·热点·视点·观点·

DOI：10.12449/JCH260808

乙型肝炎病毒致肝细胞癌的关键机制及防控策略

谢璐泽[1,2,3]，席雅璇[1,2,3]，曹广文[1,2,3]

1 中国人民解放军海军军医大学流行病学教研室，上海 200433
2 生物安全防御教育部重点实验室，上海 200433
3 上海市医学生物防护重点实验室，上海 200433

通信作者：曹广文，gcao@smmu.edu.cn（ORCID：0000-0002-8094-1278）

摘要：乙型肝炎病毒（HBV）慢性感染是肝细胞癌（HCC）的主要原因，其对全球HCC的人群归因分数为57.1%，对中国HCC的人群归因分数为76.1%。阐明HBV致癌的早期分子机制，有助于HCC的精准预防。HBV持续复制、变异、整合及其协同驱动是HBV致癌的主要机制。HBV复制可激活并维持肝脏慢性炎症微环境，为病毒变异累积提供条件；在慢性炎症条件下，炎症因子使载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3B（变异酶）-尿嘧啶-DNA糖基化酶（修复酶）失衡，促进HBV变异和人基因组突变，HBV变异致癌能力增强，炎症微环境可促进变异细胞去分化并获得干性特征；HBV基因组整合可导致端粒酶逆转录酶启动子等“守门人”变异，引发染色体不稳定与表观遗传重编程。HBV复制、变异和整合三大环节在“变异-选择-适应”的进化规律下协同作用，共同推动HCC的发生和发展。HBV高危变异谱、外周血整合片段及端粒酶逆转录酶启动子突变等分子标志物，可指导HCC的抗病毒精准预防、辅助早期筛查与术后复发监测，为完善HCC分层防控策略提供科学依据。

关键词：乙型肝炎病毒；癌，肝细胞；病理过程；疾病预防

基金项目：国家科技重大专项（2023ZD0500100）；国家自然科学基金面上项目（82473715，82373671）

Key mechanisms of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma and related prevention and control strategies

Xie Luze[1,2,3], *Xi Yaxuan*[1,2,3], *Cao Guangwen*[1,2,3]

1. Department of Epidemiology, Navy Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Key Laboratory of Biological Defense, Ministry of Education, Shanghai 200433, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Medical Bioprotection, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Cao Guangwen, gcao@smmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8094-1278)

Abstract: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is a major cause of hepatocellular carcinoma (HCC), with a population-attributable fraction of 57.1% for HCC globally and 76.1% for HCC in China. Identifying the early molecular mechanisms of HBV-driven hepatocarcinogenesis can facilitate precise HCC prevention. Persistent HBV replication, HBV mutation, HBV integration, and the synergistic interplay among them are the main mechanisms of HBV-driven hepatocarcinogenesis. HBV replication activates and sustains a chronic hepatic inflammatory microenvironment, providing conditions for accumulation of viral mutations; under the conditions of chronic inflammation, inflammatory factors cause the imbalance between apolipoprotein B messenger RNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3B and uracil-DNA glycosylase, which promotes HBV mutations and human genomic mutations and enhances the carcinogenic effect of HBV mutations, and the inflammatory microenvironment can promote dedifferentiation of mutated cells and acquisition of stemness; HBV genome integration can cause "gate-keeper" mutations including telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation, thereby triggering chromosomal instability and epigenetic reprogramming. The three events of HBV replication, mutation, and integration work synergistically under the evolutionary principle of "variation-selection-adaptation" and jointly drive the development and progression of HCC. The high-risk HBV mutation profile, circulating HBV integration fragments, and the TERT promoter mutations can be used to guide precision HCC prevention via antiviral

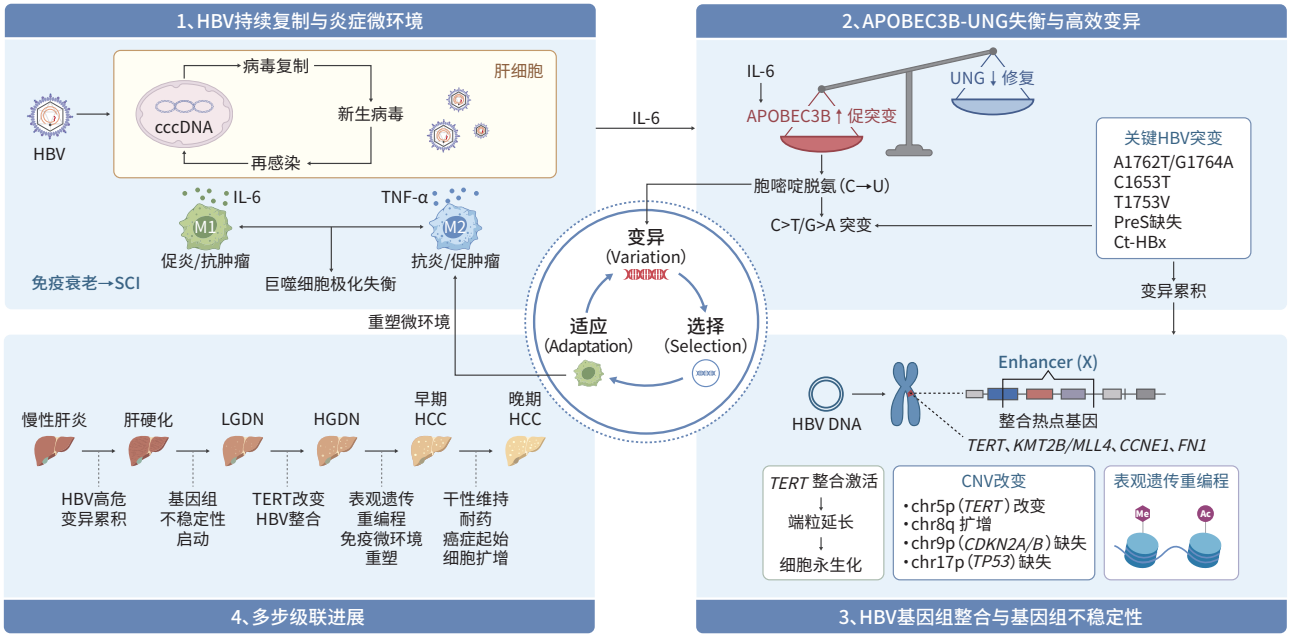
prophylaxis and assist in early screening and monitoring of postoperative recurrence, which provides a scientific basis for refining stratified prevention and control strategies against HCC.

