

## 综 述

## 原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略

鲜林峰<sup>1</sup> 方乐天<sup>1</sup> 刘文斌<sup>1</sup> 赵沛<sup>2</sup> 陈一凡<sup>1</sup> 曹广文<sup>1</sup>作者单位:200433 上海<sup>1</sup>海军军医大学流行病学教研室;530021 南宁<sup>2</sup>广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部

**【摘要】**原发性肝癌是世界范围内主要的癌症死亡原因之一,早期筛查高危人群并进行有效的三级预防是当前降低肝癌死亡率的主要策略。本文总结了目前原发性肝癌的流行特征和主要致病因素;同时以乙型肝炎病毒导致的肝细胞癌发生发展为例,在癌症进化发育学框架下探讨了癌症发病机制研究对完善肝癌防控策略的促进作用,并将该模式拓展到丙型肝炎致癌以及肝内胆管癌等其他类型的原发性肝癌防控问题。本文将流行病学研究与机制研究的碎片化证据串联在一起,以期为进一步完善原发性肝癌防控体系以及个体化干预策略提供指导依据。

**【关键词】**原发性肝癌;流行病学;发病机制;预防控制

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-5671(2022)03-0320-09

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.03.13

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球常见的恶性肿瘤之一。2020年PLC全球新发病例共905 677例,占有新发癌症病例的4.7%,位居第六;死亡患者共830 180例,占有癌症死亡病例的8.3%,位居第三<sup>[1]</sup>。2020年我国PLC新发病例数410 038例,占全球的45.27%;死亡病例数391 152例,占全球的47.12%<sup>[2]</sup>。PLC是我国65岁以下人群的第一大死亡原因,位于恶性肿瘤所致非成熟死亡原因的首位,男性的发病率和死亡率均高于女性<sup>[3-4]</sup>。PLC的主要治疗方式与肿瘤分期有关,早期PLC往往采用手术切除或肝移植,中晚期常采用介入治疗和序贯性靶向治疗(应用索拉非尼或乐伐替尼等)以及免疫治疗(PD-1/PD-L1抗体等)<sup>[2,5]</sup>,但是复发率较高。而高复发率是PLC预后较差的主要原因之一,研究显示PLC患者术后22个月内复发率高达54%<sup>[6]</sup>。筛查PLC高危人群并尽早开展特异性干预是当前减轻PLC疾病负担的主要途径,而深入了解PLC的危险因素及其致癌机制有助于确定更有效的生物标志物和干预靶点,以及完善PLC发生发展过程中各阶段人群的精确风险评估

和特异性干预,从而进一步实现PLC防控的“关口前移”和更为有效的三级预防。本文介绍了当前PLC的流行特征和主要致病因素,在此基础上梳理了与PLC防控具有密切关系的理论研究和机制研究进展,同时总结了机制研究成果向PLC防控进行应用转化的流行病学证据,旨在整合宏观的流行病学研究与微观的机制研究证据,为完善PLC防控体系以及个体化干预策略提供指导依据。

## 1 PLC流行现状和主要致病因素

### 1.1 流行现状

PLC的主要组织学类型分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞胆管癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC),其中以HCC最为常见。HCC占全球PLC的75%~85%, ICC占10%~15%<sup>[1]</sup>。本团队对我国东部地区8 515例PLC患者的流行病学分析数据显示,HCC、ICC、CHC分别占94.6%、3.7%和1.7%<sup>[7]</sup>。全球范围内PLC的发

**【基金项目】**国家重点基础研究发展计划(973计划)(2015CB554000);国家自然科学基金重大研究计划集成项目(91529305);国家自然科学基金国际合作与交流项目(81520108021);国家自然科学基金面上项目(81673250);国家自然科学基金青年项目(82003538);上海市公共卫生重点学科(GWV-10.1-XK17);上海市扬帆计划(20YF1458800)

