

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.025

# 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对 HBV 相关性肝病的影响\*

杨 怡<sup>1</sup>, 吴淋玲<sup>2</sup>, 谭 萃<sup>1</sup>, 欧阳福<sup>1</sup>综述, 杨丽莎<sup>2△</sup>审校

(1. 桂林医学院, 广西桂林 541199; 2. 桂林医学院附属医院消化内科, 广西桂林 541001;

3. 桂林医学院附属医院中医科, 广西桂林 541001)

**[摘要]** 近年来对乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝病的基础和临床研究不断取得新的进展,但疾病发病率和病死率均未下降,仍呈逐年升高趋势。目前,核苷(酸)类似物(NAs)已成为我国慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的重要手段。对于急性乙型病毒性肝炎(AHB)是否需要抗病毒治疗目前仍存在争议;NAs对CHB长期治疗的安全性及有效性已得到了广泛的认可;已有大量研究证实HBV相关肝硬化患者在早期口服NAs抗病毒治疗后可改善肝纤维化程度并延缓病情的进展;对于肝细胞癌(HCC),目前手术切除及肝移植是最有效的办法,综合性治疗预防HBV相关性HCC(HBV-HCC)的复发已得到广泛认可。本文综述了目前NAs对HBV相关肝脏疾病的治疗趋势及疗效评估。

**[关键词]** 核苷酸类;肝功能衰竭,急性;乙型肝炎,慢性;肝硬化;肝肿瘤

**[中图分类号]** R512.6+2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)24-4245-05

## The effect of antiviral therapy of nucleoside analogues on HBV-related liver disease\*

YANG Yi<sup>1</sup>, WU Linling<sup>2</sup>, TAN Cui<sup>1</sup>, OU Yangfu<sup>1</sup>, YANG Lisha<sup>2△</sup>

(1. Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China; 2. Department of

Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

**[Abstract]** In recent years, new progress has been made in the basic and clinical researches on hepatitis B virus (HBV)-related liver disease, but statistics show that the incidence and mortality have not decreased, and still appears an increasing trend year by year. At present, nucleoside analogues (NAs) have become an important means of antiviral therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) in China. Whether antiviral therapy is needed for acute hepatitis B (AHB) is controversial, while the safety and efficacy of NAs for long-term treatment of CHB has been widely recognized. A large number of studies have confirmed that early oral NAs antiviral therapy can improve the degree of hepatic fibrosis and delay the progression of HBV-related liver disease. The surgical resection and liver transplantation are the most effective methods for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), and comprehensive treatment to prevent the recurrence of HBV-related HCC has been widely recognized. In this paper, the current therapeutic trend and curative effect of NAs on HBV-related liver diseases were reviewed.

**[Key words]** nucleotides; liver failure, acute; hepatitis B, chronic; liver cirrhosis; liver neoplasms

在过去的几十年里,肝脏疾病的发生率不断上升,成为全球死亡和致病的主要原因之一<sup>[1]</sup>。全球疾病负担项目统计显示,在2010年超过200万人死于肝脏疾病,包括急性肝炎,肝硬化和原发性肝癌(HCC),约占全球死亡人数的4%<sup>[2]</sup>。中国超过1/5的人口受到某些形式的肝病影响,如肝炎病毒感染、

肝硬化、HCC、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝病和药物性肝损伤,尤其以乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染多见<sup>[1]</sup>。全球2.4亿慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者中有1/3在中国,据估计,我国目前有9000万人患有CHB,其中2800万人需要治疗,700万人因晚期肝病和高风险癌症而需要紧急治

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260602)。 作者简介:杨怡(1994—),在读专硕研究生,主要从事肝病防治的研究。 △ 通信作者, E-mail: yangsha@glmc.edu.cn。

疗<sup>[3]</sup>。我国肝硬化和 HCC 患者中,由 HBV 感染引起的比例分别为 60%和 80%<sup>[4]</sup>。目前 CHB 的治疗侧重于病毒抑制,包括口服核苷(酸)类似物(NAs)和聚乙二醇化干扰素。NAs 具有口服方便,抗病毒活性强、直接毒副作用小等优点,中国大多数患者选择长期使用 NAs 治疗<sup>[5]</sup>。本文就目前 NAs 对 HBV 相关的肝脏疾病治疗及疗效的研究进行综述。

