



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.002  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.002  
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(1):10-17.

· 专题研究 ·

## 乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗对肝细胞癌微血管侵犯的影响

曲超, 刘奎, 王一休, 刘鹏, 李坤, 胡维昱, 王祖森, 曹景玉

(青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛 266003)

### 摘要

**目的:** 探讨乙型肝炎病毒 (HBV) 感染及抗病毒治疗对肝细胞癌微血管侵犯 (MVI) 形成的影响。

**方法:** 回顾性分析青岛大学附属医院 2015 年 1 月—2017 年 12 月 660 例行根治性肝切除手术的肝细胞癌患者的临床及病理资料。

**结果:** 660 例患者中, MVI 发生率为 46.8% (309/660)。单因素分析显示, MVI 的形成与 HBsAg 阳性、可检测的 HBV DNA 载量以及是否行抗病毒治疗有关, 此外, 还与患者的年龄、性别、术前 AFP、肿瘤标志物、肝功能指标、组织学分级、肿瘤大小与数目、包膜是否完整以及是否存在卫星结节有关 (均  $P < 0.05$ )。在 HBV 相关患者中, 多因素 Logistic 回归分析结果显示: 可检测的 HBV DNA 载量 ( $OR = 5.33$ ,  $P < 0.001$ ) 为 MVI 的独立危险因素, 而抗病毒治疗半年以上 ( $OR = 0.37$ ,  $P = 0.002$ ) 为 MVI 的独立保护因素, MVI 的其他独立影响因素还包括性别、AFP 水平、肿瘤直径、组织学分级、包膜不完整、存在卫星结节 (均  $P < 0.05$ )。重度 MVI 患者有明显高的 HBV 感染、高 HBV DNA 载量 ( $> 100$  IU/mL) 以及未行抗病毒治疗的比例较轻度 MVI 及无 MVI 患者明显升高 (均  $P < 0.05$ )。此外, 轻度 MVI 患者中肝硬化比例较高 (80.0%)。

**结论:** HBV 感染与 HBV DNA 水平是肝细胞癌 MVI 的形成的重要因素, 抗病毒治疗可能对 MVI 的形成有预防作用。

### 关键词

癌, 肝细胞; 乙型肝炎病毒; 肿瘤浸润; 微血管

中图分类号: R735.7

## Impact of hepatitis B virus infection and antiviral therapy on microvascular invasion in hepatocellular carcinoma

QU Chao, LIU Kui, WANG Yixiu, LIU Peng, LI Kun, HU Weiyu, WANG Zusen, CAO Jingyu

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the influence of hepatitis B virus (HBV) infection and antiviral treatment on the formation of microvascular invasion (MVI) in hepatocellular carcinoma.

**Methods:** The clinical and pathological data of 660 patients with hepatocellular carcinoma who underwent radical hepatectomy from January 2015 to December 2017 in Affiliated Hospital of Qingdao University were

**基金项目:** 2017 年山东省医药卫生科技发展计划资助项目 (2017WS319)。

**收稿日期:** 2018-11-07; **修订日期:** 2018-12-20。

**作者简介:** 曲超, 青岛大学附属医院住院医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

**通信作者:** 曹景玉, Email: cjj7027@163.com

retrospectively analyzed.

**Results:** In the 660 patients, the incidence of MVI was 46.8% (309/660). Results of univariate analysis showed that MVI formation was significantly related to positive HBsAg, detectable HBV DNA load, and whether or not underwent antiviral treatment, and was also associated with the age, sex, preoperative levels of AFP, tumor markers and liver function parameters, histological grade, the size and number of lesions, capsule integrity and presence or absence of satellite nodules (all  $P < 0.05$ ). In the HBV-related patients, the results of multivariate Logistic regression analysis showed that detectable HBV DNA load was an independent risk factor for MVI ( $OR = 5.33, P < 0.001$ ), while antiviral therapy for more than half a year was an independent protective factor against MVI ( $OR = 0.37, P = 0.002$ ), and other independent influential factors for MVI were included sex, AFP level, tumor diameter, histological grade, incomplete capsule and presence of satellite nodules (all  $P < 0.05$ ). In patients with severe MVI, the proportions of HBV infection, high detectable HBV DNA load ( $> 100$  IU/mL) and cases without antiviral treatment were significantly increased compared with those with mild or without MVI (all  $P < 0.05$ ), moreover, the proportion of cases with liver cirrhosis was increased in patients with mild MVI (80.0%).

