

2005至2013年首都医科大学附属北京地坛医院住院肝病患者肝病疾病谱变化及相关因素分析

欧蔚妮¹ 付艳² 邢卉春¹ 成军¹

【摘要】目的 探讨近年来影响人类健康的主要肝病疾病谱及其变化趋势, 以及乙型肝炎病毒性相关性原发性肝癌的临床流行病学及临床特征, 旨在为肝病的防治可靠的循证医学依据。**方法** 收集2005年1月至2013年12月9年间, 本院住院的、出院主要诊断为肝病且人口学资料及临床资料齐全的患者, 应用SPSS 16.0统计软件回顾性分析各种肝病的构成比及逐年变化; 进一步分析乙型肝炎病毒性相关的原发性肝癌的流行病学资料(包括乙型病毒性、感染史、家族史、输血史、饮酒史)及接受抗病毒治疗的相关资料。**结果** 回顾性分析发现, 此9年间, 本院住院的肝病患者的疾病谱, 仍以病毒性肝病, 尤其是乙型肝炎病毒相关性肝病为主。肝恶性肿瘤患者数量及构成比呈上升趋势; 多数患者发现肝癌前未接受抗病毒治疗, 或就诊时已出现远处转移。经抗病毒治疗后, 肝癌患者有较好的预后。**结论** 本研究发现近年来, 住院的肝脏病患者中, 乙型肝炎病毒相关性肝病, 尤其是原发性肝癌患者的构成比呈现上升趋势。经抗病毒治疗的HBV相关性原发性肝癌患者预后相对较好。

【关键词】 肝病; 疾病谱; 原发性肝癌; 抗病毒治疗

Changes of liver diseases spectrum and the risk factors in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from 2005 to 2013 Ou Weini¹, Fu Yan², Xing Huichun¹, Cheng Jun¹. ¹Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
Corresponding author: Xing Huichun, Email: hchxing@ccmu.edu.com

【Abstract】Objective To explore the main kinds of liver diseases which threat human health in recent years and also discuss clinical epidemiology and features of HBV associated with primary carcinoma of the liver, conducted to find reliable evidence-based medicine values. **Methods** The demographic characteristics and clinical features of hospitalized patients with liver disease from January 2005 to December 2013 in our hospital were collected, whose first diagnosis were hepatopathy with complete demographic and clinical data. The spectrum changes of liver diseases, the clinical feature and anti-virus therapy for patients with HBV related primary carcinoma of the liver were analyzed prospectively by SPSS 16.0 software. **Results** During the 9 years, patients with viral related liver diseases, especially HBV associated liver diseases occupied the majority constituent ratio in all hospitalized patients with liver diseases. The ratio of patients with HBV related primary carcinoma of the liver was on the rise. Most of them did not receive anti-viral therapy before the primary carcinoma of the liver diagnosed, or with cancer transfer to far place as the primary carcinoma of the liver was diagnosed. After antiviral treatment, patients of primary carcinoma of the liver had better prognosis. **Conclusions** In recent years, among inpatients, the ratio of HBV associated liver diseases, especially primary carcinoma of the liver, presented an upward trend. The ones who received anti-virus treatment could get better prognosis.

【Key words】 Hepatitis disease; Spectrum; Primary liver cancer; Antiviral therapy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.016

基金项目: 中医药发展基金项目(No. 2014ZX10005001); 国家自然科学基金资助项目(No. 81201160)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心1; 272000 济宁市, 山东省济宁医学院附属医院感染科2

