

乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的 31年随访研究

陈建国 陆建华 朱源荣 朱健 张永辉

【摘要】 目的 研究乙型肝炎病毒(HBV)与肝癌发生的关系,评价HBsAg长期携带者发生肝癌的结局。方法 利用1976年建立的启东某社区15岁以上自然人群队列[血清筛检确定HBsAg、抗-HBs及丙氨酸转氨酶(ALT),并进行前瞻随访],该数据库与人群癌症登记资料、居民病伤死因资料链接核实,分析1977年1月至2007年12月12 351名人群中肝癌等肿瘤的发生情况。结果 队列观察总人年数为355 305.0。HBsAg携带者中发生肝癌173例,发生率为361.55/10万;HBsAg非携带者发生肝癌95例,发生率为30.90/10万,两组比较 $RR=11.70(95\%CI:9.06\sim 15.19)$;其中男性和女性HBsAg携带者的 RR 值分别为12.30和10.46。两性各年龄组HBsAg携带者的肝癌发生率均高于非携带者。若以女性非携带者肝癌的发生率为1,则男性非携带者、女性携带者、男性携带者的 RR 值分别为3.07、10.46和37.76;该四组人群在31年中肝癌发生的累积率分别为0.86%、2.73%、10.22%和34.19%。非条件logistic回归模型分析显示性别(男性)、年龄、HBsAg、ALT为肝癌发生的显著影响因素,抗-HBs为保护因素。HBsAg携带与其他部位癌的发生未见有联系。结论 证实启东自然人群中HBsAg携带与肝癌发生的因果联系;针对HBV感染而采取干预措施是现场肝癌防治的重点。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 肝肿瘤; 相对危险度; 前瞻研究

A thirty-one year prospective follow-up program on the HBsAg carrier state and primary liver cancer in Qidong, China CHEN Jian-guo, LU Jian-hua, ZHU Yuan-rong, ZHU Jian, ZHANG Yong-hui. Qidong Liver Cancer Institute, Qidong 226200, China

Corresponding author: CHEN Jian-guo, Email: chenjg@vip.sina.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Mega-projects of China (No. 2008ZX10002-015).

【Abstract】 Objective To study the relationship between hepatitis B virus (HBV) and primary liver cancer (PLC), and to assess the outcome of PLC in the carriers of HBsAg. **Methods** General population over age of 15 from a community in Qidong was screened for HBsAg, anti-HBs, and alanine transaminase (ALT) in 1976, and followed-up thenceforth. From January 1, 1977 through December 31, 2007, 12 351 people were enrolled in the cohort, and their occurrence, outcome of PLC and other cancers, together with all the withdrawals due to death were linked to and checked with database from Qidong Cancer Registry and Qidong Vital Registry programs. **Results** The total observed person-years (PYs) were 355 305.0. One hundred and seventy-three PLC cases were identified among the HBsAg carriers, with an incidence of 361.55 per 100 000 PYs, while PLC cases were only 95 for the non-carriers, with an incidence of 30.90 per 100 000 PYs. The overall relative risk (RR) was 11.70 (95% CI: 9.06-15.19), with RR 12.30 for men and 10.46 for women. HBsAg carriers had high incidence at each age group, compared with the non-carriers for both men and women. Data from cross-over analysis showed that the incidence rates of PLC for the sub-cohorts of female non-carriers, male non-carriers, female carriers, and male carriers were 1.00, 3.07, 10.46, and 37.76, respectively. The cumulative rates of PLC in the 4 groups were 0.86%, 2.73%, 10.22%, and 34.19%, respectively. Results from non-conditional logistic regression model showed that the gender (male), age, HBsAg (+), and ALT (+) were risk factors for the development of PLC while anti-HBs (+) demonstrated a protective effect. No relationship was found among carriers and non-carriers for cancer sites such as lung, stomach, esophagus, intestine, pancreas, breast, cervix, bladder, and lymphoma, brain tumor, or

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.001

基金项目:国家科技重大专项(2008ZX10002-015)

作者单位:226200 江苏省启东肝癌防治研究所

通信作者:陈建国, Email:chenjg@vip.sina.com

leukemia. **Conclusion** Causation and its strength, together with specificity and persistency of the association were confirmed from this HBsAg-related cohort study in the general population in Qidong. Intervention measures on HBV should be highlighted for the control of PLC among the HBV infected individuals.

