

乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌切除术患者的预后分析

于书敏^{1,2}, 常秀娟², 谷月月^{2,3}, 贾晓东⁴, 黄加干², 宫嫒², 曾珍^{1,2,3*}

¹北京大学302临床医学院, 北京 100039; ²解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039; ³安徽医科大学解放军307临床学院/安徽医科大学第五临床医学院, 安徽合肥 230032; ⁴解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部, 北京 100039

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2024.0418

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 于书敏, 常秀娟, 谷月月, 等. 乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌切除术患者的预后分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(10): 1134-1143.

[收稿日期] 2023-11-03

[录用日期] 2024-02-18

[上线日期] 2024-04-18

[摘要] **目的** 探讨术前乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)阴性的HBV相关性肝内胆管细胞癌(ICC)患者的预后。**方法** 收集2010年10月—2017年1月在解放军总医院第五医学中心接受手术切除的97例ICC患者的临床资料进行回顾性分析。将所有患者分为HBV相关性ICC(HBV-ICC)组($n=62$)与非HBV相关性ICC(Con-ICC)组($n=35$)。其中, HBV-ICC组包括HBV表面抗原阳性(HBsAg⁺)且HBV核心抗体阳性(HBcAb⁺)患者34例, HBsAg⁻且HBcAb⁺患者28例。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 比较Con-ICC与HBV-ICC患者的总生存期(OS)和术后无复发生存期(RFS)差异, 以及Con-ICC、HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC与HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC患者的OS和RFS差异; 采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型分析性别、年龄、致病因素、有无肝硬化、Child-Pugh分级、糖类抗原19-9(CA199)、甲胎蛋白(AFP)、谷氨酰胺转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、美国癌症联合委员会(AJCC)分期、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤分化、有无微血管侵犯、有无淋巴结转移、肝切除范围、有无胆囊切除和有无后续治疗等指标中影响患者OS、RFS及术后早期复发的因素。**结果** 97例中位年龄56岁, 其中男79例(81.4%); 中位随访时间92.2个月, 其中88例(90.7%)复发, 73例(75.3%)死亡。HBV相关病因及CA199>37 kU/L是ICC患者术后OS($HR=0.45$, 95%CI 0.26~0.77, $P=0.003$; $HR=2.10$, 95%CI 1.24~3.57, $P=0.006$)、RFS($HR=0.43$, 95%CI 0.27~0.68, $P<0.001$; $HR=1.78$, 95%CI 1.12~2.81, $P=0.014$)及早期复发($HR=0.42$, 95%CI 0.26~0.70, $P=0.001$; $HR=2.02$, 95%CI 1.20~3.39, $P=0.008$)的独立影响因素。AJCC分期Ⅲ期是ICC术后RFS($HR=1.81$, 95%CI 1.04~3.14, $P=0.037$)的独立危险因素。多发肿瘤是ICC患者术后RFS及术后早期复发的独立危险因素($HR=1.73$, 95%CI 1.07~2.77, $P=0.024$; $HR=1.90$, 95%CI 1.12~3.24, $P=0.017$)。HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC患者与Con-ICC患者的OS、RFS及早期复发预后差异无统计学意义($P<0.05$), 而HBsAg⁺/HBcAb⁺是ICC患者术后OS($HR=0.32$, 95%CI 0.16~0.62, $P=0.001$)、RFS($HR=0.32$, 95%CI 0.18~0.55, $P<0.001$)及早期复发($HR=0.29$, 95%CI 0.15~0.54, $P<0.001$)的独立影响因素。**结论** 术前HBV-DNA阴性HBV-ICC患者的预后优于Con-ICC患者。HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC患者的预后较HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC患者差, 而与Con-ICC患者预后相似。应重视对HBV-ICC患者的术后分层管理。

[关键词] 肝内胆管细胞癌; 乙型肝炎病毒; 早期复发; 预后**The prognosis analysis of hepatitis B virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical resection**Yu Shu-Min^{1,2}, Chang Xiu-Juan², Gu Yue-Yue^{2,3}, Jia Xiao-Dong⁴, Huang Jia-Gan², Gong Man², Zeng Zhen^{1,2,3*}¹Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China²Department of Liver Disease Medicine, ⁴Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China³The 307 Clinical College of Chinese PLA/the Fifth School of Clinical Medicine, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China**[基金项目]** 国家科技重大专项(2018ZX10725-506-002, 2018ZX10302205-001)**[作者简介]** 于书敏, 硕士研究生, 主要从事肝脏原发肿瘤等方面的研究**[通信作者]** 曾珍, E-mail: zengzhen1970@sina.com

*Corresponding author, E-mail: zengzhen1970@sina.com

This work was supported by the National Major Science and Technology Special Project of China (2018ZX10725-506-002, 2018ZX10302205-001)