**Conclusion:** HBV infection and HBV DNA level are independent factors for MVI formation in hepatocellular carcinoma and antiviral therapy may have a preventive effect against the formation of MVI.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatitis B Virus; Neoplasm Invasiveness; Microvessels

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌) 的恶性程度很高, 在恶性肿瘤导致的死亡原因中居于第三位<sup>[1]</sup>。肝癌不经任何治疗其中位生存时间 $< 1$ 年, 严重威胁人类的健康<sup>[2]</sup>。目前肝癌的治疗方式包括: 手术、肝移植、消融术、介入、化疗、放疗、分子靶向药物、免疫治疗等; 其中手术和肝移植是目前最有效的治疗方法<sup>[3]</sup>。但肝癌的高复发率使患者的预后变得很差。有国外学者<sup>[4]</sup>的临床病例分析报道肝癌患者行肿瘤切除术后, 肿瘤复发的患者高达70%以上。在影响肝癌预后的各种危险因素中, 肝癌的微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 已被证明是预测术后高复发和低存活率的独立因素<sup>[5-6]</sup>。在中国, 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 相关的肝癌是最常见的肝癌类型<sup>[7]</sup>, HBV感染是肝硬化和肝癌发展的主要风险因素<sup>[8]</sup>, 高乙肝表面抗原水平和高HBV DNA负荷, 被发现能明显增加HBV相关肝硬化和肝癌的风险<sup>[9-10]</sup>。基础研究<sup>[11-12]</sup>发现, HBV启动的肿瘤发生过程可能在肝癌微血管侵袭的发展中起作用。最近, 有学者<sup>[13]</sup>建立了一个用于术前预测HBV相关的肝癌中MVI存在的列线图, 其中表明高HBV DNA负荷与MVI的发展独立相关。这些研究结果表明HBV感染及活动性复制与肝癌中MVI发展之间存在潜在的相关性。本研究旨在进一步探讨HBV感染及抗HBV治疗对肝癌MVI形成的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2015年1月—2017年12月, 青岛大学附属医院收治肝癌患者共924例。根据标准共纳入660例患者。其中男534例, 女126例, 男性比例为80.9%; 平均年龄为56岁 (范围: 30~83岁)。入选标准: (1) 术前诊断为肝细胞癌并行根治性切除手术; (2) 术后经病理学检查确诊为肝细胞肝癌。排除标准: (1) 丙型肝炎病毒 (HCV) 及有其他肝炎感染史相关的肝癌; (2) 术前曾行肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 或放疗治疗史; (3) 非根治性切除或复发病变; (4) 缺乏完整的临床或病理信息。

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审核批准。所有研究参与者或其法定监护人在研究登记前提供了书面知情同意书。

### 1.2 研究方法

收集患者一般临床资料 (性别、年龄、既往史、个人史、HBV感染相关指标, 肝功能相关指标、相关肿瘤标志物) 及病理资料 (肿瘤最大直径、肿瘤数目、肿瘤分化程度、肿瘤包膜是否完整、肝硬化及卫星结节)。以上数据资料阳性值的确定是根据青岛大学附属医院临床数据的正常值参考范围或是根据相关文献报道的阳性值确立的。通过实时定量聚合酶链反应法 (real-time