通讯作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

肝脏疾病种类繁多。从病因学上可分为病毒性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、代谢性肝病、心源性肝病等;从疾病演变的自然史,可分为肝炎、肝硬化、原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PCL)几个阶段。全球肝硬化和HCC患者中,由HBV感染引起的比例分别为30%和45%,每年约65万人死于HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和原发性肝癌^[1]。由此产生的治疗相关的费用也加重了肝病患者经济负担。我国肝病人群中以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者为主^[2],即使2006年调查的数据显示我国1~59岁人群的HBsAg携带率已降至7.18%^[1],我国HBV感染的人群仍有很大的基数,目前仍有相当多的患者正处于疾病活动期或进展期,由此引发的原发性肝癌是严重危害人类健康的疾病。随着各种抗病毒治疗药物的应用,接受抗病毒治疗的HBV感染者越来越多。在此基础上出现了许多针对HBV感染者接受抗病毒药物治疗后的相关临床研究,既往相关研究证明,抗病毒治疗可降低乙型肝炎相关原发性肝癌的发生^[3-11]。但在临床中,即使抗病毒药物发挥一定作用,原发性肝癌的发生率仍较高。收集2005年1月至2013年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院、相关人口学、临床资料齐全的、出院主要诊断为肝病患者,将其临床资料整理后进行回顾性分析,以了解住院肝病患者肝脏疾病谱的特征及变化,同时对2008年1月至2011年12月年住院HBV相关原发性肝癌患者的基本信息、流行病学资料以及临床数据进行分析,以探讨影响肝癌变化的因素及其与抗病毒治疗的相关性。

资料与方法

一、研究方法:

收集2005年1月至2013年12月住院的,相关人口学、临床资料齐全的肝病患者人口学资料及临床资料,包括肝病类型、各种肝病的构成比及逐年的变化情况;原发性肝癌发生发展的流行病学特点(HBV感染史、家族史、输血史、饮酒史);临床特点(转移类型、既往肝病治疗情况、有无肝硬化病史、是否接受了抗病毒治疗等信息;并对上述临床资料进行回顾性分析。

2005年1月至2013年12月于本院所有住院肝病患者按如下入组及排除标准进行筛选,共56 002例。所有患者均需符合下列入排标准:

1. 入选标准:(1)年龄在18~90岁男性或女性患者。

(2)主要诊断为肝病:①嗜肝性病毒性肝病:包括病毒性肝炎、病毒相关性肝硬化、病毒相关性原发性肝癌;包括甲型肝炎病毒性、乙型肝炎病毒性、丙型肝炎病毒性、戊型肝炎病毒性及任意两种重叠嗜肝病毒感染所致肝病;②非嗜肝性病毒性肝病:巨细胞或EB病毒(EBV)感染引起的肝病;③非病毒性肝病:包括自身免疫性肝病、药物性肝病、代谢性肝病、心源性肝病、隐匿性肝病等;其中,代谢性肝病包括,酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、营养不良性肝病等。根据疾病的演变过程,包括肝炎、肝硬化及原发性肝癌。④其中,原发性肝癌,是通过肝脏组织病理活检确诊为肝细胞癌、胆管细胞癌、或混合型肝癌的。原发性肝癌患者可以出现肝性脑病、上消化道出血、肝癌结节破裂出血、继发感染等并发症。

(3)其他以肝功能异常为主要临床问题的疾病。

2. 排除标准:①肝功能正常者;②肝功能异常者但ALT小于正常上限2倍;③非肝脏性疾病引起的黄疸者;④除外继发性肝癌,例如转移性肝癌。

二、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。患者的性别、年龄为计量资料,且呈正态分布,不同肝病谱的人数为计数资料,统计分析采用构成比来计算不同疾病谱的患者例数,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

不同疾病组的构成比之间用单因素方差分析,比较差异有无统计学差异。抗病毒治疗对HBV相关原发性肝癌死亡的影响:肝癌相关定性资料(性别、年龄、家族史、饮酒史、输血史、抗病毒治疗、发现原发性肝癌时HBeAg+/+、合并用药、有无外科治疗)与肝癌患者病死率与否进行了Logistic回归分析。

结 果

一、2005年1月至2013年12月住院患者肝病谱变化趋势

2005年1月至2013年12月于本院所有住院肝病患者疾病类型归纳总结于表1~2和图1~3。

表1及图1结果显示,在此期间内,本院住院肝病患者以肝炎患者为主($P = 0.002$),肝恶性肿瘤患者占住院肝病患者的1/5左右,但于2013年的构成比显著升高,且差异具有统计学意义($P = 0.04$)。2006至2013年,住院患者中肝硬化患者的构成比高于肝癌患者,但2013年的肝癌患者数量及构成比显著高于肝硬化患者,且有继续上升趋势,两组差异