[Abstract] Objective To investigate the prognosis of patients with hepatitis B virus (HBV)-related intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) whose HBV DNA was negative before surgical. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 97 ICC patients who underwent surgery resection at the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital between October 2010 and January 2017. All patients were divided into HBV-related ICC (HBV-ICC) group ($n=62$) and non-HBV-related ICC (Con-ICC) group ($n=35$). HBV-ICC group included 34 patients with HBV core antigen positive (HBcAb⁺) and HBV surface antigen positive (HBsAg⁺), and 28 patients with HBcAb positive and HBsAg negative. Kaplan-Meier analysis was used to plot survival curves and compare the overall survival (OS) and postoperative recurrence-free survival (RFS) among patients in Con-ICC, ICC patients with HBsAg⁺/HBcAb⁺, and ICC patients with HBsAg⁻/HBcAb⁺. Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to analyze independent influencing factor for OS, RFS and early postoperative recurrence among gender, age, pathogenic factor, liver cirrhosis, Child-Pugh grade, carbohydrate antigen 19-9 (CA199), alpha-fetoprotein (AFP), glutamine transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage, tumor size, tumor number, tumor differentiation, microvascular invasion, lymph node metastasis, hepatectomy procedure, cholecystectomy, and follow-up treatment. **Results** Of the 97 patients, the median age was 56 years, and 79 (81.4%) of them were male. The median follow-up time was 92.2 months. Eighty-eight (90.7%) patients presented with tumor recurrence and 73 (75.3%) died. In multivariate analyses, HBV-ICC and CA199>37 kU/L were independent predictors of OS ($HR=0.45$, 95%CI 0.26-0.77, $P=0.003$; $HR=2.10$, 95%CI 1.24-3.57, $P=0.006$), RFS ($HR=0.43$, 95%CI 0.27-0.68, $P<0.001$; $HR=1.78$, 95%CI 1.12-2.81, $P=0.014$), and postoperative early recurrence ($HR=0.42$, 95%CI 0.26-0.70, $P=0.001$; $HR=2.02$, 95%CI 1.20-3.39, $P=0.008$). AJCC stage III was an independent risk factor for postoperative RFS ($HR=1.81$, 95%CI 1.04-3.14, $P=0.037$). Multiple tumor lesions was an independent risk factor for postoperative RFS and early recurrence ($HR=1.73$, 95%CI 1.07-2.77, $P=0.024$; $HR=1.90$, 95%CI 1.12-3.24, $P=0.017$). There was no statistically significant difference in OS, RFS, and early recurrence between HBV-ICC patients with HBsAg⁻/HBcAb⁺ and Con-ICC patients ($P<0.05$), whereas HBsAg⁺/HBcAb⁺ was a significant factor affecting postoperative OS ($HR=0.32$, 95%CI 0.16-0.62, $P=0.001$), RFS ($HR=0.32$, 95%CI 0.18-0.55, $P<0.001$), and early recurrence ($HR=0.29$, 95%CI 0.15-0.54, $P<0.001$) in ICC patients. **Conclusions** The prognosis of HBV-ICC patients with preoperative HBV-DNA⁻ is better than that of Con-ICC patients. The prognosis of HBV-ICC patients with HBcAb⁺/HBsAg⁻ is worse than that of HBV-ICC patients with HBcAb⁺/HBsAg⁺, but similar to Con-ICC patients. Therefore, the postoperative stratified management of HBV-ICC patients should be emphasized.

[Key words] intrahepatic cholangiocarcinoma; hepatitis B virus; early recurrence; prognosis

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是仅次于肝细胞癌的肝脏第二常见的原发恶性肿瘤^[1-3]。病毒性肝炎、肝内胆管结石、肥胖、寄生虫、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等是公认的导致ICC发病的危险因素^[4]。为明确乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)这一危险因素对预后的影响,国内外大量研究将ICC患者分为HBV感染相关性ICC(HBV-ICC)与非HBV感染相关性ICC(conventional ICC, Con-ICC)患者,其中HBV-ICC患者包括HBV表面抗原阳性(HBsAg⁺)且HBV核心抗体阳性(HBcAb⁺)的ICC患者,以及HBsAg⁻且HBcAb⁺的ICC患者^[4-8]。然而,目前对于HBV-ICC患者预后的研究结果仍存在争议,一些研究认为,HBV-ICC患者的预后优于其他危险因素相关的ICC患者^[4-5];也有研究指出HBV感染与ICC的生存预后无明显相关性^[9-10]。有研究发现,HBV-ICC患者较高的HBV-DNA水平与较短的术后总生存期独立相关,有效的抗病毒治疗能明显延长HBV-ICC患

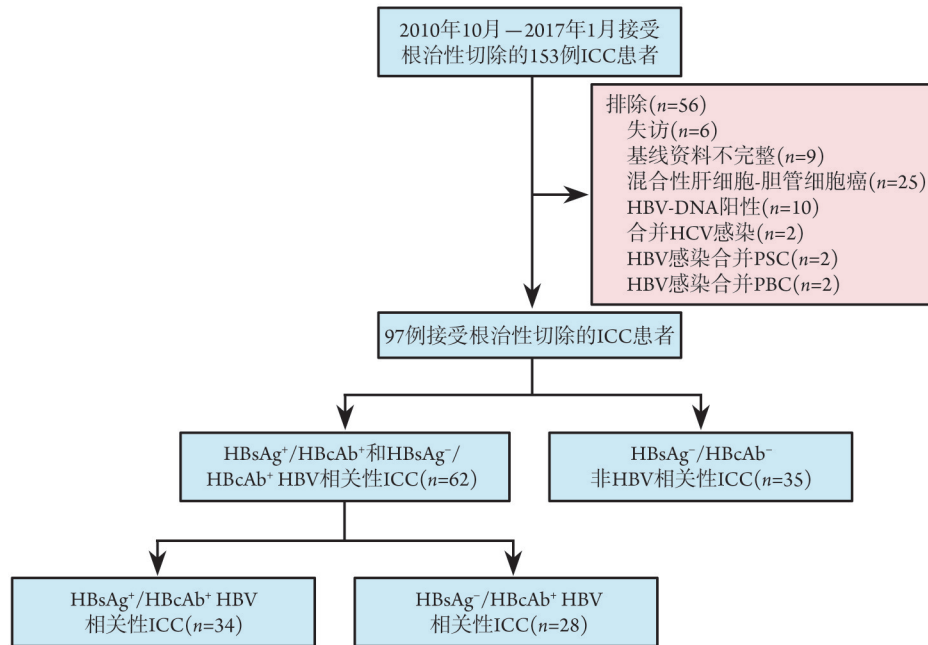
者的生存时间^[6],但尚无研究报道术前HBV-DNA阴性其手术预后情况。本文回顾性分析行根治性切除ICC患者的临床资料,比较Con-ICC患者与术前HBV-DNA阴性HBV-ICC患者的术后生存、复发(包括早期复发)结局,以及Con-ICC、HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC与HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC三组患者的预后差异,旨在探讨HBV感染状态对ICC患者手术预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2010年10月—2017年1月在解放军总医院第五医学中心接受手术切除的153例ICC患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)术后病理学诊断为ICC;(2)行根治性切除术且术后病理检查报告切缘阴性;(3)有完整的临床病例资料及随访资料。排除标准:(1)术后病理诊断为混合型肝细胞-胆管细胞癌;(2)乙型肝炎病毒血清标志物资料不完整或HBV-DNA阳性(本院HBV-DNA最低检测下限为40 IU/ml, HBV-DNA>40 IU/ml为HBV-DNA阳