## 1 NAs 抗病毒治疗乙型病毒性肝炎现状

### 1.1 NAs 抗病毒治疗对急性乙型肝炎(AHB)的影响

NAs 对治疗 HBV 相关性急性肝衰竭(ALF)的疗效仍存在争议。AHB 在超过 95%的有免疫能力的成人患者中是一种自限性疾病。然而,一些患者发展为严重的急性乙型病毒性肝炎(SAHB),其可迅速发展为 ALF<sup>[6]</sup>。急性 HBV 感染目前仍是 ALF 的主要原因之一,ALF 发生在 0.1%~0.5%的感染患者中<sup>[7]</sup>。AHB 的病毒清除和疾病发病机制依赖于细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的反应,这种反应有时会导致受感染的肝细胞暴发性破坏,从而导致肝衰竭<sup>[7]</sup>。因此,治疗 HBV 诱导的 ALF 其目的是消除或抑制 HBV 复制,并因此减少细胞死亡和支持再生。JOCHUM 等<sup>[8]</sup>进行的前瞻性研究中纳入了由 HBV 感染导致的 AHB 患者 32 例,进行 NAs 抗病毒治疗及随访,结果显示,及时使用 NAs 治疗 NAs 诱导的 AHB 是安全的,可以预防急性肝脏移植和死亡,并没有增加 CHB 的发生;该研究未设置未抗病毒组的对照,但可以明确 NAs 治疗 HBV 诱导的 AHB 不会增加 HBV 相关的不良事件发生。有研究表明,为早期抑制促炎细胞因子,在肝损伤的起始或传播阶段,给予类固醇治疗可能是有益的<sup>[9]</sup>。其中,有研究建议在 ALF 期使用皮质类固醇药物和 NAs 联合治疗,可诱导炎症迅速消退,使肝功能迅速恢复<sup>[10]</sup>。当在疾病早期使用类固醇时,能使患者在 HBV 相关性肝衰竭中获益并且预防 HBV 的持续感染。另有荟萃分析对 7 项(597 名参与者)非随机性研究进行统计,比较包括乙型病毒性肝炎免疫球蛋白与安慰剂(1 项试验,55 名参与者)、干扰素与安慰剂(2 项试验,200 名参与者)、拉米夫定与安慰剂或无干预(4 项试验,316 名参与者)、拉米夫定与恩替卡韦(1 项试验,90 名参与者)、恩替卡韦与无干预(1 项试验,131 名参与者),研究发现,与安慰剂、无干预或服用恩替卡韦相比,接受拉米夫定治疗的患者慢性 HBV 感染的进展更高,另外干扰素可能会增加急性 HBV 感染治疗后的不良事件<sup>[11]</sup>。该荟萃分析表明,目前没有证据表明任何抗病毒药物干预急性 HBV 感染可获益。尽管 NAs 对 HBV 相关的 ALF 的疗效存在争议,但对于肝移植资

