

• 论 著 •

襄阳地区乙肝肝癌流行状况调查及相关因素分析*

朱国勇, 章 豫, 艾艳红, 陈 艳, 张银辉[△]
(襄阳市中医医院检验科, 湖北襄阳 441000)

摘 要:目的 了解乙型肝炎(简称乙肝)肝癌患者的流行病学特征并观察其血清学转换和乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)变化趋势,探索乙肝病毒血清学转换与肝癌预后的关系。**方法** 收集襄阳地区两家三甲医院乙肝肝癌患者病历,统计其吸烟史、饮酒史、家族史、感染乙肝时间,HBV-DNA 定量检测结果和 HBV 血清学标志物检测结果,对仍在院的乙肝肝癌患者,用荧光定量 PCR 检测 HBV-DNA 水平和酶联免疫吸附测定法检测 HBV 血清学标志物。**结果** 1 475 例乙肝肝癌患者中男性明显多于女性,51~60 岁的人数最多;乙肝肝癌患者感染乙肝时间大多分布于 10~<20 年;HBV-DNA 阳性率为 61.47%,且 HBV-DNA 定量检测结果多位于 $10^3 \sim 10^6$ copies/mL;最常见的乙肝“两对半”模式是“小三阳”;抗-HBs 阳性的患者也不少,占 12.17%;2013—2016 年,HBV-DNA 定量检测结果不同区间变化趋势不同。**结论** 性别、年龄、家族史、感染时间是乙肝肝癌的高危因素。肝癌患者 HBV-DNA 检测结果多为阳性,需定期监测 HBV-DNA 载量并综合乙肝“两对半”及肝功能结果来指导抗病毒治疗。

关键词: 乙肝肝癌; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒 DNA; 血清学转换

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.013

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2020)03-0305-05

文献标识码: A

Survey of hepatitis B hepatocellular carcinoma in Xiangyang and analysis of related factors*

ZHU Guoyong, ZHANG Yu, AI Yanhong, CHEN Yan, ZHANG Yinwei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Xiangyang Traditional
Chinese Medicine Hospital, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: **Objective** To understand the epidemiological characteristics of patients with hepatitis B and liver cancer and observe their seroconversion and hepatitis B virus DNA(HBV-DNA) trends, and explore the relationship between hepatitis B virus serological conversion and liver cancer prognosis. **Methods** The medical records of patients with hepatitis B and liver cancer in two tertiary hospitals in Xiangyang were collected, and their smoking history, drinking history, family history, time of hepatitis B infection, HBV-DNA quantitative test results and HBV serological marker test results were collected. In patients, HBV-DNA content was measured by fluorescent quantitative PCR and HBV serological markers were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There were significantly more males than females in 1 475 patients with hepatitis B liver cancer, and the largest number were 51 to 60 years old. Most patients with hepatitis B liver cancer were infected with hepatitis B from 10 to 20 years. The positive rate of HBV-DNA was 61.47%, and the quantitative test results of HBV-DNA were mostly located at $10^3 - 10^6$ copies/mL. The most common "two and a half pattern" of hepatitis B was "little sanyang". There were also many anti-HBs positive patients, accounting for 12.17%. From 2013 to 2016, the HBV-DNA quantitative test results showed different trends in different intervals. **Conclusion** Gender, age, family history, and infection time are high risk factors for hepatitis B liver cancer. HBV-DNA test results of patients with liver cancer are mostly positive, and the HBV-DNA load should be monitored regularly and the results of HBV "two and a half pattern" and liver function should be used to guide antiviral treatment.

Key words: hepatitis B liver cancer; hepatitis B virus; hepatitis B virus DNA; serological conversion

乙型肝炎(简称乙肝)血清学转换主要包括两种: HBeAg 血清学转换(HBeAg 转阴而出现抗-HBe)和

* 基金项目:襄阳市医疗卫生指导性科技计划项目(2017ZD10)。

作者简介:朱国勇,男,副主任技师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 187348693@qq.com。

本文引用格式:朱国勇,章豫,艾艳红,等. 襄阳地区乙肝肝癌流行状况调查及相关因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 305-309.