性); (3)合并丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染; (4)合并HBV感染、肝内胆管结石、寄生虫、PSC或PBC等多种高危因素; (5)入组前接受过手术、放疗、化疗及消融治疗; (6)发生远处转移; (7)合并其他严重疾病或围手术期死亡。根据排除标准,排除56例,其中失访6例,基线资料不完整9例,混合性肝细胞-胆管细胞癌25例,HBV-DNA阳性10例,合并HCV感染2例,HBV感染合并PSC

2例及HBV感染合并PBC 2例。最终本研究共纳入97例ICC患者,其中HBV-ICC(HBsAg⁺/HbCAb⁺和HBsAg⁻HbCAb⁺)62例,Con-ICC(HBsAg⁻且HbCAb⁻)35例。而HBV-ICC患者中,HBsAg⁺HbCAb⁺的ICC患者34例,HBsAg⁻HbCAb⁺的ICC患者28例。患者入组流程见图1。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,已获解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批(2019002D)。



ICC. 肝内胆管细胞癌; HBV. 乙型肝炎病毒; HCV. 丙型肝炎病毒; PSC. 原发性硬化性胆管炎; PBC. 原发性胆汁性肝硬化; HBsAg. 乙型肝炎病毒表面抗原; HbCAb. 乙型肝炎核心抗体

图1 ICC患者纳入及分组流程

Fig.1 The flow chart of ICC patient enrollment

1.2 资料收集 收集患者信息包括年龄、性别及体重指数(BMI)。收集患者术前1周内的实验室检查结果,包括HBV血清标志物、血常规、肝功能指标及肿瘤标志物。收集可能影响预后的指标,包括并发症、美国东部肿瘤协作组活动状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PST)、术前肝功能Child-Pugh评级、手术方式及是否接受后续治疗。根据影像学报告及术后病理报告,收集肿瘤大小、数目及病理诊断,记录有无微血管癌栓及淋巴结转移,依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)建立国际性的分期标准,记录患者肿瘤淋巴结转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期。

1.3 手术方式 根据《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)》^[11], ICC患者手术方法的选择基于根治性切除肿瘤(R0)及保留足够的功能性剩余肝脏体积的原则。97例均接受肝切除术,术中探查怀疑有肝门部淋巴结转移的患者常

例行预防性淋巴结清扫术,部分患者行胆囊切除术。大范围肝切除定义为切除3段或更多肝段的肝脏,小范围肝切除定义为切除两段或少于两段的肝脏^[12-13]。部分患者在手术后接受肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、化疗及消融治疗等后续治疗。

1.4 随访 患者术后2年内每3个月复查1次,2年后未复发的患者每半年复查1次,5年后未复发的患者每年复查1次。随访项目包括血常规、肝功能、腹部增强CT或MRI、肺部CT检查等。对于未按时到院复查的患者,采用电话随访了解患者的治疗、复发及生存情况,末次随访时间为2023年2月。肿瘤复发是指影像学检查发现新发病灶。术后无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)是指手术至复发、死亡或末次随访的时间,早期复发指术后2年内复发;总生存期(overall survival, OS)是指手术至死亡或末次随访的时间。

1.5 预后影响因素分析 比较Con-ICC和HBV-ICC

患者的总生存期(OS)和术后无复发生存期(RFS),以及 Con-ICC、HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC 与 HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC 患者的 OS 和 RFS; 采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析性别、年龄、致病因素、有无肝硬化、Child-Pugh 分级、糖类抗原 19-9 (CA199)、甲胎蛋白(AFP)、谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、AJCC 分期、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤分化、有无微血管侵犯、有无淋巴结转移、肝切除范围、有无胆囊切除和有无后续治疗等指标中影响患者 OS、RFS 及术后早期复发的因素。

1.6 统计学处理 采用 R4.1.1 软件进行统计分析。计量资料均为偏态分布,以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,用 Log-Rank 法比较各组间的生存率。对所收集的指标进行单因素 Cox 比例风险筛查,并筛选有统计学意义的因素纳入多因素 Cox 比例风险回归模型进行分析,以确定影响患者预后的独立因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICC 患者的临床特征 97 例中,男 79 例(81.4%),女 18 例(18.6%),年龄 56(49.0, 63.0)岁;术前肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 74 例(76.3%),B 级 23 例(23.7%);31 例(32%)发生肝门部淋巴结转移,38 例(39.2%)存在微血管癌栓,28 例(28.9%)为肿瘤病灶多发,57 例(58.8%)肿瘤最大直径 > 5 cm;43 例(44.3%)为 AJCC 分期 I 或 II 期(I 期 20 例,II 期 31 例),54 例(55.7%)为 AJCC 分期 III 期(III A 期 23 例,III B 期 31 例);28 例(28.9%)接受了后续治疗。HBV-ICC 组与 Con-ICC 组的一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 ICC 患者术后复发及生存情况 截至随访结束,97 例患者的中位随访时间为 92.2(79.5, 116.0)个月。88 例(90.7%)患者出现肿瘤复发,中位复发时间为 9.8(7.9, 14.3)个月;其中早期复发患者 68 例(70.1%)。73 例(75.3%)患者在随访期间死亡,中位生存时间为 24.5(18.6, 32.4)个月,1、3、5 年的总体生存率分别为 71.6%、35.0%、23.5%。

