●论　著

血清 HBV DNA 水平及抗病毒治疗对 HBV 相关性肝细胞癌患者术后预后的影响

李巧媚　周华邦　叶斌　胡和平

【摘要】 **目的**　探讨血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核苷酸(HBV DNA)水平及术后抗病毒治疗对 HBV 相关性肝细胞癌(HCC)患者行根治性切除术后预后的影响。**方法**　回顾性分析行肿瘤根治性切除术的 701 例 HBV 相关性 HCC 患者,分析患者临床病理资料与术后预后的关系。**结果**　平均随访 64.5 个月后,肿瘤复发 450 例(64.2%),死亡 217 例(35.3%)。单因素分析发现 HBeAg 阳性、AST>37U/L、HBV DNA≥2 000U/ml、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)>61U/L、碱性磷酸酶(AKP)>129U/L、PT>13s、甲胎蛋白(AFP)>20μg/L、肿瘤个数≥2、肿瘤直径较大、肿瘤切距<1cm、肿瘤无包膜、门静脉癌栓、微血管癌栓、肝硬化、肿瘤 pTNM 分期越高,患者术后肿瘤复发的风险较大。多因素分析发现 HBeAg 阳性、γ-GT>61U/L、PT>13 s、肿瘤个数≥2、肿瘤直径较大、门静脉癌栓及肿瘤切距<1cm 均为患者术后复发的独立危险因素。术前 HBV DNA≥2 000U/ml 的患者,抗病毒组患者复发率低于未抗病毒组患者(P<0.01)。**结论**　HBV DNA 水平较高与 HCC 患者行根治性切除术后复发的高风险相关,抗病毒治疗能减少 HCC 患者根治性切除术后复发。

【关键词】　肝细胞癌　复发　抗病毒治疗

Effect of serum HBV DNA and antiviral treatment on prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma following resection

LI Qiaomei, ZHOU Huabang, YE Bin, et al. Department of Gastroenterology, Lishui Central Hospital, the Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui 323000, China

【Abstract】 **Objective**　To investigate the effect of serum HBV DNA level and antiviral therapy on the prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC) following curative resection. **Methods**　Total 701 HBV-related HCC patients who underwent curative resection in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital from October 2009 to August 2010 were enrolled in the study. The association of clinical variables with the prognosis of HCC was analyzed. **Results**　During a follow-up of 64.5months, the HCC recurrence occurred in 450 patients(64.2%) and 217 patients(35.3%) died. Univariate analysis revealed that HBeAg seropositivity, AST>37 U/L, HBV DNA≥2 000 U/ml, γ-GT>61 U/L, AKP>129 U/L, PT>13 s, AFP>20 μg/L, tumor number≥2, larger tumor size, cutting margin<1 cm, no capsule formation, portal vein invasion, microvascular invasion, cirrhosis, higher rank of pTNM stage were associated with a higher cumulative incidence of HCC recurrence. Multivariate analyses showed that HBeAg seropositivity, γ-GT>61 U/L, PT>13s, tumor number≥2, larger tumor size, portal vein invasion, cutting margin<1 cm were independently associated with a increased risk of recurrence. For HCC patients with HBV DNA≥2 000 U/ml, the recurrence rate in patients receiving antiviral treatment was lower than those without antiviral treatment (P<0.01). **Conclusion**　High levels of HBV DNA increased the risk of HCC recurrence following curative resection, and antiviral treatment may reduce the recurrence after curative resection in HCC.

【Key words】　Hepatocellular carcinoma　Recurrence　Antiviral treatment

原发性肝癌是世界范围内第六大常见恶性肿瘤,在肿瘤死因中排名第三[1]。而慢性 HBV 感染是发生肝细胞癌(HCC)重要的危险因素[2]。在治疗上,根治性切除是治疗 HCC 的主要方法[3]。然而术后复发仍是患者难以获得长期生存的主要原因[4]。临床上,HBeAg、AST、乙型肝炎病毒 DNA(HBV DNA)、谷氨酰转移酶(γ-GT)、碱性磷酸酶(AKP)、凝血酶原时间(PT)、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.1.2017-1717

基金项目:国家自然科学基金(项目编号:81672371)