HBsAg 血清学转换 (HBsAg 转阴而出现抗-HBs)。自发性 HBeAg 血清学转换主要出现在乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的免疫清除期, 年发生率为 2% ~ 15%^[1], HBeAg 血清学转换后, 每年有 0.5% ~ 1.0% 的患者发生 HBsAg 清除^[2]。可见, 血清学转换的发生主要与 HBV 感染的自然史有关, 而不局限于任何一个临床阶段, 乙型肝炎患者同样也可以发生血清学转换。一般来说, HBeAg 血清学转换标志着 HBV 感染得到控制, 进入病毒携带状态的非活动期, 预示着长期预后的改善; 也可提示宿主免疫应答情况, HBV-DNA 转阴同时发生 HBeAg 血清学转换往往表示机体获得了比较稳定的免疫学控制。而 HBsAg 血清学转换通常发生在 HBeAg 血清学转换后, 当乙肝患者体内出现抗-HBs 后, 预示肝病持久并较为彻底的临床好转。因此, 临床通常用 HBeAg/HBsAg 血清学转换来评估乙肝患者病情, 并指导抗病毒治疗。

分析乙肝肝癌患者的流行病学特征并观察其血清学转换和 HBV-DNA 变化特征, 可以探索乙肝病毒 HBeAg/HBsAg 血清学转换是否与肝癌预后有关。分析近几年来乙肝肝癌患者血清学和 HBV-DNA 变化趋势, 可以判断近几年临床 HBV 抗病毒治疗效果, 并为今后的乙肝肝癌治疗提供建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2017 年 3 月襄阳市中心医院和 2006—2016 年襄阳市中医医院所有乙型肝炎患者的病历, 共 1 475 例 (襄阳市中心医院 794 例, 襄阳市中医医院 681 例)。乙型肝炎患者诊断标准, 符合 2011 年中国卫生部医政司发布的《原发性肝细胞癌诊疗规范 2011 版》中的肝细胞癌的三大临床诊断标准: (1) 慢性肝病背景; (2) 典型的肝癌影像学特征: CT、MRI、超声造影学检查中至少有两项影像学增强检查的阳性结果; (3) 血清甲胎蛋白 ≥ 400 μg/L 持续 1 个月或 ≥ 200 μg/L 持续 2 个月。排除标准: (1) 排除甲、丙、丁、戊型肝炎; (2) 人类免疫缺陷病毒感染; (3) 自身免疫性肝病; (4) 脂肪肝; (5) 应用激素等免疫抑制剂治疗及化疗患者; (6) 肝豆状核变性等肝代谢性疾病; (7) 继发性肝癌患者。回顾性分析其性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族史、感染乙肝时间、HBV-DNA 定量检测及乙肝“两对半”检测结果, 对近期仍在院的肝细胞肝癌患者进行 HBV-DNA 定量检测及乙肝“两对半”检测。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 采集乙肝肝癌患者血清, 用一次性无菌注射器抽取受检验者静脉血 2 mL, 注入无菌的干燥玻璃管。或用一次性真空采血管抽取受检验者静脉血 2 mL。使用水平离心机, 1 500 r/min 离心 5 min; 吸取上层血清, 转移至 1.5 mL 灭菌离心管。乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒 (购自中国中山大学达安基因股份有限公司)。HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-

HBe、抗-HBc 检测定性试剂盒 (购自中国上海科华生物股份有限公司); 借助医院 LIS 系统, 收集 2006—2016 年襄阳市中医医院与 2012 年至 2017 年 3 月襄阳市中心医院所有乙型肝炎患者病历, 从病历中收集各患者的吸烟史、饮酒史、家族史、乙肝感染时间、HBV-DNA 及乙肝“两对半”检测结果。

1.3 统计学处理 用 Excel 软件记录数据并进行统计学分析, 统计乙型肝炎患者群体的性别、年龄特征, 计算有吸烟史、饮酒史、家族史的患者分别占的比例; 感染乙肝时间的分布规律; HBV-DNA 定量检测结果的分布情况, 乙肝血清标志物 (HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc) 不同感染模式在乙型肝炎患者群体中的分布规律及近几年的变化趋势, 以及血清学转换特征和变化规律。