HBV-ICC 患者的中位 OS 为 33.5(24.4, 50.1)个月,Con-ICC 患者为 14.8(9.6, 26.7)个月,HBV-ICC 患者的 OS 优于 Con-ICC 患者,差异有统计学意义($HR = 0.50$, 95%CI 0.31~0.79, $P = 0.004$);HBV-ICC 患者的中位 RFS 为 11.4(95%CI 9.1~26.4)个月,Con-ICC 患者为 6.0(95%CI 4.4~12.7)个月,HBV-ICC 患者的 RFS 优于 Con-ICC 患者,差异有统计学意义($HR = 0.47$,

表 1 HBV-ICC 组与 Con-ICC 患者的临床指标比较[例(%)]

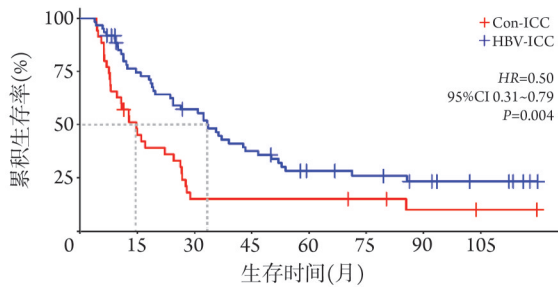
Tab.1 Comparison of clinical features between hepatitis B virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma patients (HBV-ICC) and other intrahepatic cholangiocarcinoma patients (Con-ICC) [*n*(%)]

指标	Con-ICC 组 (<i>n</i> =35)	HBV-ICC 组 (<i>n</i> =62)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.000	0.998
男	28(80.0)	51(82.3)		
女	7(20.0)	11(17.7)		
年龄(岁)			0.070	0.791
≤ 56	18(51.4)	35(56.5)		
> 56	17(48.6)	27(43.5)		
肝硬化	10(28.6)	23(37.1)	0.394	0.530
Child-Pugh 分级			2.532	0.112
A 级	23(65.7)	51(82.3)		
B 级	12(34.3)	11(17.7)		
CA199(kU/L)			0.000	0.995
≤ 37	15(42.9)	28(45.2)		
> 37	20(57.1)	34(54.8)		
AFP(μ g/L)			0.024	0.876
≤ 10	30(85.7)	51(82.3)		
> 10	5(14.3)	11(17.7)		
GGT(U/L)			2.373	0.123
≤ 50	10(28.6)	29(46.8)		
> 50	25(71.4)	33(53.2)		
ALP(U/L)			2.905	0.088
≤ 150	18(51.4)	44(71.0)		
> 150	17(48.6)	18(29.0)		
DBil(μ mol/L)			3.142	0.076
≤ 8.0	21(60.0)	49(79.0)		
> 8.0	14(40.0)	13(21.0)		
TBil(μ mol/L)			0.587	0.443
≤ 20.5	22(62.9)	45(72.6)		
> 20.5	13(37.1)	17(27.4)		
AJCC 分期			2.921	0.087
I / II 期	11(31.4)	32(51.6)		
III 期	24(68.6)	30(48.4)		
肿瘤直径(cm)			0.001	0.977
≤ 5	15(42.9)	25(40.3)		
> 5	20(57.1)	37(59.7)		
肿瘤数目			0.000	1.000
单发	25(71.4)	44(71.0)		
多发	10(28.6)	18(29.0)		
肿瘤分化			0.246	0.884
低分化	11(31.4)	18(29.0)		
中分化	18(51.4)	35(56.5)		
高分化	6(17.2)	9(14.5)		
微血管侵犯	16(45.7)	22(35.5)	0.600	0.439
淋巴结转移	14(40.0)	17(27.4)	1.101	0.294

(续表)

指标	Con-ICC组 (n=35)	HBV-ICC组 (n=62)	χ^2	P
肝脏切除范围			0.000	1.000
小范围切除	21(60.0)	37(59.7)		
大范围切除	14(40.0)	25(40.3)		
胆囊切除	17(48.6)	34(54.8)	0.146	0.703
后续治疗	8(22.9)	20(32.3)	0.559	0.454

Con-ICC. 非乙型肝炎病毒感染相关性肝内胆管细胞癌; HBV-ICC. 乙型肝炎病毒感染相关性肝内胆管细胞癌; CA199. 糖类抗原19-9; AFP. 甲胎蛋白; GGT. 谷氨酰胺转移酶; ALP. 碱性磷酸酶; DBil. 直接胆红素; TBil. 总胆红素; AJCC. 美国癌症联合委员会

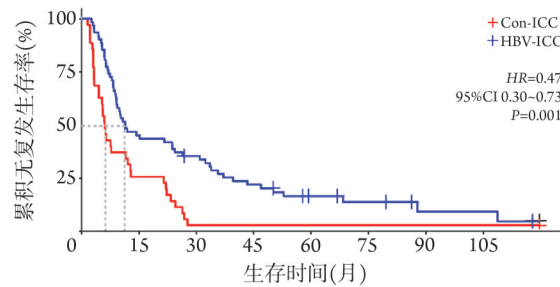


例数	+	35	16	5	5	5	4	2	1
+	62	43	32	21	13	11	8	5	

95%CI 0.30~0.73, $P=0.001$ (图2)。

2.3 ICC患者预后的独立影响因素分析 单因素和多因素Cox回归分析发现, HBV相关病因及CA199>37 kU/L是ICC患者术后OS的影响因素(表2)。HBV相关病因、CA199>37 kU/L、AJCC分期Ⅲ期及多发肿瘤是ICC患者术后RFS的影响因素(表3)。HBV相关病因、CA199>37 kU/L及多发肿瘤是术后早期复发的影响因素(表4)。

2.4 Con-ICC组、HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC组、HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC组患者的预后比较 HBsAg⁺/HBcAb⁺组患者中位OS为43.3个月, 长于HBsAg⁻/