**【通信作者】**曹广文, E-mail:gcao@smmu.edu.cn

方乐天和刘文斌为共同第一作者

病率也存在较大差异,其中亚洲发病率较高,如蒙古(85.6/10万)、泰国(22.6/10万)、中国(18.2/10万);非洲也是PLC的好发地区,如埃及(34.1/10万)<sup>[1]</sup>。PLC是一种高度致命的疾病,在全球HCC高发地区中,PLC的死亡发病比均大于0.9<sup>[8]</sup>。1978年至2012年期间,东亚地区的PLC发病率呈下降趋势,中国、日本、韩国的年平均变化率分别为-1.9%、-0.8%和-2.2%<sup>[9]</sup>。处在经济发展转型阶段的发展中国家如非洲乌干达、亚洲蒙古、东南亚的越南和柬埔寨以及南美的巴西等,PLC发病率均呈上升趋势;同时,在过去的低风险地区如欧洲、北美洲、大洋洲的经济发达国家,如英国、美国、澳大利亚和新西兰等国家,PLC发病率虽不如亚洲和非洲,但近年来亦呈逐步上升趋势<sup>[1]</sup>。在我国,2020年PLC粗发病率为28.3/10万,标化发病率为18.2/10万;粗死亡率为27.0/10万,标化死亡率为17.2/10万,发病率和死亡率均位列世界第四<sup>[10]</sup>;且PLC发病率及死亡率呈现农村地区高于城市地区、南部地区高于北方地区、东部地区高于西部地区趋势,男性发病率和死亡率均为女性的2~3倍<sup>[10-11]</sup>。

## 1.2 主要致病因素

PLC的流行特点与其致病因素的分布特征密切相关。目前认为PLC的主要致病因素包括慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、饮酒、黄曲霉毒素B1暴露、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和糖尿病等。不同致病因素引发PLC的能力有差异,基于病例-对照数据的Meta分析显示,与非感染者对比,HBV感染者罹患HCC和ICC的比值比(odds ratio, OR)分别为14.1(95%CI: 10.6~18.8)和5.5(95%CI: 3.2~9.6);而HCV感染者罹患HCC和ICC的OR值则相对较低,分别为4.6(95%CI: 3.6~5.9)和3.4(95%CI: 2.7~4.2)<sup>[12-14]</sup>。其中,HCC发生率与HBV感染率有显著相关性,HCC高发于亚洲和非洲的高HBV流行地区<sup>[1,9]</sup>。经济处在发展转型的发展中国家,其人员流动增加也促进了HBV感染的传播,这也可能是蒙古、越南、柬埔寨等HBV高流行地区PLC发病趋势上升的原因。虽然接种HBV疫苗是有效的PLC一级预防措施,但是中国和韩国等东亚国家普遍推行新生儿HBV免疫政策的时间仅为30年左右,其对PLC发病趋势的抑制作用尚未完全显现,当

前上述国家PLC下降趋势主要与黄曲霉毒素摄入的一级预防措施有关<sup>[1]</sup>。因此,庞大的HBV已感染人群仍然是PLC防控的重点。HBV亚型也对HBV感染后的疾病转归有重要影响。本团队前期的分子流行病学研究结果表明,我国大陆地区HBV主要为C基因型(68.3%)和B基因型(25.5%);HBV C亚型是HBV感染慢性化、肝硬化和HCC发生的主要危险因素,而HBV B亚型更易于引发急性炎症<sup>[15]</sup>。HCV慢性感染是HCC的另一主要病因,主要引发慢性肝炎、肝硬化,然后由肝硬化发展成肝癌。这一HCC病因在欧美国家更为常见<sup>[16]</sup>。除了病毒感染因素外,NAFLD也是HCC重要的致病原因之一。NAFLD是一种获得性代谢疾病,多伴有肥胖、脂质代谢紊乱或糖尿病,NAFLD病情迁延持续可引起肝纤维化、肝硬化,最终发展为HCC,该因素也是近年来欧美发达国家HCC发生率上升的重要原因之一<sup>[1,9]</sup>。