具有统计学意义 ($F=20.41$ 、 $P<0.05$)。

表2和图2~3结果显示,在病毒性肝炎中,乙型病毒性肝炎仍占大部分;而甲型和戊型病毒性肝炎的住院患者例数及构成比均很低,总体来看有下降趋势;丙型肝炎患病构成比持续增加。非病毒性肝炎患者中,其他肝病所占比例最大,不同年度之间的比例不同;药物性肝病和自身免疫性肝病总体来看,从2005至2013年疾病构成比有逐渐增加趋势。

二、2008至2011年住院肝脏恶性肿瘤患者的资料分析

因本院原发性肝癌的主要致病因素是乙型肝炎病毒感染,故主要研究抗病毒治疗与肝癌的发展和死亡的关系。2008至2011年本院有完整住院病例资料的肝病患者累计肝脏恶性肿瘤患者共计959例,其中原发性肝癌(肝脏病理组织活检诊断为肝细胞癌和肝内胆管细胞癌)929例占比为96.87%,原发性肝癌仍然为本院住院患者中肝脏恶性肿瘤

表1 不同年度各种肝病的分布情况(例)

肝病类型	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
肝炎	1 528	1 511	1 642	1 763	2 374	2 621	3 552	4 672	4 984
肝硬化	190	1 094	1 521	1 479	1 479	1 723	2 574	2 959	2 979
肝癌	529	790	916	758	1 187	1 490	1 033	1 609	3 302
其他肝病 ^a	1 084	55	254	130	257	764	352	282	565
合计	3 176	3 540	4 308	4 351	5 297	6 578	7 511	9 522	11 830

注:^a其他肝病包括:临床诊断不明的肝脏疾病、肝囊肿、肝包虫病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病、营养性肝炎、肝胆管扩张、肝撕裂伤等

表2 不同年度各种肝炎的构成比及变化趋势[例(%)]

肝炎类型	2005年 (n=2 612)	2006年 (n=1 566)	2007年 (n=1 895)	2008年 (n=1 893)	2009年 (n=2 631)
闭塞性肝静脉内膜炎	2 (0.08)	1 (0.06)	3 (0.02)	8 (0.04)	6 (0.23)
甲型病毒性肝炎	17 (0.65)	24 (1.53)	11 (0.58)	36 (1.90)	12 (0.46)
乙型病毒性肝炎	1 016 (38.90)	1 050 (67.05)	1 144 (60.34)	1 071 (56.58)	1 400 (53.21)
丙型病毒性肝炎	99 (3.79)	125 (7.98)	116 (6.12)	352 (18.60)	605 (23.00)
病毒性肝炎重叠感染 ^a	40 (1.53)	35 (2.23)	10 (0.53)	4 (0.21)	10 (0.38)
戊型病毒性肝炎	140 (5.36)	125 (7.98)	173 (9.12)	102 (5.39)	101 (3.84)
自身免疫性肝病	13 (0.50)	51 (0.32)	34 (1.80)	31 (1.64)	43 (1.63)
药物性肝病	57 (2.18)	72 (4.6)	115 (6.07)	129 (6.81)	153 (5.82)
酒精性肝炎	144 (5.51)	26 (1.66)	35 (1.85)	30 (1.58)	43 (1.63)
非嗜肝性病毒性肝炎 ^b	0 (0.00)	2 (0.13)	1 (0.05)	0 (0.00)	1 (0.04)
其他肝病	1 084 (4.13)	55 (3.51)	254 (13.40)	130 (6.87)	257 (9.77)