Key words: Hepatitis B Virus; Carcinoma, Hepatocellular; Pathologic Processes; Disease Prevention

Research funding: National Science and Technology Major Project (2023ZD0500100); General Project of National Natural Science Foundation of China (82473715, 82373671)

原发性肝癌是全球第6大常见恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第3大原因，其中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占全球原发性肝癌发病总数的75%～85%[1]。在中国，原发性肝癌长期居于恶性肿瘤死亡原因的第2位，40～65岁人群死亡率显著高于≥65岁人群，HCC占比则高达93%[2]。由于HCC被发现时多数已处于中晚期，且手术切除易复发，术后5年复发率约为70%，过去40年其生存率未获明显改善[3-5]。因此，明确HCC的主要病因并开展针对性预防是降低其死亡率的关键。在HCC的多种已知病因中，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染是最主要的病因，其对全球HCC人群归因分数为57.1%[95%置信区间（confidence interval，*CI*）：50.6%～63.3%]，对中国大陆地区HCC的人群归因分数达76.1%（95%*CI*：69.5%～81.6%），均居已知风险因素之首[6]。与其他病因所致的HCC相比，HBV相关HCC发病时间平均提前8～12年，且预后更差[7-8]。随着乙型肝炎疫苗被纳入计划免疫管理，中国慢性HBV感染人数已显著下降[9]，但现存慢性HBV感染者仍多达7 500万，基数依然庞大；加之抗病毒治疗后共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）持续存在[10]，停药后病毒可迅速恢复复制[11]。

因此，HBV相关HCC的防控仍面临重大公共卫生挑战。深入阐明HBV致癌的关键分子机制、筛选早期干预靶点，是实现从庞大的慢性HBV感染者中精准识别HCC高危人群和针对性预防的前提。本文从病毒持续复制与炎症微环境、基因组变异与进化、宿主基因组整合3个维度，系统阐述HBV致癌的关键环节（图1），并提出相应的HBV相关HCC防控策略。



注：HBV，乙型肝炎病毒；cccDNA，共价闭合环状DNA；IL-6，白细胞介素6；TNF-α，肿瘤坏死因子α；SCI，全身低强度慢性炎症；APOBEC3B，载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3B；UNG，尿嘧啶-DNA糖基化酶；PreS，乙型肝炎病毒前S区；Ct-HBx，C端截短型乙型肝炎病毒X蛋白；TERT，端粒酶逆转录酶；KMT2B/MLL4，赖氨酸甲基转移酶2B/混合谱系白血病蛋白4；CCNE1，细胞周期蛋白E1；FN1，纤维连接蛋白1；CNV，拷贝数变异；CDKN2A/B，细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A/2B；TP53，肿瘤蛋白p53；Me，甲基化；Ac，乙酰化；LGDN，低度异型增生结节；HGDN，高度异型增生结节；HCC，肝细胞癌。

图1 HBV致癌的关键机制

Figure 1 Key mechanisms of HBV-induced carcinogenesis

1 HBV致癌的关键机制

1.1 HBV持续复制与炎症微环境 乙型肝炎病毒e抗原（HBV e antigen，HBeAg）阳性与高水平HBV DNA是HCC的独立危险因素，也是HBV促进HCC发生及预后不良的主要驱动因素。REVEAL-HBV队列研究为此提供了直接证据：随访11.4年结果显示，血清HBV DNA水平与HCC风险呈显著剂量-效应关系，以未检出者为参照，HBV DNA≥10^4 copies/mL、≥10^5 copies/mL、≥10^6 copies/mL者的HCC风险分别升高至2.7、8.9和10.7倍[12]。HBV持续复制可激活并维持慢性炎症微环境，为病毒变异累积提供免疫选择压力[8]。炎症通路功能基因的功能多态性在HBV致癌过程中发挥重要作用，此类多态性若发挥功能，通常位于基因启动子或增强子区域[13]。

基于中国大陆地区160个疾病监测点、4 150例HBV表面抗原阳性者的研究显示，HBV基因型与感染结局密切相关[14]。B型（主要为B2亚型）在年轻感染者中的HBeAg阳性率和血清病毒载量均高于C型，但B型感染者更易发生HBeAg血清学转换并被早期清除，其临床表现多倾向于急性或自限性感染；相比之下，C型感染者因HBeAg血清学转换延迟，病毒得以持续复制，更易形成慢性持续性感染，这一持续复制为前S区（PreS）缺失突变等HCC相关变异的积累提供了条件[15-17]。