ICC是第二常见的PLC类型,发病率存在地区差异性,在韩国和泰国发病率最高,分别为2.80/10万和2.19/10万<sup>[17]</sup>。男女发病率相差不大,但女性死亡率高于男性<sup>[18]</sup>。ICC的主要病因为原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石、胆总管囊肿、华支睾吸虫病、慢性胰腺炎、慢性HBV或HCV感染等<sup>[19]</sup>。其中肝吸虫是东南亚国家,特别是泰国ICC的主要病因<sup>[1,17]</sup>。肝吸虫一般寄生在宿主动物的胆管内,通过未煮熟的食物感染人类<sup>[20]</sup>。大多数感染者在早期无特异性症状,感染数年后出现胆汁淤积、胆管炎,最终“炎癌转化”导致ICC<sup>[21]</sup>。我国ICC的发病率在1993年至1997年为0.14/10万,2008至2012年为0.63/10万,年平均变化率高达11.1%,增长速度位列世界第二<sup>[17]</sup>。然而,肝吸虫在我国的分布范围有限,主要流行于广东、广西、辽宁和黑龙江等;据全国31个省的抽样调查结果推测,我国华支睾吸虫的感染人数约为598万例,且全国华支睾吸虫标化伤残调整寿命年数据在2004年后呈显著下降趋势,与我国ICC发病率的流行趋势不相符<sup>[22-23]</sup>。近年来,ICC的发病机制研究突出了HBV感染的作用<sup>[24]</sup>,我国庞大的HBV慢性感染人群可能是ICC发病率升高的重要原因。上述PLC流行现状提示,无论是HCC还是ICC,明确其致癌机制,针对HBV感染人群进行准确地风险评估与特异性干预,仍然是当前我国PLC特异性防控的关键。

## 2 病毒感染在PLC发生发展中的作用

在长期开展癌症发生发展关系研究的基础上,本团队总结分子流行病学、细胞生物学、基因组学等多层面证据,提出了系统性阐述癌症发生共性机制的创新理论“癌症进化发育学”<sup>[25-26]</sup>。其核心的学术思想是:由先天遗传因素和后天环境因素(如病毒感染)的交互作用导致的免疫平衡失调或功能失调维持了慢性非可控性炎症,后者通过炎症微环境打破促进核酸变异力量(如APOBEC3B)和变异修复力量(如UNG)之间的平衡,促进人体和病毒基因组变异,变异细胞和病毒随机展开了以“变异-选择-适应”为特征的生存竞争;绝大多数病毒变异与体细胞变异被炎症微环境清除,仅有少部分可以改变细胞的信号传导、能量物质代谢以及表观遗传修饰模式,使细胞去分化、发生表皮-间质转化、重新表达胚胎期的关键分子、产生干性特征,进入癌症进化和逆向发育过程。传统的“癌症发生发展”概念仅指肿瘤恶性表型产生、肿瘤细胞增殖、耐药和转移的客观现象,而“癌症进化发育学”理论则进一步阐明癌症发生发展过程中的共性规律和因果关系,这一理论有助于从众多生物标志物和功能分子中辨析伴随现象和关键节点分子,为HCC以及其他癌症的防治研究提供新思路。

### 2.1 病毒感染对HCC进化的作用

**2.1.1 HBV的促HCC进化作用** HBV导致HCC的主要途径包括病毒复制、病毒进化、病毒整合。HBV持续复制所致的慢性炎症是导致HCC发生的关键因素。HBeAg是HBV复制的标志,HBeAg持续阳性的HBV感染者发生HCC的风险显著高于HBeAg阴性者<sup>[27-28]</sup>。抗病毒治疗可以降低慢性HBV感染者的HCC发病风险<sup>[29]</sup>。HBV X蛋白(HBx)是HBV感染人体后提升自身复制水平的关键分子,具体途径包括以下方面:(1)与非编码RNA相互作用维持共价闭环状DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA)的水平<sup>[30]</sup>;(2)对cccDNA进行表观遗传修饰提高HBV基因转录活性<sup>[31]</sup>;(3)与DNA损伤特异性结合蛋白1相互作用从而下调HBV的抑制因子WDR77<sup>[32]</sup>。持续复制的HBV可以通过调节炎症因子和免疫细胞维持免疫抑制性微环境。环GMP-AMP合酶干扰素基因刺激子通路(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon

genes,cGAS-STING)是固有免疫反应发挥抗病毒功能的核心通路之一。细胞内游离的HBV核酸被cGAS蛋白感知并激活STING信号通路,诱导I型IFN产生从而促进病毒清除。HBV可以通过下调cGAS表达从而逃逸cGAS感知,避免被彻底清除并长期复制、继续刺激cGAS-STING信号通路<sup>[33]</sup>。cGAS-STING的持续激活增强了促癌的NF- $\kappa$ B信号通路,诱导衰老相关分泌表型的细胞因子,后者又募集了免疫抑制性炎症细胞,形成有利于HCC进化的免疫微环境<sup>[34]</sup>。HBV持续复制通过生长因子 $\beta$ (factor-beta,TGF- $\beta$ )/miR-34a/CC趋化因子配体2(CC-chemokine ligand 2,CCL2)轴上调CCL2表达,以募集肿瘤相关巨噬细胞、髓系源性抑制细胞、调节性T细胞(regulatory T cells,Tregs),从而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞活性,进而维持免疫抑制性炎症微环境<sup>[35]</sup>。

在慢性炎症微环境的条件下,HBV在持续复制的同时也发生了伴随HCC发生发展的共进化<sup>[36]</sup>。HBV进化有两个基础条件:持续性的病毒突变和炎症微环境的选择压力。炎症因子及人类遗传多态性对上述两个过程均有重要作用。IL-6可以上调人载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽3亚型(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3,APOBEC3)表达,同时降低尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil DNA glycosylase,UNG)的表达,诱导APOBEC3-UNG失衡从而显著促进HBV突变的产生;APOBEC3和UNG转录调控区域的遗传易感性可以增强这一作用<sup>[37]</sup>。人类II型白细胞抗原基因的促癌基因型可能通过诱导Th细胞向Th2、Treg和Th17分化,进而参与免疫抑制性炎症微环境的维持,促进HBV致癌突变的选择,并与HBV变异协同促进HCC的发生<sup>[38-40]</sup>。人类II型白细胞抗原的遗传多态性位点等位基因频率在人群之间存在很大差异,相比欧洲人群,在汉族人群中更常见的基因型与慢性炎症、HBV致癌突变和HCC发生风险上升显著相关<sup>[41]</sup>。这可能是HBV慢性感染、HBV-HCC在中国人群较欧洲人群更常见的部分原因。炎症免疫通路关键基因的遗传多态性可以影响HCC发生风险。如STAT3的促癌基因型可以诱发HBV变异,且与HCC风险变异协同致癌,这种作用与性别相关<sup>[42]</sup>。NF $\kappa$ BIA-881G-826T基因型可以降低NF $\kappa$ BIA启动子的活性,降低宿主I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白表达,从



