专家论坛

乙型肝炎病毒感染与肝癌临床研究最新进展

李　宽，宁会彬，尚　佳
河南省人民医院　感染科（郑州　450000）

【摘　要】乙型肝炎病毒感染及肝癌是我国乃至全球的重大公共卫生问题。我国肝癌发病人数和死亡人数均占全球一半以上，并且我国肝癌中由乙肝引起的比例高达90%以上。尽管随着乙肝疫苗免费接种、抗病毒治疗的普及等，我国肝癌的发病率、病死率呈现下降趋势，但由于我国乙肝病毒感染人群较多，随着治疗生存期的延长，肝癌的防治工作仍是我们面临的重要问题。本文就乙型肝炎病毒感染与肝癌的最新进展予以汇总。

【关键词】乙型肝炎病毒　肝癌
【中图分类号】R575.1　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.004

Recent advances in clinical studies on hepatitis B virus infection and liver cancer

LI Kuan，NING Hui-bin，SHSNG Jia
Department of Infectious Disease, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Hepatitis B virus (HBV) infection and liver cancer are major public health concerns in China and all over the world. The incidence and mortality of liver cancer in China account for more than half of the global cases and deaths, and HBV-induced liver cancer accounts for more than 90% of the liver cancer cases. Despite the decreasing trend in the incidence and mortality of liver cancer thanks to the popularization of free vaccination against HBV and antiviral treatment, China still faces great challenges in the prevention and treatment of liver cancer due to the large HBV-infected population and prolongation of survival after treatment. The article reviews the recent advances in HBV infection and liver cancer.

【Key words】 Hepatitis B virus　Liver cancer

慢性乙型病毒性肝炎由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染引起，其发生、发展所致的肝硬化、肝硬化失代偿期、肝功能衰竭及肝癌等疾病严重威胁患者生命健康。慢性乙肝患者肝癌发生的风险为非携带者的14～223倍[1]，并且还增加多种癌症发生风险[2-4]。为了明确乙型肝炎病毒感染与肝癌之间的关系，实现消除肝炎的目标，改善患者预后，国内外越来越多的研究取得了突出进展，尤其是中国循证医学证据逐渐走上国际舞台，引起广泛关注。

1　乙型肝炎病毒感染与肝癌流行现状

根据《2020中国卫生健康统计年鉴》[5]最新数据显示，随着乙肝疫苗的普及，我国乙肝新发人数呈逐年下降趋势，但在2017年出现了较大幅度的增加，到2019年一直突破100万。我国约有7 000万例慢性HBV感染者，其中包括约2 000~3 000万例慢乙肝患者[6]。最新数据显示[7]，2020年全球肝癌新发病例数

基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（201702209）
第一作者简介：李　宽，硕士，主治医师。
通信作者：尚　佳，教授，硕导。E-mail：shangjia666@126.com

为905 677例，为全球第六大癌症，因肝癌死亡病例数为830 180例，位居癌症死亡人数第三。其中中国新发肝癌病例占全球总新发病例的45.3%。2020年中国新发肝癌病例数为410 038例，因肝癌死亡人数为391 152例，新发病例数及死亡病例数均位居全球第一。肝癌高居我国癌症发病率第5位，死亡率第2位。而我国由HBV感染引起的肝癌比例高达92.05%，中国的癌症高负担不仅由于中国人口众多，也因为HBV等感染病原体引起的癌症发病率较高。因此对于慢乙肝患者的肝癌防控尤为重要。