肝炎类型	2010年 (n=3 385)	2011年 (n=3 904)	2012年 (n=4 954)	2013年 (n=5 549)
闭塞性肝静脉内膜炎	5 (0.15)	6 (0.15)	2 (0.04)	5 (0.09)
甲型病毒性肝炎	4 (0.12)	4 (0.10)	3 (0.06)	14 (0.25)
乙型病毒性肝炎	1 625 (48.01)	2 057 (52.69)	3 017 (60.90)	3 091 (55.70)
丙型病毒性肝炎	715 (21.12)	1 093 (28.00)	1 202 (24.26)	1 166 (21.01)
病毒性肝炎重叠感染 ^a	16 (0.47)	33 (0.85)	24 (0.48)	4 (0.07)
戊型病毒性肝炎	22 (0.65)	9 (0.23)	71 (1.43)	91 (1.64)
自身免疫性肝病	47 (1.39)	73 (1.87)	57 (1.15)	157 (2.83)
药物性肝病	133 (3.93)	199 (5.10)	223 (4.50)	334 (6.02)
酒精性肝炎	47 (1.39)	73 (1.87)	65 (1.31)	116 (2.09)
非嗜肝性病毒性肝炎 ^b	7 (0.21)	5 (0.13)	8 (0.16)	6 (1.08)
其他肝病	764 (22.57)	352 (9.01)	282 (5.69)	565 (10.18)

注:^a病毒性肝炎重叠感染:甲型乙型病毒性肝炎重叠、乙型丙型病毒性肝炎重叠、乙型戊型病毒性肝炎重叠中的任何一种情况;^b非嗜肝性病毒性肝炎:巨细胞或EB病毒(EBV)感染引起的肝病

最常见类型。其中882例(94.94%)是HBV相关的原发性肝癌,39例(4.20%)为HCV感染相关的原发性肝癌,其他相关疾病还有自身免疫肝病(12例、1.29%)、单纯药物性因素所致原发性肝癌1例(0.11%)、单纯酒精肝病8例(0.86%)及尚未查清原因71例(7.64%)。

三、2008至2011年中HBV相关原发性肝癌的流行病学及临床资料分析

1. 性别比例: 男女住院患者人数分别为679和203例,男女患者比例3.34:1。

2. 发病年龄: 应用SPSS 16.0软件进行统计后发现,男性发病年龄24~88岁,中位数56岁,女性发病年龄34~86岁,中位数58岁;好发年龄均在50~60岁(分别占42.33%和42.08%),由此可见,男性发病年龄较女性年轻。

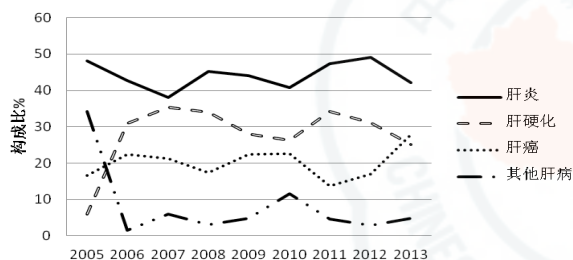


图1 不同年度各种肝病构成比的变化趋势

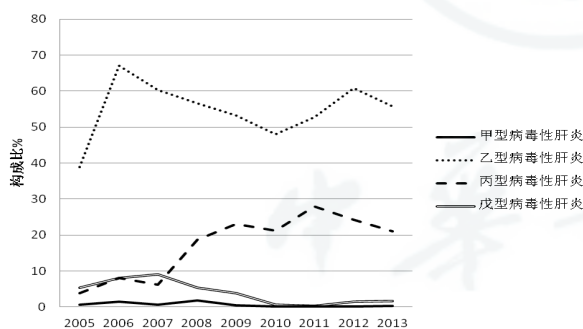


图2 不同年度各种病毒性肝炎的构成比及其变化趋势

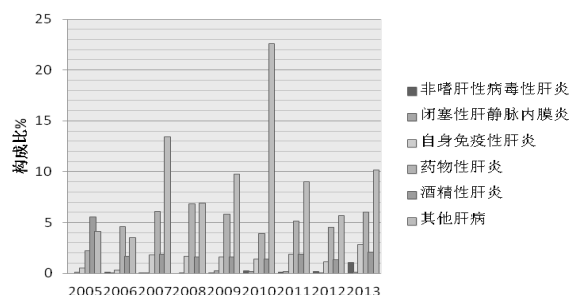


图3 不同年度非病毒性肝炎的变化趋势

3. 流行病学资料: 所有HBV相关原发性肝癌患者中,有HBV家族史患者205例,占24.55%;有输血史的患者82例,占9.82%;有长期大量饮酒史的患者197例,占23.59%。