而促进 NF- $\kappa$ B 信号通路持续激活而增加 HCC 发生风险<sup>[43]</sup>。此外,非编码 RNA 的遗传易感位点也可以与 HBV 关键突变发生交互作用从而增加 HCC 发生风险,pre-miR-218 启动子区 rs11134527 的促癌基因型与 HBV-preS 缺失频率上升显著相关,且该遗传易感性与 preS 缺失的交互作用显著提高 HCC 发生风险<sup>[44]</sup>。在慢性感染的免疫耐受阶段,机体的免疫压力较弱,病毒多为野生型。但随着慢性炎症的进展,尤其在 HBV 感染者发生 HBeAg 血清学转化后,病毒突变的种类和数量逐渐增加;在炎症免疫微环境的压力下,HCC 风险相关的 HBV 突变逐渐累积<sup>[45]</sup>如 HBV preS 缺失、C1653T、T1753V、A1762T/G1764A、A1846T 和 T1674C/G 与 HCC 发生风险上升有显著相关性,且这些突变主要发生在 HBV 增强子 II/基本核心启动子区以及 preS 区域<sup>[46-48]</sup>。在 HBV 诱导的致癌“三部曲”(慢性肝炎-肝硬化-HCC)过程中,HBV 突变的种类和频率逐步累积,这可用于预测肝硬化和 HCC 的发生发展<sup>[48-49]</sup>。促癌的病毒突变感染能力较弱,在婴儿期或幼儿期或在成人感染早期获得的 HBV 通常是野生型<sup>[41,50]</sup>。野生型 HBV 具有感染肝细胞的优势,有助于病毒在人群中传播从而维持其病毒种类;高危 HBV 变异株虽然可引起 HCC 恶性转化,但失去了在人群间感染的优势。因此,HBV 致癌进化通常随携带者去世而终止,称之为 HBV 的“末路进化”。通过分子流行病学研究明确的 HBV 突变也得到了机制研究证据的支持。如携带 C1653T-T1674G-A1762T/G1764A 连锁变异的 HBx 蛋白通过上调纤溶酶原激活物抑制因子 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI1)和细胞分裂周期因子 20 以促进 HCC 增殖和体内成瘤<sup>[51]</sup>。以 A1762T/G1764A 为基础的连锁突变通过上调 S 期激酶相关蛋白 2、诱导抑癌蛋白 p21 的泛素化降解以促进 HCC 细胞增殖,并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 HCC 侵袭<sup>[52-53]</sup>。preS 缺失可通过上调 TNF $\alpha$  和 IL-6 等多种炎症因子维持促癌的炎症微环境<sup>[54]</sup>。同时,preS 缺失突变导致 HBV 表面蛋白异常堆积在内质网并诱导内质网应激反应,激活下游多种致癌通路或通过导致线粒体内钙载量异常增高而降低 ATP 产量,从而促进 HCC 发生<sup>[55-56]</sup>。

HBV 感染后整合到宿主基因组中被认为是 HBV 诱发 HCC 的重要原因。HBV-DNA 整合在 HBV 感染

早期阶段发生,且 HBV 整合频数伴随疾病进展逐渐上升,HCC 患者癌组织的整合率显著高于癌旁组织<sup>[57-58]</sup>。HBV 整合可以通过多种机制促使 HCC 发生:首先,HBV 整合通过维持 HBV 复制和表达维持机体慢性感染状态。研究发现,血浆和肝组织中的 HBV DNA、HBsAg 与组织中的 HBV cccDNA 或外周血中的 HBV 前基因组 RNA 水平无关,但与组织中 HBV 整合数量显著相关。在 cccDNA 极低的患者肝脏组织中,仍可以检测到高水平的 HBV RNA 和 HBsAg,且其水平与肝脏组织中的 HBV 整合数量呈正相关。说明在 HBV 复制水平较低的情况下,HBV 整合可以独立转录翻译产生 HBsAg,继续刺激免疫系统产生炎症微环境<sup>[59]</sup>。其次,HBV 整合还可以增加基因组不稳定性、影响宿主基因功能。端粒逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)、细胞周期蛋白 E1(cyclin E1, CCNE1)是 HBV 整合的高频基因。TERT 主要功能是维持染色体末端端粒的长度,对肿瘤细胞的永生起重要作用。TERT 启动子区的 HBV 整合增加了该基因的转录水平进而促进 HCC 的发生<sup>[60]</sup>。HBV 还可以通过整合至 CCNE1 使细胞持续异常增殖<sup>[61]</sup>。HBV 整合过程中,HBx 区可能发生断裂,从而产生羧基末端截短 HBx 蛋白(Ct-HBx)。而 Ct-HBx 较全长 HBx 的促癌作用更显著,且与不良预后相关<sup>[62]</sup>。机制研究显示,Ct-HBx 通过激活 C-Jun/金属蛋白 10 信号通路促进 HCC 迁移、侵袭<sup>[63]</sup>。与此同时,Ct-HBx 通过下调硫氧还蛋白相互作用蛋白表达,增强葡萄糖摄取和乳酸产生的同时降低了 ATP 的产生能力,即增强了“Warburg 效应”,从而影响代谢模式,进而促进 HCC 进化<sup>[64]</sup>。