中国大陆HBV感染者以C2亚型为主，且C2亚型中PreS缺失、T1753V、A1762T/G1764A等HCC相关突变频率显著高于B2亚型[14]，这可能是C型HBV流行区HCC高发的重要原因之一。与此同时，HBV感染的慢性化与慢性炎症微环境的形成相互促进，通过长期反复的肝细胞损伤-再生循环，驱动基因组不稳定性和表观遗传改变，进一步推动HCC的发生发展。

从宿主遗传角度分析，炎症通路中功能基因的多态性在HBV致癌过程中发挥重要作用，且这些功能多态性大多位于基因启动子或增强子区域。核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）炎症信号通路是HBV致癌的关键环节。NF-κB1和NF-κB抑制蛋白基因启动子的单核苷酸多态性及其单倍型是HBV C2型感染者发生HCC的主要危险因素，其中NF-κB抑制蛋白基因NFKBIA-826（rs2233406，C>T）变异基因型在HBV C2型感染者中显著增加HCC风险[18]。除NF-κB通路外，人类白细胞抗原（human leucocyte antigen，HLA）基因多态性也参与调控HBV慢性化的遗传易感性，且存在人群差异。中国人群与欧洲人群在促进HBV慢性化的遗传位点上呈“互换”现象。部分HLA-DP、HLA-DQ和HLA-DR等位基因型可增加HBV慢性化及其进展为肝硬化、HCC的风险，且这些等位基因在我国人群中的携带比例显著高于欧洲人群[19-21]。这可能是中国人群HBV感染后更易慢性化且HCC风险更高的重要遗传基础。

上述遗传因素共同塑造了肝脏免疫微环境，其中免疫细胞的极化状态对炎-癌转化具有双向调控作用。M1型巨噬细胞通过分泌促炎因子和活性氧参与病原体清除；M2型巨噬细胞通过分泌抗炎因子和血管内皮生长因子促进免疫耐受和组织修复[22]。在HBV相关慢性肝炎中，M1/M2极化失衡表现为M2型优势分化，导致免疫监视功能下降，为携带突变基因的肝细胞逃逸免疫清除创造了“免疫适宜”的微环境。此外，全身低强度慢性炎症以白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子α等促炎因子及C反应蛋白水平升高、抗炎通路功能下降为特征，是包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的重要风险因素[23]。慢性HBV感染可从肝脏局部炎症逐步扩展为全身低强度慢性炎症，二者相互加剧，进一步削弱免疫监视，加速炎-癌转化。

1.2 HBV变异与进化 慢性炎症微环境不仅维持病毒的持续复制，也加速了病毒变异的累积。病毒变异是HBV致癌过程中最具代表性的分子事件，经炎症微环境选择的变异病毒与变异细胞通过共进化获得更强的促癌活性[24]。不同基因型感染者在临床表现及长期预后方面的显著差异，凸显了病毒基因组变异对疾病进程的重要影响[25]。HBV致癌遵循“慢性乙型肝炎-肝硬化-肝癌”三部曲模式，促癌变异在此过程中逐步累积，通过激活致癌通路、诱导体细胞突变及重塑代谢模式，驱动HCC的发生[26]。HBV聚合酶缺乏校正活性，但单纯碱基错配率不足以支撑HCC发生所需的大量变异积累，提示存在其他更为高效的变异来源[27]。

在慢性炎症微环境中，IL-6驱动载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3B（apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3B，APOBEC3B）与尿嘧啶-DNA糖基化酶（uracil-DNA glycosylase，UNG）之间的失衡，是HBV高效变异来源的核心机制之一。APOBEC3B通过胞嘧啶脱氨产生以C>T和G>A为特征的HBV突变，UNG则切除脱氨产物并启动修复，以维持基因组稳定性。IL-6一方面增强APOBEC3B启动子活性，另一方面抑制UNG增强子活性，使二者平衡向促突变方向偏移[28]。核内不均一核糖核蛋白A2B1可将APOBEC3B招募至cccDNA，通过脱氨作用降解cccDNA以降低病毒

载量[29]。然而，APOBEC3B同时也会在残留的病毒基因组中引入特征性突变，在免疫选择压力下推动优势变异株的累积[28]。在宿主遗传层面，APOBEC3B rs2267401-G与UNG rs3890995-C的相乘交互作用可使HCC风险增加1.90倍[28]。除APOBEC3B-UNG通路本身的遗传变异外，HLA-Ⅱ类基因和NF-κB通路的功能多态性也参与调控HBV变异的免疫选择过程[18-21]。

