

# 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状

王文欢, 曹建彪

王文欢, 曹建彪, 中国人民解放军北京军区总医院全军肝病治疗中心 北京市 100700

王文欢, 山西医科大学第二临床医学院 山西省太原市 030001

王文欢, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由王文欢完成; 曹建彪审校.

通讯作者: 曹建彪, 教授, 100700, 北京市东城区南门外大街5号, 中国人民解放军北京军区总医院全军肝病治疗中心.

caojianbiao@sina.com

电话: 010-66721181

收稿日期: 2012-11-18 修回日期: 2013-01-22

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Antiviral therapy for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma

Wen-Huan Wang, Jian-Biao Cao

Wen-Huan Wang, Jian-Biao Cao, Institute of Hepatology, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, Beijing 100700, China

Wen-Huan Wang, the Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Biao Cao, Professor, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. caojianbiao@sina.com

Received: 2012-11-18 Revised: 2013-01-22

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is the main cause of hepatocellular carcinoma (HCC) in China. High HBV load is an important factor affecting the development and prognosis of primary HCC. Since surgery, local therapy and other treatments have the potential to reactivate HBV, antiviral therapy is considered the most fundamental treatment for HCC. Combination therapy with above treatment and antiviral therapy can significantly reduce the copies of HBV DNA, decrease tumor recurrence and metastasis, and extend survival time in patients with middle or advanced stage HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma; Antiviral therapy

Wang WH, Cao JB. Antiviral therapy for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(5): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.415>

## 摘要

乙型肝炎病毒感染是我国原发性肝癌的主要病因, 高病毒载量是肝癌发生、发展及预后的重要因素。外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等均有激活乙肝病毒的潜在可能性, 影响抗肿瘤治疗的实施和效果。抗病毒治疗是乙型肝炎病毒相关性肝癌的最基本的病因治疗, 在上述治疗的基础上联合抗病毒治疗可有效降低病毒载量、肿瘤复发与转移率, 延长患者生存时间, 提高患者生存质量, 具有较好的临床效果。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝细胞肝癌; 抗病毒治疗

王文欢, 曹建彪. 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.415>

## 0 引言

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 临床上以肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最多见, 占90%以上, 故本文所指的“肝癌”主要是指HCC. 我国肝癌的病因因素, 主要有肝炎病毒感染、食物黄曲霉毒素污染、长期酗酒以及农村饮水蓝绿藻类毒素污染, 其他因素还包括肝脏代谢疾病、自身免疫性疾病以及隐源性肝病或隐源性肝硬化等<sup>[1]</sup>. 目前治疗方法包括外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等。

2011年我国卫生部颁发的《原发性肝癌诊疗规范》中明确指出, 对于具有乙型病毒性肝炎背景的HCC患者, 应特别注意检查和监测病毒载量(HBV DNA)以及肝炎活动. 已知上述治

## ■背景资料

原发性肝癌(PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 临床上以肝细胞肝癌(HCC)最多见, 占到90%以上. 我国肝癌的病因因素, 主要有肝炎病毒感染、食物黄曲霉毒素污染、长期酗酒以及农村饮水蓝绿藻类毒素污染, 其他因素还包括肝脏代谢疾病、自身免疫性疾病以及隐源性肝病或隐源性肝硬化等. 目前治疗方法包括外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等。

## ■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■ 创新盘点

本文对乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状进行了系统的综述, 以期对临床治疗和诊断提供指导。

疗方法均有激活乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的可能性, 而病毒复制活跃及肝炎活动, 往往损害患者的肝功能, 并且明显地影响抗肿瘤治疗的实施和效果。如果检查发现肝炎病毒复制活跃, 必须及时地积极进行抗病毒治疗, 可以选用核苷类似物、 $\alpha$ 干扰素及其长效制剂和胸腺肽 $\alpha 1$ 等<sup>[1]</sup>。近年来, 抗病毒在HCC患者的治疗中起着重要作用, 肝癌的进展、治疗效果、复发与生存率与是否给予抗病毒治疗密切相关。本文就HBV相关HCC治疗方法基础上联合抗病毒治疗以及如何、何时进行抗病毒治疗进行现状分析。

