

血清YKL-40和AFP联合检测对肝细胞癌患者手术预后判断的价值

赵秀华¹, 荆燕², 朱成宝², 张景遥¹ (1. 山东大学济南市传染病医院 肝病科, 山东 济南 250021; 2. 山东大学济南市传染病医院 检验科, 山东 济南 250021)

摘要: 目的 探讨血清YKL-40和AFP联合检测对肝细胞癌患者手术预后判断的价值。方法 回顾性分析2011年7月至2012年12月于山东大学齐鲁医院肝胆外科接受根治性切除术的158例肝细胞癌患者的临床资料, 选择同期门诊健康体检者245例作为对照组。按血清YKL-40与AFP水平, 将158例肝细胞癌患者分成4组, A组(39例): YKL-40、AFP均正常; B组(30例): YKL-40正常、AFP升高; C组(42例): YKL-40升高、AFP正常; D组(47例): YKL-40、AFP均升高。采用ELISA法检测肝细胞癌患者血清YKL-40水平。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 应用Log-rank进行检验, 采用Cox比例风险模型进行单因素及多因素分析。结果 肝细胞癌患者血清YKL-40水平显著高于正常对照组($t = 3.307, P < 0.001$), 且与患者肿瘤数目和TNM分期密切相关($\chi^2 = 9.885, 5.667, P = 0.002, 0.017$)。Log-rank检验显示4组间的总生存率和无复发生存率差异均有统计学意义($\chi^2 = 9.350, 10.982, P = 0.025, 0.001$)。将组间总生存率无显著差异($\chi^2 = 4.493, P = 0.128$)的B、C、D组和并为E组(119例), 组间无复发生存率无显著性差异($\chi^2 = 4.493, P = 0.128$)的A、B、C组和并为F组(111例)。A组(YKL-40和AFP均正常)总生存率显著高于E组(YKL-40和AFP单独或均升高)($\chi^2 = 6.128, P = 0.014$), D组(YKL-40和AFP均升高)无复发生存率显著低于F组(YKL-40和AFP单独增高或均正常)($\chi^2 = 11.275, P < 0.001$)。多因素Cox回归分析显示, YKL-40与AFP联合指标是肝细胞癌的独立预后因素。结论 YKL-40与AFP联合检测对肝细胞癌预后的判断更为准确, 可作为肝细胞癌病理分期判断预后的有益补充。

关键词: YKL-40; 甲胎蛋白; 肝细胞癌; 预后

Value of serum YKL-40 and AFP combined detection on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after surgery

ZHAO Xiu-hua¹, JING Yan², ZHU Cheng-bao², ZHANG Jing-yao¹ (1. Department of Hepatology, Jinan Infectious Disease Hospital, Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jinan Infectious Disease Hospital, Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of serum YKL-40 and AFP on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after surgery. **Methods** Clinical data of 158 patients who underwent radical resection of hepatocellular carcinoma admitted into Qilu Hospital of Shandong University from July 2011 to December 2012 were retrospectively analyzed. Total of 245 healthy cases in the same period were included as health control. According to the serum level of YKL-40 and AFP, patients with hepatocellular carcinoma were divided into four groups: group A (39 cases): YKL-40 and AFP were both normal; group B (30 cases): YKL-40 were normal and AFP elevated; group C (42 cases): YKL-40 elevated and AFP were normal; group D (47 cases): YKL-40 and AFP both elevated. The serum YKL-40 level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was performed to identify the independent prognostic factors. **Results** The serum YKL-40 level in patients with hepatocellular carcinoma after surgery was significantly higher than that in healthy individuals ($t = 3.307, P < 0.001$), and it was correlated with tumor number and TNM stages ($\chi^2 = 9.885, 5.667, P = 0.002, 0.017$). The log-rank test