例数	+	35	9	1	1	1	1	1	1
+	62	28	21	13	7	5	2	2	

HBV-ICC. 乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌

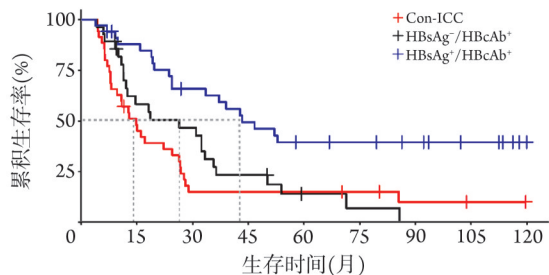
图2 HBV-ICC与Con-ICC患者的生存及无复发生存曲线

Fig.2 Overall survival and recurrence outcomes of patients between HBV-ICC and Con-ICC groups

HBcAb⁺组患者的26.4个月($HR=0.40$, 95%CI 0.21~0.73, $P=0.003$), 以及Con-ICC组的14.8个月($HR=0.33$, 95%CI 0.19~0.60, $P<0.001$)。但HBsAg⁻/HBcAb⁺组与Con-ICC组的OS差异无统计学意义($HR=0.78$, 95%CI 0.45~1.34, $P=0.366$)。HBsAg⁺/HBcAb⁺组患者的中位RFS为24.1个月, 高于HBsAg⁻/HBcAb⁺组患者的8.1个月($HR=0.43$, 95%CI 0.25~0.75, $P=0.003$), 以及Con-ICC组的6.0个月($HR=0.34$, 95%CI 0.21~0.58, $P<0.001$)。但HBsAg⁻/HBcAb⁺组与Con-ICC组的RFS差异无统计学意义($HR=0.72$, 95%CI 0.43~1.21, $P=0.212$,

图3)。进一步进行单因素和多因素Cox回归分析发现, 与Con-ICC比较, HBsAg⁺/HBcAb⁺是ICC患者术后OS、RFS及早期复发的独立影响因素; 而HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC患者与Con-ICC组患者的OS、RFS及早期复发差异无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

ICC具有起病隐匿、高侵袭性、预后差等特点, 是一种恶性程度较高的肝脏原发肿瘤, 且近年来的



例数	+	35	16	5	5	5	4	2	1	0
+	28	15	12	6	2	1	0	0	0	0
+	34	28	20	15	11	10	8	5	0	

Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; HBsAg. 乙型肝炎病毒表面抗原; HBcAb. 乙型肝炎核心抗体

图3 Con-ICC、HBcAb⁺/HBsAg⁻ ICC和HBcAb⁺/HBsAg⁺ ICC组患者的生存及无复发生存曲线

Fig.3 Overall survival and recurrence outcomes of Con-ICC, HBcAb⁺/HBsAg⁻ ICC and HBcAb⁺/HBsAg⁺ ICC patients

3 讨论

表2 ICC患者总生存期的单因素和多因素Cox回归分析

Tab.2 Univariate and multivariate Cox regressive analysis of the overall survival among ICC patients

变量	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.71(0.39~1.29)	0.257		
年龄(>56岁 vs. ≤56岁)	0.94(0.59~1.49)	0.784		
致病因素(HBV-ICC vs. Con-ICC)	0.50(0.31~0.79)	0.004	0.45(0.26~0.77)	0.003
肝硬化(有 vs. 无)	0.67(0.41~1.11)	0.119		
Child-Pugh 分级(B级 vs. A级)	2.02(1.19~3.42)	0.009	1.15(0.64~2.09)	0.640
CA199(>37 kU/L vs. ≤37 kU/L)	2.49(1.53~4.05)	<0.001	2.10(1.24~3.57)	0.006
AFP(>10 μg/L vs. ≤10 μg/L)	1.00(0.53~1.91)	0.990		
GGT(>50 U/L vs. ≤50 U/L)	1.93(1.19~3.13)	0.008	1.34(0.77~2.33)	0.308
ALP(>150 U/L vs. ≤150 U/L)	1.39(0.86~2.23)	0.177		
TBil(>20.5 μmol/L vs. ≤20.5 μmol/L)	1.50(0.92~2.44)	0.101		
DBil(>8.0 μmol/L vs. ≤8.0 μmol/L)	1.59(0.97~2.62)	0.066		
AJCC 分期(Ⅲ期 vs. I / Ⅱ期)	2.52(1.55~4.11)	<0.001	1.37(0.74~2.53)	0.319
肿瘤大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	1.15(0.72~1.84)	0.569		
肿瘤数目(多发 vs. 单发)	1.77(1.08~2.89)	0.022	1.63(0.95~2.82)	0.078
肿瘤分化				
中分化 vs. 低分化	1.20(0.71~2.04)	0.491		
高分化 vs. 低分化	1.03(0.50~2.15)	0.930		
微血管侵犯(有 vs. 无)	1.18(0.74~1.88)	0.488		
淋巴结转移(有 vs. 无)	2.99(1.83~4.89)	<0.001	1.72(0.90~3.29)	0.101
肝切除范围(大范围 vs. 小范围)	1.69(1.06~2.68)	0.028	1.13(0.65~1.97)	0.664
胆囊切除(有 vs. 无)	1.38(0.87~2.18)	0.177		
后续治疗(有 vs. 无)	1.17(0.71~1.94)	0.532		

ICC. 肝内胆管细胞癌; HBV-ICC. 乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; CA199. 糖类抗原 19-9; AFP. 甲胎蛋白; GGT. 谷氨酰胺转移酶; ALP. 碱性磷酸酶; DBil. 直接胆红素; TBil. 总胆红素; AJCC. 美国癌症联合委员会

发病率及病死率呈逐年上升趋势^[2]。到目前为止,手术切除仍然是唯一有可能治愈 ICC 的治疗手段。然而,即使接受了根治性切除治疗的患者,中位生存期也仅 40 个月,5 年生存率仅 15%~40%^[4]。研究发现,ICC 患者的预后除受肿瘤分期、肿瘤数量、淋巴结转移、治疗手段等多种因素的影响,还与发病诱因相关,不同发病诱因的 ICC 在细胞起源、发病机制、临床特征及患者预后等方面可能存在差异^[4]。作为乙肝高发地区,中国有约 50% 的 ICC 患者曾有 HBV 感染^[15],HBV 感染相关的 ICC 作为我国最常见的 ICC 亚型之一,应受到更多的关注。