## 1 HBV和HCC的关系

HBV是万恶之源, 只要存在HBV的复制, 就容易发生肝炎、肝硬化、肝癌3步曲。中国是HBV感染的高发区, 肝癌患者中约有90%合并有HBV感染背景<sup>[2,3]</sup>。2010版《慢性乙肝防治指南》明确指出: 慢性乙型肝炎的总体目标是最大限度地长期抑制HBV, 减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化, 延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生, 从而改善生活质量和延长存活时间<sup>[4]</sup>。大量研究表明, 高表达HBV DNA( $\geq 10^4$  IU/mL)水平与HCC的发生成正相关性<sup>[5-8]</sup>。Witjes等<sup>[9]</sup>对HCC患者生存率结合临床指标和病毒学进行了单因素和多因素分析, 结果显示高病毒载量(HBV DNA $\geq 10^5$  copies/mL)HCC患者1年、5年生存率为58%、11%, 低病毒载量(HBV DNA $<10^5$  copies/mL)分别为70%、35%, 研究显示高HBV DNA水平是影响患者生存率的重要因素, 检测HBV DNA并口服核苷(酸)类似物抗病毒药物可提高HCC患者的生存率。除了病毒“量”的特征外, HBV的基因“质”不同, 诱发肝癌的风险也不同<sup>[10]</sup>。目前我国流行的HBV基因型主要是C型和B型, C基因型在临床上以慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝癌多见, 比B基因型患肝癌的风险高两倍<sup>[11-13]</sup>。

## 2 手术切除联合抗病毒治疗

手术切除是治疗肝癌的首选方法, 但中晚期肝癌手术切除后复发转移率很高。目前认为肝癌手术切除后复发与肿瘤本身的大小、生长位置、有无门静脉癌栓、分化程度、治疗及宿主的年龄、是否合并肝炎、肝硬化及HBV的状态有关<sup>[14-18]</sup>。有研究已证实机体HBV状态影响肝癌术后复发, 在肝癌组织分化相同的情况下, 高

HBV DNA载量的肝癌组织表现为较高的侵袭性, HBV DNA的复制可削弱机体对肿瘤的免疫监视<sup>[19,20]</sup>。

Chuma等<sup>[17]</sup>研究发现, 术前低HBV DNA患者, 无论是否接受术后抗病毒治疗, 其无瘤生存率均高于术前高HBV DNA( $>10^4$  copies/mL)的患者。因此, 对术前高HBV DNA者, 宜尽早行抗病毒治疗。亦有研究认为术前HBV DNA $<2\ 000$  IU/mL患者宜在术前预防应用抗病毒药物<sup>[21]</sup>。Honda等<sup>[22]</sup>研究认为拉米夫定对治疗HBV相关的HCC是有益的, 能显著改善患者肝功能, 减少肝癌伴肝硬化手术切除后的复发。周运添等<sup>[23]</sup>在肝癌根治术后应用拉米夫定进行抗病毒治疗的治疗组与单纯进行肝癌根治术的对照组比较, 研究表明对肝癌手术后预防复发进行抗HBV治疗可取得良好效果, 并降低了临床肝癌的复发率, 延长了患者生存时间。

## 3 肝动脉化疗栓塞术联合抗病毒治疗

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)治疗中晚期HCC疗效显著, 已成为当前对不能手术切除的中晚期肝癌非手术治疗的首选方法。另外, TACE在肝肿瘤切除术前应用, 可使肿瘤缩小, 有利于二期切除, 同时能明确病灶数目; 也用于肝癌切除术后, 预防复发<sup>[1]</sup>。国内外文献报道TACE治疗肝癌可能导致HBsAg阳性患者病毒的再激活<sup>[24,25]</sup>。TACE可使肿瘤原始血管得到彻底栓塞, 化疗药物对血管内膜损伤的同时可导致相应的肝动脉变细甚至闭塞, 随时间延长侧支循环开放, 成为肝癌转移与复发的主要原因之一。另外, 化疗药物可引起患者机体免疫力下降, 同时由于肝功能的损害, 可以激发患者体内HBV病毒的复制<sup>[26]</sup>。