quantitative PCR) 定量血清HBV-DNA水平, 检测下限为100 IU/mL。肝癌根治性切除术定义为: (1) 肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓; (2) 无邻近脏器侵犯, 无肝门淋巴结或远处转移; (3) 肝脏切缘距肿瘤边界>1 cm; 如切缘<1 cm, 但切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留, 即切缘阴性<sup>[14]</sup>。接受标准干扰素治疗或在手术前持续使用口服抗病毒药物超过6个月的患者被归类为抗病毒治疗组, 总共有172例患者(26.1%)。入组患者持续服用抗病毒药物半年以上, 分别有干扰素5例, 拉米夫定7例, 阿德福韦酯30例, 恩替卡韦95例患者; 恩替卡韦+阿德福韦酯27例, 其他8例。

### 1.3 MVI 的定义

MVI的定义主要是根据2015年发布的关于肝癌规范化病理诊断指南<sup>[15]</sup>: 影像学检查和肉眼观察未见明显的血管内癌栓, 显微镜下微血管中可见癌栓或癌细胞巢。测量入侵血管的数量和分布, 将MVI患者分为两组: 轻度MVI组(M1)患者在距肿瘤边缘1 cm区域内有1~5个受累血管, 而严重的MVI组(M2)中有超过5个MVI或受累血管距离肿瘤边缘<1 cm。

### 1.4 统计学处理

所有计算均使用Stata 19.0软件进行。首先采用Pearson  $\chi^2$ 检验, Fisher精确检验进行分类资料的比较。对单因素方差分析结果中有意义的变量进行多因素二元Logistic回归分析用于评估MVI的存在与变量之间的关系, 使用逐步回归的方法, 选入变量和剔除变量的水准分别为 $P=0.05$ 和 $P=0.10$ , 来确定影响MVI形成的独立危险因素及保护因素。由于病毒因素(包括HBV DNA载量, 肝硬化的存在和抗病毒治疗的使用)仅在HBV感染患者中有意义, 因此只有HbsAg阳性的患者被纳入多因素分析。采用Kruskal-Wallis检验分析MVI严重程度与乙肝相关因素的关系, 其中HBsAg因素的分析对象包括所有患者, 其他因素仅包含HBsAg阳性患者。检验水准:  $\alpha=0.05$

## 2 结果

### 2.1 一般资料

660例患者中, MVI的发生率为46.8%(309/660)。MVI阴性组男272例, 女79例, 男

性占比为77.5%; 年龄31~83岁, 平均57岁。MVI阳性组男262例, 女47例, 男性占比为84.8%; 年龄30~82岁, 平均55岁。87.1%(575/660)的患者有HBV相关肝癌, 其余85例(12.9%)HBsAg阴性。共有311例患者(47.1%)有可检测的HBV DNA载量(>100 IU/mL), 其中253例(38.3%)HBV DNA载量>1 000 IU/mL。

### 2.2 单因素方差分析 HBV 及肿瘤相关因素对 MVI 形成的影响

单因素方差分析结果显示: 病毒相关血清标志物, 包括HBsAg阳性( $P=0.04$ )和可检测到的HBV DNA载量( $P<0.001$ )以及肝硬化( $P=0.006$ )的存在与MVI的形成有关, 而接受抗病毒治疗( $P=0.016$ )的患者发生MVI的风险明显降低。其他的肿瘤相关因素还表现出两组间有明显差异的有: 基本资料中的性别( $P=0.008$ )、年龄( $P=0.017$ )等因素; 术前血清学检查结果中的甲胎蛋白(AFP)( $P<0.001$ )、癌抗原125(CA125)( $P=0.010$ )、总胆红素( $P=0.032$ )、天门冬氨酸氨基转移酶( $P<0.001$ )、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $P<0.001$ )等因素; 病理学检查结果中的, Edmondson-Steiner组织学分级( $P<0.001$ )、肿瘤最大直径( $P<0.001$ )、肿瘤数目( $P=0.002$ )、包膜是否完整( $P<0.001$ )、是否存在卫星结节( $P<0.001$ )等因素(表1)。