作者单位:323000　丽水,温州医科大学附属第五医院/丽水市中心医院消化内科(李巧媚、叶斌);第二军医大学第三附属医院/上海东方肝胆外科医院肝胆内科(周华邦、胡和平)

通信作者:胡和平,E-mail:hu_hepatology8@163.com

数目、肿瘤直径、肿瘤切距、肿瘤包膜、门静脉癌栓、微血管癌栓、肿瘤病理学分期(pTNM)均与肿瘤复发相关。近年来许多研究发现 HBV 复制活跃也增加了 HCC 患者术后复发的风险,是患者远期复发(>2 年)的独立危险因素[5-10]。抗病毒治疗是抑制 HBV 复制的主要措施。虽然大多数研究表明 HCC 患者切除术后抗病毒治疗与未抗病毒治疗的无瘤生存率有差异,但由于抗 HBV 治疗的复杂性、药物的多样性导致抗病毒治疗的作用仍然比较模糊,有待进一步研究[11-14]。本文主要研究影响 HCC 患者根治性切除术后复发的危险因素,进一步探讨 HBV DNA 水平及术后抗病毒治疗对 HCC 患者预后的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 10 月至 2010 年 8 月在上海东方肝胆外科医院行 HCC 根治性切除术的患者共 1 665 例,均经术后病理证实为 HCC。剔除其中不符合入选标准的 964 例:HBsAg 阴性 205 例;术前 HBV DNA 不详 46 例;合并丙型病毒肝炎(HCV)感染 8 例;术前肝脏肿瘤破裂出血 47 例;曾行肝脏肿瘤切除术 26 例;曾行肝脏肿瘤消融(PRFA)10 例;曾行肝动脉化疗栓塞术(TACE)105 例;曾行肝脏肿瘤放射术 3 例;曾行酒精注射术 2 例;术前或术后 3 个月内发现肝外转移灶 22 例;术后 3 个月内肝内肿瘤复发 196 例;因手术后并发症死亡 59 例;死于其它系统疾病 15 例;复发前失访 220 例;最后纳入研究的病例为 701 例。其中男 611 例,女 90 例,年龄 13~79(50.9±10.7)岁;HBeAg 阳性 207 例(29.5%),肝硬化 467 例(66.6%),HBV DNA≥2 000U/ml 391 例(55.8%);肿瘤分期:Ⅰ期 396 例(56.5%),Ⅱ期 184 例(26.2%),Ⅲ期 119 例(17.0%),ⅣA 期 2 例(0.3%)。701 例患者中,抗病毒资料不详 75 例,抗病毒治疗不规范 44 例,进行规范的抗病毒治疗或未接受过抗病毒治疗 582 例。术前或术后均未进行抗病毒治疗 180 例(30.9%),曾经或正在接受抗病毒治疗 402 例(69.1%)。为了排除 HBV DNA 水平对抗病毒分析产生的影响,选择术前 HBV DNA≥2 000U/ml,且术前 1 个月内或术后立即开始接受抗病毒治疗的 221 例患者纳入抗病毒组;选择术前 HBV DNA≥2 000U/ml,且在术前或术后均未进行抗病毒治疗的 64 例纳入未抗病毒组。在抗病毒组与未抗病毒组总体生存率的比较中,排除失访的患者,纳入抗病毒组患者为 205 例,未抗病毒组患者为 51 例。接受抗病毒治疗的患者均符合亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识中的抗病毒指征。所有患者均行根治性切除术(完整切除所有肉眼可见的肿瘤病灶);经术后病理组织学检测切缘未见肿瘤细胞;术后 3 个月内未见肿瘤复发或转移。HCC 的分期根据美国癌症联合委员会及国际抗癌联盟(AJCC/UICC)共同颁布的第 7 版 TNM 分期标准[15]。

1.2 方法

1.2.1 乙肝三系及生化指标检测 乙肝三系采用免疫荧光试剂盒(德国罗氏制药有限公司)。血常规、肝功能、凝血功能均采用系统的自动化检测技术(连续多通道自动分析仪,美国泰克尼康仪器公司)。AFP 检测采用荧光免疫法(放射免疫试剂盒,瑞士亚特斯诊断公司)。HBV DNA 检测采用标准的商业化诊断试剂盒(上海科华实验有限公司),从血清中提取 100μl 用于 HBV DNA 定量检测,根据说明书操作,最后洗脱的容积为 2 μl。提取出的 DNA 用相同的试剂盒放入快速实时 PCR 系统(美国应用生物系统公司)。为了保证检测的特异性及防止诊断误差,检测范围在 1 000~10 000 000 U/ml。

