·综 述·

乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌危险因素研究进展

李 响，翁亚丽*
（南京医科大学第一附属医院感染科，南京 210029）

摘要：原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，其病死率在癌症病死率中位居第二。肝细胞癌（HCC）为最常见的原发性肝癌。乙型肝炎病毒（HBV）感染是肝癌发生最常见的原因。HBV 相关性 HCC 危险因素主要包括宿主因素、病毒因素以及其他因素。本文综述上述危险因素与 HBV 相关性 HCC 的关系研究进展。

关键词：肝细胞癌；乙型肝炎病毒；危险因素
中图分类号：R-1；R735.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）01-0062-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.013

Research progress on risk factors of the hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma

LI Xiang, WENG Ya-li*
（*Department of Infections, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*）

Abstract: Primary liver cancer（PLC） is one of the most common malignancies in the world, of which the fatality rate is second of the cancer mortality. Hepatocellular carcinoma（HCC）is the most common PLC. Hepatitis B virus（HBV）infection is the most common cause of liver cancer. Research has shown that the risk factors of HBV related HCC mainly include host factors, virus factors and other factors. This review summarizes the association between HBV related HCC and its risk factors.

Key words: hepatocellular carcinoma; hepatitis B virus; risk factor

原发性肝癌（PLC）是全球最常见的恶性肿瘤之一，根据 2014 年世界卫生组织发布的世界癌症报告，2012 年全球 PLC 新发例数为 78.2 万人，死亡例数约为 74.6 万人，其病死率在癌症病死率中位居第二，其中中国新发病例数约占全球新发病例数的 50.5%，中国 PLC 死亡总数占全球 PLC 死亡总数的 51.4%，其发病率呈上升趋势，严重威胁民众的生命健康[1]。目前，全球 PLC 患者中最常见的病理类型是肝细胞癌（HCC）。乙型肝炎病毒（HBV）感染是 PLC 的主要病因之一。HBV 相关性 HCC 的危险因素众多，包括患者个人因素、病毒因素等。监测这些危险因素有助于筛查 HCC 的易感人群，有利于 HCC 的早期发现及治疗。本文综述上述危险因素与 HBV 相关性 HCC 的关系研究进展。

1 个人因素

1.1 肝硬化病史

众所周知，引起 HCC 的最主要的危险因素就是各种原因所致的肝硬化。据统计，70% ～ 90% 的 HCC 患者是在肝硬化的基础上发展而来。既往资料表明，肝硬化患者 5 年内发生 HCC 的概率为 5% ～ 30%，而慢性乙型肝炎（以下简称乙肝）患者中，肝硬化同样也是 HCC 发生的独立危险因素。Chien 等[2] 对中国台湾地区 301 例初诊为肝硬化的慢性乙肝患者进行随访发现，其平均 HCC 年发生率为 3.1%，15 年 PLC 累计发生率为 39.8%。在东亚国家的 HBV 携带者中，HCC 年发病率为 0.2%；在非肝硬化慢性乙肝患者中，HCC 年发病率为 0.6%；

收稿日期：2017-09-25；**修回日期：**2017-11-29
作者简介：李 响，硕士研究生，主要从事肝病治疗方面的研究。
通信作者：翁亚丽，主任医师，硕士生导师，主要从事肝病治疗方面的研究。

在代偿性肝硬化慢性乙肝患者中，HCC 年发生率为 3.7%。针对欧美地区的研究发现，HBV 携带者、非肝硬化慢性乙肝患者、代偿性肝硬化慢性乙肝患者，其 HCC 年发生率分别为 0.02%、0.3% 和 2.2%[3-5]。Do 等 [6] 研究也有类似的发现，在慢性 HBV 携带者中肝硬化患者 HCC 年发生率明显高于非肝硬化患者（3.5% 对 0.4%，$P < 0.000\ 1$）。