### 2.3 多因素二元 Logistic 回归分析 MVI 的独立影响因素

采用多因素Logistic回归对HBsAg阳性患者分析MVI的独立影响因素, 结果显示, 可检测的血清HBV DNA载量是肝癌MVI的独立危险因素( $OR=5.33$ ,  $P<0.001$ )。抗HBV治疗半年以上是肝癌MVI的独立保护因素( $OR=0.37$ ,  $P=0.002$ )。此外, 肿瘤相关因素, 包括男性患者( $OR=2.16$ ,  $P=0.004$ ), AFP水平>7.02 ng/mL( $OR=2.86$ ,  $P<0.001$ ), 肿瘤直径>3 cm( $OR=2.20$ ,  $P<0.001$ ), Edmondson-Steiner组织学分级III/IV( $OR=2.97$ ,  $P<0.001$ ), 肿瘤包膜不完整( $OR=1.96$ ,  $P=0.001$ ), 存在卫星结节( $OR=3.60$ ,  $P<0.001$ )与肝癌MVI的形成有明显独立相关(表2)。

表 1 HBV 及肿瘤相关因素与 MVI 形成关系的单因素分析 [n (%)]

Table 1 Univariate analysis of relations of MVI formation with the HBV- and tumor-related factors [n (%)]

资料	MVI 阳性 (n=309)	MVI 阴性 (n=351)	P	资料	MVI 阳性 (n=309)	MVI 阴性 (n=351)	P
基本资料				白蛋白 (g/L)			
年龄 (岁)				> 35	258 (83.5)	311 (88.6)	0.057
> 50	211 (68.3)	272 (77.5)	0.008	≤ 35	51 (16.5)	40 (11.4)	
≤ 50	98 (31.7)	79 (22.5)			总胆红素 (μmol/L)		
性别				> 22	127 (41.1)	116 (33.0)	0.032
男	262 (84.8)	272 (77.5)	0.017	≤ 22	182 (58.9)	235 (67.0)	
女	47 (15.2)	79 (22.5)			丙氨酸氨基转移酶 (U/mL)		
抗病毒治疗				> 50	78 (25.2)	79 (22.5)	0.410
> 半年	67 (21.7)	105 (29.9)	0.016	≤ 50	231 (74.8)	272 (77.5)	
≤ 半年	242 (78.3)	246 (70.1)			天门冬氨酸氨基转移酶 (U/mL)		
术前实验室检查				> 40	111 (35.9)	75 (21.4)	0.001
HBsAg				≤ 40	198 (64.1)	276 (78.6)	
阳性	278 (90.0)	297 (84.6)	0.041	γ-谷氨酰转肽酶 (U/mL)			
阴性	31 (10.0)	54 (15.4)			> 60	133 (43.0)	97 (27.6)
HBeAg				≤ 60	176 (57.0)	254 (72.4)	
阳性	77 (24.9)	86 (24.5)	0.901	病理学检查			
阴性	232 (75.1)	265 (75.5)			Edmonson 分级		
HBeAb				III/IV 级	168 (54.4)	100 (28.5)	0.001
阳性	126 (40.8)	142 (40.5)	0.933	I/II 级	141 (45.6)	251 (71.5)	
阴性	183 (59.2)	209 (59.5)			最大肿瘤直径 (cm)		
乙肝前 S1 抗原				> 3	224 (72.5)	196 (55.8)	0.001
阳性	234 (75.7)	268 (76.4)	0.851	≤ 3	85 (27.5)	155 (44.2)	
阴性	75 (24.3)	83 (23.6)			肿瘤数目 (个)		
HBV-DNA 水平 (IU/mL)				> 1	56 (18.1)	34 (9.7)	0.002
> 100	166 (53.7)	145 (41.3)	0.001	= 1	253 (81.9)	317 (90.3)	
≤ 100	143 (46.3)	206 (58.7)			包膜是否完整		
AFP (ng/mL)				不完整	203 (65.7)	147 (41.9)	0.001
> 7.2	259 (83.8)	203 (57.8)	0.001	完整	106 (34.3)	204 (58.1)	
≤ 7.2	50 (17.2)	148 (42.2)			肝硬化		
CEA (ng/mL)				存在	219 (70.9)	213 (60.7)	0.006
> 3.4	71 (23.0)	81 (23.1)	0.976	不存在	90 (29.1)	138 (39.3)	
≤ 3.4	238 (77.0)	270 (76.9)			卫星结节		
CA125 (U/mL)				有	73 (23.6)	21 (6.0)	0.001
> 35	43 (13.9)	27 (7.7)	0.010	无	236 (76.4)	330 (94.0)	
≤ 35	266 (86.1)	324 (92.3)					
CA19-9 (U/mL)							
> 39	69 (22.3)	69 (19.6)	0.400				
≤ 39	240 (77.7)	282 (80.4)					