1.2.2 随访 所有患者在根治性切除术后第 1 年内每月行肝脏 B 超及 AFP 检查,至少每 3 个月行肝脏增强 CT 或 MRI 检查 1 次,1 年后每 3 个月行 AFP、肝脏增强 CT 或 MRI 检查。对于抗病毒治疗的患者,至少每 3 个月检测肝功能、HBsAg、HBeAg 及血清 HBV DNA 1 次,对于使用抗病毒药物阿德福韦酯或替比夫定的患者,至少每 6 个月检测肾功能或肌酸激酶 1 次。对于未行抗病毒治疗的患者,每 3~6 个月检测肝功能及血清 HBV DNA 1 次。当 AFP 异常或腹部 B 超检查提示肝内可疑占位时,均行肝脏增强 CT 或 MRI 检查,如有必要行 PET-CT 检查排除其它器官转移。复发患者根据肿瘤负荷、肝脏储备功能及整体状况作出评估,给予相应的综合治疗包括再次手术、TACE、PRFA、酒精注射、放疗治疗及肝脏移植术等方法,进一步延长患者生存时间或改善生活质量。该研究主要的随访终点为肿瘤复发,其次为患者死亡,随访截止日期为 2016 年 11 月 1 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法计算患者术后累积复发率,采用 log-rank 法得出复发的危险因素,并采用 Cox 比例风险回归模型确定复发的独立危险因子。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 患者术后复发的单因素及多因素分析 见表 1。

表 1　HCC 患者术后复发的单因素及多因素分析

分析因素	*n*	复发率(%)			单因素分析(*P*值)	多因素分析	
		1 年	3 年	5 年		HR(95%*CI*)	*P*值
性别							
男	611	30.1	54.5	61.9	>0.05		
女	90	24.4	46.7	55.6			
年龄							
>50 岁	368	28.5	52.2	61.1	>0.05		
≤50 岁	333	30.3	55.0	61.0			
HBeAg							
阳性	207	26.6	59.4	70.0	<0.05	1.251(1.022~1.533)	<0.05
阴性	494	30.6	51.0	57.3			
TBil							
>20μmol/L	125	34.5	60.0	68.8	>0.05		
≤20μmol/L	576	28.3	52.1	59.4			
ALT							
>42 U/L	295	31.2	58.3	65.4	>0.05		
≤42 U/L	406	28.1	50.0	57.6			
AST							
>37 U/L	282	36.5	61.0	70.9	<0.01	1.169(0.942~1.450)	>0.05
≤37 U/L	419	24.6	48.4	54.4			
γ-GT							
>61 U/L	334	37.1	65.0	72.8	<0.01	1.558(1.261~1.925)	<0.01
≤61 U/L	367	22.3	43.1	50.4			
AKP							
>129 U/L	76	39.5	59.2	69.7	<0.05	0.844(0.623~1.143)	>0.05
≤129 U/L	625	28.2	52.8	60.0			
PT							
>13 s	111	33.3	64.0	67.6	<0.05	1.300(1.017~1.662)	<0.05
≤13 s	590	28.6	51.5	59.0			
白蛋白							
<34 g/L	13	15.4	30.8	53.8	>0.05		
≥34 g/L	688	29.7	53.9	61.2			
PLT							
$<100\times10^9$/L	140	31.4	59.3	67.1	>0.05		
$\geq100\times10^9$/L	561	28.9	52.0	59.5			
AFP							
>20μg/L	414	35.5	56.8	64.0	<0.05	1.009(0.826~1.232)	>0.05
≤20μg/L	287	20.6	48.8	56.8			
HBV DNA							
≥2 000 U/ml	391	32.0	57.8	66.2	<0.01	1.165(0.899~1.510)	>0.05
<2 000 U/ml	310	26.1	48.1	54.5			
肿瘤个数							
≥2	138	47.8	71.0	79.0	<0.01	1.633(1.296~2.057)	<0.01
<2	563	24.9	49.2	56.7			
门静脉侵犯							
有	55	61.8	81.8	85.5	<0.01	1.430(1.006~2.031)	<0.05
无	646	26.6	51.1	59.0			
微血管侵犯							
有	224	46.9	66.5	70.1	<0.01	0.252(0.034~1.863)	>0.05
无	477	21.2	47.4	56.8			
肝硬化							
有	467	30.6	56.1	65.1	<0.05	1.208(0.976~1.496)	>0.05
无	234	26.9	48.3	53.0			
肿瘤直径							
≤3 cm	223	17.5	44.4	54.3	<0.01	1.323(1.064~1.645)	<0.05
3.1~5 cm	233	26.6	49.8	55.4			
5.1~10 cm	177	38.4	64.4	71.8			
>10 cm	68	54.4	67.6	75.0			
肿瘤切距(*n*=495)*							
≥1 cm	95	14.7	36.8	44.2	<0.01	0.715(0.514~0.994)	<0.05
<1 cm	400	30.5	53.7	61.2			
肿瘤包膜							
有	590	27.1	51.9	60.0	<0.05	0.798(0.618~1.032)	>0.05
无	111	41.4	62.2	66.7			
肿瘤分化级别							
1	7	14.3	42.9	57.1	>0.05		
2	178	17.4	46.6	55.6			
3	501	33.5	55.9	63.1			
4	15	40.0	60.0	60.0			
pTNM 分期							
Ⅰ期	396	17.7	44.4	53.5	<0.01		
Ⅱ期	184	35.3	56.0	61.4			
Ⅲ期	119	58.0	79.0	84.9			
Ⅳ期	2	100.0	100.0	100.0			