源紧缺的国家,应用高效 NAs 及联合类固醇给药可能降低 ALF 的不良反应及肝移植的发生,但需要更多的大数据研究来证实。

### 1.2 NAs 抗病毒治疗对 CHB 发病进展的影响

NAs 抗病毒治疗可以延缓 CHB 的进展。NAs 通过作用于 HBV 的聚合酶区,抑制病毒的复制,目前大部分观点认为 NAs 通过抑制病毒复制最终可减少肝硬化和 HCC 的发生。HBV 本身具有较高的致癌潜能,与 HBV 相关的癌变过程是一个多因素、多途径的过程,包括 HBV DNA 整合后的插入突变,HBV DNA 整合引起的基因组不稳定性增加,病毒蛋白的直接作用,以及正常细胞功能的失调(即增殖、凋亡、DNA 修复)。这种致癌活性在慢性活动性炎症中进一步增强,在此期间,氧化应激和坏死的增加会导致随后的再生、血管生成和细胞衰老,从而促进突变和癌变。HBV DNA 与宿主基因组的整合已被证明是在慢性 HBV 感染早期和 HCC 早期发生<sup>[12]</sup>。早期 HBV DNA 整合可能解释了非肝硬化的 CHB 患者在抗病毒治疗下仍然具有不可忽视的 HCC 发展风险<sup>[13]</sup>。另一方面,NAs 长期治疗 CHB 的耐药问题,不仅使已取得的治疗效果(如组织学改善)丧失,还可导致肝脏病变急剧恶化,使疾病加速进展为肝衰竭,增加肝移植率、HCC 发生率和病死率<sup>[14]</sup>。另外,在 NAs 治疗中,不规范停药及停药后未坚持随访等问题使不良事件及 HCC 发生的风险升高。已有大量证据表明高 HBV DNA 载量、高天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、高血清总胆汁酸水平、高乙型肝炎表面抗原/乙型肝炎 e 抗原(HBsAg/HBeAg)滴度、血清 HBV 病毒学无应答、肝硬化、男性均为 HCC 发生的危险因素<sup>[15-19]</sup>。多项研究表明,CHB 患者长期治疗可以减少但不能消除 HCC 发生的风险,尤其是已进展为肝硬化的患者<sup>[20-23]</sup>。PAPATHODORIDIS 等<sup>[22]</sup>发现,接受长期恩替卡韦或替诺福韦治疗的患有 CHB 和代偿性肝硬化的患者具有良好的总体及和肝脏相关的 8 年生存率,其中 HCC 是影响其总体病死率的主要因素。YU 等<sup>[23]</sup>对 582 例 CHB 初始接受 NAs 治疗的患者中位随访 6 年,发现接受恩替卡韦及替诺福韦治疗的 CHB 患者的 HCC 总发展率为 6.5%。在大于或等于 60 岁或肝硬化的 CHB 患者中,经过 6 年的恩替卡韦或替诺福韦治疗后,HCC 的发生风险仍然很高,分别为 16%和 18%。研究表明,这两种药物对年轻(<40 岁)患者均有明显的 HCC 抑制作用;尽管使用了恩替卡韦及替诺福韦,60 岁以上的 CHB 患者和 40 岁以上的肝硬化患者仍有较高的患 HCC 风险。因此,应在这些高危

人群中仔细监测,早期发现 HCC 的发生。COFFIN 等<sup>[21]</sup>进行的回顾性研究计算出 1999-2012 年接受 NAs 治疗的 CHB 患者中 HCC 的发生率,用 REACH-B 模型计算出治疗前数据预测 HCC 年发病率,并通过比较观察到的预期病例数和通过 Cox 比例风险回归确定的 HCC 风险因子计算 HCC 的标准化发病率(SIR),结果显示,经过治疗后 HCC 年发生率(0.9%)明显低于通过 REACH-B 模型预测的经过治疗的发病率(SIR=0.46),表明 NAs 可降低 CHB 相关 HCC 的风险。可以得出,使用 NAs 抗病毒治疗,特别是高效 NAs 抗病毒治疗可以延缓 CHB 的进展,减少肝硬化及 HCC 等不良事件的发生,但在服用药物时需要长期监测,及时发现并防止耐药事件产生。但目前对于 HBeAg 阳性的 CHB 患者开始抗病毒治疗的指导方针,以及用 NAs 治疗 HBeAg 阴性的患者停止治疗的指南仍有许多尚未解决的问题,需要在今后的研究中加以解决。

### 1.3 NAs 抗病毒治疗对 HBV 相关性肝硬化发病进展的影响

#### 1.3.1 NAs 抗病毒治疗能减少 HBV 相关性肝硬化食管静脉曲张的再发或进展

食管静脉曲张是由乙型肝炎病毒性肝炎引起的代偿性肝硬化疾病严重程度的标志,也是预测肝细胞癌、临床失代偿和预期肝脏相关死亡的危险因素。抗病毒治疗可减轻肝纤维化,降低门静脉压力,从而起到预防静脉曲张发生或出血的作用<sup>[24]</sup>。LAMPERTICO 等<sup>[25]</sup>进行的前瞻性研究中对 HBeAg 阴性代偿性肝硬化患者(93%的患者为 Child-Pugh A)在使用 NAs 治疗的中位 12 年进行消化内镜随访;其中,对 27 例 F1 期食管静脉曲张进行 119 次内镜随访检查中发现,18 例食管静脉曲张消退,8 例无变化,1 例进展为 F2 期,食管静脉曲张的 12 年累积消退率为 83%;80 例无食管静脉曲张患者中 6 例(7.5%)出现新的食管静脉曲张(5 例 F1 期和 1 例 F2 期),12 年累积发病率 10%。JWA 等<sup>[26]</sup>报道了 1 例 HBV 相关性肝硬化患者,长期服用恩替卡韦治疗期间食管静脉曲张完全消退。但以上研究均为肝硬化早期患者,表明在肝硬化早期积极的抗病毒治疗对预防肝硬化进展及相关不良事件的发生有重要意义。有研究表明,病毒学抑制是阻止肝硬化患者门静脉高压症进展的关键因素<sup>[27]</sup>。同时,国内外也有大量研究表明,NAs 抗病毒治疗不仅可以预防乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的发生,还能减轻曲张程度,甚至可以逆转食管静脉曲张,临床效果优于单独保肝及内镜下手术治疗。对能达到病毒学抑制的患者来说,NAs 抗病毒治疗能使大多数 HBeAg 阴性肝