表 2 HBsAg 阳性患者 MVI 独立影响因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of independent factors for MVI in HbsAg positive patients

因素	OR	95% CI	P
性别 (男 vs. 女)	2.16	1.29~3.63	0.004
抗病毒治疗 (> 半年 vs. ≤ 半年)	0.37	0.19~0.70	0.002
乙肝病毒 DNA (>100 IU/mL vs. <100 IU/mL)	5.33	2.88~9.86	0.001
AFP (>7.02 ng/mL vs. ≤ 7.02 ng/mL)	2.86	1.80~4.55	0.001
Edmonson 分级 (III/IV 级 vs. I/II 级)	2.97	1.99~4.43	0.001
最大肿瘤直径 (>3 cm vs. ≤ 3 cm)	2.20	1.45~3.33	0.001
包膜 (不完整 vs. 完整)	1.96	1.32~2.93	0.001
卫星结节 (有 vs. 无)	3.60	1.87~6.93	0.001

## 2.4 Kruskal-Wallis 检验分析 MVI 严重程度与 HBV 相关因素的关系

MVI 阴性组、M1 组、M2 组之间 HBsAg 阳性率、可检测到的 HBV DNA 载量 ( $>100$  IU/mL)、抗病毒治疗率和有无肝硬化的差异有统计学意义。其中严重 MVI 组与轻度 MVI 组和 MVI 阴性组相比有更高的 HBsAg 阳性率 (94.0%,  $P=0.017$ ), 更高的可检测到的 HBV DNA 载量 (68.3%,  $P=0.001$ ) 及更低的抗病毒治疗率 (22.8%,  $P=0.012$ )。轻度 MVI 组的肝硬化患者比例是最高 (80.0%) (表 3)。

表 3 MVI 严重程度与 HBV 相关因素的关系 [ $n$  (%) ]  
Table 3 Relationship between MVI severity and HBV related factors [ $n$  (%) ]

HBV 相关因素	MVI			P
	无	M1	M2	
HBsAg				
阳性	297 (84.6)	155 (88.6)	126 (94.0)	0.017
阴性	54 (15.4)	20 (11.4)	8 (6.0)	
HBV DNA (IU/mL) <sup>1)</sup>				
$>100$	145 (48.8)	82 (52.9)	84 (68.3)	0.001
$\leq 100$	152 (51.2)	73 (47.1)	39 (31.7)	
肝硬化 <sup>1)</sup>				
有	191 (64.3)	124 (0.80)	77 (62.6)	0.001
无	106 (35.7)	31 (0.20)	46 (37.4)	
抗病毒治疗 <sup>1)</sup>				
是	105 (35.4)	39 (25.21)	28 (22.8)	0.012
否	192 (64.6)	116 (74.8)	95 (77.21)	