Zhang 等^[5]发现,既往发生过 HBV 感染的 ICC 患者术后 1 年生存率较未发生过 HBV 感染的患者高。Li 等^[4]也报道 HBV 感染相关病因是 ICC 患者预后的有利因素。然而,也有研究指出,HBV 感染与 ICC 的生存预后无相关性,可能是由于 HBV-ICC 患者存在 HBV 感染,有规律的复查使得患者能更早地发现病灶,才导致较好的生存结局,该结局与病因无

关^[9-10]。HBV 感染对 ICC 术后患者的预后影响尚有争议,笔者推测争议的原因可能是不同 HBV 感染转归的 HBV-ICC 患者预后存在差异。目前一致认为 HBV-DNA 的长期复制及 HBV 再激活是导致 HBV-ICC 患者手术预后差的原因。由于近 20 年高疗效、低耐药抗 HBV 药物的使用,大部分 HBV-ICC 患者肿瘤发病时的 HBV-DNA 为阴性状态。对于这部分患者,HBsAg 也能反映 HBV 病毒的感染状态及复制能力^[16],而目前大多数研究只是简单将 HBsAg⁺HBcAb⁺和 HBsAg⁻/HBcAb⁺的 ICC 患者纳为一组,而未再进一步区分这部分患者的 HBsAg 结果。因此,本研究分析术前 HBV-DNA 阴性 HBV-ICC 患者的手术预后,以及 HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC、HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC 患者及 Con-ICC 组患者预后的差异。

本研究发现,术前 HBV-DNA 阴性 HBV-ICC 患者的中位生存期明显长于非 HBV 相关 ICC 患者,且 Cox 多因素回归分析证实,在排除了其他干扰因素后,HBV 相关病因仍是 ICC 患者生存期的独立影响

表3 ICC患者无复发生存期的单因素和多因素Cox回归分析

Tab.3 Univariate and multivariate Cox regressive analysis of the recurrence-free survival among ICC patients

变量	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.73(0.42~1.28)	0.275		
年龄(>56岁 vs. ≤56岁)	1.10(0.72~1.68)	0.650		
致病因素(HBV-ICC vs. Con-ICC)	0.47(0.30~0.73)	<0.001	0.43(0.27~0.68)	<0.001
肝硬化(有 vs. 无)	0.74(0.47~1.15)	0.181		
Child-Pugh 分级(B级 vs. A级)	1.57(0.96~2.58)	0.072		
CA199(>37 kU/L vs. ≤37 kU/L)	1.81(1.17~2.78)	0.007	1.78(1.12~2.81)	0.014
AFP(>10 μg/L vs. ≤10 μg/L)	0.92(0.52~1.61)	0.763		
GGT(>50 U/L vs. ≤50 U/L)	1.54(1.00~2.38)	0.052		
ALP(>150 U/L vs. ≤150 U/L)	1.24(0.80~1.92)	0.342		
TBil(>20.5 μmol/L vs. ≤20.5 μmol/L)	1.38(0.88~2.18)	0.163		
DBil(>8.0 μmol/L vs. ≤8.0 μmol/L)	1.39(0.88~2.22)	0.161		
AJCC 分期(Ⅲ期 vs. I / II 期)	2.23(1.43~3.48)	<0.001	1.81(1.04~3.14)	0.037
肿瘤大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	1.13(0.74~1.73)	0.579		
肿瘤数目(多发 vs. 单发)	1.66(1.05~2.62)	0.030	1.73(1.07~2.77)	0.024
肿瘤分化				
中分化 vs. 低分化	1.39(0.86~2.25)	0.177		
高分化 vs. 低分化	0.88(0.45~1.71)	0.697		
微血管侵犯(有 vs. 无)	0.98(0.63~1.51)	0.922		
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.87(1.20~2.92)	0.006	0.93(0.52~1.65)	0.798
肝切除范围(大范围 vs. 小范围)	1.23(0.80~1.88)	0.343		
胆囊切除(有 vs. 无)	1.15(0.76~1.75)	0.516		
后续治疗(有 vs. 无)	1.36(0.86~2.16)	0.189		

ICC. 肝内胆管细胞癌; HBV-ICC. 乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; CA199. 糖类抗原 19-9; AFP. 甲胎蛋白; GGT. 谷氨酰胺转移酶; ALP. 碱性磷酸酶; DBil. 直接胆红素; TBil. 总胆红素; AJCC. 美国癌症联合委员会

因素。其原因可能是: (1)患者感染HBV病毒获得的免疫记忆能够被ICC激活, 抗肿瘤免疫效果更强^[5]; (2)HBV-ICC与Con-ICC可能起源于不同的肝脏细胞, 非HBV相关的ICC往往起源于大肝管, 有较强淋巴结转移、神经及胆管的侵袭特性, 而HBV-ICC可能与HCC起源于同一种具有多分化潜能的肝脏始祖细胞, 在不同的肿瘤微环境下分化为不同的肿瘤类型, 因此, HBV-ICC在生物学特性上与HCC相似, 其恶性程度低于其他病因的ICC^[17]。此外, 一项研究证实, 有效的抗病毒治疗能够抑制HBV相关ICC患者的HBV再激活, 预防术后复发并延长生存期^[6]。本研究中HBV-ICC患者的HBV-DNA均为阴性, 说明本研究中HBV-ICC患者的病毒复制得到了很好的控制, 规避了ICC复发的一个重要风险, 而Con-ICC患者的很多病因并不明确, 即使病因明确的患者, 进行病因学治疗也有困难, 因此不能从病因治疗上降低复发的风险。