showed that there were significant differences among the four groups in the overall survival and recurrence-free survival ($\chi^2 = 9.350, 10.982; P = 0.025, 0.001$). The B, C and D groups which had no differences on their overall survival ($\chi^2 = 4.493, P = 0.128$) were merged into group E (119 cases) and the A, B and C groups without differences on their recurrence-free survival ($\chi^2 = 4.493, P = 0.128$) were merged into group F (111 cases). The overall survival in group A (normal YKL-40 and low AFP) were better ($\chi^2 = 6.128, P = 0.014$) than that of group E (YKL-40 and AFP solely or both elevated) and the rate of recurrence-free survival of group D (elevated YKL-40 and high AFP group) were lower ($\chi^2 = 11.275, P < 0.001$) than that of group F (YKL-40 and AFP solely elevated or were both normal). Multivariate Cox regression analysis showed that the combination of YKL-40 and AFP was an independent prognostic factor for patients with hepatocellular carcinoma. **Conclusion** The combination of YKL-40 and AFP serum YKL-40 could potentially predict the outcomes of patients with HCC and it may be a beneficial recruitment for TNM stages determination on prognosis of patients after surgery.

Key words: YKL-40; Alpha fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Prognosis

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是临床常见的恶性肿瘤, 具有发病率高、病情进展快且病死率高等特点, 已成为影响人们身体健康的重大疾病之一^[1,2]。目前外科手术依然被认为是根治肝细胞癌的主要手段, 但由于术后易出现转移和复发, 肝细胞癌患者的整体预后仍然较差。

当前肿瘤的临床分期 (常用的TNM和BCLC) 被认为是预测肝细胞癌预后的重要参考指标。传统的肿瘤分期多基于影像学和组织病理学检查, 但病理组织学特征相似的肝细胞癌患者往往具有不同的临床过程, 对治疗的反应不一, 术后转移复发的情况也相差较大, 说明以肝细胞癌的临床分期作为主要预测工具仍具有一定缺陷^[3]。传统的肿瘤标志物AFP虽对肝细胞癌的早期诊断具有重要的意义, 但却不能有效地预测肝细胞癌的转移和复发^[4,5]。肝细胞癌的发生、发展是多基因、多因素、多机制、多途径、多步骤长期作用的结果, 基因和肿瘤标志物的表达在肝细胞癌不同的发展阶段有不同的表现, 研究显示单一肿瘤标志物 (如AFP、AFU) 的敏感性及特异性均较低^[6,7]。因此准确反映肝细胞癌的生物行为及预后可能需要多个肿瘤标志物联合检测。既往研究显示, 在行根治性切除术或肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗的肝细胞癌患者中, 血清人类软骨糖蛋白39 (human chondrocyte protein 39, YKL-40) 是预后判断的一个独立预测因素^[8], 且与肝癌的预后呈负相关^[9,10]。本研究旨在探讨血清YKL-40与AFP联合检测在肝细胞癌患者手术预后判断中的价值, 以期为准判断肝细胞癌的预后及制定有效的治疗方案提供更可靠的依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2011年7月至2012年12月山东大学齐鲁医院肝胆外科接受根治性切除术的158例原发性肝细胞癌患者为研究对象, 其中男性107例, 女性51例, 平均年龄62岁。按血清YKL-40与AFP水平分成4组, A组 (39例): YKL-40、AFP均正常; B组 (30例): YKL-40正常、AFP升高; C组 (42例): YKL-40升高、AFP正常; D组 (47例): YKL-40、AFP均升高。术前影像学检查发现两个不相连的肿瘤病灶定义为多发病灶, 肿瘤数目 ≥ 2 个诊断为多发肝细胞癌。手术切除肉眼所见全部肿瘤病灶且术后病理提示切缘阴性则定义为根治性切除术。

1.2 诊断与治疗 肝细胞癌的术前诊断采用以下标准^[11]: ①两种影像学检查 (B超、CT或者MRI) 提示原发性肝细胞癌典型的“快进快出”征象或一种影像学检查 (CT或者MRI) 提示上述肝细胞癌的典型征象, 伴血清AFP $> 20 \text{ ng/ml}$; ②原发性肝细胞癌高危患者肝脏发现有快速生长的病灶。术前常规不进行肝组织活检, 研究入选患者肝细胞癌诊断均经过术后病理检查确诊。