注: 1) 仅包含 HBsAg 阳性患者

Note: 1) Only the HbsAg positive patients included

## 3 讨论

肝癌的恶性程度之高不仅表现在肿瘤本身, 还表现在术后的高复发率。肝癌的高复发率是多种因素共同作用的结果, 许多学者对此都进行了深入的研究。有学者<sup>[16]</sup>对 249 例肝脏肿瘤切除术后患者研究分析其预后情况, 在对于术后肿瘤复发方面, MVI 是重要的指标之一。肝癌 MVI 发生的一个重要途径就是肝癌细胞经过肝脏的微血管传播, 进而导致肿瘤细胞形成肝内的转移<sup>[16]</sup>。另外, 有学者<sup>[17]</sup>对施行手术的肝癌患者研究发现 MVI 的患者出现肝内微转移灶高达 30% 以上, 更进一步论证了肝癌 MVI 与肝癌术后肿瘤复发关系密切。国外有学者<sup>[18]</sup>进一步研究了肿瘤的中位复发率, 发

现 MVI 阳性组和 MVI 阴性组肿瘤中位复发的时间分别为 12、42.2 个月, MVI 组中位复发时间明显早于无 MVI 组。以上研究均表明 MVI 与肝癌的术后复发关系密切。

同时在肝癌患者最多的亚太地区, 肝癌患者的 HBV 感染率在 70% 到 90% 之间, 在中国地区尤为严重<sup>[19]</sup>。已有研究<sup>[8]</sup>证明, 慢性 HBV 感染是肝硬化和肝癌发展的主要风险因素, 同时国内学者<sup>[20-21]</sup>的研究表明术前肝癌患者血清 HBV DNA 载量越高, 手术相关风险大, 引起手术并发症的独立危险因素, 与术后预后不良相关。更有研究<sup>[11-12]</sup>表明, HBV 启动的肿瘤发生过程可能在肝癌 MVI 的发展中起作用。从而把 HBV 感染和 MVI 的形成联系在一起。为了建立 MVI 的术前预测模型, 有研究分析了大量 HBV 感染相关肝癌患者 ( $n=1004$ ), 发现高水平的 HBV DNA 载量 ( $>10^4$  IU/mL) 是一个 MVI 的存在的独立预测因子。根据这些学者先前的研究结果, 本研究收集了尽可能多的完整临床数据, 以通过科学研究方法进一步揭示 HBV 感染与肝癌 MVI 之间的关系。本研究结果明确提示, 除了肿瘤相关因素外, HBV 感染和活跃复制在肝癌患者 MVI 的发展中起关键作用。

抗病毒治疗是 MVI 形成的保护性因素。研究发现, HBV 感染相关因素 (包括高肝炎活动评分和高 HBV DNA 负荷) 与晚期复发显著相关, 而抗病毒药物持续抑制 HBV 复制的晚期复发率较低<sup>[22-24]</sup>。另外我国学者<sup>[25]</sup>研究发现抗病毒治疗能明显改善肝癌合并 HBV 感染患者术后的肝功能和病毒学指标。手术后 2 年内复发的肝癌被认为是早期复发, 这与肿瘤相关因素密切相关, 包括肿瘤大小, 结节的存在, 血管侵犯和切除边缘<sup>[26-27]</sup>。一项随机对照试验<sup>[28]</sup>发现接受抗病毒治疗的患者的总生存期显著更长 (93.8% vs. 62.2%) 和无复发生存期 (55.6% vs. 19.5%), 这一研究表明抗病毒治疗对肝癌的晚期复发具有抑制作用。本研究结果表明, 活跃的 HBV 复制与肝癌患者微血管侵袭率高有关, 同时性抗病毒治疗半年以上的患者发生 MVI 的可能性较低, 从而可以降低肝癌的远期复发可能。这很好的解释了抗病毒治疗的抗肿瘤作用。可以得出这样的结论, 通过抗病毒治疗抑制 HBV 复制可能降低肝癌的侵袭性和转移潜能以降低术后复发的风险。