1.2　年龄、性别

流行病学调查及研究显示，高龄、男性为发生 HCC 的独立危险因素。HCC 的发生，往往是建立在慢性乙肝患者肝损伤或者肝硬化数十年的基础上，因此慢性乙肝患者 HCC 发生率往往随着年龄的增长而升高，老年患者 HCC 发生率明显高于年轻患者。当然，性别也是 HCC 发生的危险因素之一。男性患者发生 HCC 的比例明显高于女性患者，这种差异至今没有得到明确解释。研究表明，HCC 的发生与雌激素、雄激素及其受体有关，这些受体通过调节白介素 6 和细胞周期相关激酶发挥作用 [7-8]。也有观点认为，雌激素有抑癌作用，其可抑制 HBV 的转录和脱氧核糖核酸（DNA）的复制，还能抑制肝脏增生结节的恶变 [9]。Wang 等 [10] 研究表明，雄激素可直接与 HBV 基因组中增强子Ⅰ区域的雄激素反应原件相结合，从而增强 HBV 基因的复制与转录，促进 HCC 的发生。

1.3　肝癌家族史

大量的研究已经证实了 PLC 具有家族聚集性。一项 Meta 分析的结果显示，HBV 或丙型肝炎病毒（HCV）感染者，如果存在 HCC 家族史，其发生 HCC 的风险可增加 70 倍 [11]。由此可见，家族史是 HCC 发生的又一独立危险因素。Loomba 等 [12] 的一项前瞻性研究结果显示，中国台湾地区乙肝病毒表面抗原（HBsAg）阳性的人群中，有家族史的群组罹患 HCC 的累积风险比无家族史群组要高。HCC 的家族聚集性，可能与环境因素有关，HBV 感染者与其家庭成员往往有相似的生活方式。除此之外，遗传因素也是不容忽视的。

HCC 的发生发展是一个多因素、多阶段渐进的过程，主要涉及到分子遗传机制包括染色体易位、染色体数目和结构的异常、染色体脆性部位的改变、细胞信号转导通路的异常、基因的突变如癌基因的激活及抑癌基因的失活等。研究发现，家族聚集性发病的原发性肝细胞癌（PHC）人群中存在一个高度易感的外显性染色体阴性基因，当该遗传易感性存在时，HBV 感染人群中男性患 PHC 的累积风险从 0.09 上升到 0.85，女性则从 0.01 上升到 0.46[13]。除染色体异常改变之外，部分蛋白的改变也与 HCC 的聚集发病关系密切。Zhong 等 [14] 的研究显示，包括多数的载脂蛋白家族（$ApoA_1$、$ApoA_2$、$ApoC_3$ 和 ApoE）和血清淀粉样 A 蛋白在内的 9 个蛋白在家族聚集性 HCC 患者中表达增多，且有 6 个蛋白位点（m/z 6432.94、8478.35、9381.91、17284.67、17418.34 和 18111.04）与 HCC 家族聚集性有关。同时，也有文献报道，P53 蛋白表达异常也与 HCC 家族聚集性发病有关 [15]。

1.4　代谢因素

Wang 等 [16] 研究表明，与单纯患有慢性乙肝的患者相比，伴有糖尿病的慢性乙肝患者，其发生 HCC 的风险更高，这可能与代谢综合征能促进肝纤维化的进展有关。一项来自中国台湾地区针对慢性乙肝患者的人群研究显示，糖尿病是肝硬化的独立预测因素（HR: 1.8；95% CI: 1.19 ～ 2.7）[17]。而一项包含了 51 705 例糖尿病患者的回顾性队列研究表明，糖化血红蛋白（HbAlc）的增高与 HCC 的发病率呈线性相关；且经多因素校正后，与 HbA1c ＜ 7% 的患者相比，HbA1c ≥ 9% 时的 HCC 发生风险比为 1.20[18]。尽管有大量循证医学证据提示糖尿病与 HCC 的发生密切相关，但糖尿病如何导致 HCC 仍无明确的定论。