4. 临床资料: 收集所有HBV相关原发性肝癌患者的HBV感染史、家族史、输血史、饮酒史;临床特点,包括肝炎、肝硬化、肝癌诊断的时间,肝癌患者的生存期,肝癌的转移类型、既往肝病治疗情况、有无肝硬化病史、是否接受了抗病毒治疗、服药的详细信息等;血清丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT),总胆红素(total bilirubin, TBil),白蛋白(albumin, ALB),乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg),甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBVDNA)载量,凝血酶原活动度(prothrombin activity, prothrombin time activity, PTA)、腹部(肝胆脾胰肾)超声。

5. 原发性肝癌患者抗病毒治疗的相关分析: 在882例HBV相关原发性肝癌患者中,使用抗病毒药物治疗者372例(42.18%),其中86例(占有抗病毒治疗的23.11%)患者是在发现肝癌后开始抗病毒治疗,故发现肝癌前未抗病毒治疗的患者为596例,占有HBV相关原发性肝癌患者的67.57%,发现肝癌前接受抗病毒治疗的患者286例,能够明确用药时机的患者105例中,26.67%(28/105)患者是在肝炎时就接受了抗病毒治疗,肝硬化时才进行抗病毒治疗的占73.33%(77/105)。进一步分析资料完整、用药时机明确的241例患者中,肝炎时抗病毒治疗的仅占11.61%(28/241),肝硬化时才进行抗病毒治疗的占31.95%(77/241),而56.43%(136/241)的患者未进行抗病毒治疗。

6. 原发性肝癌远处转移的分析: 在所有原发性肝癌患者中有计239例(27%)出现了远处转移,其中以肺(43例)最为常见,其次为腹膜后淋巴结(9%)、腹腔(9%)、胆管(8%)等其他器官。

进一步分析,将资料完整、用药时机明确的241例患者进行分组,分别是A组(肝炎抗病毒组)28例,B组(肝硬化抗病毒组)77例,C组(发现肝癌前未抗病毒组)136例(包括发现肝癌后抗病毒组86例和始终未抗病毒组50例),对以上三组进行统计学分析,发现三组均符合正态分布且方差齐,采用完全随机设计方差分析,结果为见表2。进行两两组间比较后发现,任意两组之间 $P > 0.05$,说明各组之间从肝炎进展至肝癌的时间差异

无统计学意义,即未能得出早期的抗病毒组治疗可以延长患者从肝炎至肝癌的时间。

对上述分组的A组(肝炎抗病毒组)和B组(肝硬化抗病毒组)患者分别计算从开始抗病毒到确诊肝癌所经过的时间,然后对两组患者进行秩和检验法分析,肝炎组和肝硬化组从开始抗病毒治疗至诊断肝癌时间存在差异:肝炎抗病毒组共28例,抗病毒时间范围在12~228个月,中位数为66个月;而肝硬化抗病毒组共77例,抗病毒时间范围在1~108个月,中位数为12个月。进一步通过秩和检验差异有统计学意义,即肝炎组从抗病毒治疗至发展至肝癌时间明显长于肝硬化组从抗病毒治疗到诊断肝癌的时间,提示晚期(肝硬化)的抗病毒治疗对延缓病情进展作用很小。