**2.1.2 HCV 的促 HCC 进化作用** HCV 是一种直径小于 80 nm 的单股正链 RNA 病毒,属于黄病毒科,主要在肝细胞内复制。全球范围内感染 HCV 人数约为 1.85 亿,新感染者中每年 55%~85% 的患者会转变为慢性丙型肝炎,其中 20%~30% 的患者会发展为肝硬化或肝功能衰竭,最终有 2%~5% 的患者发展为 HCC<sup>[65]</sup>。与 HBV 类似,持续诱导肝脏慢性炎症微环境也是 HCV 慢性致癌的关键。HCV 进入肝细胞后,激活内在的 I 型和 III 型干扰素反应,以及 CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞,从而促进炎症因子和生长因子的释放<sup>[66-67]</sup>。免疫介导的损伤产生大量活性氧(reactive oxygen species,

ROS),可导致DNA损伤、脂质过氧化、表观遗传修饰改变、衰老和染色体易位,从而导致肝细胞恶性转化<sup>[68]</sup>;且肝细胞及淋巴细胞中的ROS水平在HCV复制活跃期升高,从而产生致癌突变<sup>[69]</sup>。miR-122是病毒复制所需的肝脏特异性细胞宿主因子,占肝细胞总miRNA的50%以上,是HCV生命周期所必须的<sup>[70]</sup>。有研究表明,缺少miR-122的小鼠会发展为脂肪性肝炎、纤维化和HCC,说明其对HCC具有抑制作用,可作为HCC的肿瘤抑制因子<sup>[71]</sup>。综上认为,HCV可能没有直接的致癌作用,其主要是通过慢性肝炎促进肝硬化,然后促进肝癌的发生。

**2.1.3 慢性炎症相关的体细胞突变** 在慢性炎症微环境下,机体的体细胞也遵循“变异-选择-适应”的进化过程,最终导致机体发生癌症。癌症研究中常用突变标签来研究突变模式,炎症性APOBEC体细胞突变标签在多种癌症中占主导地位,这也表明了炎症免疫反应诱导的APOBECs-UNG失衡是产生突变的常见机制<sup>[72]</sup>。APOBECs是联系炎症和癌症的桥梁,是HBV感染促进HCC发生发展的核心分子<sup>[36]</sup>。在炎症免疫微环境的选择作用下,绝大多数携带对突变体细胞生存与增殖没有显著促进作用的“乘客变异”的细胞被清除,只有少部分携带控制细胞增殖、分化、凋亡的对肿瘤发生具有促进作用的“驱动变异”细胞被选择而进一步扩增,并逐步进化为有干细胞特性的肿瘤起始细胞<sup>[25]</sup>。在HBV慢性感染情况下,活化的炎症信号通路刺激APOBECs过表达,从而引起大量HCC相关体细胞变异<sup>[37]</sup>。经过进化筛选的驱动变异主要通过改变与端粒维持相关的信号通路、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路、P53和细胞周期通路、氧化应激通路、RAS/RAF/MAPK信号通路和PI3K/AKT/mTOR信号通路等关键信号通路,进而影响炎症免疫、能量代谢以及上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)等多种功能,从而促进HCC的发生发展<sup>[73-74]</sup>。