【Key words】 Hepatitis B virus; Liver neoplasm; Relative risk; Prospective study

流行病学调查估计全球约有3.5亿至4亿乙型肝炎病毒(HBV)携带者,其中我国HBV携带者在1.3亿以上^[1-3],而每年发生肝癌约为35万例^[4],并认为全球70%~80%的肝癌可能由HBV引起。因此数十年来,HBV与肝癌关系的研究一直是国内外医学研究的热点^[1]。本研究曾于1976年在江苏省启东地区建立了一个自然人群前瞻观察队列,检测乙型肝炎表面抗原(HBsAg)并进行长期随访观察^[5,6],目前研究队列中对象的年龄至少已达45岁,都已进入肝癌发病年龄高峰。本文为此项研究的31年随访结果和分析。

对象与方法

1. 研究对象:启东某社区1976年平均人口数为32 053人,1976年9月筛查该社区15岁以上自然人群14 694人(45.84%);其中男性6272人,女性8422人。随访截至2007年12月,失访率为15.95%,实际纳入本研究分析的为12 351人(84.05%)。

2. 血清学检测:普查人群分别用R-PHA法及PHA法检测血清HBsAg(阳性者做中和试验确诊)、抗-HBs;HBsAg检测结果用2的几何级数(2^n)表示,HBsAg滴度 $\geq 1:2^3$ (1:8)判为阳性。丙氨酸转氨酶(ALT)检测采用赖氏法。

3. 病例确定:所有肝癌及其他恶性肿瘤发生病例均与启东癌症登记处全人群癌症发病登记报告资料核对。剔除1976年普查当年的病例,计算1977

年1月1日至2007年12月31日之间发生的癌症病例。

4. 暴露人年:随访人年即暴露人年(PY), $PY=(A_d - A_0)/365.25$ 。式中, A_0 为随访队列起始日期(1977年1月1日); A_d 为随访截止日期[对于癌症患者即为癌症的诊断日期,非癌死亡者(出列者,经与启东全死因登记报告资料核实)即为死亡日期,其他随访对象的截止日期为2007年12月31日]。各年龄组随访人年汇总情况见表1。

5. 统计学分析:用Excel建立队列数据库。比较HBsAg携带与非携带者中肝癌的发生率;同时比较携带状态与其他部位癌症发生的关系。用Stata 7.0软件计算相对危险度(RR)及95%可信区间(95%CI),并做危险因素的非条件logistic回归分析;变量设置:性别(女=1,男=2)、年龄、HBsAg(阴性=0,阳性=1)、抗-HBs(阴性=0,阳性=1)、ALT(正常=0,异常=1)。

结果

1. HBsAg(+)者与发生肝癌的关系:HBsAg(+)者观察总人年数为47 850.0,发生肝癌173例,发生率为361.55/10万;HBsAg(-)者观察总人年数为307 455.0,发生肝癌95例,发生率为30.90/10万。HBsAg(+)者的RR=11.70(95%CI:9.06~15.19),其中男性和女性的RR值分别为12.30和10.46,男性相对于女性RR=3.61;而HBsAg(-)者中,男性相对