肥胖也是 PLC 的危险因素之一。最近一项包含亚洲、美洲、欧洲等 26 个国家人群在内的 Meta 分析结果显示，在肥胖人群中，尤其是男性肥胖患者，较正常体质量人群，前者 HCC 发病率提高了 2 倍 [19]。

这种关联性独立于糖尿病、病毒性肝炎感染及酒精的作用。事实上，在服用替诺福韦5年的肝硬化患者中，那些有糖尿病或者体质量指数较高的患者疗效欠佳，只有少数患者肝硬化得到缓解[20]。除了糖尿病与肥胖外，人们逐渐认识到代谢综合征可引起非酒精性脂肪肝，而非酒精性脂肪肝可能导致肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭甚至肝癌。

2 病毒因素

2.1 乙肝病毒e抗原、乙肝病毒DNA

乙肝病毒e抗原（HBeAg）阳性、乙肝病毒DNA（HBV DNA）水平较高的慢性乙肝患者的HCC发生风险往往较高。一项来自中国台湾地区，包含11 893例年龄介于30～65岁之间患者的研究显示，HBsAg阳性同时HBeAg阳性的慢性乙肝患者，其HCC发生的相对危险比是60.2，HBsAg阳性但是HBeAg阴性的慢性乙肝患者，其HCC发生的相对危险比是9.6[21]。而另外一项针对HBeAg阳性的慢性乙肝患者的对照研究发现，无论是在治疗组还是对照组，在随访结束时，HBeAg转阴的患者其HCC发生率都明显低于HBeAg持续阳性的患者[22]。

另外，有足够的证据表明，病毒持续复制是肝病进展的独立预后因素，HBV DNA水平升高可显著增加患者发生肝硬化、HCC甚至死亡的风险[23]。另一方面，HCC发生的风险与基线时的HBV DNA水平有关。近期的一项研究表明，对3 653例HBeAg阳性的非肝硬化患者进行平均11.4年的随访，结果发现，HBV DNA水平低于300 copies/ml的患者，HCC发生率为108/10万人年；HBV DNA介于10^5～10^6 copies/ml之间的患者及HBV DNA大于10^6 copies/ml的患者，HCC发生率分别是962/10万人年及1 152/10万人年[24]。另外，Chen等[25]研究发现，血清HBV DNA随着时间的动态变化对HCC发生有很强的预测作用，经抗病毒治疗后，HBV DNA水平降至10^4 copies/ml以下的患者，其HCC发生风险往往较低。

2.2 乙肝病毒表面抗原、乙肝病毒核心相关抗原

对慢性乙肝患者而言，HBsAg转阴是最理想的结果。HBsAg转阴则HCC发生风险显著降低，尤其是对未到50岁或者未发展成为肝硬化的患者而言。HBsAg阴性的患者HCC发生率明显低于HBsAg未转阴的患者，其HCC发生率分别为36.8/10万人年和195.7/10万人年[26]。HBsAg转阴时的年龄越小，其HCC发生率越低，因为很多慢性乙肝患者HBsAg转阴之前，其已经发展成为肝纤维化或者肝硬化。Lim等[27]对新西兰地区HBsAg阳性的患者进行了28年的追踪访问，结果发现，与HBV DNA相比，HBsAg定量水平可以帮助人们更好地预测HBsAg是否已经转阴，HBsAg水平高于10 000 IU/ml的患者，平均每年只有0.5%的患者体内HBsAg转阴，而HBsAg水平低于100 IU/ml的患者，平均每年有5.7%的患者HBsAg转阴。同时，HBsAg的表达水平可能与体内HBV DNA的表达水平以及病毒的活动性相关。中国台湾地区的一项研究表明，与HBsAg相比，HBV DNA水平对HCC的预测更有效，然而在HBV DNA＜2 000 IU/ml的HBeAg阴性的患者中，HBsAg水平大于1 000 IU/ml的患者与那些HBsAg水平低的患者相比，其发生HCC风险比达13.7[28]。