所有患者均接受肿瘤局部切除术, 手术时采用全身麻醉, 取仰卧位, 在右肋缘下或双侧肋缘下切口。对肝表面不可见或不能触及位于肝实质内的病灶, 术中行超声定位, 阻断第一肝门后, 钝性分离肝实质, 结扎断面的血管及胆管。若病灶间距较小, 评估残肝体积足够时行整块切除, 否则分别进行局部切除, 术后行肝断面对拢缝合^[9]。

1.3 随访 所有患者术后均随访至2015年12月。定期检测血常规、AFP及肝功能, 并行影像学检查。术后前3个月每月检查1次, 如无特殊情况, 3月

后每3个月检查1次。复发肝细胞癌的诊断标准同上。患者确诊复发后,视肿瘤情况再次接受肝切除和TACE治疗。总生存期(overall survival time, OS)定义为从患者接受根治性切除术时至病死时间或随访截止时间,无复发生存期(recurrence-free survival time, RFS)为术后至患者首次复发、病死或末次随访时间。

1.4 血清标本的采集 所有肝细胞癌患者均于手术前采集空腹静脉血5 ml置于含促凝剂的采血管中,于2小时内3000 r/min(离心半径为160 mm)离心10分钟,分装血清放置-80℃冰箱保存备用。同样方法采集245例门诊健康体检者的血清作为对照组。

1.5 血清YKL-40水平的检测 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测YKL-40,试剂盒购于美国Quidel公司,严格按照说明书的要求操作,于美国550型BIO-RAD酶标仪上进行测定。

1.6 临界值判定 YKL-40的临界值为正常对照组的第95百分位数^[12];AFP的临界值为20 ng/ml。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,非正态分布的计量资料用中位数(范围)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman等级相关分析,生存分析采用Kaplan-Meier法并行Log-rank检验,采用Cox比例风险模型分析影响生存率的因素,将单因素分析具有统计学意义的指标进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清YKL-40水平与临床病理资料的关系 肝细胞癌患者血清YKL-40水平[166 $\mu\text{g/L}$ (16~1247 $\mu\text{g/L}$)]显著高于正常对照组[57 $\mu\text{g/L}$ (20~202 $\mu\text{g/L}$)],差异有统计学意义($t = 3.307$, $P < 0.001$)。为评价血清YKL-40水平与临床病理资料的关系,选择正常对照组血清YKL-40水平的第95百分位数(113 $\mu\text{g/L}$)作为Cut-off值,将肝细胞癌患者分为血清YKL-40正常组和升高组。结果显示:血清YKL-40水平与肝细胞癌患者肿瘤数目和TNM分期密切相关($\chi^2 = 9.885$ 、5.667, $P = 0.002$ 、0.017),而与患者年龄、性别、病毒学、Child-Pugh分级、血清AFP、肿瘤大小及肿瘤分化程度无关(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 血清YKL-40与AFP联合检测在肝细胞癌患者预后判断中的价值 既往研究^[8]显示血清YKL-40是肝细胞癌患者手术预后判断的独立预测因素,且与肝细胞癌的预后呈负相关。本课题组之前的研究^[10]显示AFP不能独立预测肝细胞癌的预后,但AFP是临

床上目前最常用的预测肝细胞癌预后的肿瘤标志物,因此,本研究进一步评估了YKL-40与AFP联合检测对肝细胞癌患者手术预后判断的价值。

2.2.1 血清YKL-40与AFP联合检测的总生存率 Log-rank检验显示4组总体检验组间总生存率(OS)具有显著差异($\chi^2 = 9.350$, $P = 0.025$),见图1A。B、C、D三组间OS无显著差异($\chi^2 = 4.493$, $P = 0.128$),故合并为E组(119例),结果显示A、E两组间OS具有显著差异($\chi^2 = 6.128$, $P = 0.014$),见图1B。

2.2.2 血清YKL-40与AFP联合检测的无复发生存率 Log-rank检验显示4组间无复发生存率(RFS)具有显著差异($\chi^2 = 10.982$, $P = 0.001$),见图2A。A、B、C三组间RFS无显著差异($\chi^2 = 4.493$, $P = 0.128$),故合并为F组(111例),F、D两组间RFS具有显著差异($\chi^2 = 11.275$, $P < 0.001$),见图2B。