在慢性感染的自然病程中，HBV核心启动子区和PreS的变异呈阶段性累积特征。一项纳入1 459例不同疾病阶段HBV感染者（无症状携带者846例、慢性肝炎235例、肝硬化188例、HCC 190例）的研究显示，核心启动子区的A1762T/G1764A双突变、C1653T和T1753V突变频率从无症状携带状态至HCC阶段呈逐步升高趋势（P<0.001）；而C1673T、A1726C、A1727T等变异在肝硬化阶段显著增加，但在HCC阶段下降，提示其可能为肝硬化阶段的适应性代偿变异，而非HCC的直接致癌因子[30]。一项针对HBV突变与HCC关联的荟萃分析量化了这些变异的风险效应，结果显示A1762T/G1764A双突变[比值比（odds ratio，OR）=3.79，95%CI：2.71～5.29]、C1653T（OR=2.76，95%CI：2.09～3.64）、T1753V（OR=2.35，95%CI：1.63～3.40）、PreS任意变异（OR=3.77，95%CI：2.57～5.52）均导致HCC的发生风险显著增加[31]。多种高危变异的组合呈剂量依赖性增加HCC风险，联合A1762T/G1764A、C1653T和T1753V可显著提升传统临床指标（年龄、性别、肝硬化）对HCC的预测效力[32]。

除调控区外，C端截短型乙型肝炎病毒X蛋白（carboxyl-terminally truncated HBx，Ct-HBx）同样直接参与肝细胞的恶性转化。Ct-HBx在HCC组织中的检出率显著高于癌旁肝组织[33]，通过沉默生长停滞特异性蛋白2解除p53依赖性凋亡和衰老[34]，同时通过负调控Wnt/β-联蛋白通路，下调其下游靶基因BAMBI，增强肿瘤细胞的锚定独立生长及致瘤能力[35]。值得注意的是，癌旁肝组织中表达Ct-HBx的患者，即使接受抗病毒治疗，其无复发生存期仍显著缩短[33]，提示该致癌效应不完全依赖于病毒复制水平，而与HBx基因的宿主基因组整合密切相关。

除Ct-HBx外，上述HBV核心启动子区与PreS变异组合对HCC发生风险的预测价值已在多项队列研究中得到验证。抗病毒治疗可使A1762T/G1764A携带者的HCC发生风险降低60%（风险比=0.40），使C1653T携带者降低55%（风险比=0.45），但对未携带上述变异者以及T1753V携带者则无显著保护作用[32]。这一差异表明，抗病毒治疗的保护效果因变异类型而异，并非所有高危变异携带者均能同等获益。因此，应将HBV高危变异纳入风险分层体系，作为抗病毒精准预防的生物标志物。

1.3 HBV基因组整合 除病毒变异外，HBV基因组DNA整合至宿主基因组是其促进HCC发生的重要机制[36]。HBV DNA整合可通过插入诱变及顺式调控整合位点侧翼的宿主促癌基因直接参与肝癌发生，这一整合事件是HBV相关HCC区别于其他病因HCC的显著特征，在HBV相关HCC中的检出率高达88%[37]。

对81例HBV阳性HCC患者的全基因组测序显示，肿瘤组织中HBV整合检出率（86.4%）显著高于癌旁肝组织（30.7%）[38]。尽管整合断点具有高度异质性，包含X基因的病毒增强子区仍是最常被整合的片段[38]；多项研究一致检出端粒酶逆转录酶（telomerase reverse transcriptase，TERT）、混合谱系白血病蛋白4（mixed-lineage leukemia 4，MLL4）、细胞周期蛋白E1、纤维连接蛋白1等为高频整合靶基因[38-39]。除直接激活特定靶基因外，HBV整合还可通过引发大片段拷贝数变异重塑宿主基因组结构，涉及chr4q、chr5p（TERT）、chr6q、chr8q、chr16q、chr9p（细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A/2B）、chr17p（肿瘤蛋白p53）、chr13q（视网膜母细胞瘤基因1）等多个染色体区带的驱动性拷贝数改变，其中chr8q的超早期扩增尤为突出[39]。

TERT是HBV整合的关键功能性靶位点，被视为驱动HCC发生的“守门人”变异。TERT的激活主要有两种独立方式：（1）HBV整合入TERT启动子区或增强子区，进而上调TERT表达[40]；（2）TERT启动子热点突变（如C228T）[41]。雄激素受体可结合TERT启动子区的HBV整合片段或点突变位点，以转录因子活性增强TERT转录，这可能是男性HBV相关HCC高发的机制之一[41]。大样本队列研究显示，TERT整合（25.5%）、MLL4整合（10.5%）和TERT启动子突变（30.1%）是3个互斥的分子特征，据此可将HBV相关HCC分为4个临床亚组，其中TERT启动子突变亚组男性及肝硬化比例最高，MLL4整合亚组发病年龄相对较轻[42]。

基因组不稳定在癌前病变阶段即已启动早期恶性转化。肝异型增生结节是HCC的关键癌前病变，其恶性转化遵循多步级联反应[43]。以TERT启动子突变和HBV整合为代表的基因组不稳定性事件，是肝结节恶性转化的早期易感事件，而拷贝数变异的积累则驱动低度

异型增生结节向高度异型增生结节的临界转化[44]，表观遗传紊乱与免疫微环境重塑则协同推动高度异型增生结节向早期HCC的不可逆跃迁[43]。值得关注的是，上述多步转化过程存在性别差异，年轻男性的TERT改变更为明显[45]。

外周血液体活检为HCC的复发监测与早期筛查提供了新的技术手段。术前外周血中97.7%的HBV相关HCC患者可检出HBV整合片段，术后该比例降至23.3%，且持续阳性者中90%发生HCC复发[46]，提示其可作为术后复发监测指标。此外，TERT启动子C228T突变亦可通过外周血检测，具备无创筛查潜力[47]。然而，由于HBV整合断点缺乏人群共性片段，现阶段仍需先行肝组织测序，再个性化设计探针，这在一定程度上限制了其在大规模早期筛查中的应用推广。