乙肝病毒核心相关抗原（HBcrAg）是HBV的新标志物，HBcrAg主要包括乙肝病毒核心抗原（HBcAg）、HBeAg和P22等一系列由前C/C区编码的蛋白。研究发现，HBcrAg水平与HBV DNA和肝内共价、闭合、环状DNA（cccDNA）水平相关。Hosaka等[29]研究发现，在接受核苷类似物药物治疗的慢性乙肝患者中，高水平的HBcrAg与HCC发生密切相关，与HBcrAg低水平患者相比，HBcrAg拷贝高者其HCC风险比为3.5。最新的研究表明，在未接受核苷（酸）类药物治疗的患者中，体内HBcrAg水平高于2.9 log U/ml的患者与HBcrAg低于2.9 log U/ml的患者相比，HCC发生风险比为5.05（95%CI: 2.40～10.63；P＜0.001）[30]。

2.3 基因型

HBV DNA具有高度突变性，并由此形成了

HBV DNA 的不同基因型。人体耐药现象的发生及肝硬化、肝癌的发生与 HBV 基因型和基因突变直接相关。HBV 分为 10 个基因型（A-J），各个基因型之间基因组序列差异性＞ 8%。基因型 B 和 C 主要在亚洲、大洋洲流行，而基因型 A 和 D 主要在欧洲、非洲流行。是否发生 HCC 也与所感染的 HBV 的基因型密切相关。基因型 A、B、C、D、F 感染者均有发生 HCC 的报道。在西欧及北美，相比基因型 A，基因型 D 导致肝硬化或 HCC 的风险更高；在阿拉斯加的土著居民中，感染基因型 F 的患者 HCC 的发生率大大高于感染基因型 D 的患者，而且平均发生年龄仅为 22.5 岁，大大低于其他基因型；但目前仍无法确定是基因型 F 本身致癌性强，还是感染基因型 F 者遗传背景不同于感染基因型 D 者 [31]。另一方面，相比基因型 B，基因型 C 与 HCC 关系更密切。一项有 2 762 例 HBV 携带者参与的前瞻性研究显示，基因型 C 与基因型 B 相比，HCC 发生风险比为 2.36（95% CI: 1.68 ～ 3.30；P ＜ 0.001），但是，基因型 C 往往与年龄较大者的 HCC 发生相关，在年龄低于 35 岁的 HBV 相关性 HCC 患者中基因型 B 更常见 [32]。一个可能的解释是，感染基因型 B 的患者其免疫清除期比基因型 C 提前发生，因而 HCC 的高发年龄也提前。研究发现，基因型 C 与 HBeAg 血清学转变延迟有关 [33]。正是因为免疫清除期较长，肝脏长时间损伤，感染 HBV 基因型 C 的患者更容易发生肝硬化，同时 HCC 发生的风险也明显增加。此外，核心启动子区域的 T1762/A1764 突变常发生在 HBV 基因型 C 中，而该突变又与肝硬化和 HCC 的发生相关联 [34]。

2.4　突变

HBV 基因组由双链环形结构 DNA 组成，由 3 200 个核苷酸构成，包含 4 个开放阅读框（ORF）：前 S/S 区、前 C/C 区、P 区和 X 区。发生在 ORF 区域的突变可以影响病毒的复制和毒性，并将导致持续的病毒感染和肝细胞受损，甚至最终发展成为 HCC。研究显示，拉米夫定耐药患者 HCC 的发生率要高于未曾接受过核苷类药物治疗的人群，长期接受拉米夫定抗病毒治疗者容易发生药物选择压力导致的耐药突变，其中位于 P 区逆转录酶区（RT）的 A181T 位点突变，引起 *S* 基因的 W172 位点提前终止，出现 S 截断蛋白，影响病毒分泌并激活癌基因启动子，随访观察到 A181T/sW172 位点突变患者较未突变患者 HCC 发生率显著增高 [35]。与 HCC 发生密切相关的另一种突变是前 S/S 区的缺失突变，这种缺失并非 HCC 患者特有，但其发生率随着肝病的进展而增高。最近一篇有关东亚地区人群的 Meta 分析表明，位于基本核心启动子（BCP）区域和前 C/C 区的 A1762T、G1764A 和 A1762T/G1764A 等位点的突变可增加 HCC 发生的风险 [36]。X 区是 HBV 基因组中最小的基因区，其编码产物 HBx 蛋白不与宿主及病毒 DNA 直接结合，主要通过激活或抑制转录因子对 HBV DNA 病毒转录、复制及宿主细胞基因起控制作用，是导致 HCC 发生的关键分子。X 区基因突变主要发生在 HCC 患者，当存在 K130M ＋ V131I 双联突变及 V5M/L ＋ K130M ＋ V131I 三联突变时，发生 HCC 的风险分别增加 3.75 倍和 5.34 倍 [37]。