## 2.2 病毒感染对ICC进化的作用

慢性HBV感染使HBV基因组整合到肝细胞基因组不仅是HCC发生发展的重要原因,也是ICC发生和发展的原因。一项高通量捕获测序研究在ICC组织中发现7个HBV整合靶点:TERT、CEA细胞黏附分子20(CEA cell adhesion molecule 20, CEACAM20)、精子发生相关蛋白18(spermatogenesis associated 18,

SPATA18)、转录调节因子1(transcriptional regulating factor 1, TRERF1)、锌指蛋白23(zinc finger protein 23, ZNF23)、LINC01449和LINC00486<sup>[75]</sup>。另一项研究发现HBV整合事件可以在41.7%的ICC患者中被检测到,最常见的整合位点仍是人TERT启动子,其可导致人TERT启动子活性大幅度提高;第二个常见的HBV基因整合位点是FAT2基因,该整合位点常与EMT有关;整合在DMRTA1和LINC01239之间的HBV基因组可以通过激活mTOR/4EBP/S6K信号通路促进ICC的恶性表型<sup>[24]</sup>。ICC和HCC同在肝脏微环境下发生进化,又同时出现TERT基因HBV整合变异累积,说明该分子事件是PLC进化的共性基础事件,也是特异性防治的关键靶点。

## 3 HCC的特异性防控

HCC起病隐匿,病因复杂,早期诊断困难,发现时往往已进入中晚期,导致其预后较差。我国上海市的HCC随访数据显示其5年生存率仅有12.45%<sup>[76]</sup>。BCLC早期(0或A期)的HCC患者术后5年生存率高达69.0%~86.2%<sup>[77]</sup>;而BCLC中晚期的5年生存率为39.0%<sup>[78]</sup>。提示对HCC高危人群进行定期筛查是提高我国HCC早期诊断率经济且有效的方法。我国HCC疾病负担重,本团队前期的流行病学和机制研究已经表明慢性HBV感染是我国HCC的主要危险因素,而且HBV感染在HCC发生中具有异质性。因此,精准定义HBV-HCC高危人群是实现HCC特异性防控的关键。当前甲胎蛋白和腹部超声联合的筛查策略尚不能充分满足HCC特异性防控“关口前移”的需要。寻找新型标志物,对现存筛查策略进行完善和补充也是当前HCC特异性防控研究的重点。本团队研究显示,HBV病毒基因组A1762T/G1764A, C1653T和T1753V的突变联合检测可以预测感染HBV患者发展成HCC的可能性,因此认为HBV A1762T/G1764A或C1653T感染者应优先考虑给予抗病毒治疗<sup>[26,49]</sup>。其他血清蛋白标志物如维生素K缺失诱导的凝血酶原II(prothrombin induced by vitamin K absence- II, PIVKA- II)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican 3, GPC-3)、新型分子标志物如非编码RNA中的miR-130b、miR-21和circ-104075等都被证明是较有效预测HCC发生的生物标志物,可以用于完善HCC早筛方案和高危人群的精确分层<sup>[79-80]</sup>。