表1 1977—2007年启东HBsAg研究队列的性别、年龄别随访人年分布

年龄(岁)	HBsAg携带者			HBsAg非携带者			HBsAg携带者+非携带者		
	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计
15~	338.0	562.0	900.0	1 557.0	2 782.0	4 339.0	1 895.0	3 344.0	5 239.0
20~	920.0	1 363.0	2 283.0	4 375.9	7 259.6	11 635.5	5 295.9	8 622.6	13 918.5
25~	1 458.2	2 222.4	3 680.6	7 044.2	11 980.3	19 024.5	8 502.4	14 202.7	22 705.1
30~	1 817.3	2 982.2	4 799.5	8 986.8	15 460.6	24 447.4	10 804.1	18 442.8	29 246.9
35~	2 118.4	3 472.4	5 590.8	10 488.4	18 306.2	28 794.6	12 606.8	21 778.6	34 385.4
40~	2 365.0	3 943.6	6 308.6	12 206.3	21 387.0	33 593.3	14 571.3	25 330.7	39 902.0
45~	2 251.3	3 897.3	6 148.6	13 019.1	22 661.8	35 680.9	15 270.4	26 559.1	41 829.5
50~	1 785.6	3 232.2	5 017.8	11 742.4	20 650.6	32 393.0	13 528.0	23 882.7	37 410.7
55~	1 398.3	2 580.2	3 978.5	10 273.3	17 816.0	28 089.3	11 671.6	20 396.2	32 067.8
60~	1 137.2	1 896.0	3 033.2	9 109.9	15 363.5	24 473.4	10 247.1	17 259.5	27 506.6
65~	857.6	1 474.5	2 332.1	8 080.0	13 342.3	21 422.3	8 937.6	14 816.8	23 754.4
70~	1 389.5	2 387.8	3 777.3	16 535.7	27 026.1	43 561.8	17 925.2	29 413.9	47 339.1
合计	17 836.4	30 013.6	47 850.0	113 419.0	194 036.0	307 455.0	131 255.4	224 049.6	355 305.0

于女性的 $RR=3.07$ (表2)。若把“性别”和“HBsAg携带”两个因素用叉生分析方法表示,以女性HBsAg非携带者的 $RR=1$,则男性HBsAg非携带者、女性HBsAg携带者和男性HBsAg携带者的 RR 值分别为3.07、10.46和37.76(可根据表2数据计算出)。

表2 HBsAg携带状态与肝癌的发生率(/10万)和RR值

性别	HBsAg携带者		HBsAg非携带者		RR值 (95%CI)
	观察 人年数	例数及 发生率	观察 人年数	例数及 发生率	
男	17 836.4	118(661.57)	113 419.0	61(53.78)	12.30(8.96 ~ 17.04)
女	30 013.6	55(183.25)	194 036.0	34(17.52)	10.46(6.70 ~ 16.54)
RR值 (95%CI)	3.61(2.60 ~ 5.07)		3.07(1.99 ~ 4.82)		

注:各组比较, $P<0.0001$

2. 各随访年的肝癌病例分布:HBsAg携带者中的173例肝癌和HBsAg非携带者中的95例肝癌分布见图1。大体看来,携带者肝癌病例的发生呈3个波分布,非携带者肝癌病例有2个发生高峰,近年非携带者的病例有增加趋势。

3. HBsAg滴度与肝癌:整个队列人群中肝癌发生率平均为75.43/10万,男性和女性的发生率分别为136.38/10万和39.72/10万。在HBsAg $\geq 1:2^3$ ($\geq 1:8$)的阳性者中(包括高滴度和中滴度),肝癌的发生率显著高于HBsAg $< 1:2^3$ (阴性)者($P<0.0001$)。高滴度阳性者中男性和女性的肝癌发生率均稍高于中滴度者,但差异均无统计学意义(男性: $P=0.3368$;女性: $P=0.1956$)(表3)。

4. HBsAg携带与肝癌的年龄别发生率:HBsAg携带者无论男性还是女性,各年龄组的肝癌发生率均高于非携带者。男性携带者肝癌发生率最高的年龄组为45~岁(1465.81/10万),女性为60~岁组(421.95/10万)。自然人群中女性肝癌年龄别发生率通常低于男性,但在“HBsAg携带”暴露因素作用下,女性各年龄组肝癌发生率却均高于男性非携带者(图2)。根据年龄组发病率计算该队列人群的肝癌累积发生率,男女性携带者的累积率分别为