2.5　合并感染

慢性乙肝患者合并感染人免疫缺陷病毒（HIV）、HCV 将增加 HCC 的发生风险。HBV/HIV 共感染人群 HCC 的发病率比单纯感染 HIV 或者 HBV 的人群要高。HIV 主要破坏宿主机体的 CD4 ＋ T 淋巴细胞，导致 CD4 ＋ T 淋巴细胞数减少，降低人体的免疫力。研究表明，感染 HIV 后，机体内的 CD4 ＋ T 淋巴细胞减少，随着病情的进展，感染者体内的 CD4 ＋ T 淋巴细胞耗竭进而影响 HBV 感染机体产生免疫反应的各个阶段，包括免疫耐受期、免疫清除期、病毒低水平复制或无复制期，加速肝疾病的发展进程，促进 HCC 的发生 [38]。另有研究表明，HBV 与 HIV 共感染的患者因肝病死亡的概率是 HIV 单纯感染者的 8.4 倍，是 HBV 单纯感染者的 17.8 倍 [39]。此外，在 HIV 共感染的宿主体内，HIV 的存在以及免疫系统间接的改变都可能是 *HBV* 基因变异甚至分子演化的诱因。国外有研究显示，HBV/HIV 共感染与 HCC

相关的 *HBV* 基因突变相关[40]。

另一方面，HBV/HCV 合并感染可以引起严重的肝病，同时增加了发展为 HCC 的风险。Zampino 等[41]的一项回顾性分析显示，在长期随访中，HBV/HCV 合并感染组发展为 HCC 的患者占 14%，而仅感染 HBV 或 HCV 的患者，发展为 HCC 的患者分别占 2%（$P = 0.06$）、4%（$P = 0.006$）。一项病例对照研究（累计病例 7 206 例，病例组均为 HCC 患者）的结果显示，HBV 感染者的比值比（OR）值为 14.1，HCV 感染患者的 OR 值为 4.6，而 HBV、HCV 重叠感染的 OR 值为 35.7[42]。可见，HBV 与 HCV 在致癌上具有协同作用。

3 其他因素

3.1 酗酒

酗酒是重要公共健康问题之一。过度饮酒往往导致肝纤维化、肝硬化，最终发展成为肝癌。我国孙晓艳等[43]对 411 例 PHC 患者进行的病例对照研究发现，与无饮酒史者相比，过度饮酒者发生 PHC 的风险明显增加。虽然酒精与肝炎病毒在肝病进展中的相互作用机制还未完全阐明，但可能的机制包括影响病毒复制、增强氧化应激作用、削弱免疫应答[44]。Lin 等[45]发现在中国台湾地区，过度饮酒合并肝硬化的患者与慢性乙肝患者相比，其发生 HCC 相对风险比是 1.33。Loomba 等[46]对 2 260 例酗酒合并肥胖的患者进行乙肝发生 HCC 的风险预测研究（REVEAL-HBV），发现这些患者发生 HCC 的风险比是 3.34。HBV、HCV 与酗酒是 HCC 的三大主要病因，随着抗病毒药物的发展，HBV、HCV 致癌率正在逐渐下降，应该更加重视酗酒的危害，加强对过度饮酒人群的监测。