7. 抗病毒治疗对肝癌患者病死率的影响:对肝癌相关定性资料(性别、年龄、家族史、饮酒史、输血史、发现原发性肝癌时HBeAg+/-、抗病毒治疗、合并用药、有无外科治疗)与肝癌患者死亡与否进行了Logistic回归,赋值情况见表3,应用SPSS 16.0软件进行Logistic回归,发现: $\log_{it}P = -1.266 + 1.438X_6$ ($OR = 1.438$, 95%CI: 1.000~2.066), $\chi^2 = 3.874$, $P < 0.05$,即在其他因素不变的情况下,HBeAg阳性患者肝癌死亡风险为HBeAg阴性的1.438倍,提示提高HBeAg的血清学转换可以降低肝癌的死亡风险。

讨 论

近些年来,因肝病就诊于本院并住院接受治疗的患者数量逐渐增多,本研究试图通过分析本院2005至2013年的住院肝病患者的疾病谱,试图了解住院肝病患者肝脏疾病谱的特征及变化。研究发

现这9年期间因肝病住院的患者占首位的均是慢性乙型病毒性肝炎,与既往研究结果一致^[1-2],考虑这与我国乙型肝炎患者的流行病学特点有关^[1];同时,尽管我国新发、HBsAg携带率已降低,但从研究结果中可以看出,慢性乙型肝炎仍有较高水平的构成比,且远远高于肝硬化及肝癌患者。在病毒性肝炎患者中,甲型、戊型病毒性肝炎占病毒性肝炎比例的降低,可能与人们饮食卫生极大改善相关。相反,丙型病毒性肝炎构成比呈增加趋势,可能与患者就医意识提高、传播途径的控制、HCV检出率增加有关。非病毒性肝炎中,自身免疫肝炎、药物性肝炎的构成比呈增加趋势,其他肝病(包括非酒精性脂肪性肝病)的构成比显著增高;我国的自身免疫性肝病检出率逐渐增加,与自身抗体和肝活检组织学检查的广泛开展有关^[12];药物性肝炎占有较高的构成比,考虑可能医务人员和公众对药物安全性问题和药物性肝损伤的认知尚不够、各地药物种类、用药习惯(剂量和疗程)、不同地区、不同种族及不同人群药物代谢酶的基因多态性等有关^[13]。

原发性肝癌的住院患者构成比呈逐年增加的趋势,原因可能为:①既往研究发现肝癌的病死率与人口老龄化有关^[14-16];故考虑随着抗病毒治疗的普及,使病毒性肝炎患者的生存期延长,从而加大了肝硬化基础上肝癌的患者数;②本研究发现,相当一部分乙型肝炎相关的肝癌患者明确诊断前未接受系统治疗,从而使病毒学因素持续发挥作用;③饮酒、糖尿病、超重和肥胖等疾病逐年增多亦使原发性肝癌发生风险增多^[17],尤其是当患者为HBV、HCV相关感染者或病毒阳性时^[18],

原发性肝癌患者抗病毒治疗的相关分析发现,有半数进展为肝癌的患者,整个疾病发病至确诊过程中,很少接受正规抗病毒治疗,这也可能使得肝癌构成比较高。进一步研究抗病毒治疗与患者生存期的相关性,发现抗病毒治疗的时间不同,患者的生存期也不同;但并非抗病毒越早,从肝炎到肝癌的过程就越长。国外也有类似结果^[19-25]。故考虑:①与本次入组的住院患者并发症较多,影响了生存期有关②肝炎组入组患者例数偏少(较肝癌前抗病毒组),可能会影响结果的分析。对不同组从开始抗病毒至诊断肝癌之间的时间分析发现,在肝炎时期就开始抗病毒治疗的患者,进展到肝癌的时间长于在肝硬化时期才抗病毒治疗的患者,可能与抗病毒治疗有关,也与患者本身所处的疾病时期有关(肝硬化发展到肝癌的时间要短于肝炎发展到肝癌的时间),但根据相关研究结果及临床经验来

表3 原发性肝癌死亡相关危险因素及赋值

因素	变量名	赋值
性别	X ₁	男=1,女=2
年龄	X ₂	
家族史	X ₃	有=1,无=2
饮酒史	X ₄	有=1,无=2
输血史	X ₅	有=1,无=2
E抗原	X ₆	阳性=1,阴性=2
抗病毒治疗	X ₇	有=1,无=2
合并用药	X ₈	有=1,无=2
合并治疗	X ₉	有=1,无=2
死亡	Y	对照/未死亡=0,死亡=1