表3 HBsAg滴度与肝癌发生率

HBsAg 滴度(1:2 ⁿ)	肝癌发生率(/10万)		
	男	女	合计
0~(阴性)	53.78	17.52	30.90
3~(中滴度)	601.02	151.04	260.93
6~(高滴度)	673.79	197.64	396.22
合计*	136.38	39.72	75.43

注:*为HBsAg携带者+非携带者,即全队列人群平均发病率水平

34.19%和10.22%,而男女性非携带者的累积率分别为2.73%和0.86%。

5. 各时期随访结果的比较:本队列在第10年、第22年和第31年分别进行过3次随访,结果显示男女性HBsAg携带者分别与非携带者相比,发生肝癌的RR值均 >10 (表4)。

6. 非条件logistic回归分析:与肝癌关系的单因素分析结果显示,性别(男=2)、HBsAg(阳性=1)、ALT(异常=1)为肝癌发生的显著危险因素($P<0.0001$),抗-HBs(+)为保护因素($P<0.0001$)。入列时年龄因素无统计学意义($P=0.2080$)。但用逐步回归,结果抗-HBs(+)被剔除(后退法),性别、年龄、HBsAg、ALT保留在回归方程中,其中HBsAg的OR值最大。整个模型经检验, $P<0.0001$ (表5)。

7. HBsAg携带与其他癌的发生率:结果发现,除肝癌以外,肺、胃、食管、肠、胰腺、乳腺、宫颈、膀胱

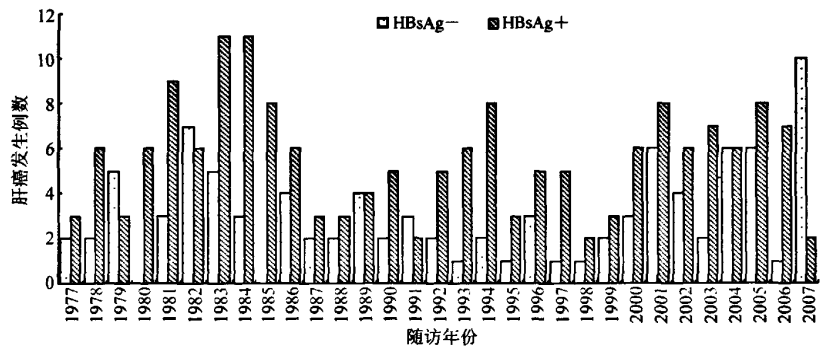


图1 HBsAg携带者与非携带者中发生肝癌的病例分布

表4 各时期HBsAg携带状态与肝癌的发生率(/10万)

随访时期	性别	HBsAg携带者			HBsAg非携带者			RR值(95%CI)
		人年	肝癌例数	发生率	人年	肝癌例数	发生率	
1977-1986	男	11 030.0	41	371.71	47 654.0	16	33.58	11.07(6.08 ~ 21.13)
	女	12 797.0	18	140.66	66 598.0	8	12.01	11.71(4.84 ~ 31.12)
	合计	23 827.0	59	247.62	114 252.0	24	21.01	11.79(7.22 ~ 19.81)
1977-1998	男	13 402.2	83	619.30	75 428.8	39	51.70	11.98(8.09 ~ 18.00)
	女	21 653.5	42	193.96	131 982.7	15	11.37	17.06(9.27 ~ 33.13)
	合计	35 055.7	125	356.58	207 411.5	54	26.04	13.69(9.88 ~ 19.21)
1977-2007	男	17 836.4	118	661.57	113 419.0	61	53.78	12.30(8.96 ~ 17.04)
	女	30 013.6	55	183.25	194 036.0	34	17.52	10.46(6.70 ~ 16.54)
	合计	47 850.0	173	361.55	307 455.0	95	30.90	11.70(9.06 ~ 15.19)