2 乙型肝炎病毒感染与肝癌的风险评估

乙型肝炎病毒感染中的病毒因素包括乙肝表面抗原(HBsAg)、HBV DNA、cccDNA、HBcrAg、pgRNA等。

高水平的HBV-DNA是肝癌发生的危险因素之一，大量研究显示血清HBV- DNA水平是影响肝癌的发生、复发及预后的独立危险因素，抗病毒治疗在整个慢乙肝及其并发症的治疗中起着至关重要的作用。所以，长期抑制HBV复制可明显改善患者预后[8]。最近一项来自于陈新月教授团队和俄亥俄州立大学专家团队最新荟萃分析发现[9]，慢乙肝患者无论何种方式获得HBsAg清除后持久性均佳，且肝癌发生风险极低，其中通过治疗获得HBsAg清除后的肝癌发生风险更低。研究发现[10]获得HBsAg清除的慢乙肝患者肝癌发生风险均很低，其中年龄＜50岁的女性慢乙肝患者获得HBsAg清除后肝癌发生风险为0%。更低的HBsAg带来的是更低的远期肝癌发生率。

除了我们熟知的HBV DNA、HBsAg等标志物外，对HBV RNA和HBcrAg的研究也逐渐丰富。有研究[11]显示HBcrAg可作为慢乙肝患者肝内cccDNA的可靠的无创性替代指标。也有研究表明对于ALT正常的HBeAg阴性的慢乙肝患者，HBcrAg水平越高，肝硬化及其并发症和相关死亡发生风险越高[12]。对于其中中等病毒载量的患者，HBcrAg ≥ 10 KU/mL与疾病进展风险(肝硬化、肝炎复发、HBeAg阴性肝炎)显著相关。

cccDNA在HBV相关肝癌的预后中作用尚不清楚，HBV cccDNA的定量评估对慢乙肝抗病毒治疗的发展至关重要。一项台湾研究发现癌旁肝组织的cccDNA水平与术后患者总生存和无肝外转移独立相关，有一定的预测价值[13]。然而对于cccDNA的检测技术目前还不够成熟，无标准检测手段，因此在慢乙肝的生物学标志物方面也在探索cccDNA的替代性指标，能否用到预测HBV相关肝癌复发上，还需要进一步的探索。周伟平教授团队[14]最新研究发现，对于NAs长期治疗后HBV DNA检测不到的HBV相关肝癌患者，血清pgRNA可作为预测疾病进展和肝癌复发的标志物。此外，IFN-α可通过增加pgRNA的m6A RNA修饰水平来降低pgRNA的稳定性，从而抑制HBV相关肝癌的发展。但预测能力仍然存在争议，可能联合多项指标共同预测患者疾病进展，可帮助更多的患者降低远期不良结局发生风险，实现远期预后，提高生活质量。

3 慢性乙型病毒性肝炎相关肝癌预测模型

晚期肝癌的预后通常较差，应积极监测肝癌的发生与发展，因此对慢乙肝患者治疗过程中进行肝癌风险预测，具有重要的意义。国内外已有很多研究模型来预测慢乙肝相关肝癌发生风险，建立了多种适合不同慢乙肝人群的肝癌风险预测模型，有利于提高肝癌的早期诊断。2005年，第一个肝癌风险预测模型(IPM)发表，适合于所有慢性肝脏疾病。到2009年，第一个适用于慢乙肝患者的肝癌风险预测模型(GAG-HCC)出现，之后研究者利用REVAL-HBV队列研究了非肝硬化慢乙肝人群的肝癌风险模型(REACH-B)，随后伴着肝硬度测量(LSM)技术的发展，可通过瞬时弹性检测技术来测定肝硬度值，因此肝脏硬度值开始被纳入肝癌风险预测模型中(LSM-HCC、mREACH-B)。随着抗病毒治疗的可及性增高，存在大量的接受过抗病毒治疗的慢乙肝人群，而以往的预测模型对这类人群的适用度并不高，因此开始陆续出现了适合接受抗病毒治疗的慢乙肝患者的肝癌风险预测模型(PAGE-B)，并且在亚洲人群中进行推导(mPAGE-B)，随后代谢疾病(如糖尿病)对慢乙肝患者的肝癌风险的影响开始被学者关注，并纳入近期的肝癌风险预测模型中(CAMD、REAL-B)。我国尤红教授团队和台湾研究团队发表研究[15]，对14种HBV相关肝癌风险预测模型进行了荟萃分析，并对各模型的性能进行外部验证。发现在对现有模型的系统综述中，REAL-B模型表现出最佳的识别度和校准度。不同的肝癌风险预测模型所面对的患者人群也存在差异，随着肝癌风险预测模型不断改进与完善，指导了越来越多未治疗或接受口服抗病毒药物的慢乙肝患者对肝癌的监测与预防，提升了对肝癌的早期诊断能力。相信在不远的将来，通过更加精准的肝癌的监测模型和科学的治疗策略，对慢乙肝相关的肝癌高风险人群及时的给予干预治疗，最终有效的降低慢乙肝患者肝癌发生风险及改善肝癌患者的长期预后。