2 结果

2.1 临床信息比较分析 收集 1 475 例 (襄阳市中心医院 794 例; 襄阳市中医医院 681 例) 乙型肝炎患者信息, 除去信息不详者 586 例, 其中男性占 83.80% (745 例), 女性占 16.20% (144 例), 性别差异有统计学意义。吸烟史占 43.27% (518 例), 饮酒史占 29.78% (358 例), 家族史占 10.74% (154 例)。将年龄分段统计, 发现 51~60 岁年龄段的人数最多, 其次是 41~50 岁和 61~70 岁年龄段, 见图 1。

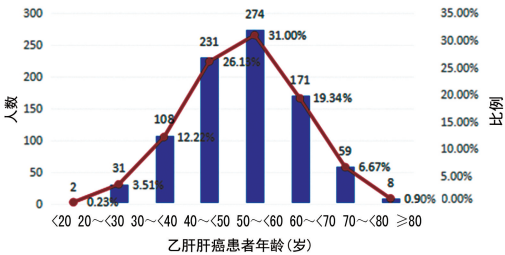


图 1 乙型肝炎患者年龄分布图

2.2 感染乙肝时间分析 将襄阳市中心医院 794 例和襄阳市中医医院 681 例乙型肝炎患者资料按照感染乙肝时间分类统计, 除去感染时间记录为“不详”、“多年”、“有乙肝感染史”者, 发现乙型肝炎患者感染乙肝时间大多分布于 10~<20 年, 且两家医院的分布情况相同。可见, 肝癌是一个慢性的长期的过程, 乙型肝炎患者从初期感染乙肝病毒后, 大多数要经过 10~20 年发展成肝癌。见表 2。

2.3 乙型肝炎患者 HBV-DNA 阳性率及分布情况 将 HBV-DNA 定量检测结果 (copies/mL) 按照 <10³ copies/mL、10³ ~ 10⁶ copies/mL 和 ≥10⁶ copies/mL 3 个区间统计。HBV-DNA 实验室检测下限是 500 copies/mL, 当 HBV-DNA 定量检查值小于 10³ copies/mL 时为阴性, 传染力弱; 大于 10³ copies/mL 表明体内 HBV-DNA 为阳性, 且数量级越大, 复制越活跃, 传染性越强。见表 3。

2.4 乙肝“两对半”不同模式统计结果 将 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 分别用“1、2、3、4、

5”来代替,得到两家医院乙肝肝癌患者感染模式大体上相同,从多到少排在前三位的依次是“1、4、5+”“1、3、5+”和“1、5+”,即“小三阳”“大三阳”以及“乙肝表面抗原和核心抗体阳性”。但对比两家医院数据发现,襄阳市中心医院“1、3、5+”和“1、5+”感染模式肝

癌患者明显少于襄阳市中医医院,且“含 2+”(即抗-HBs 阳性)患者显著多于襄阳市中医医院。分别统计两家医院抗-HBs 阳性的乙肝患者“两对半”模式分布情况,出现较多的模式为“2、5+”“2、4、5+”和“2+”,见表 4、5。

表 2 乙肝肝癌患者感染乙肝时间统计(n)

医院	<1 年	1~<10 年	10~<20 年	20~<30 年	30~<40 年	40~<50 年	多年	有病史	不详	合计
襄阳市中心医院	6	40	62	55	20	6	42	140	423	794
襄阳市中医医院	3	128	158	106	18	2	14	42	210	681
总计	9	168	220	161	38	8	56	182	633	1 475

表 3 乙肝肝癌患者 HBV-DNA 结果统计

医院	<10 ³ copies/mL(n)	10 ³ ~10 ⁶ copies/mL(n)	≥10 ⁶ copies/mL(n)	不详(n)	总计(n)	阳性率(%)
襄阳市中心医院	240	196	55	303	794	51.12
襄阳市中医医院	79	205	53	344	681	76.56
总计	319	401	108	647	1475	61.47

表 4 乙肝肝癌患者“两对半”模式分布[n(%)]