根据目前最新的抗 HBV 指南推荐根据 HBV DNA

水平: HBeAg阳性患者, HBV DNA  $\geq 20\ 000$  IU/mL; HBeAg阴性患者, HBV DNA  $\geq 2\ 000$  IU/mL建议接受抗病毒治疗<sup>[29]</sup>。但根据本研究中的发现, 检测不到HBV DNA载量 ( $\leq 100$  IU/mL) 的肝癌患者MVI发生率明显低于可检测到HBV DNA载量 ( $> 100$  IU/mL) 的患者。这些结果表明, 对于不满足当前治疗适应证的患者接受抗病毒药物也是有益的。同时指南推荐存在明确肝硬化客观依据的患者, 无论丙氨酸氨基转移酶和HBeAg情况, 均建议积极抗病毒治疗。本研究中, M1组肝硬化率是最高的, 但抗病毒治疗率较M2组是高的, 或许正是由于肝硬化的存在, 使得更多地患者能及时的抗病毒治疗, 从而降低了MVI形成的严重程度。这也从另一个角度说明抗病毒治疗对MVI的严重程度的影响。同时在最新的中国肝癌一级预防专家共识<sup>[30]</sup>中, 着重强调了抗HBV治疗对肝癌的发生发展及预后的重要性, 这也为本研究结果提供了有效的支持。

本研究可能无法详细的揭示HBV的感染与活动性复制是如何促进肝癌MVI发生的。特别是由于随访时间有限, 未能进行生存分析来确定导致复发或生存的重要因素。然而, 本研究主要是为了探索HBV感染及活动性复制与肝癌MVI的关系, 缺乏生存信息可能对本研究的结论影响较小。此外, 抗病毒治疗方案的不同以及对不同患者采取的手术方式的不同, 可能对本研究结果产生些许影响。但尽管有这些不足的存在, HBV感染对MVI形成的促进作用以及抗病毒治疗对MVI形成的保护作用显著的。最后, 本研究仅针对HBV相关肝癌进行了研究, 结论不适用于其他肝病毒引起的肝癌。

总之, 除了肿瘤本身的因素之外, HBV DNA水平是肝癌MVI的形成的独立危险因素, 抗病毒治疗可能预防肝癌中MVI的形成。对于HBV DNA检测阳性的慢性HBV感染相关的肝癌患者, 应该认识到MVI增加的风险并及时干预。

#### 参考文献

- [1] McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15(2):223–243. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.006.
- [2] Kim Y, Stahl C C, Makrallala A, et al. Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. *Surgery*, 2017, 162(6):1250–1258. doi: 10.1016/j.surg.2017.08.007.
- [3] Ziogas IA, Tsoulfas G. Advances and challenges in laparoscopic surgery in the management of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2017, 9(12):233–245. doi: 10.4240/wjgs.v9.i12.233.
- [4] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):850–855. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.003.
- [5] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):325–339. doi: 10.1245/s10434-012-2513-1.
- [6] 丁光宇, 朱小东, 施国明, 等. 微血管侵犯对肝内胆管细胞癌根治性切除术患者预后的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(3):189–193. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.012. Ding GY, Zhu XD, Shi GM, et al. The prognostic impact of microvascular invasion on patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after R0 resections[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2018, 24(3):189–193. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.012.
- [7] Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1):S72–78.
- [8] Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(6):1236–1242. doi: 10.1097/TP.0000000000000489.
- [9] Qu LS, Zhang HF. Significance of viral status on prognosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after curative resection in East Asia[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(1):40–49. doi: 10.1111/hepr.12523.
- [10] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1):167–185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
- [11] Chen L, Zhang Q, Chang W, et al. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(13):1977–1987. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.015.
- [12] Yang P, Li Q J, Feng Y, et al. TGF- $\beta$ -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291–303. doi: 10.1016/j.ccr.2012.07.023.