4 乙肝抗病毒治疗对肝癌的影响

多项来自美国、加拿大、日本和中国的针对不同国家和地区人群的回顾性研究和荟萃研究[16-24]显示,慢乙肝患者获得临床治愈后5年累积肝癌发生率为1.5%左右,甚至更低,显著低于未获得临床治愈的人群(>5%),这证实了慢乙肝患者获得临床治愈后可显著改善远期结局。随着慢乙肝诊疗技术的不断发展,慢乙肝诊疗指南也在不断扩大治疗的适应征,以期更多患者的临床获益。早在2016年一项新加坡的研究[25],发现免疫耐受期患者体内出现高水平的HBV DNA整合和克隆性肝细胞扩增,这表明即使在早期慢性HBV感染患者中,肝癌的发生也可能正在进行。2015年《慢性乙型肝炎防治指南》[26]同国际接轨,将慢乙肝的治疗终点分为基本的终点(HBV DNA转阴),满意的终点(HBeAg血清学转换)及理想的终点(HBsAg清除)。随着治疗目标的逐步实现,慢乙肝患者的5年肝癌累积发生率逐步递减,从获得基本终点时的3.6%~11.4%[27-29],下降到获得满意终点时的<2.58%[30],再到获得理想终点时的仅1%左右[16-17,20,22]。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》[6]中已适当扩大了慢乙肝患者的治疗适应证,特别是对于ALT正常的患者,部分是建议进行抗病毒治疗的。AASLD2020最新发布的一项研究[31]发现,未达到抗病毒治疗指征的慢性HBV感染者肝癌发生风险高达15%。最近一项韩国的历史性队列研究[32],发现初治ALT无明显升高的非肝硬化患者,中等HBV DNA水平(6~7 log10 IU/mL)的患者肝癌发生风险最高,因此提出将治疗指征扩大到不管ALT水平如何,HBV DNA中等水平的慢乙肝患者,可能进一步预防肝癌的发生。

目前对于慢乙肝治疗的抗病毒药物主要是核苷(酸)类药物(NA)和干扰素α(IFNα)。核苷(酸)类药物可有效地抑制HBV DNA的复制,干扰素α则具有直接抗病毒和免疫调节的双重作用,在HBeAg的血清学转换和HBsAg清除方面更具优势。鉴于我国目前乙肝治疗现状,核苷(酸)类药物的应用人群甚广,通过积极地抗病毒治疗可以有效抑制HBV复制,维持疾病稳定。但2020年发表的一项韩国研究和一项台湾研究均表明[33-34]:慢乙肝患者经NA长期治疗后的肝癌发生风险仍稳定存在;经恩替卡韦或替诺福韦酯长期治疗的慢乙肝患者肝癌发生风险仍稳定存在,治疗前5年和5年后的肝癌发生率无显著变化,5年的肝癌累积发生率仍然高达9%以上。可见,核苷类药物治疗的慢乙肝患者肝癌的发生风险仍较高,且稳定存在。因此即便是扩大了治疗适应征,采用合适的抗病毒治疗方式来预防肝癌发生风险才是关键。