讲,还是主张只要有抗病毒治疗适应症就应该及早进行抗病毒治疗。

本研究中对肝癌死亡患者的死亡风险也进行了研究。通过对肝癌相关性指标进行Logistic回归分析,剔除凝血酶原活动度(PTA)这一强相关因素后,发现血清ALB较高、HBeAg阴性均是肝癌患者死亡的保护因素,由于肝癌时期肝脏产生白蛋白能力较弱,所以人工输注白蛋白可以降低肝癌患者死亡风险;对不同时期抗病毒的HBeAg血清学转对比,发现肝炎抗病毒组的病毒学应答率均高于肝硬化抗病毒组和肝癌抗病毒组,但入组病例较少,充分说明早期开始抗病毒治疗可以达到快速的HBeAg阴转,从而在减轻肝脏炎症、阻止肝病进一步发展、降低肝癌死亡风险发挥重要作用。

通过对本院9年来肝病疾病谱的变化分析,提示若能将疾病的防治关口前移,规律的检查、早期发现疾病及疾病的进展,及时救治,可能是有效防控肝病恶化或肝癌发生的重要措施之一。也为今后医疗资源重点的分配方向提供一定的理论依据。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- 2 李丹,高泉,江红近,等.近10年肝病住院患者疾病变化趋势分析[J].肝脏,2015,20(10):779-782.
- 3 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*,2004,351(15):1521-1531.
- 4 Triolo M, Della Corte C, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*,2014,34(Suppl 1):139-145.
- 5 Chen LP, Zhao J, Du Y, et al. Antiviral treatment to prevent chronic hepatitis B or C-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Viral*,2012,1(6):174-183.
- 6 Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *World J Hepatol*,2015,7(8):1064-1073.
- 7 Bosch F, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*,2004,127(5):S5-S16.
- 8 Baran B. Nucleos(t)ide analogs in the prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*,2015,7(13):1742-1754.
- 9 Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*,2013,58(1):98-107.
- 10 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, et al. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2014,109(8):1223-1233.
- 11 Singal AK, Salameh H, Kuo YF, et al. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2013,38(2):98-106.
- 12 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].中华肝病杂志,2016,24(1):23-35.
- 13 中华医学会肝病学会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊治指南[J].中华肝病杂志,2015,23(11):810-820.
- 14 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: Past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*,2011,(21):59-69.
- 15 王永川,魏丽娟,刘俊田,等.发达与发展中国家癌症发病率与死亡率的比较与分析[J].中国肿瘤临床,2012,30(10):679-682.
- 16 丁永康.肝癌流行因素和预防[J].临床和实验医学杂志,2009,8(2):118.
- 17 倪正平,陆玲玲,黄飞.原发性肝癌患者血清乙型肝炎病毒HBV DNA复制水平与原发性肝癌关系[J].中国保健营养,2012,22(1):116-117.
- 18 Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009[J]. *Hepatology*,2015,62(6):1723-1730.
- 19 Tziomalos K. Effect of antiviral treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *World J Hepatol*,2010,2(3):91-93.
- 20 叶家才,崔中书,巴明臣.原发性肝癌的流行病学特征及其危险因素[J].实用医学杂志,2008,24(10):1839-1840.
- 21 Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *World J Hep*,2015,7(8):1064-1073.
- 22 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet. Greece cohort[J]. *J Viral Hepat*,2015,22(2):120-127.
- 23 Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(47):8822-8830.
- 24 Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine[J]. *Hepatol Res*,2011,41(5):405-416.
- 25 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 Dec;63(12):1943-1950.

(收稿日期:2016-02-05)

(本文编辑:孙荣华)

欧蔚妮,付艳,邢卉春,等.2005至2013年首都医科大学附属北京地坛医院住院肝病患者肝病疾病谱变化及相关因素分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):327-332.