国内外文献报道HBV DNA载量与HCC术后复发成正相关, 术后给予抗病毒治疗可以延缓HCC的复发时间<sup>[27,28]</sup>。李学达等<sup>[26]</sup>对治疗组患者TACE术后给予口服阿德福韦酯或拉米夫定抗病毒治疗, 研究表明TACE联合抗病毒治疗HCC可有效降低HBV DNA载量、肿瘤复发与转移率, 延长患者生存时间, 提高患者生存质量, 具有较好的临床效果。鲁荣华等<sup>[29]</sup>将HBV DNA阳性( $>10^3$  copies/mL)的122例HCC患者, 分为TACE+恩替卡韦治疗组(60例)和TACE组(62例), 研究结果显示, HBV DNA阳性的原发性肝癌患者在TACE治疗同时采用恩替卡韦抗HBV治疗可以改善肝功能和Child-Pugh分级, 降低血清

HBV DNA水平, 虽然治疗2年后实体瘤缩小差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但治疗组在延长患者生存期等方面明显优于对照组( $P<0.05$ ). 拉米夫定、阿德福韦酯均可预防性治疗肝癌患者化疗后HBV再激活<sup>[30-32]</sup>.

#### 4 局部消融联合抗病毒治疗

局部消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位, 局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织一类治疗手段. 主要包括射频消融、微波消融、冷冻治疗、高功率超声聚焦消融以及无水乙醇注射治疗, 具有微创、安全、简便和易于多次施行的特点<sup>[1]</sup>.

已有研究证实高HBV DNA( $>10^4$  copies/mL)载量是HBV相关HCC患者射频消融术后复发的独立危险因素<sup>[33]</sup>. 彭齐荣等<sup>[34]</sup>将HBV DNA阳性的HCC患者40例为研究组, 同时接受微波消融联合拉米夫定, 单纯接受微波消融治疗的40例同类患者为对照组, 观察比较两组患者HBV DNA定量和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平. 治疗1 wk及2 wk时, 两组患者HBV DNA载量、ALT值比较无显著差异( $P>0.05$ ), 治疗4 wk时, 研究组HBV DNA定量和ALT水平明显小于对照组( $P<0.05$ ). 研究表明拉米夫定联合微波消融治疗HBV DNA阳性的HCC患者, 可抑制HBV复制, 减轻肝脏炎症, 保护患者肝功能.

#### 5 放疗联合抗病毒治疗

放疗是恶性肿瘤的基本治疗手段之一, 现代精确放疗技术发展迅速, 包括三维适形放疗、调强适形放疗和立体定向放疗等, 为采用放疗手段治疗HCC提供了新的机会. 国内外学者已经陆续报告采用现代精确放疗技术治疗不能手术切除的HCC的临床实践和研究, 对于经过选择的HCC患者, 放疗后3年生存率可达25%-30%<sup>[1]</sup>. 放疗有免疫抑制作用, HBV出现免疫逃避, 使HBV复制再度活跃.

多因素分析结果表明: HBV DNA( $>10^4$  copies/mL)是HBV相关HCC患者放疗的独立危险因素, 放疗前预防应用抗病毒药物可减少HBV再激活率<sup>[35]</sup>. 庄见齐<sup>[36]</sup>研究结果显示预防治疗组(替比夫定+放疗)HBV再激活率为0%(0/30), 对照组(单纯放疗)为29%(10/34), 两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ). 研究表明应用放射治疗的HBsAg携带者, 治疗前预防应用替比夫定显著降低患者免疫受损之后HBV再激活率.