注:P值均 <0.0001

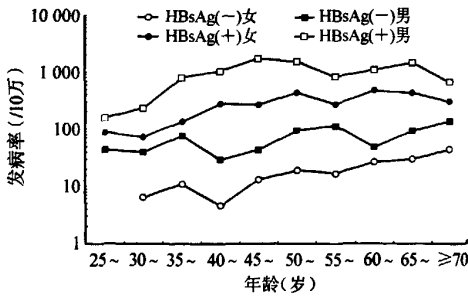


图2 HBsAg携带者肝癌年龄别发生率

表5 危险因素与肝癌关系的非条件 logistic 回归模型

因素	OR值	SE	Z值	P值	95%CI
性别	0.313 78	0.042 51	-8.55	0.000	0.240 60 ~ 0.409 21
年龄	1.014 74	0.004 30	3.46	0.001	1.006 35 ~ 1.023 19
HBsAg	12.204 67	1.657 48	18.42	0.000	9.352 47 ~ 15.926 68
ALT	2.056 55	0.402 46	3.68	0.000	1.401 40 ~ 3.018 00

癌,以及淋巴瘤、脑肿瘤、白血病等其他部位癌发生均未见与HBsAg携带有联系($P>0.05$)。在HBsAg携带者所发生的所有癌症中,肝癌所占比例在男性为71.95%,女性为60.44%;而在非携带者中,肝癌占的比例在男性和女性分别为16.94%和10.33%。HBsAg携带者与非携带者相比,发生全部癌症的RR=1.79(95%CI:1.40~2.26);但当在合计中去掉肝癌后,RR=0.79(95%CI:0.54~1.12)(表6)。

讨 论

Beasley等^[7]1981年发表了全球第一篇HBV与肝癌关系的人群前瞻研究报告,以后“HBV相关肝癌”的研究引起了广泛重视^[1,2,8]。全球报告的HBV

与肝癌关系的研究人群来源大体有三大类:一是以人群为基础;二是以HBsAg阳性者特定人群为对象;三是以患者为对象。但报告的随访时间均不长,鲜见超过30年的以人群为基础的前瞻性报告^[9-12]。本队列开始于1976年,是国内最早研究自然人群中HBsAg携带与肝癌关系的前瞻队列之一^[5,6]。

本研究31年的随访结果显示,HBsAg(+)者的肝癌发生率为361.55/10万,HBsAg(-)者的发生率为30.90/10万,阳性者发生肝癌的RR=11.70(其中男性和女性的RR值分别为12.30和10.46)。该结果与本队列在随访10年、20年时的结果基本一致(表4),也与文献[2]估计携带者的肝癌发生率一致。

HBsAg携带者在历年的观察中均有肝癌病例发生,说明HBV感染可能对携带者的整个生命过程或者对成年人的各年龄组均起重要作用。携带者队列中在第7~8年、第18年和第25~29年大致有3个高峰,而非携带者在第6年和第31年有2个高峰。HBsAg携带者的发病高峰呈波浪型,可能与该队列的年龄分布有关。从男女性各年龄组发病率曲线也呈现波段型的发病率高峰。

HBV携带者的发展转归目前认为大致有4个阶段^[8,13],但从感染到发展为肝癌,可能需要数年至数十年的时间^[8]。本研究表明,在HBV感染后,肝癌的发生过程少则几年,多则可达30年甚至更长。其影响因素可能与年龄和患者感染的程度或慢性化过程有关。根据非条件logistic回归模型单因素分析,显示性别(男)、HBsAg(+)、ALT(+)为肝癌发生的显著影响因素,而抗-HBs(+)为保护因素。但在逐步回归分析中,抗-HBs因素被剔除,年龄、性别(男)、HBsAg(+)、ALT(+)进入回归方程,与肝癌发生的危险有关。说明在多种因素作用下,随着年龄增加,危险因素的作用也在增加;而ALT成为危险因素,可能体现了慢性肝病在肝癌发生中的作用,也可能是因为HBsAg携带者中有较多慢性肝病者的缘故。

