

肝炎病毒相关肝内胆管细胞癌的流行病学特点分析92例

李 丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠

背景资料
肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 的发病率呈上升趋势。一般认为, ICC的危险因素包括原发性硬化性胆管炎、肝吸虫、胆石症等, 近年来慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染作为病因越来越受重视, 而病毒相关ICC的临床特点报道较少, 抗病毒治疗对ICC发病的影响则更少见。

李丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病科 北京市 100069
李丽, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究。
作者贡献分布: 李丽全程参与搜集临床与文献资料并撰写论文; 李秀惠负责论文设计、指导及修改; 勾春燕与李晶滢搜集临床与文献资料。
通讯作者: 李秀惠, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病科。
lixihui@sohu.com
收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-05-04
接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-07-28

Hepatitis virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of 92 cases

Li Li, Chun-Yan Gou, Jing-Ying Li, Xiu-Hui Li

Li Li, Chun-Yan Gou, Jing-Ying Li, Xiu-Hui Li, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Correspondence to: Xiu-Hui Li, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutiao Youan Menwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. lixiuhui@sohu.com
Received: 2014-03-24 Revised: 2014-05-04
Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-07-28

Abstract

AIM: To explore the clinical and epidemiological characteristics of hepatitis virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC).

METHODS: A retrospective analysis of clinical and epidemiological data for 92 patients with pathologically confirmed ICC was conducted. The data between patients with virus-associated ICC and those with non-virus-associated ICC were compared.

RESULTS: The mean age of the 92 patients was 54.29 ± 12.09 years, and there were more male patients. Sixty-five cases were in the hepatitis group and 27 cases in the non-hepatitis group. Male patients in the hepatitis group had significantly earlier age of onset than those in the non-hepatitis group. About 47.69% of patients in the hepatitis group and 18.51% of patients

in the non-hepatitis group were diagnosed on physical examination and there was a significant difference in the percentage between the two groups. Alpha-fetoprotein (AFP) positive rate in the hepatitis group (49.23%) was significantly higher than that in the non-hepatitis group (14.81%), while CA199 positive rate in the hepatitis group (33.85%) was significantly lower than that in the non-hepatitis patients (74.07%). HBV infection accounted for 92.31% of the patients with hepatitis, who were mainly HBeAg-negative patients. There was only 1/4 of patients with prior anti-hepatitis B virus therapy. The proportion of patients with liver cirrhosis was about 60% among all ICC patients.

CONCLUSION: Chronic hepatitis virus infection is an important risk factor for the onset of ICC. The exploration of effect of hepatitis virus infection on the occurrence and prognosis of ICC will further provide clues for effective intervention.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Hepatitis virus; Epidemiological characteristics

Li L, Gou CY, Li JY, Li XH. Hepatitis virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of 92 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3148-3152
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3148.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3148>

摘要

目的: 探讨病毒相关肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的临床流行病学特点。

方法: 回顾性分析92例经病理确诊的ICC患者临床流行病学特点, 对肝炎病毒相关ICC与非病毒感染ICC特点进行比较。

结果: 92例ICC患者以男性为主, 发病年龄 54.29 ± 12.09 岁, 肝炎组患者65例, 非肝炎组27例; 肝炎组男性患者发病年龄明显早于非肝炎组; 肝炎组患者中47.69%于体检时发现肝占

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普外科

位而确诊, 比例高于非肝炎组(18.51%); 肝炎组甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阳性的患者比例(49.23%)显著高于非肝炎组(14.81%), 而糖链抗原199阳性率(33.85%)则低于非肝炎组患者(74.07%)。肝炎患者中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染占92.31%, 其中以乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性患者为主; 有抗病毒史的乙型肝炎患者仅有1/4。本组ICC患者中肝硬化比例为60%。

结论: 肝炎病毒慢性感染是ICC发病的重要危险因素, 研究肝炎病毒对ICC发生和预后的影响将为进一步有效干预提供依据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝内胆管细胞癌; 肝炎病毒; 流行病学特点