2.3 影响肝细胞癌患者总生存率的单因素及多因素Cox回归分析 单因素分析显示Child-pugh分级、TNM分期、YKL-40与AFP联合是影响肝细胞癌患者总生存率的因素(P 均 < 0.05),多因素Cox回归分析显示TNM分期、YKL-40与AFP联合是影响肝细胞癌患者总生存率的独立预后因素(P 均 < 0.05),见表2。

2.4 影响肝细胞癌患者无复发生存率的单因素及多因素Cox回归分析 单因素分析显示肿瘤分化程度、TNM分期、YKL-40与AFP联合是影响肝细胞癌患者无复发生存率的因素(P 均 < 0.05),多因素Cox回归分析显示TNM分期、YKL-40与AFP联合是影响肝细胞癌患者术后无复发生存率的独立预后因素(P 均 < 0.05),见表3。

3 讨论

YKL-40又称为人类软骨糖蛋白39(HcGP-39),是一种在多种恶性肿瘤细胞中高度表达和分泌的蛋白,在细胞增殖、分化、细胞外基质重塑及肿瘤周围组织血管发生等方面起重要作用,是肿瘤细胞生存和抗凋亡因子。YKL-40在多种恶性肿瘤患者中血清水平显著高于良性肿瘤者和正常人群,且在早期卵巢癌和子宫内膜癌的诊断灵敏度高于CA125^[13],是结直肠癌、膀胱癌和乳腺癌等众多肿瘤的标志物,并与预后相关^[14-18],提示其可作为恶性肿瘤诊断和筛查的新标志物。YKL-40在恶性肿瘤患者病情恶化期和生存期的预测价值独立于卵巢癌的CA125、乳腺癌的HER2、结肠癌的CEA以及小细胞肺癌的LDH,提示其对肿瘤患者预后评判更有价

表 1 肝细胞癌者血清 YKL-40 水平与临床病理资料的关系(例)

临床病理资料	例数	血清YKL-40		χ^2 值	P值
		正常	升高		
年龄(岁)					
≤ 62	82	35	47	0.025	0.874
> 62	76	34	48		
性别					
男	107	48	59	0.190	0.663
女	51	21	30		
感染病毒类型					
HBV	111	44	67	2.801	0.094
HCV	36	20	16		
Child-Pugh分级					
A级	132	58	74	0.024	0.878
B级和C级	26	11	15		
血清AFP (ng/ml)					
≤ 20	81	39	42	1.354	0.245
> 20	77	30	47		
肿瘤大小 (cm)					
≤ 5	95	47	48	3.261	0.071
> 5	63	22	41		
肿瘤数目					
单发	122	62	60	9.885	0.002
多发	36	7	29		
肿瘤分化程度					
I ~ II	106	48	58	0.340	0.560
III ~ IV	52	21	31		
TNM分期					
I ~ II	98	50	48	5.667	0.017
III ~ IV	60	19	41		

表 2 影响肝细胞癌患者总生存率的单因素及多因素 Cox 回归分析

临床病理资料	单因素分析			多因素分析		
	风险比HR	95% CI	P值	风险比HR	95% CI	P值
年龄	0.740	0.437, 1.254	0.263	-	-	-
性别	1.029	0.598, 1.768	0.918	-	-	-
感染病毒类型	0.704	0.354, 1.400	0.318	-	-	-
Child-Pugh分级	0.553	0.318, 0.960	0.035	1.422	0.544, 3.715	0.472
肿瘤大小	1.461	0.874, 2.443	0.149	-	-	-
肿瘤数目	1.431	0.795, 2.578	0.232	-	-	-
肿瘤分化程度	1.145	0.962, 1.362	0.127	-	-	-
TNM分期	2.533	1.497, 4.286	0.001	2.971	1.185, 7.452	0.020
YKL-40与AFP联合	2.131	1.146, 3.963	0.017	1.947	1.037, 3.652	0.038