#### 6 全身化疗联合抗病毒治疗

全身化疗是指主要通过口服、肌肉或静脉途径给药进行化疗的方式. 目前推荐有亚砷酸注射液、FOLFOX方案, 现已证明含奥沙利铂(OXA)的联合化疗可以为晚期HCC患者带来较好的客观疗效、控制病情和生存获益, 且安全性好<sup>[1]</sup>. 但化疗可导致HBV再激活肝炎和化疗药物性肝炎的发生. HBV再激活肝炎的发生机制可能是化疗药物的细胞毒性改变了细胞内HBV免疫耐受状态, 从而导致HBV复制<sup>[37]</sup>.

有研究表明HBsAg阳性为高危因素, 化疗前HBV DNA $>10^4$  copies/mL是HBV再激活的独立危险因素, HBV基因型B、C的患者化疗后容易发生HBV激活<sup>[38,39]</sup>. Lalazar等<sup>[40]</sup>研究发现HBsAg阴性, 而HBcAb阳性的肿瘤患者化疗后会出现HBV激活, 这些患者存在HBV潜在感染, 其中HBV DNA以一种半衰期很长、机体难清除的共价闭合环状DNA存在, 虽然血液中HBsAg阴性, 但有激活危险. Oketani等<sup>[41]</sup>提出所有接受免疫抑制剂治疗前均应筛查HBsAg, 对于HBsAg阳性患者, 预防性使用核苷(酸)类似物是必要的. 另外, HBsAg阴性伴HBcAb阳性和/或HBsAb阳性患者在化疗后12 mo内应每月检测HBV DNA. 化疗前预防性应用抗病毒治疗可显著降低细胞毒药物化疗期间HBV复发的危险<sup>[42]</sup>.

#### 7 肝移植联合抗病毒治疗

一般认为, 对于局限性肝癌, 如果患者不伴有肝硬化, 则应首选肝切除术; 如果合并肝硬化, 肝功能失代偿(Child-Pugh C级), 且符合移植条件, 应该首选肝移植术<sup>[1]</sup>. 由于肝移植术中及术后大剂量、长期的激素和免疫抑制剂的应用使机体免疫功能受到抑制, 患者机体免疫力下降, 病毒复制能力增强, 激发患者体内HBV病毒的复制<sup>[43]</sup>. Wu等<sup>[44]</sup>报道, HBV DNA $>10^6$  copies/mL是肝移植术后复发的独立危险因素. 肝移植术后HBV再激活提高了移植失败的风险, 降低了患者的生存率. 移植术后需长期应用抗病毒药物来预防HBV的复发<sup>[45]</sup>.

#### 8 肝癌的抗病毒治疗策略

抗病毒治疗的目标是清除或持续抑制体内的病毒, 阻止病情进展恶化, 提高患者的生存质量. 慢性乙型肝炎病毒性肝炎(CHB)的两大治疗策略为持久应答策略和持久维持策略. 两种策略相对应的就是目前用于CHB治疗的两类药物,

#### ■应用要点

HCC患者生存率低, 可能与未结合抗病毒治疗或不规范的抗病毒治疗有关, 如果检查发现HBV复制活跃, 必须及时地积极进行抗病毒治疗, 但合理的抗病毒治疗方案尚缺乏统一的标准和循证医学证据, 还有待进一步研究.



## ■同行评价

本文内容较为重要,对临床有一定指导意义。

即聚乙二醇干扰素(PEG-IFN- $\alpha$ )与核苷(酸)类似物(NA). NA通过抑制病毒发挥抗HBV作用,最大的挑战是易发生耐药,相比较NA的单一抑制病毒复制机制, PEG-IFN- $\alpha$ 具有双重机制,即既有抗病毒作用又有免疫调节作用<sup>[46,47]</sup>.