2 HBV致癌机制的癌症进化发育学理论框架

在HBV相关慢性肝炎中，宿主遗传易感性与环境因素交互驱动慢性非可控性炎症，炎症因子持续反式激活APOBEC3家族胞苷脱氨酶，诱发大量体细胞突变和病毒变异。在免疫选择压力下，多数突变细胞和病毒被淘汰，少数则通过体细胞变异和炎症相关的表观遗传修饰重塑信号通路，经去分化获得干性特征，从而适应炎症微环境的选择，最终转化为癌症起始细胞。上述“变异-选择-适应”的进化规律构成了“癌症进化发育学”的基础理论框架。在此框架下，HBV持续复制与炎症微环境、病毒变异与进化、宿主基因组整合三大环节相互交织，构成统一的动态过程[48]。

宿主基因组突变与病毒变异均由APOBEC3B-UNG失衡驱动，二者与HBV基因组整合共同推动癌症进化发育。APOBEC3B促突变等位基因相关的HBV变异频率，从无症状携带者至HCC阶段呈逐渐升高趋势，印证了病毒变异在进化过程中持续累积的特征[28]。在此突变压力下，HBV整合可进一步诱导宿主细胞发生大范围基因组重排[39]；携带TERT等基因整合的克隆因获得增殖优势，在微环境选择中被固定[26]。该“变异-整合”过程赋予克隆干性特征，通过重编程细胞代谢并重塑微环境，进而获得无限增殖与耐药能力。干性获得常伴随内源性抑制因子沉默，例如D-氨基酸氧化酶在HCC类器官及索拉非尼耐药模型中显著下调，恢复其表达可抑制HCC生长并逆转耐药，提示靶向干性是阻断癌症进化的潜在策略[49]。

癌症进化发育理论在多种炎症相关肿瘤中具有普适性。以胆管癌与胆囊癌为例，APOBEC3B功能多态性通过组织特异性转录因子AP-2α发挥差异效应：该因子在胆管与胆囊组织中的表达水平存在差异，致使同一APOBEC3B多态性位点可降低胆管癌风险，却增加胆囊癌风险；而APOBEC3A过表达则通过诱导高水平细胞凋亡，削弱了癌症进化过程[50]。在人乳头瘤病毒相关肿瘤中，人乳头瘤病毒16型E6蛋白通过降解p53上调TEA域转录因子，激活APOBEC3B启动子[51]，从而促进病毒变异与癌症进化。综上所述，慢性炎症通过APOBEC3失衡驱动癌症进化的模式具有跨肿瘤类型的共性，为基于进化分层的泛癌症防控策略提供了理论依据[52]。

3 HBV相关HCC的防控策略

HBV相关HCC的防控遵循三级预防策略，覆盖病因阻断、早期筛查和改善预后3个层面。一级预防的核心是阻断HBV感染和降低慢性炎症水平。乙型肝炎疫苗接种是预防HBV慢性感染、肝硬化和HCC最经济有效的手段，但全球新生儿首剂接种覆盖率仅为42%，距世界卫生组织2030年消除目标仍有较大差距[53]。对于已建立慢性感染的庞大群体，抗病毒治疗可降低病毒载量和炎症水平，但其效果与HBV变异谱密切相关。携带高危变异组合者，经抗病毒治疗后HCC风险显著降低，而对无高危变异者则无显著保护作用[32]，提示基于高危变异谱的风险分层是实现精准预防的前提。在抗病毒治疗降低病毒载量的基础上，宿主全身炎症状态同样是可调控的预防靶点。规律有氧运动可通过缓解免疫衰老、降低全身慢性炎症水平，进而减少炎症相关癌症的发病率和死亡率，其效果呈现剂量依赖性[54]。每周117～600 min的中等强度有氧运动在降低癌症死亡率方面的效果，甚至优于部分免疫疗法组合[55]。由于HBV是HCC的主要促癌因素，在消除HBV的基础上，通过运动降低全身慢性炎症水平，方能获得更优的预防效果。

二级预防的关键是从HBV感染者中识别高危人群，外周血分子标志物为非侵入性筛查提供了可行路径。甲胎蛋白联合超声是目前HCC筛查的主要手段，但对小肝癌的检出能力有限。因此，在肝硬化等高危人群中实施精准筛查，是提高成本效益的关键。外周血中HBV高危变异组合（如A1762T/G1764A、C1653T和T1753V联合）可显著提升传统临床指标对HCC的预测效能，对界定高危人群具有重大价值[32]。前述TERT启动子C228T突变可通过外周血检测[47]，而HBV整合片段虽同样可检[46]，但由于整合断点的高度个体化，其在大规模筛查

中的应用仍然受限。目前，基于脱-γ-羧基凝血酶原和甲胎蛋白的肝癌早期筛查已展现出一定成效[56-57]。未来，通过多种标志物的联合检测，有望进一步提升筛查的精准度与效率。