注: “-” 为未进行相关分析

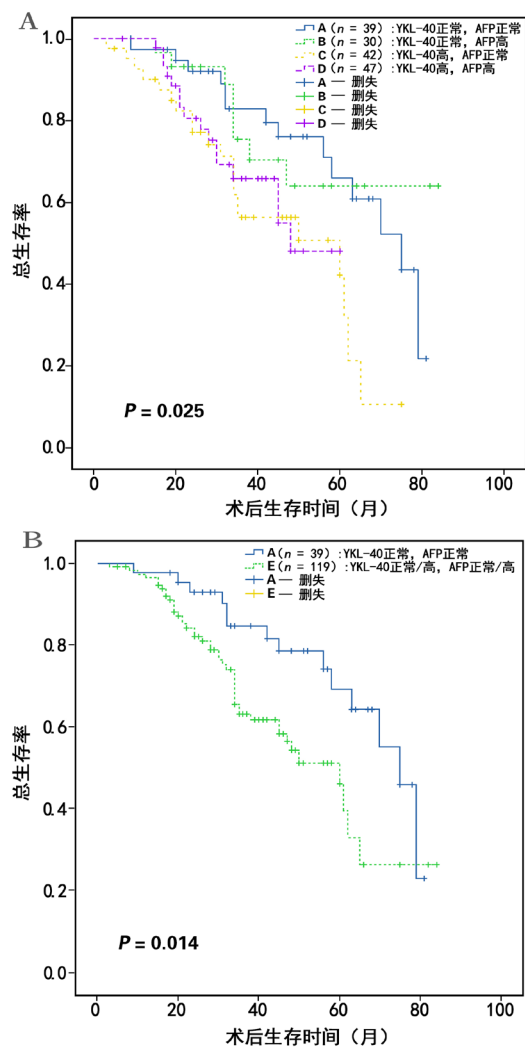


图1 血清 YKL-40 与 AFP 联合检测的总生存率曲线

注：A 图示 4 组间 OS 具有显著差异 ($\chi^2=9.350$, $P=0.025$)；
B 图示 A、E 两组间 OS 具有显著差异 ($\chi^2=6.128$, $P=0.014$)

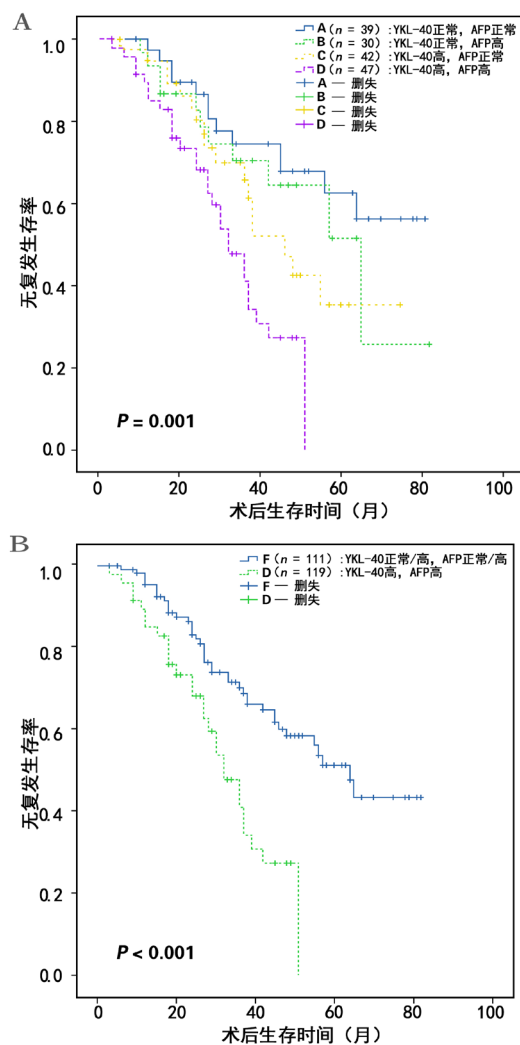


图2 血清 YKL-40 与 AFP 联合检测的无复发生存率曲线

注：图 A 示 4 组间 RFS 具有显著差异 ($\chi^2=10.982$, $P=0.001$)；
图 B 示 F、D 两组间 RFS 具有显著差异 ($\chi^2=11.275$, $P<0.001$)。