硬化患者食管静脉曲张消退,阻止食管静脉曲张的再发或进展。

#### 1.3.2 NAs 可缓解肝硬化患者的病情进展并降低 HCC 发生率

炎症与纤维化所产生的微环境对 HCC 的发生发展有很大的推动作用。ELSHARKAWY 等<sup>[28]</sup>在 2007 年提出“肝炎-肝纤维化-HCC 轴”(IFC 轴)。毫无疑问,肝纤维化在 HCC 的发生、发展过程中起着关键作用,因此抗病毒药物对肝硬化患者在 HCC 的预防和治疗中具有广泛的临床应用价值。多项研究显示,NAs 治疗乙型肝炎病毒性肝炎肝硬化能改善患者肝纤维化程度、降低患者 HCC 发生率及病死率<sup>[29-31]</sup>。一项来自中国香港的研究对 CHB 患者的肝纤维化程度进行了为期 10 年的随访,结果表明,NAs 治疗与肝纤维化消退有关,而肝脂肪变性和代谢综合征可使纤维化进展,同时长期的 HBeAg 血清学阴性对纤维化消退的有利程度呈时间依耐性<sup>[31]</sup>。但有双向队列研究发现,在代偿性肝硬化的患者中,恩替卡韦治疗成功(实现 HBV DNA 抑制)并停用恩替卡韦,包括进展为 HCC 在内的临床结果与继续治疗的患者无明显差别<sup>[32]</sup>。该研究表明,对于已产生病毒学抑制的代偿期肝硬化患者是否仍需要长期抗病毒治疗需要进一步探讨。有前瞻性研究表明,对于肝硬化患者,年龄大于 50 岁的肝硬化失代偿期、男性、12 个月无病毒学应答是 HCC 发生的独立危险因素<sup>[33]</sup>。TSAI 等<sup>[34]</sup>进行的研究表明,CHB 相关的肝硬化患者 HCC 发生率高,特别是对于存在高龄等独立危险因素的患者,且长期 NAs 治疗并不能保证在 CHB 相关的肝硬化患者中不发生 HCC 和死亡。以上研究表明,NAs 能改善肝硬化患者肝纤维化程度、降低病死率及 HCC 的发生率,但对于中年及以上年龄阶段男性、肝硬化失代偿期等存在 HCC 危险因素的肝硬化患者应密切监测 HCC 及相关并发症。另外,对于已产生病毒学抑制的代偿期肝硬化患者是否仍需要长期抗病毒治疗或者进行停药观察需要进一步探讨。

### 2 NAs 抗病毒治疗 NAs 相关性 HCC(HBV-HCC) 现状

#### 2.1 NAs 抗病毒治疗可延长 HBV 相关 HCC 患者的总体生存率

在 HCC 患者中,抗病毒治疗对于预防 HBV 的再激活、改善失代偿性疾病患者的肝功能、预防 HCC 的复发具有重要意义<sup>[35]</sup>。LIU 等<sup>[36]</sup>纳入了 3 276 例早期接受根治性切除术的 HCC 患者,研究了癌前病变 NAs 抗病毒治疗对 CHB 相关 HCC 的病理学特别是微血管侵犯的影响。该研究发现,接受标准抗病毒治疗的患者与无抗病毒治疗组相比,微血管侵犯发生率低,肿瘤囊完整性更高,卫星微小结节更