核心提示: 研究回顾性分析了92例肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)患者的临床流行病学特点, 肝炎组男性患者发病年龄早; 因体检发现比例高; 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein)阳性比例高, 糖链抗原199阳性率低。抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)治疗者仅有1/4。研究肝炎病毒对ICC发生和预后的影响将为进一步有效干预提供依据。

李丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠. 肝炎病毒相关肝内胆管细胞癌的流行病学特点分析92例. 世界华人消化杂志 2014; 22(21): 3148-3152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3148.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3148>

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)起自肝内胆管的上皮细胞, 占原发性肝癌发病的5%-10%^[1]。近年来, ICC的发病率呈上升趋势^[2]。一般认为, ICC的危险因素包括原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、肝吸虫、胆石症等^[3]。近年来慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染作为病因越来越受重视, 而病毒相关ICC的临床特点报道较少。我院作为传染病、肝病专科医院, 多数明确诊断为ICC的患者存在慢性肝炎病毒感染基础。本研究回顾性分析了2010-01/2012-12年于我院确诊的肝内胆管细胞癌92例, 对其临床流行病学特点进行总结, 以探讨ICC的疾病分布规律。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2010-01/2012-12于首都医科

大学附属北京佑安医院住院、病理确诊的ICC患者资料92例, 采集数据包括性别、年龄、既往史、个人史、流行病学史、肝病及肿瘤家族史, 患者首发症状、症状到确诊时间、初次确诊时肿瘤分期情况[美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期]、肝功能状况、肿瘤标志物水平、病理分化程度, 患者是否合并慢性肝炎病毒感染并记录病原标志物情况。

1.2 方法 根据是否合并肝炎病毒感染, 分为两组, 对两组患者的上述数据进行比较。

统计学处理 研究资料均采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理。计量资料检测结果用mean±SD表示, 组间均数比较采用t检验; 率的比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般流行病学情况 对92例ICC患者资料进行分析表明, ICC患者以男性为主(80.43%), 男性发病年龄52.69岁±11.41岁, 明显小于女性(60.89岁±12.87岁)(P<0.05)。约39.13%的患者发现肝内占位时并无相关症状, 而是于体检时或因其他疾病就诊时发现。本组ICC患者中肝炎病毒慢性感染的患者占多数(70.65%), 其中又以慢性HBV感染最为常见。肿瘤病理提示分化程度以恶性度较高的中低分化为主(82.61%)。根据《AJCC癌症分期第7版》中肝内胆管细胞癌分期标准将肿瘤分为I、II、III、IV期, 本组患者I、II期患者约占60%(表1)。

2.2 病毒性肝炎组和非病毒性肝炎组流行病学资料比较 病毒性肝炎感染者占多数是本组ICC患者的特点, 表2对存在病毒性肝炎基础的患者和非病毒性肝炎感染患者的流行病学资料进行了比较, 发现以下特点: (1)两组患者均以男性患者为主, 男性肝炎组患者发病年龄明显早于非肝炎组, 而两组女性患者的发病年龄则无明显差异; (2)肝炎组患者中既往有胆系疾病的患者比例明显低于非肝炎组; (3)肝炎组患者中有更多患者确诊ICC时并无症状, 而是于体检中发现; (4)肝炎组甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阳性的患者比例显著高于非肝炎组, 而对于另一肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen CA199, CA199)而言, 非肝炎组患者阳性比例则显著高于肝炎组。

2.3 患者首发症状特点 92例患者中无症状于体检中发现肝占位者36例, 占39.13%; 其他患者的首发症状中, 按出现频率依次为腹部胀

研究前沿
ICC在全球各地区的分布因地理环境和种族差异而很不均衡, 欧洲和北美国家ICC发病率很低, 病因尚不明确; 而东南亚尤其是泰国发病率最高, 病因主要与肝吸虫感染有关; 我国HBV感染率高, 是我国ICC发病的重要因素, 对病毒相关ICC的临床研究值得探讨。