针对HCC术后患者积极展开三级预防,降低复发风险和延长生存时间也是HCC特异性防控的重要内容。本团队研究证明,抗病毒治疗有利于HCC患者恢复肝功能、减少复发、延长术后生存时间,但是无法降低Ct-HBx带来的HCC复发风险<sup>[81]</sup>。因此,抗病毒治疗和HBV变异监测也可以作为三级预防用于延长HCC患者术后生存期。已有多项研究表明肿瘤标志物如PAI1、纤维连接蛋白(fibronectin, FN1)、脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(desgamma carboxyprothrombin, DCP)、炎症因子(如IL-1 $\beta$ 、IL-10、IL-17)和非编码RNA(如miR-18a、miR-21、miR-101、miR-221、lncRNA CTC-297N7.9、AC015908.3、AC091057.3等)与HCC预后相关<sup>[51,82-87]</sup>;血清中高水平的IL-6也与HBV-HCC复发风险显著相关<sup>[88]</sup>。癌症基因组研究发现的大量HCC关键体细胞变异和HBV整合变异,不仅可以预测HCC预后,还可作为后续靶向药物干预的靶点<sup>[89]</sup>。HCC是异质性极高的癌症种类,不管是单一的经典临床标志物还是新发现的生物标志物,均无法全面进行分层评估。综合利用年龄、性别等基础信息,甲胎蛋白、BCLC分期、HBV感染状态等临床信息,肿瘤包膜、门脉癌栓、肿瘤直径等肿瘤特征信息,以及HBV变异和体细胞变异等分子标志物信息,构建全面的预后模型,是综合利用各类碎片化研究成果、最大限度提高预测准确性的有效途径。

#### 4 小结与展望

病毒感染是HCC和ICC重要的致病因素,HBV复制相关标志物如病毒基因载量和HBsAg已被临床用于筛选高危人群,抗病毒治疗也被广泛用于HCC干预。HBV致癌的另外两类关键因素,HBV变异和HBV整合也被大量分子流行病学研究证实是HCC发生及预后的重要标志物,相关的应用转化研究可以进一步完善当前的HCC干预措施。以癌症进化发育的思想将相关机制研究、分子流行病学研究加以整合分析,明确癌症进化的关键节点、综合应用各类重要生物标志物和有效干预靶点将是进一步完善HCC特异性防控策略的关键。

#### 参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality World-

wide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[2] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):6.

[3] JIANG D, ZHANG L, LIU W, et al. Trends in cancer mortality in China from 2004 to 2018: A nationwide longitudinal study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10):1024-1036.

[4] WANG S, DU X, HAN X, et al. Influence of socioeconomic events on cause-specific mortality in urban Shanghai, China, from 1974 to 2015: a population-based longitudinal study[J]. CMAJ, 2018, 190(39):E1153-E1161.

[5] JIN H, SHI Y, LV Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib[J]. Nature, 2021, 595(7869):730-734.

[6] TABRIZIAN P, JIBARA G, SHRAGER B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. Ann Surg, 2015, 261(5):947-955.

[7] YANG F, MA L, YANG Y, et al. Contribution of Hepatitis B Virus Infection to the Aggressiveness of Primary Liver Cancer: A Clinical Epidemiological Study in Eastern China[J]. Front Oncol, 2019, 9:370.

[8] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 全球肝癌2020年流行病学现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(5):322-328.

[9] PETRICK J L, FLORIO A A, ZNAOR A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012[J]. Int J Cancer, 2020, 147(2):317-330.

[10] 曾红梅, 蔡建强. 中国肝癌诊治现状再思考[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2):23-25.

[11] 赵沛, 蒋栋铭, 鲜林峰, 等. 2004—2018年中国大陆地区原发性肝癌死亡率分析[J]. 上海预防医学, 2021, 33(10):881-886.

[12] SHI J, ZHU L, LIU S, et al. 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.

[13] PALMER W C, PATEL T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(1):69-76.

[14] LI H, HU B, ZHOU Z Q, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13:161.

[15] YIN J, ZHANG H, HE Y, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(3):777-786.

[16] PAPALUCA T, THOMPSON A. HCV elimination: breaking down the barriers to prison based care[J]. Hepatoma Res, 2018, 4:64.

[17] FLORIO A A, FERLAY J, ZNAOR A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012[J]. Cancer, 2020, 126(11):2666-2678.

[18] 宋家慧, 邓阳, 赵佳, 等. 1974–2015年上海市杨浦区肝胆系统恶性肿瘤死亡趋势分析[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(3):297-303.

[19] CARDINALE V, BRAGAZZI M C, CARPINO G, et al. Intrahepatic