台湾叶昭廷教授的研究发现[35],相比较核苷(酸)抗病毒治疗,PEG IFNα治疗可显著降低90%的肝癌发生风险,PEG IFNα治疗后患者5年累积肝癌发生风险低于1%。任红教授和胡鹏教授团队的一项五年的观察性队列研究[36]表明PEG IFNα预防慢乙肝患者长期终点临床事件(肝硬化、肝癌)显著优于恩替卡韦。其中PEG IFNα治疗组患者5年肝癌累积发生率为0%。2018年谢青教授团队的研究[37]再次证明IFNα治疗方案(包括IFNα,PEG IFNα或与NA联合)相比口服抗病毒药物能显著降低慢乙肝患者肝癌发生风险,特别是对于肝癌高风险人群。此研究表明不论是初治患者还是整体患者,采用基于IFNα的治疗策略,其肝癌发生率均显著低于NA单药治疗的患者。在优化策略中,采用基于PEG IFNα的策略,序贯或联合核苷治疗,抑制的病毒环境可以让PEG IFNα的免疫作用得到更好的发挥,慢乙肝患者的HBsAg清除率可达到30%以上。

除了核苷(酸)类药物(NA)和干扰素α(IFNα),为了实现乙肝治愈的目标,各种新型抗病毒药物也在不断研发或临床研究中,如抑制cccDNA上起作用的siRNA、反义RNA、HBsAg抑制剂、衣壳抑制剂、治疗性疫苗等。对于乙肝新药,我们可以期待,但不能等待。对于达到治疗指征的慢乙肝患者,应积极采用现有抗病毒方案治疗,以控制疾病进展,通过提高临床治愈的机会来最低化远期不良结局风险。

5 结论

综上所述,乙肝病毒感染相关的肝癌的发生是需要关注的最主要的病因之一。及时、科学的抗病毒治疗长期控制乙肝病毒复制,或追求部分患者达到临床治愈能够有效的减少肝癌的发生,改善患者生存治疗,延长患者的生存期。目前临床中仍缺乏有效的血清学标志物或诊断模型来精准的预测肝癌的发生,我们也期待未来有更多的研究数据和药物能够帮助预防、诊断和治疗肝细胞癌。

参 考 文 献

[1] Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, *et al*. Global epidemiology, prevention, and management of hepatocellular carcinoma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38: 262-279.

[2] Tian T, Song C, Jiang LF, *et al*. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population[J]. Int J Cancer, 2020, 147(11): 3075-3084.

[3] Song C, Lv J, Liu Y, *et al*. Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(6): e195718.

[4] Kamiza AB, Su FH, Wang WC, *et al*. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 861.

[5] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴-2020[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020.

[6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.

[7] World Health Organization. Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020[EB/OL]. (2020-12-15)

[8] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.

[9] Song AX, Wang XX, Lu JF, *et al*. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(4): 601-612.

[10] Yip TCF, Wong VWS, Tse YK, *et al*. Similarly low risk of hepatocellular carcinoma after either spontaneous or nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B surface antigen loss[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(2): 321-331.

[11] Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, *et al*. Hepatitis B core-related antigen as surrogate biomarker of intrahepatic hepatitis B virus covalently-closed-circular DNA in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2): 187.

[12] Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, *et al*. Serum hepatitis B core-related antigen level stratifies risk of disease progression in chronic hepatitis B patients with intermediate viral load[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(8): 908-918.

[13] Hsu CW, Chu YD, Lai MW, *et al*. Hepatitis B virus covalently closed circular DNA predicts postoperative liver cancer metastasis independent of virological suppression[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(3): 538.

[14] Ding WB, Wang MC, Yu J, *et al*. HBV/Pregenomic RNA increases the stemness and promotes the development of HBV-related HCC through reciprocal regulation with insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1480-1495.

[15] Wu SS, Zeng N, Sun F, *et al*. Hepatocellular carcinoma prediction models in chronic hepatitis B: a systematic review of 14 models and external validation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021: S1542-3565(21)00219-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.040. Epub ahead of print.