少,甲胎蛋白(AFP)水平更低。该研究表明,抗病毒治疗可以延迟或预防肿瘤侵袭和转移,且接受抗病毒治疗的 CHB 患者,其发生 HCC 即使不接受 TACE 等辅助治疗,也可能在手术后预后更好。JIAN 等<sup>[37]</sup>对中山大学癌症中心肝胆胰外科的 1 016 例进行化疗栓塞治疗后的 HBV 相关性 HCCB/C 期患者进行了随访,结果发现,抗病毒组的总体存活率中位数为 19.6 个月,明显长于非抗病毒组的 16.3 个月。研究表明,NA 治疗可延长接受化疗栓塞治疗的中晚期 HBV 相关 HCC 患者的总体生存率,并发现存活大于或等于 7 个月的患者仍然可以从 NA 治疗中获益。以上研究表明,尽管 NA 无法治愈 HBV-HCC,但 NA 抗病毒治疗对于预防 HBV-HCC 患者的 HBV 再激活、改善失代偿性疾病患者的肝功能和预防 HCC 复发、延长 HBV-HCC 患者总体生存率有重要意义。

**2.2 高效 NA 更有效降低 HCC 复发风险及提升总体生存率** 在欧洲、美国、日本和韩国等国家和地区,NA 初治患者中,高效、低耐药 NA 使用比例达 80%~90%,而在我国,81%的患者仍用低效、高耐药 NA 初始治疗<sup>[14]</sup>。有研究建议,对于乙型病毒性肝炎相关 HCC 患者,应给予高效 NA 治疗,以预防或改善 HBV 相关的肝损伤,并可能降低 HCC 复发的风险<sup>[35]</sup>。CHO 等<sup>[38]</sup>报道了 607 例接受射频消融或肝切除治疗的 HBV 相关 HCC 患者的预后,将患者分为 3 组,即 A 组(未治疗患者),B 组(低效 NA 治疗的患者,即拉米夫定、替比夫定、克拉夫定或阿德福韦)和 C 组(高效 NA 治疗的患者,即恩替卡韦或替诺福韦);在随访期间,A、B 和 C 组的中位无复发生存期分别为 29.4、25.1 和 88.2 个月,C 组的无复发生存期明显较 A 组和 B 组长。具有高抗性遗传屏障的抗病毒药物(恩替卡韦和替诺福韦)与其他抗病毒药物及未抗病毒治疗相比,降低了 HCC 复发的风险。一项来自中国香港的回顾性研究纳入 2 198 例至少接受 1 种类型 HCC 治疗的 HBV-HCC 患者,研究发现,NA 治疗降低了外科治疗 CHB 患者 HCC 复发的风险,且强效 NA 如恩替卡韦比拉米夫定更能降低 HCC 复发的风险<sup>[39]</sup>。另有包括 14 项研究和 1 284 例患者的荟萃分析发现,与拉米夫定治疗相比,恩替卡韦的使用与较低的 HCC 复发风险和高的总体生存率相关<sup>[40]</sup>。总的来说,这些数据为使用高效 NA 降低 HBV-HCC 复发风险提供了有力证据。对于 HBV-HCC 患者,应推荐使用恩替卡韦或替诺福韦等高效 NA。

### 3 小 结

目前对于 NA 治疗 HBV 相关的 ALF 尚有争

议,需要更多的大样本、长期随访和随机对照研究来证实。至今没有有效手段可以治愈 CHB,对于 CHB 患者来说,NA 抗病毒治疗是非常有必要的,其在减少肝硬化和 HCC 的发生中有不可替代的作用,在使用 NA 抗病毒治疗过程中,需要注意定期随访、规范化用药及停药,防止和及时发现耐药及不良事件的发生。有效的抗病毒治疗能使早期 HBV 相关性肝硬化食管静脉曲张消退,阻止食管静脉的再发或进展。NA 是否能降低 HBV 相关性肝硬化进展为 HCC 尚不明确,但对于高龄、肝硬化失代偿期、男性等存在 HCC 高危因素的肝硬化患者因密切监测对 HCC 进行筛查,做到早诊断、早治疗。NA 抗病毒治疗对于预防 HBV-HCC 患者的 HBV 再激活、改善失代偿性疾病患者的肝功能和预防 HCC 复发、延长 HBV-HCC 患者总体生存率有重要意义,其中高效 NA 更能有效降低 HBV-HCC 的复发。

