117	2.175~3.887	0.009

2.4 HBV 和 N-HBV2 组患者术后无肝转移生存率比较

根据 HBV 感染情况将所有患者分为 HBV 组和 N-HBV 组,Kaplan-Meier 生存分析显示,HBV 和 N-HBV 2 组患者胰腺癌术后无肝转移生存率比较,差异有统计学意义。N-HBV 组胰腺癌术后 1 年、2 年、3 年的无肝转移生存率明显高于 HBV 组(73.6%、57.4%、43.1% vs. 61.5%、38.4%、30.4%,P<0.05),见图 1。

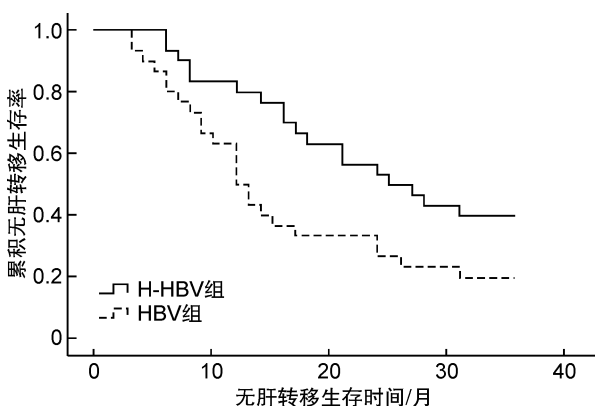


图 1 2 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

目前大量研究证实胰腺癌术后高肝脏转移率是影响胰腺癌患者手术治疗效果和预后不良的重要因素之一,能够作为评估患者预后的独立危险因

素^[10-13]。因此,研究胰腺癌术后肝转移的病理学特点及相关预后因素成为当前的研究热点。但关于胰腺癌根治术后肿瘤复发引起肝转移的相关预后因素研究国内外鲜有报道。本研究通过对胰腺癌患者术后 3 年的长期随访发现 156 例胰腺癌患者术后 3 年内有 88 例出现肝转移,肝转移发生率为 56.3%,与大多数文献报道的胰腺癌术后肝转移发生率相近,胰腺癌患者一旦出现术后肝转移预后极差^[14-17]。本研究多因素 Cox 回归模型校正和控制混杂因素后,结果显示,胰腺癌术后肝转移与 TNM/T 分期、肿瘤血管神经侵犯及伴有 HBV 感染呈明显正相关,TNM/T 分期、血管神经侵犯以及 HBV 感染为影响胰腺癌患者根治术后肝转移的独立预测因素。Granieri 等^[18]对胰腺癌术后发生肝转移的相关因素进行研究后发现,低分化腺癌、TNM 分期较晚、肿瘤的血管神经浸润、术前梗阻性黄疸和术后高水平 CA-199 为影响胰腺癌术后发生肝转移的独立危险因素,不伴有以上高危因素的患者术后 3 年总生存率可达 50%以上,但伴有上述高危因素中 1 个、2 个或 3 个的患者 3 年总生存率分别降至 33%、21%及 0。总之,目前影响胰腺癌术后肝转移的因素还没有统一定论,可能与纳排标准、样本量、临床病理特征分类标准及统计分析方法不同有关。

HBV 作为一种嗜肝性病毒,主要在肝细胞内繁殖复制,随着对 HBV 研究的深入,发现其在胰

腺组织中也有表达和复制。近来多项研究对乙肝病毒感染是否对胰腺癌肝转移及预后产生影响展开研究^[19-21]。Ho等^[22]的研究发现,与HBV阴性胰腺癌患者相比,HBV阳性的胰腺癌患者术后肝转移率明显升高,提示HBV在肝细胞内繁殖复制引起肝脏免疫病理损伤的局部微环境可能为胰腺癌的复发转移提供合适的土壤。而Jang等^[23]研究认为,HBV感染对胰腺癌术后的短期及长期预后均无明显影响,HBV阴性患者与HBV阳性患者胰腺癌术后的无瘤生存率和总生存率差异无统计学意义。此外,El-Hadaad等^[24]研究发现,HBV通过调控乙肝病毒X蛋白结合蛋白调节细胞转录增殖,乙肝病毒X蛋白结合蛋白在胰腺组织中高水平表达,并可调控PI3K/AKT通路以促进胰腺癌增殖和侵袭转移。Peng等^[25]的研究发现乙肝病毒X蛋白在胰腺癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁及正常胰腺组织,其高表达通常预示患者术后肿瘤复发转移风险高,预后差。值得关注的是,本研究多因素分析中HBV感染也作为影响胰腺癌术后肝转移的高危因素出现在最后的模型中,HBV感染患者胰腺癌术后肝转移的风险是非HBV感染患者的2.817倍。Kaplan-Meier生存分析显示,N-HBV组胰腺癌术后1年、2年、3年的无肝转移生存率明显高于HBV组,再次证实了本研究结果。总之,目前关于HBV对于胰腺癌患者术后复发转移及预后影响的研究仍缺乏,HBV通过何途径导致胰腺癌的发生发展仍不清楚,仍需进一步研究确认证实,HBV阳性的胰腺癌患者是否需特殊治疗也有待探索。