3.2 黄曲霉素

黄曲霉素由真菌中的曲霉菌产生，其中黄曲霉毒素 B_1 的致癌作用最强。Liu 等[47]发现在黄曲霉毒素 B_1 污染严重的地区，慢性乙肝患者 HCC 的发生率增加了 30 倍。除此以外，一项有关中国台湾地区 HBsAg 阳性患者的病例对照研究显示，研究者经过 9 年的随访后发现，黄曲霉毒素 B_1- 白蛋白复合物水平≥ 21.5 fmol/mg 的患者，其 HCC 发生率明显高于黄曲霉毒素 B_1- 白蛋白复合物水平＜ 21.5 fmol/mg 的患者；黄曲霉毒素 B_1- 白蛋白复合物高水平患者与不能测得黄曲霉毒素 B_1- 白蛋白复合物的患者相比，HCC 发生危险率明显提高，其 OR 值为 2.17（95% CI: 1.26 ～ 3.73）[48]。另一方面，30% ～ 60% 的 HCC 患者肿瘤组织中可检测到基因突变，主要是抑癌基因 *P53*[49]，而发生上述基因突变的 HCC 患者大部分为慢性乙肝患者。HBV 感染是 HCC 发生的主要原因，其与黄曲霉毒素暴露具有明显的协同作用。

4 结论

总之，乙肝患者发生 HCC 的危险因素较多，HCC 发生率较高。了解 HBV 相关性 HCC 的危险因素对临床决策和治疗有重要的实用价值。加强对上述因素的监测和管理，可以更好地筛出 HCC 高危人群，对 HCC 早发现、早治疗有重要意义。

参考文献：

[1] Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World health organization[M]. 3rd edn. New York: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014: Chapter 1.1.

[2] Chien J, Liu J, Lee MH, *et al*. Risk and predictors of hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients with newly developed cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(12): 1971-1977.

[3] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F, *et al*. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352.

[4] Liaw YF, Tai DI, Chu CM, *et al*. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study[J]. Gastroenterology, 1986, 90(2): 263-267.

[5] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK *et al*. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications[J]. Gut, 2005, 54(11): 1610-1614.

[6] Do AL, Wong CR, Nguyen LH, *et al*. Hepatocellular carcinoma incidence in noncirrhotic patients with chronic hepatitis B and patients with cirrhosis of all etiologies[J]. J Clin Gastroenterol,

2014, 48(7): 644-649.

[7] Feng H, Cheng ASL, Tsang DP, *et al*. Cell cycle-related kinase is a direct androgen receptor-regulated gene that drives β-catenin/T cell factor-dependent hepatocarcinogenesis[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3159-3159.

[8] Naugler WE, Sakurai T, Kim S, *et al*. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production[J]. Science, 2007, 317(5834): 121-124.

[9] Zheng B, Zhu YJ, Wang HY. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms[J]. Science China Life sciences, 2017, 60(6): 575-584.

[10] Wang S, Yeh S, Lin W, *et al*. Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 50(5): 1392-1402.

[11] 曾运红, 谭卫仙. 原发性肝癌发病主要危险因素的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2004, 31(2): 172-174.

[12] Loomba R, Liu J, Yang HI, *et al*. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(12): 1636-1645.

[13] Shen FM, Lee MK, Gong HM, *et al*. Complex segregation analysis of primary hepatocellular carcinoma in Chinese families: interaction of inherited susceptibility and hepatitis B viral infection[J]. Am J Hum Genet, 1991, 49(1): 88-93.

[14] Zhong DN, Ning QY, Wu JZ, *et al*. Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation[J]. Cancer Sci, 2012, 103(10): 1833-1838.

[15] 庞裕. P53 抗体与广西肝癌家族聚集性的相关性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012.

[16] Wang CS, Yao WJ, Chang TT, *et al.* The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(7): 2054-2060.

[17] Huang YW, Yang SS, Fu SC, *et al.* Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: A nationwide cohort study[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 807-814.