三级预防针对已确诊的HCC患者，其目标在于改善预后并有效防止肿瘤复发。靶向肿瘤起始细胞的干性特征，已成为具有前景的治疗方向。D-氨基酸氧化酶作为内源性干性抑制因子，恢复其表达可重建干性抑制，逆转耐药[49]。同时，针对病毒根源的CRISPR/Cas基因编辑技术也在迅速发展，为实现精准靶向HBV整合位点及促进cccDNA清除提供了从实验室走向临床转化的新途径，与靶向干性策略形成互补[58]。对晚期HCC患者应用靶向治疗和免疫治疗实施降期后，再行手术切除，亦是值得深入探索的治疗范式[59]。总体而言，从靶向干性、基因编辑至降期手术切除，HBV相关HCC的防控正从传统临床分期模式，逐步迈向基于癌症进化发育学的分层精准防控体系。

4 总结

在HBV致癌机制的研究过程中提出的“癌症进化发育学”理论，为上述机制提供了统一的解释框架：病毒持续复制与慢性炎症微环境共同促进变异产生，炎症驱动APOBEC3B-UNG失衡进而产生高通量突变，为癌变提供遗传多样性基础；宿主基因组整合则赋予变异细胞选择性生长优势。以上3个环节在“变异-选择-适应”的进化规律下协同驱动HCC的发生发展。

HBV致癌关键分子机制的阐明，为HBV相关HCC的精准防控提供了科学依据。在一级预防层面，基于病毒变异谱的风险分层可指导抗病毒治疗的精准病因预防。在二级预防层面，外周血分子标志物的联合检测有望实现早期发现、早期诊断及早期治疗。在三级预防层面，靶向干性与病毒整合的新型策略有望克服耐药局限、降低术后复发并改善长期预后。未来，以HBV变异谱、TERT启动子突变和整合片段为导向的全程分层管理，有望进一步降低HBV相关HCC的全球疾病负担。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：谢璐泽负责查阅文献并撰写论文；席雅璇负责归纳文献并修改论文；曹广文负责指导撰写并修改论文。

参考文献：

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] Jiang D M, Zhang L J, Liu W B, et al. Trends in cancer mortality in China from 2004 to 2018: A nationwide longitudinal study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1024-1036. DOI: 10.1002/cac2.12195.

[3] Malik A K, Geh D, Jeffry Evans T R, et al. Improving surgical treatments for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2026, 23(3): 208-226. DOI: 10.1038/s41575-025-01143-y.

[4] Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

[5] Zeng H M, Chen W Q, Zheng R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.

[6] Li P, Ding Z, Feng Y Q, et al. Global, regional, and national burden of hepatocellular carcinoma and contribution of nine modifiable risk factors across 185 countries/territories in 2022[J]. Sci Bull, 2026, 71(4): 838-849. DOI: 10.1016/j.scib.2025.12.022.

[7] Lin J S, Zhang H W, Yu H P, et al. Epidemiological characteristics of primary liver cancer in mainland China from 2003 to 2020: A representative multicenter study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 906778. DOI: 10.3389/fonc.2022.906778.

[8] 赵沛, 陈一凡, 刘文斌, 等. 乙肝病毒致癌主要机制[J]. 上海预防医学, 2022, 34(10): 1058-1064. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.22062.
Zhao Pei, Chen Yifan, Liu Wenbin, et al. Major mechanisms of hepatitis B virus induced hepatocarcinogenesis[J]. Shanghai J Prev Med, 2022, 34(10): 1058-1064. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.22062.

[9] Yan R Y, Sun M H, Yang H Y, et al. 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: Current status, changing trajectory, and challenges[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(1): 66-77. DOI: 10.21037/hbsn-2024-754.

[10] 王艺颖, 刘熙称, 朴荣利, 等. 靶向共价闭合环状DNA抗HBV治疗的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5): 1189-1192. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.044.
Wang Yiying, Liu Xichen, Piao Rongli, et al. Research advances in anti-hepatitis B virus therapy targeting covalently closed circular DNA[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(5): 1189-1192. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.044.

[11] Jeng W J, Yip T C, Lok A S. Hepatitis B: A review[J]. JAMA, 2026, 335(21): 1879. DOI: 10.1001/jama.2026.6070.

[12] Chen C J, Yang H I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006, 295(1): 65-73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.

[13] Xie J X, Zhang Y W, Zhang Q, et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(6): 2369-2377. DOI: 10.1002/hep.26303.

[14] Yin J H, Zhang H W, He Y C, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: A community-based study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(3): 777-786. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1001.

[15] Zhang H W, Yin J H, Li Y T, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China[J]. Gut, 2008, 57(12): 1713-1720. DOI: 10.1136/gut.2008.157149.

[16] Chan H L, Wong G L, Tse C, et al. Hepatitis B virus genotype C is associated with more severe liver fibrosis than genotype B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(12): 1361-1366. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.004.

[17] Yin J H, Xie J X, Zhang H W, et al. Significant association of different

preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(10): 1063-1071. DOI: 10.1007/s00535-010-0253-1.

[18] Zhang Q, Ji X W, Hou X M, et al. Effect of functional nuclear factor-kappaB genetic polymorphisms on hepatitis B virus persistence and their interactions with viral mutations on the risk of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2014, 25(12): 2413-2419. DOI: 10.1093/annonc/mdu451.

[19] Zhang Q, Yin J H, Zhang Y W, et al. HLA-DP polymorphisms affect the outcomes of chronic hepatitis B virus infections, possibly through interacting with viral mutations[J]. J Virol, 2013, 87(22): 12176-12186. DOI: 10.1128/JVI.02073-13.