表3 影响肝细胞癌患者无复发生存率的单因素及多因素 Cox 回归分析

临床病理资料	单因素分析			多因素分析		
	风险比HR	95%CI	P值	风险比HR	95%CI	P值
年龄	0.908	0.564, 1.463	0.692	-	-	-
性别	0.959	0.574, 1.603	0.874	-	-	-
病毒学	1.066	0.604, 1.880	0.826	-	-	-
Child-Pugh分级	1.334	0.680, 2.617	0.402	-	-	-
肿瘤大小	1.125	0.696, 1.821	0.630	-	-	-
肿瘤数目	1.436	0.828, 2.491	0.197	-	-	-
肿瘤分化程度	1.195	1.019, 1.402	0.029	1.159	0.987, 1.362	0.072
TNM分期	1.844	1.149, 2.959	0.011	1.693	1.051, 2.726	0.030
YKL-40与AFP联合	2.520	1.527, 4.159	< 0.001	2.220	1.335, 3.691	0.002

注：“-”为未进行相关分析

值。YKL-40在多种恶性肿瘤患者治疗中的变化提示它是一个评价疗效及预后的良好的预测指标^[19-21]。

Lau等在研究肝细胞癌转移时发现,在肝细胞癌患者的原发性及转移性病理组织中,YKL-40均呈高表达,体外实验也证实了在HCC(H2-P)和转移HCC(H2-M)细胞系中均有YKL-40蛋白的高表达,推测YKL-40可能在肝细胞癌发生及转移过程中发挥了极其重要的作用^[22]。研究发现胃肠道肿瘤患者的血清YKL-40水平显著增高,增高的YKL-40提高了胃肠道肿瘤发生的高风险性,同时也降低了肿瘤患者的生存率,因此推测胃肠道肿瘤细胞、肿瘤递呈细胞、巨噬细胞及中性粒细胞分泌了YKL-40,YKL-40通过调控肿瘤细胞增殖^[23]、分化,促进肿瘤周围成纤维细胞的生长,重塑细胞外基质,抑制肿瘤细胞凋亡,刺激血管形成,进而影响肿瘤的侵袭、转移乃至预后^[24]。本研究中,肝细胞癌患者血清YKL-40水平显著高于正常对照组且与肿瘤数目及TNM分期密切相关,进一步为YKL-40参与肝癌细胞的增殖和分化、血管的生成和抑制以及细胞凋亡等活动提供了有力的依据。

肝细胞癌的发生发展过程复杂,涉及多基因、多因素、多机制等方面,在不同疾病发展阶段,基因改变和肿瘤标志物的表达亦不相同。因此可能需要联合检测多肿瘤标志物以便更准确客观地反映肝细胞癌的生物行为及预后。前期研究显示血清YKL-40是肝细胞癌患者手术预后判断的独立预测因素,且与肝细胞癌的预后呈负相关^[9,10],因此,本研究进一步评估了YKL-40与AFP联合对肝细胞癌患者手术预后判断的价值。Log-rank检验显示4组总体检验组间的总生存率与无复发生存率均有显著性差异。其中,A组(YKL-40和AFP均正常)总生存率显著高于E组(YKL-40和AFP单独或均增高),D组(YKL-40和AFP均增高)无复发生存率显著低于F组(YKL-40和AFP单独增高或均正常)。进一步通过多因素Cox回归分析显示,YKL-40与AFP联合以及TNM分期均是肝细胞癌的独立预后因素,说明YKL-40与AFP联合较单独YKL-40或AFP对肝细胞癌预后的判断更为准确,可作为肝细胞癌病理分期判断预后的有益补充。

综上所述,肝细胞癌患者血清YKL-40水平显著增高,增高的血清YKL-40在肿瘤细胞的增殖、侵袭、肿瘤周围的炎症反应、血管形成、肿瘤细胞外基质的重建及肿瘤转移中发挥着重要作用。前期的研究显示血清YKL-40是影响肝细胞癌患者行根治性切除术后生存率的一个独立危险因素,本研究

结果显示YKL-40与AFP联合检测可以作为肝细胞癌病理分期判断预后的有益补充。由此可推测血清YKL-40有望成为肝细胞癌患者疗效监测及预后判断的重要辅助指标之一。但该结论在运用于临床之前仍需大样本多中心前瞻性的临床研究进一步验证。