针对HBV-DNA阴性的乙肝患者, HBsAg水平可

反映宿主对HBV复制及感染的免疫控制能力。因此, 本研究根据HBsAg将HBV-ICC患者分为HBsAg⁻/HBcAb⁺与HBsAg⁺/HBcAb⁺两类, 并探讨了Con-ICC、HBsAg⁻/HBcAb⁺及HBsAg⁺/HBcAb⁺患者的预后差异, 结果发现, HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC患者的中位OS及RFS均优于HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC, 而HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC患者的预后与Con-ICC患者无明显差异。分析可能的原因, HBsAg⁻/HBcAb⁺患者一般存在两种情况: 急性HBV感染恢复后HBsAg消失, 或慢性HBV感染患者在HBeAg血清学转换后发生自发性的HBsAg清除^[18]。单独的HBcAb⁺临床意义尚不完全清楚, 但HBsAg⁻/HBcAb⁺的献血者或器官移植供者引起的HBV传播已有报道^[19], 且长期大剂量使用免疫抑制剂的HBsAg⁻/HBcAb⁺患者有较高的HBV再激活风险^[20]。此外, 研究发现有0~20%的HBsAg⁻/HBcAb⁺患者能检测出较低水平的HBV-DNA^[21]。因此, 单独的HBcAb⁺患者可能存在隐匿性HBV感染或HBV再激活

表4 ICC患者早期复发的单因素和多因素Cox回归分析

Tab.4 Univariate and multivariate Cox regressive analysis of early recurrence among ICC patients

变量	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.62(0.32~1.22)	0.168		
年龄(>56岁 vs. ≤56岁)	1.04(0.64~1.67)	0.882		
致病因素(HBV-ICC vs. Con-ICC)	0.47(0.29~0.76)	0.002	0.42(0.26~0.70)	0.001
肝硬化(有 vs. 无)	0.74(0.44~1.23)	0.244		
Child-Pugh 分级(B级 vs. A级)	1.38(0.80~2.36)	0.248		
CA199(>37 kU/L vs. ≤37 kU/L)	1.96(1.20~3.21)	0.007	2.02(1.20~3.39)	0.008
AFP(>10 μg/L vs. ≤10 μg/L)	0.80(0.40~1.61)	0.529		
GGT(>50 U/L vs. ≤50 U/L)	1.50(0.91~2.48)	0.108		
ALP(>150 U/L vs. ≤150 U/L)	1.08(0.66~1.76)	0.766		
TBil(>20.5 μmol/L vs. ≤20.5 μmol/L)	1.22(0.74~2.03)	0.438		
DBil(>8.0 μmol/L vs. ≤8.0 μmol/L)	1.17(0.70~1.98)	0.549		
AJCC 分期(Ⅲ期 vs. I / Ⅱ期)	2.13(1.29~3.52)	0.003	1.81(0.98~3.35)	0.060
肿瘤大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	1.07(0.66~1.74)	0.780		
肿瘤数目(多发 vs. 单发)	1.85(1.11~3.07)	0.019	1.90(1.12~3.24)	0.017
肿瘤分化				
中分化 vs. 低分化	1.63(0.94~2.82)	0.081		
高分化 vs. 低分化	0.90(0.41~1.99)	0.794		
微血管侵犯(有 vs. 无)	0.95(0.58~1.56)	0.838		
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.67(1.02~2.75)	0.042	0.79(0.42~1.48)	0.459
肝切除范围(大范围 vs. 小范围)	1.14(0.70~1.85)	0.605		
胆囊切除(有 vs. 无)	1.11(0.69~1.79)	0.657		
后续治疗(有 vs. 无)	1.54(0.93~2.56)	0.092		

ICC. 肝内胆管细胞癌; HBV-ICC. 乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; CA199. 糖类抗原 19-9; AFP. 甲胎蛋白; GGT. 谷氨酰转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; DBil. 直接胆红素; TBil. 总胆红素; AJCC. 美国癌症联合委员会

的风险。而本研究为回顾性研究,不能确定 HBsAg⁻/HBcAb⁺患者发生 HBsAg 清除的具体病程,不能确定这一人群是否经历慢性 HBV 感染的过程,以及后期进展为 ICC 的机制,可能与 HBsAg 长期存在的 HBV-ICC 患者并不相同。因此,这一人群的发病机制值得更深入地探讨。本研究发现,既往临床研究中将 HBsAg⁻/HBcAb⁺及 HBsAg⁺/HBcAb⁺的 ICC 患者纳为一组,可能会掩盖 HBsAg⁻/HBcAb⁺这一人群的真实预后。而发生 HBsAg 清除的具体病程不同是否对 ICC 的发病及预后产生影响,值得进一步探究。此外,临床上也有极少数接受抗病毒治疗后 HBsAg 清除的患者^[22],但本研究并未收集到这部分病例,因此,经抗病毒药物治疗后 HBsAg 被清除的患者与 HBsAg 自发清除患者的预后是否不同,仍有待进一步研究。

ICC 患者术后复发率高达 54%~71%,是其预后差的主要原因。有研究将 ICC 术后复发分为早期复发(术后 2 年内)及晚期复发(2 年后)^[23]。据报道,ICC 术后早期复发率高,且发生早期复发患者的长

期预后更差^[24]。因此,明确 ICC 患者术后早期复发的因素及相关机制具有重要意义。截至目前,对 ICC 患者术后复发尤其是早期复发有预测价值的因素尚未明确。本研究首先明确了 HBV-ICC 组与 Con-ICC 组患者的无复发生存时间存在明显差异,且 HBV 相关病因与术后复发独立相关,提示 HBV 相关病因也是 ICC 患者术后早期复发的独立影响因素。

近年来发现,CA199 水平在 ICC 患者中明显上升,对于早期无特异性表现的 ICC,血清 CA199 检验是很好的筛查手段^[25]。本研究证实,较高水平的 CA199 与患者较差的 OS 及 RFS 独立相关,这与之前的报道一致^[26]。本研究发现,较高的 CA199 水平、AJCC 分期高及肿瘤多发是 ICC 术后早期复发的危险因素,且该结论已获得学术界的公认^[23]。但本研究仍存在缺陷:(1)样本量较小,可能存在选择偏倚;(2)对于 ICC 早期复发最佳的临界时间尚无定论,仍需要更多的研究加以验证;(3)未根据患者发生 HBsAg 自发清除的具体病程进行分组,从而研究其与 ICC 患者手术预后的相关性;(4)未对比经抗病毒