2012年APASL会议指出: 对于所有HCC患者,若HBV DNA>2 000 IU/mL,在给予根治性治疗前后均应给予口服NA治疗,对于接受TACE治疗的所有HCC患者,均应给予经验性NA治疗, HBsAg阳性患者化疗前应预防性使用抗病毒治疗,所有等待肝移植的患者若HBV DNA检测阳性均应开始NA治疗,拉米夫定联合小剂量乙肝免疫球蛋白(第1周, 400-800 IU/d, im.; 随后400-800 IU, 1次/mo, 长期用药)能安全有效地预防HBV再感染,也可考虑用拉米夫定联合阿德福韦酯预防,可减少移植后肝炎复发<sup>[48]</sup>. 而2010年《慢性乙型肝炎防治指南》对HCC患者抗病毒治疗的建议中对HBV相关疾病(包括HCC)实施肝移植患者的抗病毒治疗优先推荐拉米夫定联合阿德福韦酯<sup>[49]</sup>. 国外一项随机对照研究结果显示: 以阿德福韦酯替代乙肝免疫球蛋白联合拉米夫定治疗,具有同等保护作用,且耐受性更好,费用更低<sup>[50]</sup>. 对伴有明显肝功能失代偿或即将发生肝功能失代偿者,选用恩替卡韦或替诺福韦酯,干扰素治疗可导致肝衰竭,对失代偿期肝硬化HCC患者属禁忌症. 对于非失代偿期HCC患者,干扰素辅助治疗HBV相关HCC可减少HCC切除术后、TACE治疗后复发的危险性,提高患者的生存率<sup>[51]</sup>.

在何时停用NA问题上, APASL指南中写道, HBeAg阳性乙型肝炎治疗获得HBeAg血清学转换、转氨酶正常、HBV DNA测不到,巩固治疗1年可以考虑停药,而我国指南建议至少巩固治疗1年半,延长治疗可以减少复发. NA因需长期服用,均无明确的停药时间. 干扰素治疗如果获得治疗应答,则停药后具有长久地持续应答,因此可以按照指南规定疗程停药.

## 9 存在的问题与展望

HBV再激活影响患者的治疗疗效和生存期,但目前国内外尚无明确的HBV相关HCC的抗病毒治疗指南或共识,临床上只是参照慢性乙型肝炎的基础上用药,缺乏循证医学证据,尚需大量的临床观察以进一步探讨更好的抗病毒药物和治疗方案. 未来我们要开展前瞻性、多中心、随机对照临床试验,明确抗病毒治疗在HCC综

合治疗中的作用,改善患者生存质量及预后,并为临床医生规范HBV相关HCC的抗病毒治疗提供可靠依据.

## 10 结论

抗病毒治疗是HBV相关HCC的最基本的病因治疗,外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等均有激活HBV的潜在可能性,影响抗肿瘤治疗的实施和效果,联合抗病毒治疗可有效降低病毒载量、肿瘤复发与转移率,延长患者的生存时间,提高患者生存质量. HCC患者生存率低,可能与未结合抗病毒治疗或不规范抗病毒有关,如果检查发现HBV复制活跃,必须及时地积极进行抗病毒治疗,但如何合理的抗病毒以及治疗方案尚缺乏统一的标准和循证医学证据,还有待进一步研究.

## 11 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 2 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]
- 3 周霞, 邓国宏, 向德栋, 王宇明. 乙型肝炎病毒复制水平对原发性肝癌的影响. 现代生物医学进展 2008; 8: 661-663
- 4 李海, 贾继东. 2010版《慢性乙型肝炎防治指南》解读—慢性乙型肝炎治疗目标和适应症. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 791-793
- 5 Zhou JY, Zhang L, Li L, Gu GY, Zhou YH, Chen JH. High hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study. *Virol J* 2012; 9: 16 [PMID: 22244446 DOI: 10.1186/1743-422x-9-16]
- 6 Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1797-1803 [PMID: 16817842]
- 7 Mendy ME, Welzel T, Lesi OA, Hainaut P, Hall AJ, Kuniholm MH, McConkey S, Goedert JJ, Kaye S, Rowland-Jones S, Whittle H, Kirk GD. Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *J Viral Hepat* 2010; 17: 115-122 [PMID: 19874478 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01168.x]
- 8 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218]
- 9 Witjes CD, IJzermans JN, van der Eijk AA, Hansen BE, Verhoef C, de Man RA. Quantitative HBV DNA and AST are strong predictors for survival after HCC detection in chronic HBV patients. *Neth J Med* 2011; 69: 508-513 [PMID: 22279629]
- 10 杨怀壹, 李美璇, 陈建仁. 乙型及丙型肝炎患者发生肝