表6 HBsAg携带状态与恶性肿瘤的发生率(/10万)和RR值

肿瘤	男性HBsAg携带状态				女性HBsAg携带状态			
	(+)	(-)	RR值	95%CI	(+)	(-)	RR值	95%CI
肝癌	661.57	53.78	12.30	8.96~17.04	183.25	17.52	10.46	6.70~16.54
肺癌	78.49	82.00	0.96	0.50~1.69	19.99	28.35	0.70	0.25~1.64
胃癌	50.46	76.71	0.66	0.29~1.31	23.32	35.05	0.67	0.26~1.45
食管癌	33.64	26.45	1.27	0.43~3.11	10.00	12.37	0.81	0.16~2.66
肠癌	22.43	19.40	1.16	0.29~3.40	16.66	20.10	0.83	0.25~2.10
胰腺癌	16.82	14.99	1.12	0.21~3.88	10.00	10.82	0.92	0.18~3.09
乳腺癌	-	-	...		3.33	12.88	0.26	0.01~1.58
宫颈癌	-	-	...		16.66	6.70	2.49	0.69~7.43
淋巴瘤	11.21	8.82	1.27	0.14~5.97	0.00	2.06	0.00	0.00~9.79
脑肿瘤	5.61	7.05	0.79	0.02~5.93	0.00	3.09	0.00	0.00~5.49
膀胱癌	5.61	7.94	0.71	0.02~5.10	0.00	2.06	0.00	0.00~9.79
白血病	0.00	4.41	0.00	0.00~6.94	6.66	3.09	2.15	0.21~12.05
其他	33.64	14.99	2.24	0.72~5.97	13.33	15.46	0.86	0.22~0.45
全部癌症	919.47	317.41	2.89	2.39~3.49	303.20	169.56	1.79	1.40~2.26
全部癌症(肝癌除外)	257.90	263.62	0.98	0.70~1.34	119.95	152.03	0.79	0.54~1.12

注:·男性乳腺癌1例

据2004-2005年全国死因回顾调查,全国男性居民的肝癌死亡率为37.55/10万,女性为14.45/10万,性别比为2.60:1^[4]。肝癌流行病学资料显示,越是高发地区,该性别比越高。在启东地区,肝癌的发病率性别比为3.32:1^[14]。国内其他高发地区肝癌的

性别比可以接近 3:1, 甚至更高^[14]; 而在欧美等低发病区, 性别比可能只有 1.5:1, 甚至男性低于女性^[4]。在本队列 HBsAg 携带者中, 男性的 RR 值为女性的 3.61 倍; 而在 HBsAg 非携带者中, 男性的 RR 值为女性的 3.07 倍, 说明在 HBV 感染这一“暴露”因素的影响下, 男女性之间的发病率差异仍然存在, 与美国的一项前瞻研究中男性 HBsAg 携带者的结果 (RR=3.80) 相似^[9]。

本研究进一步的分析显示, 各年龄组 HBsAg 携带者的肝癌发生率均高于非携带者。值得注意的是, HBsAg 携带的女性, 其各年龄组肝癌的发生率均高于男性非携带者, 显示“HBsAg 携带”这一因素的作用, 要大于“性别”因素。根据“性别”和“HBsAg 携带”两个因素的“又生分析”结果: 女性非携带者 (RR=1)、男性非携带者、女性携带者和男性携带者的 RR 值分别为 3.07、10.46 和 37.76; 四组队列人群在 31 年中发生肝癌的累积率分别为 0.86%、2.73%、10.22% 和 34.19%, 说明 HBV 携带者发生肝癌的巨大风险, 也说明“HBV 暴露”在肝癌发生中的作用要强于“性别”因素; 且“性别”和“HBV 暴露”两因素有交互作用。

除“HBV 暴露”因素与肝癌的联系强度外, 本研究还证明了这两者联系的特异性。同时观察本队列人群中其他 11 种主要肿瘤与 HBV 暴露的关系, 均未显示“HBsAg 携带”与这些癌症发生的关系, 证明“HBsAg 携带”只特异性的与肝癌发生有关。此外, 佐证 HBV 与肝癌发生具有“特异性”的结果还有: HBsAg 携带者队列所发生的癌症中 60.44% (女) ~ 71.95% (男) 为肝癌; 而 HBsAg 非携带者队列所发生的癌症中肝癌仅占 10.33% (女) ~ 16.94% (男), 与启东及其他地区自然人群中肝癌占全部癌症的比例相近^[14, 15]。