相关报道
近年来国内外多项病例-对照研究认为嗜肝细胞病毒HBV、HCV感染是ICC的重要因素, 可能与肝细胞与胆管上皮细胞具有共同的祖细胞、HBV或HCV同时感染胆管细胞并最终导致ICC有关。

创新盘点

国内虽有ICC相关报道, 但研究肝炎病毒相关ICC流行病学特点的较少。

表 1 92例肝内胆管细胞癌患者一般流行病学情况 $n(\%)$

特征	数据
性别	
男	74(80.43)
女	18(19.57)
年龄(岁)	54.29 ± 12.09
男	52.69 ± 11.41
女	60.89 ± 12.87
既往史胆系疾病	
无	72(78.26)
有	20(21.74)
烟酒嗜好	
无	46(50.00)
嗜烟	27(29.35)
嗜酒	5(5.35)
嗜烟酒	14(15.22)
肿瘤家族史	
无	80(86.96)
有	12(13.04)
肝病家族史	
无	62(67.39)
有	30(32.61)
诊断时症状	
无	36(39.13)
有	56(60.87)
肝炎病毒标志物	
阳性	65(70.65)
阴性	27(29.35)
甲胎蛋白	
阳性	36(39.13)
阴性	56(60.87)
糖链抗原199	
阳性	42(45.65)
阴性	50(54.35)
病理分化程度	
中低分化	76(82.61)
高分化	16(17.39)
AJCC分期	
I	9(9.78)
II	47(51.09)
III	3(3.26)
IV(IVa, IVb)	33(35.87)

痛23例(25%)、腹部不适9例(9.78%)、乏力9例(9.78%)、肝区不适8例(8.69%)、肝区痛4例(4.35%)、恶心2例(2.17%)、尿黄1例(1.09%)、腰背痛1例(1.09%)、呕血1例(1.09%)。

2.4 病毒性肝炎患者病毒标志物分布特点 在65例合并病毒性肝炎的患者中, 慢性HBV感染者60例(92.31%), 慢性HCV感染者5例(7.69%)。患者的病毒学标志物分布特点如表3, 慢性乙型肝炎

表 2 病毒感染组和非病毒感染组流行病学资料比较 $n(\%)$

特征	肝炎组	非肝炎组	P值
n	65	27	
性别			0.389
男	54(83.08)	20(74.07)	
女	18(19.57)	7(25.93)	
年龄(岁)	51.89 ± 10.61	60.07 ± 13.60	0.003
男	50.94 ± 9.42	58.5 ± 14.28	0.007
女	58.55 ± 13.84	64.57 ± 11.16	0.248
既往胆系疾病史			0.011
无	56(86.15)	16(59.26)	
有	9(13.84)	11(40.74)	
烟酒嗜好			0.896
无	31(47.69)	15(55.56)	
嗜烟	20(30.77)	7(25.93)	
嗜酒	4(6.15)	1(3.7)	
嗜烟酒	10(15.38)	4(14.81)	
诊断时症状			0.010
无	31(47.69)	5(18.51)	
有	34(52.31)	22(81.48)	
甲胎蛋白			0.002
阳性	32(49.23)	4(14.81)	
阴性	33(50.77)	23(85.18)	
糖链抗原199			0.001
阳性	22(33.85)	20(74.07)	
阴性	43(66.15)	7(25.93)	
病理分化程度			1.000
中低分化	51(78.46)	22(81.48)	
高分化	14(21.54)	5(15.52)	
AJCC分期			1.000
I - II期	40(61.54)	16(59.26)	
III - IV期	25(38.45)	11(40.74)	