注：* 指有明确手术记录的例数

由表 1 可见，701 例患者中出现肿瘤复发 450 例(64.2%)。患者 1、3、5 年的复发率分别为 29.4%、53.5%、61.1%。单因素分析显示 HBeAg 阳性、AST>37U/L、HBV DNA≥2 000U/ml、γ-GT>61U/L、AKP>129U/L、PT>13s、AFP>20μg/L、肿瘤个数≥2、肿瘤直径越大、肿瘤切距<1cm、肿瘤无包膜、门静脉癌栓、微血管癌栓、肝硬化、肿瘤 pTNM 分期越高，患者术后复发的风险越高($P<0.05$ 或 0.01)。采用 Cox 比例风险模型对这些因素进行分析，发现 HBeAg 阳性、γ-GT>61 U/L、PT>13s、肿瘤个数≥2、肿瘤直径越大、门静脉癌栓及肿瘤切距<1cm 均为 HCC 复发的独立危险因素($P<0.05$ 或 0.01)。

2.2　HCC 患者术后抗病毒组与未抗病毒组生化及临床病理特征的比较　见表 2。

表 2 HCC 患者术后抗病毒组与未抗病毒组生化及临床病理特征的比较[例(%)]

指标	抗病毒组 (n=221)	未抗病毒组 (n=64)	P值
性别(男 / 女,n)	199/22	53/11	>0.05
年龄(岁)	50.4 ± 10.5	51.1 ± 10.8	>0.05
HBeAg 阳性	92(41.6)	18(28.1)	>0.05
TBil(>20 μmol/L)	41(18.6)	9(14.1)	>0.05
ALT(>42 U/L)	120(54.3)	33(51.6)	>0.05
AST(>37 U/L)	113(51.1)	30(46.9)	>0.05
γ-GT(>61 U/L)	118(53.4)	32(50.0)	>0.05
AKP(>129 U/L)	34(15.4)	4(6.3)	>0.05
PT(>13 s)	44(19.9)	7(10.9)	>0.05
白蛋白(<34 g/L)	7(3.2)	0(0)	>0.05
PLT(<100.0 × 10^9/L)	49(22.2)	7(10.9)	>0.05
AFP(>20 μg/L)	131(59.3)	40(62.5)	>0.05
肿瘤个数≥2	44(19.9)	15(23.4)	>0.05
门静脉侵犯	11(5.0)	7(10.9)	>0.05
微血管侵犯	75(33.9)	20(31.3)	>0.05
肝硬化	163(73.8)	30(46.9)	<0.01
肿瘤直径			
≤3cm	74(33.5)	13(20.3)	>0.05
3.1~5cm	73(33.0)	23(35.9)	
5.1~10cm	52(23.5)	21(32.9)	
>10cm	22(10.0)	7(10.9)	
肿瘤切距≥1 cm*	28(19.3)	8(19.0)	>0.05
肿瘤有包膜	176(79.6)	50(78.1)	>0.05
肿瘤分化级别			
1	1(0.5)	0(0)	>0.05
2	59(26.7)	13(20.3)	
3	156(70.6)	51(79.7)	
4	5(2.2)	0(0)	
pTNM 分期			
Ⅰ期	117(52.9)	35(54.7)	>0.05
Ⅱ期	62(28.1)	12(18.8)	
Ⅲ期	42(19.0)	16(25.0)	
Ⅳ期	0(0)	1(1.5)	