表5 Con-ICC、HBcAb⁺/HBsAg⁻及HBcAb⁻/HBsAg⁺ ICC患者预后的单因素和多因素Cox回归分析
 Tab.5 Univariate and multivariate Cox regressive analysis of the prognosis of Con-ICC, HBcAb⁺/HBsAg⁻ and HBcAb⁻/HBsAg⁺ among ICC patients

变量	OS			RFS			早期复发					
	单因素Cox分析			多因素Cox分析			单因素Cox分析			多因素Cox分析		
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P		
HBcAb ⁺ /HBsAg ⁻ vs. Con-ICC	0.78(0.45~1.34)	0.366	0.60(0.33~1.09)	0.092	0.72(0.43~1.21)	0.212	0.59(0.35~1.00)	0.050	0.72(0.41~1.27)	0.259	0.60(0.34~1.06)	0.076
HBcAb ⁻ /HBsAg ⁺ vs. Con-ICC	0.33(0.19~0.60)	<0.001	0.32(0.16~0.62)	0.001	0.34(0.21~0.58)	<0.001	0.32(0.18~0.55)	<0.001	0.32(0.18~0.59)	<0.001	0.29(0.15~0.54)	<0.001

ICC. 肝内胆管细胞癌; OS. 总生存期; RFS. 无复发生存期; Con-ICC. 非乙型肝炎病毒相关性肝内胆管细胞癌; HBcAb. 乙型肝炎病毒表面抗原; OS. 多因素分析校正HBV感染状态、CA199水平、AJCC分期、淋巴结转移、肿瘤数目、Child-Pugh分级及肝切除范围因素; RFS. 多因素分析校正HBV感染状态、CA199水平、AJCC分期、淋巴结转移及肿瘤数目因素; 早期复发多因素分析校正HBV感染状态、CA199水平、AJCC分期、淋巴结转移及肿瘤数目因素

药物治疗后HBsAg转阴及HBsAg自发清除患者的预后差异。因此,未来应收集更多的HBV-ICC病例,以及病毒清除效果更好的药物出现后再进一步研究。

综上所述,相对于其他病因所致的ICC患者,术前HBV-DNA阴性的HBV-ICC患者术后复发时间及生存期均较长,尤其是早期复发率低。HBsAg⁻/HBcAb⁺ HBV-ICC患者的预后与HBsAg⁺/HBcAb⁺ HBV-ICC患者存在明显差异。因此,在今后的临床治疗及研究中,不应简单地将HBsAg⁻/HBcAb⁺和HBsAg⁺/HBcAb⁺的ICC患者纳为一组。Con-ICC患者及HBsAg⁻/HBcAb⁺的HBV-ICC患者术后复发风险更高、生存预后更差,应加强对其术后的监测及随访,尽早发现复发病灶,并给予及时的治疗。

【参考文献】

- [1] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935): 2168-2179.
- [2] Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 353-363.
- [3] 王玉峰,何东风. 载药微球经导管肝动脉化疗栓塞治疗肝脏恶性肿瘤研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(5): 524-532.
- [4] Li Q, Chen C, Su JB, et al. Recurrence and prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients with different etiology after radical resection: a multi-institutional study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 329.
- [5] Zhang L, Cai JQ, Zhao JJ, et al. Impact of hepatitis B virus infection on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(3): 233-238.
- [6] Lei ZQ, Xia Y, Si AF, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 655-662.
- [7] Sheng RF, Wang HQ, Zhang YF, et al. MRI for hepatitis B-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter comparative study[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 59(3): 1093-1104.
- [8] Liu RQ, Shen SJ, Hu XF, et al. Prognosis of the intrahepatic cholangiocarcinoma after resection: hepatitis B virus infection and adjuvant chemotherapy are favorable prognosis factors[J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 99.
- [9] Kim KM, Na JE, Shim SG, et al. Comparison of ICC patients with hepatitis B infection to those with no major risk factors for HCC[J]. HPB, 2021, 23(6): 945-953.
- [10] Feng XY, Lu HW, Wei Y, et al. Prognostic impact of hepatitis B virus infection in patients with primary cervical cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(23): 8310-8319.
- [11] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1269-1301.
- [12] Melloul E, Hübner M, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations[J]. World J Surg, 2016, 40(10): 2425-2440.
- [13] Wu ZF, Wu XY, Zhu N, et al. Prognosis after resection for hepatitis

- B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 935-943.
- [14] Kodali S, Shetty A, Shekhar S, *et al.* Management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2368.
- [15] Zhou HB, Wang H, Zhou DX, *et al.* Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma may hold common disease process for carcinogenesis[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(6): 1056-1061.
- [16] Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 475-477.
- [17] Wei MY, Lü LS, Lin PY, *et al.* Multiple cellular origins and molecular evolution of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 253-261.
- [18] Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault N, *et al.* Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease(7th)[M]. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018.
- [19] 马维娟, 冯秋霞, 杨忠思. 输血传播隐匿性HBV感染的现状和预防[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2022, 58(3): 471-474.
- [20] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 457-478.
- [21] 马源, 张玲荣, 王博, 等. 不明原因肝病患者中隐匿性HBV感染的研究[J]. *中国医疗前沿*, 2011, 6(9): 5-6.
- [22] Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, *et al.* Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 635-646.e9.
- [23] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, *et al.* Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 235-243.
- [24] Zhang XF, Beal EW, Bagante F, *et al.* Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7): 848-856.
- [25] Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, *et al.* Liver cancer study group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 290-314.
- [26] Zhang G, Chen BW, Yang XB, *et al.* Prognostic analysis of patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after radical resection: a retrospective multicenter cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(41): 5968-5981.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®