- 细胞癌的风险预测: REVEAL-HBV/HCV研究的回顾. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 357-362
- 11 韩学吉, 许顺姬, 倪光华, 崔鹤松, 朴红心. 延边地区朝鲜族乙型肝炎病毒感染者病毒基因型的检测与分析. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2529-2532
  - 12 庄辉, 李杰. 《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》解读: 乙型肝炎流行病学及预防. 中国病毒病杂志 2011; (5): 325-328
  - 13 Yang HL, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-1143 [PMID: 18695135 DOI: 10.1093/jnci/djn243]
  - 14 Toyama T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Oze T, Nakanishi F, Yasumaru M, Mochizuki K, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma including recurrent cases: a study of 861 patients in a single institution. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 317-322 [PMID: 18223490 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180e790]
  - 15 Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 771-780 [PMID: 17060771]
  - 16 Kim BK, Park JY, Kim do Y, Kim JK, Kim KS, Choi JS, Moon BS, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008; 28: 393-401 [PMID: 18028321]
  - 17 Chuma M, Hige S, Kamiyama T, Meguro T, Nagasaka A, Nakanishi K, Yamamoto Y, Nakanishi M, Kohara T, Shio T, Yamamoto K, Horimoto H, Kobayashi T, Yokoo H, Matsushita M, Todo S, Asaka M. The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 991-999 [PMID: 19554391 DOI: 10.1007/s00535-009-0093-z]
  - 18 Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011; 253: 453-469 [PMID: 21263310 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d944f]
  - 19 Qu LS, Jin F, Huang XW, Shen XZ. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1111-1120 [PMID: 20422305 DOI: 10.1007/s11605-010-1211-1]
  - 20 Li N, Lai EC, Shi J, Guo WX, Xue J, Huang B, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 179-185 [PMID: 19727956 DOI: 10.1245/s10434-009-0694-z]
  - 21 Huang G, Lai EC, Lau WY, Zhou WP, Shen F, Pan ZY, Fu SY, Wu MC. Posthepatectomy HBV Reactivation in Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma Influences Postoperative Survival in Patients With Preoperative Low HBV-DNA Levels. *Ann Surg* 2012 Aug 3. [Epub ahead of print] [PMID: 22868358]
  - 22 Honda K, Seike M, Maehara S, Tahara K, Anai H, Moriuchi A, Muro T. Lamivudine treatment enabling right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2586-2590 [PMID: 22654459 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2586]
  - 23 周运添, 谢建明, 黄婷娘, 林俊平. 肝癌术后抗乙型肝炎病毒治疗对预防肝癌复发的研究. 实用临床医药杂志 2011; 15: 112-113
  - 24 庞焯进, 李彦豪, 顾小媛, 杨旻, 何晓峰. 肝动脉化疗栓塞术对乙型肝炎病毒再激活的影响及拉米夫定对乙型肝炎病毒再激活的作用. 西部医学 2012; 24: 1728-1732
  - 25 Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: 356-361 [PMID: 22897940 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x]
  - 26 李学达, 曹贵文, 崔新江, 宁厚法, 张云峰. 肝癌TACE治疗与术后保肝抗病毒治疗临床意义. 当代医学 2011; 17: 41-43
  - 27 Hung IF, Poon RT, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1663-1673 [PMID: 18616655 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01872.x]
  - 28 Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, Zhengfeng Y, Yuxiang Z, Peijun W. Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 249-252 [PMID: 16608033]
  - 29 鲁荣华, 杨群, 杨列永, 李冬. 恩替卡韦联合TACE治疗原发性肝癌的效果分析. 肝脏 2012; 17: 254-255
  - 30 Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Paik YH, Lee CK, Lee KS, Chon CY, Han KH. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 415-421 [PMID: 19902424 DOI: 10.1002/hep.23323]
  - 31 Verri WA, Souto FO, Vieira SM, Almeida SC, Fukada SY, Xu D, Alves-Filho JC, Cunha TM, Guerrero AT, Mattos-Guimaraes RB, Oliveira FR, Teixeira MM, Silva JS, McInnes IB, Ferreira SH, Louzada-Junior P, Liew FY, Cunha FQ. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1697-1703 [PMID: 20472598 DOI: 10.1136/ard.2009.127233]
  - 32 Jones J, Shepherd J, Baxter L, Gospodarevskaya E, Hartwell D, Harris P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-172, iii [PMID: 19607759 DOI: 10.3310/hta13350]
  - 33 Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int* 2011; 5: 767-773 [PMID: 21484129 DOI: 10.1007/s12072-011-9255-1]
  - 34 彭齐荣, 肖必, 程涛, 谭永才, 李灼亮, 余宙耀. 拉米夫定联合微波消融治疗原发性肝癌40例. 现代肿瘤医学 2010; 18: 755-757
  - 35 Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae

- SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011; 16: 969-977 [PMID: 22024512 DOI: 10.3851/IMP1840]
- 36 庄见齐. 替比夫定预防放(化)疗后乙肝再激活临床观察. *河北医学* 2009; 15: 537-539
- 37 Wu XY, Li X, Chen ZH, Wen JY, Lin Q, Xing YF, Dong M, Wei L, Wang TT, Chen J, Lin ZX, Wan XB, Ruan DY, Ma XK. An optimized antiviral modification strategy for prevention of hepatitis B reactivation in patients undergoing prophylactic lamivudine and chemotherapy: a pilot study. *Tumour Biol* 2012 Dec 27. [Epub ahead of print] [PMID: 23269606]
- 38 Alexopoulou A, Theodorou M, Dourakis SP, Karayiannis P, Sagkana E, Papanikolopoulos K, Archimandritis AJ. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for malignancies: role of precore stop-codon and basic core promoter mutations. *J Viral Hepat* 2006; 13: 591-596 [PMID: 16907845]
- 39 Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233-240 [PMID: 16440357]
- 40 Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712 [PMID: 17338776]
- 41 Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636 [PMID: 22686858 DOI: 10.1111/j.1872-034x.2012.00998.x]
- 42 Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528 [PMID: 18378948]
- 43 郭晓东, 熊璐, 杨坤, 丁宁, 郝晓刚, 吉英杰, 田如意, 孙婷. 阿德福韦酯联合乙肝免疫球蛋白预防HBV相关终末期肝病肝移植术后复发的临床研究. *现代生物医学进展* 2011; 11: 2122-2124
- 44 Wu TJ, Chen TC, Wang F, Chan KM, Soong RS, Chou HS, Lee WC, Yeh CT. Large fragment pre-S deletion and high viral load independently predict hepatitis B relapse after liver transplantation. *PLoS One* 2012; 7: e32189 [PMID: 22363813 DOI: 10.1371/journal.pone.0032189]
- 45 Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011; 17: 1176-1190 [PMID: 21656655 DOI: 10.1002/lt.22354]
- 46 王宇, 侯金森, 贾继东. 《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》解读: 耐药预防和处理原则. *中国病毒病杂志* 2011; (5): 336-339
- 47 Zhang Y, Wu Y, Ye S, Wang T, Zhao R, Chen F, Abe K, Jin X. The response to interferon is influenced by hepatitis B virus genotype in vitro and in vivo. *Virus Res* 2013; 171: 65-70 [PMID: 23123214 DOI: 10.1016/j.virusres.2012.10.027]
- 48 廖运范. 新版《APASL慢性乙型肝炎诊疗指南》推荐意见速览. *国际肝病-第二十二届亚太地区肝脏研究协会年会特刊* 2012; (58): 4-5
- 49 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中国临床医生* 2012; 40: 66-78
- 50 Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48: 1460-1466 [PMID: 18925641 DOI: 10.1002/hep.22524]
- 51 Zhuang LP, Zeng XT, Meng ZQ. [A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: adjuvant interferon therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2012; 20: 363-367 [PMID: 22971282 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.05.012]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部 2012-01-01)



百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