患者中还包括了乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性的5例患者, 这些患者均有明确的既往慢性HBV感染史, 在长期患病过程中实现HBsAg阴转, 其中1例HBV DNA仍为阳性。对HBV感染患者分析表明, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者比例为20.54%, 而绝大部分患者为HBeAg阴性。曾进行规范抗病毒治疗的患者15例, 确诊时7例HBV DNA阴性, 8例仍为阳性; 45例患者从未进行抗病毒治疗, 其中21例HBV DNA阳性, 24例HBV DNA阴性(表4)。确诊时已经发生肝硬化的患者共42例, 其中乙型肝炎患者39例(65%), 丙型肝炎患者3例(60%)。

3 讨论

ICC在全球各地区的分布因地理环境和种族差异而很不均衡^[4], 欧洲和北美国家ICC发病率很

表 3 病毒性肝炎患者病毒标志物分布特点 $n(\%)$

阳性病毒标志物	<i>n</i> (%)	HBeAg(+)	HBeAg(−)	HCV(+)	肝硬化			
HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb	1(15.38)	14(21.54)	46(70.77)	5(7.69)	39(65)			
HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBcAb	1(15.38)							
HBsAg, HBeAg, HBeAb, HBcAb	5(7.69)							
HBsAg, HBeAg, HBcAb	7(10.77)							
HBsAg, HBsAb, HBeAb, HBcAb	3(4.62)							
HBsAg, HBeAb, HBcAb	34(52.31)							
HBsAg, HBcAb	4(61.54)							
HBsAb, HBeAb, HBcAb	2(30.77)							
HBsAb, HBcAb	1(15.38)							
HBeAb, HBcAb	1(15.38)							
HBcAb	1(15.38)							
HCVAb	5(7.69)				5(7.69)	3(60)		

HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原; HBsAb: 乙型肝炎表面抗体; HBeAg: 乙型肝炎E抗原; HBeAb: 乙型肝炎E抗体; HBcAb: 乙型肝炎核心抗体; HCVAb: 丙型肝炎病毒抗体; HCV: 丙型肝炎病毒。

表 4 ICC患者中抗病毒与HBV DNA $n(\%)$

	抗病毒治疗	未抗病毒治疗	合计
n	15	45	
HBV DNA(+)	8(53.33)	21(46.67)	15
HBV DNA(-)	7(46.67)	24(53.33)	45
合计	15(100.00)	45(100.00)	60

ICC: 肝内胆管细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒。

低, 病因尚不明确; 而东南亚尤其是泰国发病率最高, 病因主要与肝吸虫感染有关; 肝内胆管结石则是其他亚洲国家的常见病因。已知的ICC危险因素如肝吸虫、肝内胆管结石、PSC等可能因胆管慢性炎症刺激最终导致癌变。近年来国内外多项病例-对照研究认为嗜肝细胞病毒HBV、HCV感染是ICC的重要危险因素^[5-8], 可能与肝细胞与胆管上皮细胞具有共同的祖细胞、HBV或HCV同时感染胆管细胞并最终导致ICC有关。我国嗜肝病毒尤其是HBV感染率高, 对病毒相关ICC的临床研究值得探讨, 本研究对其流行病学特点进行了分析。

研究发现, 本组ICC患者以HBV感染患者为主, HCV感染少见, 男女比例约4:1, 女性发病年龄晚于男性, 与我国HBV感染情况相似。男性肝炎组患者平均发病年龄明显小于非肝炎组, 两组相差近8岁, 与国外研究一致^[9]。非肝炎组患者中既往有胆道系统疾病史的比例明显高于非肝炎组。提示慢性胆道感染仍是非肝炎患者发病的重要因素。

与非肝炎组ICC患者相比, 肝炎组患者更多于体检中被发现, 包括AFP、超声检查。一般认为AFP是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的血清标志物, CA199多是ICC的血清标志物, 本研究结果表明, 肝炎组患者AFP阳性的患者比例显著高于非肝炎组, 而对于另一肿瘤标志物CA199而言, 非肝炎组患者阳性比例则显著高于肝炎组, 与国内外其他研究一致^[10,11], 提示AFP也是肝炎ICC患者的一个重要血清标志物, ICC患者体内AFP合成的机制尚不清楚, 但AFP阳性的ICC患者可能具有与HCC相似的临床特征^[12,13]。上述结果表明对慢性肝炎患者联合检测AFP和CA199更有利于发现肝癌。