[20] Ji X W, Zhang Q, Li B, et al. Impacts of human leukocyte antigen DQ genetic polymorphisms and their interactions with hepatitis B virus mutations on the risks of viral persistence, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. Infect Genet Evol, 2014, 28: 201-209. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.09.032.

[21] Deng Y, Li P, Liu W B, et al. The genetic polymorphism down-regulating HLA-DRB1 enhancer activity facilitates HBV persistence, evolution and hepatocarcinogenesis in the Chinese Han population [J]. J Viral Hepat, 2020, 27(11): 1150-1161. DOI: 10.1111/jvh.13353.

[22] Zhang T H, Zhao X, Gao T T, et al. Tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma: Cellular plasticity and therapy resistance in crosstalk[J]. J Pharm Anal, 2026, 16(1): 101384. DOI: 10.1016/j.jpha.2025.101384.

[23] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.

[24] 杨帆, 马龙腾, 曹广文. 肝细胞癌: 肝细胞和乙型肝炎病毒的共同进化[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(5): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.05.001.
Yang Fan, Ma Longteng, Cao Guangwen. Hepatocellular carcinoma: Co-evolution of hepatocytes and hepatitis B virus[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(5): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.05.001.

[25] Bousali M, Papatheodoridis G, Bletsa M, et al. Hepatitis B virus genomic variability & HBV-related disease outcomes: A molecular epidemiology perspective[J]. J Med Virol, 2025, 97(12): e70760. DOI: 10.1002/jmv.70760.

[26] Liu W B, Deng Y, Li Z S, et al. Cancer Evo-Dev: A theory of inflammation-induced oncogenesis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 768098. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768098.

[27] 李子帅, 曹广文. 乙型肝炎病毒变异诱发肝细胞癌的分子机制及其研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200923-01178.
Li Zishuai, Cao Guangwen. Molecular mechanism and research progress of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus mutation[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200923-01178.

[28] Liu W B, Wu J F, Yang F, et al. Genetic polymorphisms predisposing the interleukin 6-induced APOBEC3B-UNG imbalance increase HCC risk via promoting the generation of APOBEC-signature HBV mutations[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(18): 5525-5536. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3083.

[29] Fu Z D, Wang L Y, Sun Y, et al. hnRNPA2B1 induces HBV cccDNA degradation by recruiting APOBEC3B[J]. Nucleic Acids Res, 2026, 54(5): gkag149. DOI: 10.1093/nar/gkag149.

[30] Yin J H, Xie J X, Liu S J, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(1): 81-92. DOI: 10.1038/ajg.2010.399.

[31] Liu S J, Zhang H W, Gu C Y, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(15): 1066-1082. DOI: 10.1093/jnci/djp180.

[32] Yin J H, Wang J X, Pu R, et al. Hepatitis B virus combo mutations improve the prediction and active prophylaxis of hepatocellular carcinoma: A clinic-based cohort study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(10): 978-988. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0160.

[33] Yin J H, Li N, Han Y F, 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.

[34] Zhu R X, Mok M T, Kang W, et al. Truncated HBx-dependent silencing of GAS2 promotes hepatocarcinogenesis through deregulation of cell cycle, senescence and p53-mediated apoptosis[J]. J Pathol, 2015, 237(1): 38-49. DOI: 10.1002/path.4554.

[35] Lee S, Lee M J, Zhang J, et al. C-terminal-truncated HBV X promotes hepato-oncogenesis through inhibition of tumor-suppressive β-catenin/BAMBI signaling[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(12): e275. DOI: 10.1038/emm.2016.107.

[36] 颜永聪, 温凯, 毛凯, 等. HBV相关肝细胞癌的发生机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2167-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.10.002.
Yan Yongcong, Wen Kai, Mao Kai, et al. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(10): 2167-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.10.002.

[37] Li C L, Hsu C L, Lin Y Y, et al. HBV DNA integration and somatic mutations in HCC patients with HBV-HCV dual infection reveals profiles intermediate between HBV- and HCV-related HCC[J]. J Biomed Sci, 2025, 32(1): 2. DOI: 10.1186/s12929-024-01094-7.

[38] Sung W K, Zheng H C, Li S Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Genet, 2012, 44(7): 765-769. DOI: 10.1038/ng.2295.

[39] Qian Z Y, Liang J B, Huang R, et al. HBV integrations reshaping genomic structures promote hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2024, 73(7): 1169-1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330414.

[40] Zhao L H, Liu X, Yan H X, et al. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12992. DOI: 10.1038/ncomms12992.

[41] Li C L, Li C Y, Lin Y Y, et al. Androgen receptor enhances hepatic telomerase reverse transcriptase gene transcription after hepatitis B virus integration or point mutation in promoter region[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 498-512. DOI: 10.1002/hep.30201.

[42] Li C L, Hsu C L, Lin Y Y, et al. HBV DNA integration into telomerase or MLL4 genes and TERT promoter point mutation as three independent signatures in subgrouping HBV-related HCC with distinct features[J]. Liver Cancer, 2024, 13(1): 41-55. DOI: 10.1159/000530699.

[43] 翟文佳, 王月帆, 穆陈洋, 等. 肝异型增生结节恶性转化分子级联机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2026, 26(1): 132-139, 57. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2026.01.016.
Zhai Wenjia, Wang Yuefan, Mu Chenyang, et al. Research advances in the molecular cascade mechanism of malignant transformation in dysplastic nodules[J]. Prog Mod Biomed, 2026, 26(1): 132-139, 57. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2026.01.016.