[16] Yip TCF, Chan HLY, Wong VWS, *et al*. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. J Hepatol, 2017, 67(5): 902-908.

[17] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, *et al*. Predictive factors associated with hepatocellular carcinoma incidence and mortality after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2018, 68(S1): 133A-134A.

[18] Yip TCF, Wong GLH, Chan HLY, *et al*. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 361-370.

[19] Song C, Zhu J, Ge ZJ, *et al*. Spontaneous seroclearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(6): 1204-1206.

[20] Liu F, Wang XW, Chen L, *et al*. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(12): 1253-1261.

[21] Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, *et al*. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(9): 1026-1037.

[22] Jiang JF, Sun J, Shi J, *et al*. Letter: hepatocellular carcinoma risk after hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(9): 1286-1288.

[23] Hannah SC, Ryan A, Oliver L, *et al*. Association between HBsAg loss and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B:a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2020.

[24] Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, *et al*. Association between seroclearance of hepatitis B surface antigen and long-term clinical outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(3): 463-472.

[25] Mason WS, Gill US, Litwin S, *et al*. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant[J]. Gastroenterology, 2016, 151(5): 986-998.e4.

[26] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.

[27] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, *et al*. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results

of the nationwide HEPNET. Greece cohort study[J]. Gut, 2011, 60(8): 1109-1116.

[28] Zhang W, Wang XM, Wang Y, *et al*. Effective viral suppression is necessary to reduce hepatocellular carcinoma development in cirrhotic patients with chronic hepatitis B: results of a 10-year follow up[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44): e8454.

[29] Cho JY, Paik YH, Sohn W, *et al*. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease[J]. Gut, 2014, 63(12): 1943-1950.

[30] Zhou TC, Lai X, Feng MH, *et al*. Systematic review and meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis e antigen seroconversion[J]. J Viral Hepat, 2018, 25 (10): 1172-1179.

[31] Omar A, Aparna G, Tami D, *et al*. The incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b virus infection subjects not meeting criteria for antiviral therapy[J]. AASLD, 2020,776.

[32] Kim GA, Han S, Choi GH, *et al*. Moderate levels of serum hepatitis B virus DNA are associated with the highest risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51 (11): 1169-1179.

[33] Kim SU, Seo YS, Lee HA, *et al*. Hepatocellular carcinoma risk steadily persists over time despite long-term antiviral therapy for hepatitis B: a multicenter study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(4): 832-837.

[34] Sou FM, Hu TH, Hung CH, *et al*. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma beyond year 5 of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients[J]. Hepatol Int, 2020, 14(4): 513-520.

[35] Liang KH, Hsu CW, Chang ML, *et al*. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2016, 213(6): 966-974.

[36] Li SY, Li H, Xiong YL, *et al*. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a five-year observational cohort study[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(S1): 12-20.

[37] Ren PP, Cao ZJ, Mo RD, *et al*. Interferon-based treatment is superior to nucleos (t) ide analog in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(10): 1085-1094.

(2021-08-29 收稿)

专 家 简 介



尚佳,教授,硕士研究生导师,河南省人民医院感染科主任医师。现任中国医师协会感染科医师分会副会长,中华医学会感染病学会常委,中华医学会肝病学会常委,中国研究型医院学会感染病学专业委员会常务委员,河南省医学会感染病学分会主任委员,河南省医学会肝病学分会副主任委员,河南省人民医院感染科国家临床重点专科负责人,河南省肝病重点实验室主任,河南省肝病治疗中心主任,兼任《中华肝脏病杂志》《中华传染病杂志》《临床肝胆杂志》《中国病毒病杂志》等多种杂志的编委。目前主要从事专业为肝病及感染性疾病的诊疗及相关基础研究。国家临床重点专科及河南省慢性肝病防治院士工作站学科带头人。