### 参考文献

- [1] XIAO J, WANG F, WONG N, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a China perspective[J/OL]. (2019-03-03)[2019-06-21]. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.004>.
- [2] MOKDAD A A, LOPEZ A D, SHAHRAZ S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis[J]. BMC Med, 2014, 12: 145.
- [3] World Health Organization. Up to 10 million people in China could die from chronic hepatitis by 2030 - Urgent action needed to bring an end to the 'silent epidemic' [EB/OL]. Geneva: WHO, 2016. (2016-06-26)[2019-03-20]. <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2016/20160727-china-world-hepatitis-day/en/>.
- [4] WANG F, FAN J, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [5] GlobalData. Hepatitis B virus (HBV) therapeutics - China drug forecast and market analysis to 2024 [R/OL]. (2016-01)[2019-03-21]. London, UK: Global Data, 2016: 210. <https://www.globaldata.com/store/report/gdhc283cfr--hepatitis-b-virus-hbv-therapeutics-china-drug-forecast-and-market-analysis-to-2024/>
- [6] ARIENTOVÁ S, BERAN O, CHALUPA P, et al. Antithrombin as a marker of severe acute hepatitis B[J]. Indian J Gastroenterol, 2019, 38(2): 143-149.
- [7] ANASTASIOU O E, WIDERA M, WESTHAUS S, et al. Clinical outcome and viral genome variability of hepatitis B virus-induced acute liver failure[J]. Hepatology, 2019, 69(3): 993-1003.
- [8] JOCHUM C, MAISCHACK F, ANASTASIOU O E, et

- al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)ide analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B[J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54(12):1306-1311.
- [9] BERNSMEIER C, ANTONIADES C G, WENDON J. What's new in acute liver failure? [J]. *Intens Care Med*, 2014, 40(10):1545-1548.
- [10] FUJIWARA K, YASUI S, HAGA Y, et al. Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid resolution of inflammation in acute liver failure due to transient hepatitis B virus infection [J]. *Internal Med*, 2018, 57(11):1543-1552.
- [11] MANTZOUKIS K, RODRIGUEZ-PERALVAREZ M, BUZZETTI E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3:CD011645.
- [12] LEVRERO M, ZUCMAN-ROSSI J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(Suppl 1):S84-101.
- [13] VARBOBITIS I, PAPTAEODORIDIS G V. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(3):319-326.
- [14] 陈成伟, 陈从新, 陈士俊, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理 [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(1):82-91.
- [15] YASUNAKA T, IKEDA F, WADA N, et al. Entecavir reduces hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70(1):1-12.
- [16] LEE I C, CHAU G Y, YEY Y C, et al. Risk of recurrence in chronic hepatitis B patients developing hepatocellular carcinoma with antiviral secondary prevention failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188552.
- [17] LEE H W, KIM S U, BAATARKHUU O, et al. Comparison between chronic hepatitis B patients with untreated immune-tolerant phase vs. those with virological response by antivirals [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2508.
- [18] SINN D H, LEE J H, KIM K, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase levels [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(4):528-534.
- [19] WANG H, SHANG X, WAN X, et al. Increased hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with persistently elevated serum total bile acid: a retrospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38180.
- [20] PAPTAEODORIDIS G V, IDILMAN R, DALEKOS G N, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2017, 66(5):1444-1453.
- [21] COFFIN C S, REZAEVAVAL M, PANG J X, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy [J]. *Aliment Pharm Ther*, 2014, 40(11/12):1262-1269.
- [22] PAPTAEODORIDIS G V, SYPSA V, DALEKOS G, et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1129-1136.
- [23] YU J H, JIN Y H, LEE J W, et al. Remaining hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients receiving entecavir/tenofovir in South Korea [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(11):862-871.
- [24] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2016, 8(1):1-18.
- [25] LAMPERTICO P, INVERNIZZI F, VIGANO M, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: a 12-year prospective cohort study [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5):1118-1125.
- [26] JWA H Y, CHO Y K, CHOI E K, et al. Regression of esophageal varices during entecavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(1):183-187.
- [27] THABUT D, BUREAU C, LAYESE R, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4):997-1009.
- [28] ELSHARKAWY A M, MANN D A. Nuclear factor- $\kappa$ B and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis [J]. *Hepatology*, 2007, 46(2):590-597.
- [29] 林楠, 黄娇凤, 李建英. 核苷(酸)类似物长期治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的 Meta 分析 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2):168-174.
- [30] 宋广军, 封波, 饶慧瑛, 等. 核苷酸类似物抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化患者预后影响的荟萃分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6):438-441.
- [31] MAK L Y, SETO W K, HUI R W, et al. Fibrosis evolution in chronic hepatitis B e antigen-negative patients across a 10-year interval [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(7):818-827.
- [32] CHEN Y C, PENG C Y, JENG W J, et al. Clinical outcomes after interruption of entecavir therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(10):1182-1191.
- [33] KIM S S, HWANG J C, LIM S G, et al. (下转第 4255 页)