综上所述,胰腺癌术后肝转移与TNM/T分期、肿瘤血管神经侵犯及伴有HBV感染密切相关,临床上应结合患者临床病理学特征,术前进行HBV感染的相关筛查,决定是否进行预防性抗病毒治疗。本研究认为肿瘤分期较晚、伴血管神经侵犯、HBV阳性的胰腺癌患者是术后出现肝转移的高危人群,术后应密切随访复查,及早进行综合治疗,可能在一定程度上抑制胰腺癌术后肝转移发生,最终改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
- [2] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer; Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1763-1773.
- [3] 郭忠聪,文静. 立体定向放疗综合治疗联合自拟清毒活血汤治疗局部胰腺癌晚期患者的生存时间对比观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(3): 243-247.
- [4] 楼文晖,方圆. 胰腺癌根治术的范围:共识与争议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(2): 30-32.
- [5] Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(7): 2088-2096.
- [6] 张杰,张景俊. FOLFIRINOX方案联合载药微球介入灌注化疗栓塞治疗胰腺癌肝转移1例[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(11): 1552-1555.
- [7] 李文迪,陶连元,王行雁,等. 术前淋巴细胞/单核细胞比值与可切除性胰腺癌预后的相关性分析[J]. *中国微创外科杂志*, 2018, 24(4): 289-293.
- [8] 欧阳华强,潘战宇,刘方,等. 中药联合全身化疗和(或)动脉灌注化疗治疗胰腺癌肝转移的回顾性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(6): 654-658.
- [9] 孙文韬,邓侠兴. 胰腺癌与乙型肝炎感染的研究进展[J]. *外科理论与实践*, 2020, 25(2): 85-87.
- [10] Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(2): 190-194.
- [11] 闵永峰,张弛,张波. 113例胰腺癌根治术后复发及辅助治疗对生存期影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(8): 565-569.
- [12] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 34(7): 481-494.
- [13] 朱序勤,贾淞淋,祁洁,等. 影响胰腺癌根治术预后的围手术期相关因素的回顾性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(7): 521-527.
- [14] 赵玉沛,崔铭,张太平. 腹腔镜胰腺癌根治术的热点与展望[J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2019, 13(4): 325-327.
- [15] 金凯舟,罗国培,程合,刘辰,虞先潜. 胰腺癌肝转移的综合治疗[J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(1): 16-20.
- [16] Oki E, Emi Y, Yamanaka T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis(ATOM trial)[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 222-229.
- [17] 庄汉,时志鹏,胡鹏,等. HBV感染与胰腺癌发病风险关系的荟萃分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(6): 416-419.
- [18] Granieri S, Altomare M, Bruno F, et al. Surgical treatment of gastric cancer liver metastases; systematic review and meta-analysis of long-term outcomes and prognostic factors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 24(5): 103313.

- [19] Wang X, Hu LP, Qin WT, et al. Identification of a subset of immunosuppressive P2RX1-negative neutrophils in pancreatic cancer liver metastasis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 174.
- [20] 阙海涛, 储建华, 曹斌. HBV 与胰腺癌病理分化程度的关系研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(6): 32-34.
- [21] Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, et al. Patterns of Clinical Response with Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Patients with Melanoma Treated in the OP-TiM Phase III Clinical Trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13): 4169-4177.
- [22] Ho TTB, Nasti A, Seki A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001367.
- [23] Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 656-664.
- [24] El-Hadaad HA, Wahba HA. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil and folinic acid (OFF) in gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(3): 313-317.
- [25] Peng R, Zhang PF, Zhang C, et al. Elevated TRIM44 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by inducing cell EMT via MAPK signaling [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 796-808.

(收稿日期: 2021-11-05)

(上接第 220 页)

- [4] Trebicka J, Bork P, Krag A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 167-180.
- [5] 时克, 张群, 黄云义, 等. 抗肝纤维化治疗对乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(7): 685-689.
- [6] 翟浩亮, 闻瑜, 朱健, 等. 血清铁蛋白对肝硬化失代偿患者早期死亡的预测价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(16): 2724-2727.
- [7] Afify SM, Tabll A, Nawara HM, et al. Five Fibrosis Biomarkers Together with Serum Ferritin Level to Diagnose Liver Fibrosis and Cirrhosis [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(10): 1685-1693.
- [8] Mörwald K, Aigner E, Bergsten P, et al. Serum Ferritin Correlates With Liver Fat in Male Adolescents With Obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11(3): 340.
- [9] 程丹, 邵志林, 吴亮, 等. 乙型肝炎肝硬化和肝癌患者血清铁蛋白检测的意义 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(6): 736-737.
- [10] Jung JY, Shim JJ, Park SK, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 222-233.
- [11] Sungkar T, Rozi MF, Dairi LB, et al. Serum Ferritin Levels: A Potential Biomarker to Represent Child-Turcotte-Pugh Score among Decompensated Liver Cirrhosis Patients [J]. *Malays J Med Sci*, 2019, 26(2): 59-65.
- [12] 李坤, 沈天白, 李莹. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清铁蛋白的变化 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 14(6): 620-623.
- [13] Batsaikhan B, Gantumur G, Huang CI, et al. Elevated serum ferritin level associated with hepatic steatosis and fibrosis in hepatitis C virus-infected patients [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(2): 99-104.
- [14] Oikonomou T, Goulis I, Soulaïdopoulos S, et al. High serum ferritin is associated with worse outcome of patients with decompensated cirrhosis [J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(2): 217-224.
- [15] Haghgoo SM, Sharafi H, Alavian SM. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): 577-610.
- [16] Umer N, Makki MU, Kiran SK, et al. Serum ferritin as a predictor of 30 days mortality in Patients of decompensated chronic liver disease [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2017, 29(3): 415-418.

(收稿日期: 2021-11-29)