注:*指有明确手术记录的例数,其中抗病毒组 145 例,未抗病毒组 42 例

由表 2 可见,两组除了肝硬化比例差异有统计学意义外(P<0.01),其余指标差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

2.3 HCC 患者术后抗病毒组与未抗病毒组预后的比较见图 1。

由图 1 可见,两组术后复发率、病死率均呈上升趋势。抗病毒组 1、3、5 年复发率为 26.7%、46.6%和 54.8%,均明显低于未抗病毒组 1、3、5 年复发率(42.2%、60.9%和 71.9%),差异有统计学意义(P<0.01)(图 1a)。根据肿瘤复发的时间进行分层分析,抗病毒组 3 年、5 年复发率为 11.3%和 24.8%,均低于未抗病毒组 3 年、5 年复发率 17.0%和 40.0%,差异有统计学意义(P<0.05)(图 1b)。抗病毒组 1 年、2 年复发率为 26.7%和 39.8%,均低于未抗病毒组 1 年、2 年复发率 42.2%和 53.1%,差异有统计学意义(P<0.05)(图 1c)。抗病毒组总体生存率高于未抗病毒组,差异有统计学意义(P<0.05)(图 1d)。

3 讨论

PLC 是我国常见的恶性肿瘤之一。已有的研究结果表明与 HCC 患者术后复发的相关因素包括肿瘤负荷方面如肿瘤个数、肿瘤大小、门静脉有无侵犯等,肝脏储备能力方面如白蛋白水平、PT 水平及 Child-pugh 分级等[16-17]。在我国,HBV 感染是导致肝硬化和 HCC 的主要病因之一。抑制 HBV 复制是减轻肝脏炎症,维持 ALT 水平的关键因素。近年来,随着核苷(酸)类似物、长效干扰素等抗病毒药物的问世,慢性乙型肝炎(CHB)临床抗病毒治疗取得了显著进展。近几年的研究表明 HCC 患者手术时 HBV DNA 较高或术后持续较高的 HBV DNA 是术后复发的另一个重要的危险因素,但是一些研究发现抗病毒治疗并不能降低 HCC 患者根治性切除术后近期复发率,只能降低其远期复发率,另一些研究结果则不相同,在对 HCC 根治性切除术后总体生存率方面的比较,抗病毒治疗的结果也不尽一致[18-21]。有研究显示,对于 HBeAg 阴性且 HBV DNA 低水平复制的 CHB 患者也应采取积极的抗病毒治疗,恩替卡韦可推荐作为一线抗病毒治疗药物[22]。

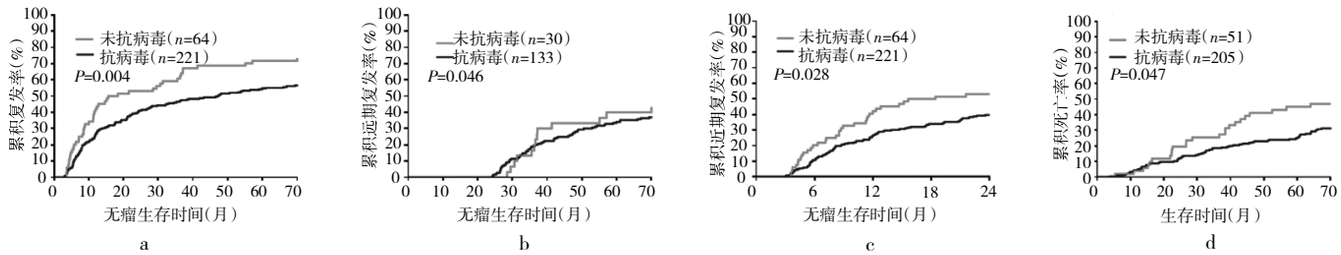

图 1 抗病毒组与未抗病毒组预后的比较[a:抗病毒组术后复发率较未抗病毒组低;b:抗病毒组术后远期(>2 年)复发率较未抗病毒组低;c:抗病毒组术后近期(≤2 年)复发率较未抗病毒组低;d:抗病毒组术后总体生存率较未抗病毒组高]