- [41] ABDELAZIM I A, ABDELRAZAK K M, ELBIAA A A, et al. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding[J]. Arch GynecolObstet, 2015, 291(5):1121-1126.
- [42] SERDY K, YILDIZ-AKTAS I, LI Z, et al. The value of papanicolaou tests in the diagnosis of endometrial carcinoma: a large study cohort from an academic medical center[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145(3):350-354.
- [43] AMKREUTZ L C M, PIJNENBORG J M A, JOOSTEN D W L, et al. Contribution of cervical cytology in the diagnostic work-up of patients with endometrial cancer[J]. Cytopathology, 2018, 29(1):63-70.
- [44] NISHIDA N, MURAKAMI F, KURODA A, et al. Clinical utility of endometrial cell block cytology in postmenopausal women[J]. Acta Cytol, 2017, 61(6):441-446.
- [45] 杨宝华, 徐军, 苏燕, 等. 子宫内膜细胞 DNA 定量分析对子宫内膜癌的筛查价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(3):60-65.
- [46] CHAO A, TANG Y H, LAI C H, et al. Potential of an age-stratified CA125 cut-off value to improve the prognostic classification of patients with endometrial cancer[J]. GynecolOncol, 2013, 129(3):500-504.
- [47] TSUKAMOTO O, MIURA K, MISHIMA H, et al. Identification of endometrioid endometrial carcinoma-associated microRNAs in tissue and plasma[J]. GynecolOncol, 2014, 132(3):715-721.
- [48] XIONG H, LI Q, CHEN R, et al. A multi-step miRNA-mRNA regulatory network construction approach identifies gene signatures associated with endometrioid endometrial carcinoma[J]. Genes (Basel), 2016, 7(6):1-11.
- [49] MEN C, CHAI H, SONG X, et al. Identification of DNA methylation associated gene signatures in endometrial cancer via integrated analysis of DNA methylation and gene expression systematically[J]. J GynecolOncol, 2017, 28(6):1-13.
- [50] 陈瑞芳, 鹿欣. 子宫内膜癌血清肿瘤标志物研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 4(5):364-367.
- [51] STOENESCU V E, NICULESCU M, NOVAC L, et al. Immunohistochemical reaction of the glandular epithelium in endometrial hyperplasia compared to endometrial carcinoma[J]. Rom J MorpholEmbryol, 2017, 58(3):791-800.
- [52] MASJEED N M A, KHANDEPARKAR S G S, JOSHI A R, et al. Immunohistochemical study of ER, PR, Ki67 and p53 in endometrial hyperplasias and endometrial carcinomas[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8):EC31-34.
- [53] TAOUSI N, ALGHAMDI A, FUTYMA K, et al. Biological markers with potential clinical value in endometrial cancer-review of the literature[J]. Ginekologia Polska, 2017, 88(6):331-336.
- [54] ACOG. Practice bulletin no. 149: endometrial cancer[J]. ObstetGynecol, 2015, 125(4):1006-1026.

(收稿日期:2019-04-02 修回日期:2019-08-19)

(上接第 4249 页)

- 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.
- [34] TSAI M C, CHEN C H, HU T H, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116(7):512-521.
- [35] FELD J J, KRASSENBERG L A P. What comes first: treatment of viral hepatitis or liver cancer? [J]. Digest Dis Sci, 2019, 64:1041-1049.
- [36] LIU K, DUAN J, LIU H, et al. Precancer antiviral treatment reduces microvascular invasion of early-stage hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):2220.
- [37] JIAN Z W, WU X W, CHEN Z X, et al. Effect of nucleos(t)ide analogs on patients with intermediate and advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(8):2187-2198.
- [38] CHO H, AHN H, LEE D H, et al. Entecavir and tenofovir reduce hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence more effectively than other antivirals[J]. J Viral Hepatitis, 2018, 25(6):707-717.
- [39] WONG G L, TSE Y K, CHAN H L, et al. Oral nucleos(t)ide analogues reduce recurrence and death in chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharm Ther, 2016, 43(7):802-813.
- [40] ZHOU H, LUO Y, CHEN W, et al. Hepatitis B virus mutation may play a role in hepatocellular carcinoma recurrence: a systematic review and meta-regression analysis[J]. J GastroenHepatol, 2015, 30(6):977-983.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-08-21)