台湾学者在 Beasley 等报告的队列基础上开展了 HBV 病毒载量与肝癌关系的研究^[11, 12, 16], 显示病毒载量、ALT 与肝癌的发生有关。在本研究中, logistic 分析显示 ALT 也是危险因素, 但发现 HBsAg 携带者在入列时的滴度高, 与其后肝癌发生率的差异无统计学意义, 表明以 1:2³ 的稀释滴度界限判断 HBsAg “阳性”已具有长期随访的流行病学意义。

本队列始建于 1976 年, 受当时的条件所限, 只进行了 HBsAg、抗-HBs 和 ALT 等项目的实验室检测, 且 R-PHA 和 PHA 的方法学也相对不敏感, 但这并不影响本研究的流行病学结论。若用目前灵敏度高的方法检测, 或许原先的 HBsAg “非携带者”中有

一部分可能判为“携带者”; 即使如此, 说明目前得到的“RR 值”为相对低估值, HBsAg 携带者发生肝癌的 RR 值会更高。此外, HBsAg “非携带者”队列中近年发生肝癌的病例有所增加, 也不排除“非携带者”后来成为“携带者”的可能性。

曾对启东地区肝癌做病例对照研究^[17], 显示病例的 HBV 感染率远高于对照, logistic 回归显示“HBsAg 暴露”因素的 OR=15.31; 对启东地区的 HBV 全基因序列分析, 显示 HBV 以 C 基因型为主 (12/14)^[18], 这与长春地区肝炎患者中 HBV 基因分型主要为 C 型 (175/216) 的结果相似^[19]。另一项研究还显示^[20], 启东地区肝癌患者大多有 HBV 1762T/1764A 突变 (279/355)。在广西地区的研究也显示肝癌患者 HBV 1762T/1764A 突变率甚至高达 93.3% (42/45)^[21]。这些都从分子生物学水平上证明了 HBV 与肝癌的关系。

除 HBV 之外, 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染亦是肝癌发生的重要因素^[1, 9, 22, 23]; 病毒之外的原因尚有黄曲霉毒素污染、饮酒、吸烟、饮水问题、遗传因素和某些微量元素缺乏等^[2, 9, 17, 22-24]。但这些并不影响本文采用流行病学人群前瞻研究所证明的 HBV 与肝癌的因果关系的结论。

通过本队列长期随访研究, HBV 的病因作用即 HBV 与肝癌因果联系的强度、特异性和持续性已经得到前瞻研究充分的证实。针对 HBV 这一主要病因, 采取积极的干预措施, 应继续成为肝癌现场防治研究的重点。

参 考 文 献

- [1] But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(11): 1652-1656.
- [2] Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*, 2009, 16(7): 453-463.
- [3] Zou L, Zhang W, Ruan S. Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China. *J Theor Biol*, 2010, 262(2): 330-338.
- [4] Chen JG, Zhang SW, Chen WQ. Analysis of liver cancer mortality in the national retrospective sampling survey of death-causes in China, 2004-2005. *Chin J Prev Med*, 2010, 44(5): 383-389. (in Chinese)
陈建国, 张思维, 陈万青. 中国 2004-2005 年全国死因回顾抽样调查肝癌死亡率分析. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(5): 383-389.
- [5] Lu JH, Li WG, Jiang ZY, et al. Matched prospective study on chronic carriers of HBsAg and primary hepatocellular cancer.