- [13] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria[J]. *JAMA Surg*, 2016,151(4):356–363. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4257.
- [14] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12):886–895. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2017.12.002. Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Committee. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (V2017)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25(12):886–895. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2017.12.002.
- [15] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5):321–327. doi:10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2015.05.001. Specialized Committee of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association, Group of Liver Cancer, Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Specialized Committee of Pathology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Evidence-based practice guidelines for standardized pathological diagnosis of primary liver cancer in China: 2015 update[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2015, 23(5):321–327. doi:10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2015.05.001.
- [16] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2):200–207.
- [17] Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5):1375–1382. doi: 10.1245/s10434–008–9846–9.
- [18] Lim KC, Chow PK, Allen JC, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(1):108–113. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821ad884.
- [19] Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3):346–353. doi: 10.1111/j.1440–1746.2009.05784.x.
- [20] 王煜, 王峰, 张爱芸, 等. 血清HBV-DNA载量与肝细胞癌患者手术风险的临床关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7):939–943. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.07.020. Wang Y, Wang F, Zhang AY, et al. Clinical relevance of quantity of serum HBV-DNA load and surgical risk of hepatocellular cancer patients[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7):939–943. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.07.020.
- [21] 姚豫桐, 安志明, 罗兰云, 等. 乙肝相关性肝癌术前乙型肝炎病毒DNA载量与围手术期并发症的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):19–24. doi: 10.3978/j.issn.1005–6947.2016.01.004. Yao YT, An ZM, Luo LY, et al. Relationship between preoperative hepatitis B virus DNA level and perioperative complications in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):19–24. doi: 10.3978/j.issn.1005–6947.2016.01.004.
- [22] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012, 308(18):1906–1914.
- [23] Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Liver Int*, 2008, 28(3):393–401. doi: 10.1111/j.1478–3231.2007.01625.x.
- [24] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(3):490–505. doi: 10.1097/SLA.0b013e318262b218.
- [25] 李巨仕, 刘国华, 郑核. 抗病毒治疗对行根治切除术肝癌合并乙型肝炎病毒感染患者的应用价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(7):880–884. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2013.07.013. Li JS, Liu GH, Zheng H. Application value of antiviral therapy for liver cancer patients infected with hepatitis B virus undergoing radical resection[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(7):880–884. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2013.07.013.
- [26] Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(5):890–897. doi: 10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- [27] 陈凯, 杨洪吉, 邓小凡, 等. 肝癌根治性切除术后早期复发危险因素分析及预测模型构建[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(5):344–348. Chen K, Yang HJ, Deng XF, et al. Risk factors of primary hepatocellular carcinoma patients early term recurrence after radical resection and prediction model establishment[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2018, 25(5):344–348.
- [28] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3647–3655. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [29] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888–

905. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.  
Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2015, 23(12):888-905. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.

- [30] 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)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7):550-557. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.013.  
Group of Prevention of Infection Related Cancer, Specialized Committee of Cancer Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association, Society of Chronical Disease Control and

Prevention, Chinese Preventive Medical Association, Society of Health Communication, Chinese Preventive Medical Association. Strategies of primary prevention of liver cancer in China: Expert Consensus (2018)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(7):550-557. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.013.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 曲超, 刘奎, 王一休, 等. 乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗对肝细胞癌微血管侵犯的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1):10-17. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.002

**Cite this article as:** Qu C, Liu K, Wang YX, et al. Impact of hepatitis B virus infection and antiviral therapy on microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(1):10-17. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.002

## 欢迎订阅 2019 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 日本科学技术振兴集团 (中国) 数据库 (JSTChina), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 特别是 2017 年 10 月获“第 4 届中国精品科技期刊”, 其标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 128 页, 每月 15 日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元 / 册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: [pw84327400@vip.126.com](mailto:pw84327400@vip.126.com); [pw4327400@126.com](mailto:pw4327400@126.com)

中国普通外科杂志编辑部