[18] Li CI, Chen HJ, Lai HC, *et al*. Hyperglycemia and chronic liver diseases on risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with type 2 diabetes-National cohort of Taiwan diabetes study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(11): 2668-2679.

[19] Chen Y, Wang X, Wang J, *et al*. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(14): 2137-2145.

[20] Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al*. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475.

[21] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, *et al*. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2002, 347(3): 168-174.

[22] Lin SM, Yu ML, Lee CM, *et al*. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2007, 46(1): 45-52.

[23] Chen CJ, Yang HI, Su JUN, *et al*. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. J Am Med Assoc, 2006, 295(1): 65-73.

[24] Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed?[J]. Liver Int, 2012, 32(9): 1333-1341.

[25] Chen CF, Lee WC, Yang HI, *et al*. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1240-1248.

[26] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, *et al*. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1531-1537.

[27] Lim TH, Gane E, Moyes C, *et al*. HBsAg loss in a New Zealand community study with 28-year follow-up: rates, predictors and long-term outcomes[J]. Hepatol Int, 2016, 10(5): 829-837.

[28] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al*. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. Gastroenterology, 2012, 142(5): 1140-1149.

[29] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, *et al*. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy[J]. Liver Int, 2010, 30(10): 1461-1470.

[30] Tada T, Kumada T, Toyoda H, *et al*. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: an analysis using time-dependent receiver operating characteristics[J]. J Hepatol,

2016, 65(1): 48-56.

[31] 童舒平, 王勇翔, 秦艳丽, 等. 乙型肝炎病毒的变异与进化[J]. 生命科学, 2016, 28(3): 344-356.

[32] Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, *et al*. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(16): 1134-1143.

[33] Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C[J]. Gastroenterology, 2002, 122(7):1756-1762.

[34] Liao Y, Hu X, Chen J, *et al*. Precore mutation of hepatitis B virus may contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(6): 383-394.

[35] 卢姗姗, 徐东平, 李进. HBV 前 S/S 基因突变的研究进展[J]. 传染病信息, 2016, 29(2): 112-116.

[36] 刘灿, 欧启水. HBV 基因突变及其临床意义研究进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(7): 520-524.

[37] Wang Y, Zeng LI, Chen W. HBV *X* gene point mutations are associated with the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(6): 1045-1051.

[38] Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S138-S145.

[39] Cassino L, Laufer N, Salomon H, *et al*. Hepatitis B precore/core promoter mutations in isolates from HBV-monoinfected and HBV-HIV coinfected patients: a 3-yr prospective study[J]. J Clin Virol, 2009, 46(4): 354-359.

[40] Tangkijvanich P, Sa-Nguanmoo P, Avihingsanon A, *et al*. Characterization of hepatitis B virus mutations in untreated patients co-infected with HIV and HBV based on complete genome sequencing[J]. J Med Virol, 2013, 85(1): 16-25.

[41] Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, *et al*. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(1): 75-82.

[42] Shi J, Zhu L, Liu S, *et a1*. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China[J]. Br J Cancer, 2005, 92(3): 607-612.

[43] 孙晓艳, 王炳元. 饮酒, 年龄与性别在肝癌发生中的影响[J]. 药品评价, 2009, 6(5): 197-199.

[44] Gitto S, Vitale G, Villa E, *et al*. Update on alcohol and viral hepatitis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(4): 228-233.

[45] Lin C, Lin C, Mo L, *et al*. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 58(4): 730-735.

[46] Loomba R, Yang HI, Su J, *et al*. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(10): 891-898.

[47] Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(6): 818-824.

[48] Chu YJ, Yang HI, Wu HC, *et al*. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers[J]. Int J Cancer, 2017, 141(4): 711-720.

[49] Kucukcakan B, Hayrulai-Musliu Z. Challenging role of dietary aflatoxin B_1 exposure and hepatitis B infection on risk of hepatocellular carcinoma[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2015, 3(2): 363-369.

（责任编辑：赵绪韬）