与肝细胞癌患者中肝硬化比例高达80%-90%相比, 本组ICC患者中肝硬化比例为60%, 表明HBV或HCV更有可能在慢性炎症阶段直接导致ICC^[14]。HBV可能导致ICC的机制尚不清楚, Wang等^[15]发现, 在HBV感染的ICC患者肿瘤组织胆管上皮细胞中常常可以见到HBV的X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)强烈表达, 提示HBx可能参与了ICC的发生, 同时HBx可激活人端粒酶逆转录酶, 后者可导致胆管上皮细胞发生癌变^[16]。

抗病毒治疗显著降低HCC的发病率已经得到公认, 而肝炎病毒作为ICC的重要病因, 积极抗病毒能否减少或延缓ICC的发生尚不明确。本研究结果发现, 本组患者中曾经进行抗病毒治疗的患者仅占1/4, 且多数病毒未被抑制到检测值下限; 未抗病毒组患者半数以上HBV DNA为阴性, 从慢性乙型肝炎的自然史来看, 应属于免

应用要点

肝炎病毒作为ICC的重要病因, 积极抗病毒能否减少或延缓ICC的发生尚不明确。本研究结果发现, 本组患者曾进行抗病毒治疗的患者仅占1/4, 且多数病毒未被抑制到检测值下限; 早期抗病毒治疗, 有可能延缓ICC的发生。

同行评价
本文对临床具有一定的指导意义和实用价值。

疫抑制期, 但HBV DNA转阴前很可能经历了长期的免疫清除过程, 如果能在免疫清除阶段早期抗病毒治疗, 有可能延缓ICC的发生。抗病毒治疗对ICC的发生及预后影响有待进一步研究。

由于我院收治患者多数有肝病基础, 本组肝炎患者比例明显高于其他研究, 其他ICC患者样本量较小, 因而存在一定的选择偏倚, 仍需进行多中心、大样本的研究对上述结果进行验证。

总之, 肝炎病毒慢性感染是ICC发病的重要危险因素, 研究肝炎病毒对ICC发生和预后的影响将进一步有效干预提供依据。

4 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). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1141-1159
- 2 Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, de Vries E, IJzermans JN, de Man RA, Coebergh JW, Verhoef C. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 777-781 [PMID: 23043667 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00536.x]
- 3 Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, Yin ZF. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 626-631 [PMID: 22146627]
- 4 de Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 173-180 [PMID: 20202771 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.01.008]
- 5 Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1221-1228 [PMID: 17689296 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.020]
- 6 Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Liver Int* 2010; 30: 215-221 [PMID: 19840244 DOI: 10.1111/j.1478-3231]
- 7 Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173-184 [PMID: 21488076 DOI: 10.1002/hep.24351]
- 8 Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 742-748 [PMID: 20002305 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01243.x]
- 9 Lee CH, Chang CJ, Lin YJ, Yeh CN, Chen MF, Hsieh SY. Viral hepatitis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100: 1765-1770 [PMID: 19436294 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605063]
- 10 Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- 11 Okuda H, Shiratori K, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Clinicopathologic features of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who are seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and those with combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 869-873 [PMID: 16704538]
- 12 Zhou YM, Yang JM, Li B, Yin ZF, Xu F, Wang B, Liu P, Li ZM. Clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with positive serum a-fetoprotein. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2251-2254 [PMID: 18407604]
- 13 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]
- 14 Wang WL, Gu GY, Hu M. Expression and significance of HBV genes and their antigens in human primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 392-396 [PMID: 11819329]
- 15 Wang WL, London WT, Feitelson MA. Hepatitis B x antigen in hepatitis B virus carrier patients with liver cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 4971-4977 [PMID: 1654208]
- 16 Zou SQ, Qu ZL, Li ZF, Wang X. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2259-2262 [PMID: 15259077]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