致谢

本实验所有标本均在山东大学齐鲁医院肝胆外科王磊教授和其他老师的帮助下收集完成,在此表示感谢。

参考文献

- [1] 李芳飘. 原发性肝癌手术治疗效果分析[J]. 实用癌症杂志,2015,30(1):72-75.
- [2] 屈小勇,王毅,刘艳萍,等. 原发性肝癌手术治疗联合介入治疗临床疗效观察分析[J]. 医学信息,2014,27(16):393-393.
- [3] Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan[J]. Ann Surg,2007,245(6):909-922.
- [4] Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2004,127(5 Suppl 1):S108-S102.
- [5] 胡华华,杜凌. 甲胎球蛋白/肿瘤体积比对原发性肝癌根治术后患者复发的临床评估[J]. 中国医药导,2013,10(34):57-59.
- [6] 陈勇,田刘军,王春光. 高尔基体蛋白73、AFP、VEGF在原发性肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代医药杂志,2014,16(5):4-6.
- [7] 成守金,许贺春. AFU、GGT、AFP联合检测对原发性肝癌诊断价值的研究[J]. 国城乡企业卫,2013,(4):59-60.
- [8] 潘晶晶,葛勇胜,许戈良. 人类软骨糖蛋白39在肝癌中的表达及临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志,2013,19(6):433-437.
- [9] ZHU CB, CHEN LL, TIAN JJ, et al. Elevated serum YKL-40 level predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma after surgery[J]. Ann Surg Oncol,2012,19(3):817-825.
- [10] ZHU CB, WANG C, CHEN LL, et al. Serum YKL-40 independently predicts outcome after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One,2012,7(9):e44648.
- [11] Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database[J]. Ann Surg Oncol,2005,12(5):364-373.
- [12] Royston P. Constructing time-specific reference ranges[J]. Stat Med,1991,10(5):675-690.
- [13] 范连琴,范广忠. 血清人附睾蛋白4和人类软骨糖蛋白39对卵巢癌的诊断价值[J]. 中国基层医药,2015,33(6):819-821.
- [14] FAN JT, SI XH, LIAO Y, et al. The diagnostic and prognostic value of serum YKL-40 in endometrial cancer[J]. Arch Gynecol Obstet,2013,287(1):111-115.
- [15] Kang EJ, Jung H, Woo OH, et al. YKL-40 expression could be a poor prognostic marker in the breast cancer tissue[J]. Tumour Biol,2014,35(1):277-286.
- [16] LIU X, ZHANG Y, ZHU Z, et al. Elevated pretreatment serum concentration of YKL-40: an independent prognostic biomarker

- for poor survival in patients with colorectal cancer[J]. Med Oncol,2014,31(8):85.
- [17] Tschirdewahn S, Reis H, Niedworok C, et al. Prognostic effect of serum and tissue YKL-40 levels in bladder cancer[J]. Urol Oncol,2014,32(5):663-669.
- [18] Schultz NA, Christensen IJ, Werner J, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating YKL-40, IL-6 and CA19. 9 in patients with pancreatic cancer[J]. PLoS One,2013,8(6):e67059.
- [19] Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients?[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2006,15(2):194-202.
- [20] 胡慧娣, 万明月, 张元庆. YKL-40 蛋白在小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(11):1538-1541.
- [21] 徐亚卿, 闫胜利, 肖峰. 人软骨糖蛋白-39在原发性肝癌中的表达以及对TACE术后患者预后的评估价值[J]. 淮海医药,2015,33(3):242-244.
- [22] Lau SH, Sham JS, Xie D, et al. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Oncogene,2006,25(8):1242-1250.
- [23] Ngernyuan N, Francescone RA, Jearanaikoon P, et al. Chitinase 3 like 1 is associated with tumor angiogenesis in cervical cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol,2014,51:45-52.
- [24] Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, et al. Elevated plasma YKL-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population[J]. J Clin Oncol,2009,27(4):572-578.

收稿日期: 2016-09-07

赵秀华, 荆燕, 朱成宝, 等. 血清YKL-40和AFP联合检测对肝细胞癌患者手术预后判断的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(1):61-67.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长烦琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部