[44] Zhang Z T, Li H, Chen L L, et al. Molecular insights into early malignant transition of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2026, 44(5): 1012-1028. DOI: 10.1016/j.ccell.2026.03.005.

[45] Kim J S, Kim H S, Tak K Y, et al. Male preference for TERT alterations and HBV integration in young-age HBV-related HCC: Implications for sex disparity[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(2): 509-524. DOI: 10.3350/cmh.2024.0545.

[46] Li C L, Ho M C, Lin Y Y, et al. Cell-free virus-host Chimera DNA from hepatitis B virus integration sites as a circulating biomarker of hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2020, 72(6): 2063-2076. DOI: 10.1002/hep.31230.

[47] Quang Trung P, Chau P, Quang Huy D, et al. Blood circulating

C228T TERT gene promoter mutation is an independent factor for the prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2026. DOI: 10.1186/s12885-026-16271-0. [Epub ahead of print]

[48] 曹广文. "癌症进化发育假说"的提出及其对癌症特异性防治的作用[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(4): 349-361. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00349.
Cao Guangwen. Hypothesis of cancer evolution and development (Evo-Dev) and its significance for specific prophylaxis and treatment of cancers[J]. Acad J Second Mil Univ, 2015, 36(4): 349-361. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00349.

[49] Li Z S, Fu C, Chen Y F, et al. D-amino acid oxidase suppresses hepatocellular carcinoma via oxidizing D-amino acids[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1359. DOI: 10.1186/s12967-025-07399-x.

[50] Liu W B, Ji H X, Zhao J, et al. Transcriptional repression and apoptosis influence the effect of APOBEC3A/3B functional polymorphisms on biliary tract cancer risk[J]. Int J Cancer, 2022, 150(11): 1825-1837. DOI: 10.1002/ijc.33930.

[51] Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, et al. Human papillomavirus 16 E6 upregulates APOBEC3B via the TEAD transcription factor[J]. J Virol, 2017, 91(6): e02413-16. DOI: 10.1128/JVI.02413-16.

[52] 曹广文. "癌症进化发育学"理论框架及其在乙肝致癌预防中的作用[J]. 中国科学基金, 2015, 29(5): 323-331. DOI: 10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.05.003.
Cao Guangwen. The roles of theoretical framework of cancer evolution-development on the prophylaxis of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis[J]. Bull Natl Nat Sci Found China, 2015, 29(5): 323-331. DOI: 10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.05.003.

[53] Flores J E, Thompson A J, Ryan M, et al. The global impact of hepatitis B vaccination on hepatocellular carcinoma[J]. Vaccines, 2022, 10(5): 793. DOI: 10.3390/vaccines10050793.

[54] Jin Y, Yang Z Y, Li Z S, et al. Physical activity decreases cancer burden by alleviating immunosenescence-related inflammation and improving overall immunity[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(12): 102484. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102484.

[55] 曹广文. 体育运动对癌症的防治作用: 癌症进化发育学的公共卫生应用[J]. 上海预防医学, 2026, 38(2): 93-96. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2026.250470.
Cao Guangwen. Role of physical activity in cancer prevention and treatment: Public health applications of cancer evolutionary developmental biology[J]. Shanghai J Prev Med, 2026, 38(2): 93-96. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2026.250470.

[56] 李英, 罗国霞, 幸娟霞, 等. 血清PIVKA-Ⅱ、AFP与spHBV联合检测对HBV所致肝细胞癌的诊断及预后预测价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(10): 1238-1243. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-0264.2025.010.010.
Li Ying, Luo Guoxia, Xing Juanxia, et al. Diagnostic and prognostic value of combined detection of serum PIVKA-II, AFP, and spHBV in HBV-induced hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2025, 35(10): 1238-1243. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.010.010.

[57] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1739-1758. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.007.
He Jie, Chen Wanqing, Shen Hongbing, et al. China guideline for liver cancer screening (2022, Beijing)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(8): 1739-1758. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.007.

[58] Jigheh M P, Ravanlo Z Z, Shahrak M Z, et al. Targeting human oncogenic viruses with CRISPR/Cas: New therapeutic opportunities and challenges[J]. Biomed Pharmacother, 2026, 198: 119284. DOI: 10.1016/j.biopha.2026.119284.

[59] Marzi L, Sacco R, Siciliani L, et al. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: From poor prognosis to curative-intent strategies[J]. Cancers (Basel), 2026, 18(4): 627. DOI: 10.3390/cancers18040627.

收稿日期：2026-07-02；**录用日期**：2026-07-22
本文编辑：葛俊

引证本文：谢璐泽, 席雅璇, 曹广文. 乙型肝炎病毒致肝细胞癌的关键机制及防控策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(8): 1782-1789.
Xie Luze, Xi Yaxuan, Cao Guangwen. Key mechanisms of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma and related prevention and control strategies[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(8): 1782-1789.

·消息·

《临床肝胆病杂志》2027年1~3期重点号选题及各期执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2027年1~3期"重点号"选题及各期执行主编:

1期 脂肪性肝病精准诊疗新进展…… 南月敏
2期 酒精性肝病研究的突破与挑战…… 厉有名
3期 严重急性肝损伤新认识与临床优化管理…… 陈煜

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年8月25日