- Chin J Oncol, 1983, 5(6):406-408. (in Chinese)
陆建华,李文广,姜志义,等. HBsAg 携带与肝癌关系的配对前瞻调查. 中华肿瘤杂志, 1983, 5(6):406-408.
- [6] Lu JH, Chen JG, Ni ZP, et al. HBsAg carrier state and primary hepatocellular carcinoma — a ten-year prospective study. Chin J Prev Med, 1988, 22(5):259-262. (in Chinese)
陆建华,陈建国,倪正平等. HBsAg 携带状态与肝癌关系的十年随访研究. 中华预防医学杂志, 1988, 22(5):259-262.
- [7] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet, 1981, 2(8256):1129-1133.
- [8] Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1):S173-181.
- [9] Mori M, Hara M, Wada I, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. Am J Epidemiol, 2000, 151(2):131-139.
- [10] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. Ann Intern Med, 2001, 135(9):759-768.
- [11] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. JNCI, 2005, 97(4):265-272.
- [12] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology, 2009, 49(6):1859-1867.
- [13] Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Clev Clin J Med, 2008, 75(12):881-889.
- [14] Chen JG, Zhu J, Zhang YH, et al. Evaluation of secular trend of liver cancer incidence in Qidong, Jiangsu province, 1973-2002. Natl Med J China, 2005, 85(43):3052-3056. (in Chinese)
陈建国,朱健,张永辉,等. 江苏省启东地区 1973 至 2002 年肝癌发病率长期趋势的评价. 中华医学杂志, 2005, 85(43):3052-3056.
- [15] Zhang SW, Chen WQ, Kong LZ, et al. An analysis of cancer incidence and mortality from 30 cancer registries in China, 1998-2002. Chin Cancer, 2006, 15(7):430-448. (in Chinese)
张思维,陈万青,孔灵芝,等. 中国部分市县 1998-2002 年恶性肿瘤的发病与死亡. 中国肿瘤, 2006, 15(7):430-448.
- [16] Wu CF, Yu MW, Lin CL, et al. Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men. Carcinogenesis, 2008, 29(1):106-112.
- [17] Ye BF, Shen J, Xu YC, et al. Etiologic study on the relationship between HBV, HCV and HCC. Chin J Epidemiol, 1994, 15(3):131-134. (in Chinese)
叶本法,沈靖,徐耀初,等. HBV、HCV 感染与 HCC 发生关系的病因学研究. 中华流行病学杂志, 1994, 15(3):131-134.
- [18] Guo X, Jin Y, Qian GS, et al. Full-genome sequence analysis of hepatitis B virus isolated from hepatocellular carcinoma in high incidence area Qidong. Tumor, 2007, 27(6):429-432. (in Chinese)
郭霞,金晏,钱耕芬,等. 启东肝癌高发区乙肝病毒流行株全基因分析. 肿瘤, 2007, 27(6):429-432.
- [19] Huang HY, Meng XW, Zhang LL. A clinical study on hepatitis B virus genotype. Chin J Epidemiol, 2006, 27(12):1057-1060. (in Chinese)
黄海燕,孟祥伟,张玲玲. 长春地区乙型肝炎病毒基因分型与肝病发病关系的研究. 中华流行病学杂志, 2006, 27(12):1057-1060.
- [20] Chen JG, Kuang SY, Egner PA, et al. Acceleration to death from liver cancer in people with hepatitis B viral mutations detected in plasma by mass spectrometry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(6):1213-1218.
- [21] Fang ZL, Sabin CA, Dong BQ, et al. HBV A1762T, G1764A mutations are a valuable biomarker for identifying a subset of male HBsAg carriers at extremely high risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Am J Gastroenterol, 2008, 103(9):2254-2262.
- [22] Vălean S, Armean P, Resteman S, et al. Cancer mortality in Romania, 1955-2004. Digestive sites: esophagus, stomach, colon and rectum, pancreas, liver, gallbladder and biliary tree. J Gastrointest Liver Dis, 2008, 17(1):9-14.
- [23] Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2008: 308-332.
- [24] Chen JG, Zhu YR. Screening for liver cancer and the early diagnosis & treatment // Dong ZW. Progress in Research on Cancer in China. Beijing: Peking University Medical Press, 2007: 316-340. (in Chinese)
陈建国,朱源荣. 肝癌的筛查及早诊早治 // 董志伟. 中国癌症研究进展. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 316-340.

(收稿日期:2010-02-01)

(本文编辑:张林东)