本研究发现 HBeAg 阳性、肿瘤多发、肿瘤直径较大、肿瘤无包膜、门静脉癌栓、微血管癌栓、肝硬化等均为 HCC 患者术后复发的危险因素，多因素分析显示，HBeAg 阳性、肿瘤个数多发、肿瘤直径较大、门静脉癌栓及肿瘤切距＜1cm 等均为 HCC 患者术后复发的独立危险因素，这些结果均与早些的研究结果一致。在抗病毒治疗方面，本研究也提供了很好的结果，首先比较抗病毒组与未抗病毒组患者的生化及临床病理学特征。发现两组除了在肝硬化方面有显著差异，在其它方面差异均无统计学意义，一方面证实两组患者的可比性，另一方面因肝硬化为抗病毒治疗的指征之一，这也符合抗病毒治疗的实际情况，且抗病毒组患者肝硬化比例更高，抗病毒治疗后患者的复发率低，证实抗病毒治疗的价值。本研究结果显示，抗病毒组患者的复发率及总体生存率均优于未抗病毒组，且在分层分析中抗病毒组患者无论近期复发率还是远期复发率均低于未抗病毒组，且差异均有统计学意义。本研究样本量大，纳入标准严格，随访时间长，随访结果可靠。研究的不足之处包括纳入抗病毒研究的病例数较少，因为部分患者的抗病毒资料不详，抗病毒不规范，失访病例较多。由于近几年抗病毒药物的广泛应用，未抗病毒治疗的病例数较少，未研究比较各种抗病毒药物发生耐药等情况下对 HCC 患者术后复发及生存的影响；另一方面本研究属于回顾性分析，很多结论不能得出因果关系，只能提出假设，仍然需要前瞻性研究进一步证实。

总之，血清 HBV DNA 水平及抗病毒治疗与 HBsAg 阳性 HCC 患者行根治性切除术后的复发密切相关，抗病毒治疗能降低 HCC 患者根治性切除术后的复发，并延长患者生存时间。

4 参考文献

[1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7):2557-2576.

[2] Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2005, 3:27.

[3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.

[4] Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2000, 89(3):500-507.

[5] Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(7):1663-1673.

[6] Ibrahim S, Roychowdhury A, Hean TK. Risk factors for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. Am J Surg, 2007, 194(1):17-22.

[7] Tung-Ping PR, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2000, 232(1):10-24.

[8] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Risk factors for recurring hepatocellular carcinoma differ according to infected hepatitis virus-an analysis of 236 consecutive patients with a single lesion[J]. Hepatology, 2000, 32(6):1216-1223.

[9] Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, et al. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 244(5):771-780.

[10] Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2009, 51(5):890-897.

[11] Li N, Lai E C, Shi J, et al. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(1):179-185.

[12] Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(10):1104-1112.

[13] Chuma M, Hige S, Kamiyama T, et al. The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(9):991-999.

[14] Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(11):1929-1935.

[15] 亚太肝病学会慢性乙型肝炎治疗共识工作组. 亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识(2012 最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(8):插 1-插 21.

[16] Huang G, Yang Y, Shen F, et al. Early viral suppression predicts good postoperative survivals in patients with hepatocellular carcinoma with a high baseline HBV-DNA load[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5):1482-1490.

[17] Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2000, 88(5): 1016-1024.

[18] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. The impact of hepatitis B viral load on recurrence after complete necrosis in patients with hepatocellular carcinoma who receive transarterial chemolipiodolization: implications for viral suppression to reduce the risk of cancer recurrence[J]. Cancer, 2007, 110(8):1760-1767.

[19] Huang Y, Wang Z, An S, et al. Role of hepatitis B virus genotypes

（下转第 15 页）