“两对半”模式	襄阳市中心医院	襄阳市中医医院
1、4、5+	347(43.70)	237(34.80)
1、3、5+	68(8.56)	82(12.04)
1、5+	47(5.92)	75(11.01)
含 2+	108(13.60)	23(3.38)
其它	75(9.45)	14(2.06)
不详	149(18.77)	250(36.71)
合计	794(100.00)	681(100.00)

注:1 表示 HBsAg;2 表示抗-HBs;3 表示 HBeAg;4 表示抗-HBe;5 表示抗-HBc;+表示阳性。

2.5 HBV 血清学转换 统计发现,在所收集的 1 475 例乙肝肝癌患者中,有 11 例患者在肝癌期间多次检测乙肝“两对半”且出现 HBV 血清学转换,见表 6。

2.6 HBV-DNA 变化趋势 观察所收集的襄阳市中心医院和襄阳市中医医院数据,由于襄阳市中医医院统计数据时间较长部分乙肝肝癌患者入院时间不详,分析 HBV 感染近几年变化趋势可能出现偶然性,所以单独分析襄阳市中心医院(2012 年 1 月至 2017 年 3 月)数据。由于 2012 年 1 月和 2017 年 1—3 月样本

量较少,为防止影响整体数据变化趋势分析,所以舍去这两年数据,计算 2013—2016 年每年 HBV-DNA 定量检测结果在<500 copies/mL、500~<10³ copies/mL、10³~10⁶ copies/mL 和>10⁶ copies/mL 各区间的患者人数占当年患者总人数的比例。结果表明,HBV-DNA<500 copies/mL 的患者比例自 2013 年开始明显上升,HBV-DNA 在 10³~10⁶ copies/mL 的患者比例呈下降趋势,>10⁶ copies/mL 患者比例总体也有下降趋势。见表 7。

表 5 乙肝肝癌患者抗-HBs 阳性模式分布[n(%)]

含 2+“两对半”模式	襄阳市中心医院	襄阳市中医医院
1、2、3、5+	6(5.56)	5(21.74)
1、2、4、5+	8(7.41)	2(8.70)
2、4、5+	32(29.63)	6(26.09)
2、5+	44(40.74)	3(13.04)
2+	16(14.81)	7(30.43)
1、2、5+	1(0.93)	0(0.00)
2、3、5+	1(0.93)	0(0.00)
合计	108(100.00)	23(100.00)

注:1 表示 HBsAg;2 表示抗-HBs;3 表示 HBeAg;4 表示抗-HBe;5 表示抗-HBc;+表示阳性。

表 6 乙肝肝癌患者 HBV 血清学转换

血清学转换	“两对半”变化情况	n
HBeAg 血清学转换	“1、3、5+”变为“1、4、5+”	1
HBeAg 逆转,后又出现 HBeAg 血清学转换	“2、4、5+”变为“1、2、3、5+”又变为“1、4、5+”	1
HBeAg 阴转	“2、3、5+”变为“2、5+”	1
抗-HBs 消失	“2+”变为“全-”;“2、4、5+”变为“4、5+”	各 1

续表 6 乙型肝炎患者 HBV 血清学转换

血清学转换	“两对半”变化情况	n
HBsAg 血清学转换	“1、4、5+”变为“2+”	1
出现抗-HBs	“4、5+”变为“2、4、5+”	2
出现抗-HBs 后又消失	“5+”变为“2、5+”又变为“5+”再变为“2、5+”最终变为“5+”	1
HBsAg 阳性, HBeAb、HBcAb 相继消失	“2、4、5+”变为“2、5+”再变为“2+”	1
抗-HBs 消失, 出现抗-HBe	“1、2、3、5+”变为“1、3、4、5+”	1
合计		11

表 7 襄阳市中心医院 2012—2017 年乙型肝炎患者 HBV-DNA 定量检测结果统计(n)

年份	<500 copies/mL	500~<10 ³ copies/mL	10 ³ ~10 ⁶ copies/mL	>10 ⁶ copies/mL	不详	总计
2012 年	7	0	3	0	22	32
2013 年	34	8	56	18	60	176
2014 年	37	9	50	19	59	174
2015 年	49	5	35	9	66	164
2016 年	71	7	44	9	79	210
2017 年	12	1	8	0	17	38
总计	210	30	196	55	303	794

3 讨 论

本研究 1 475 例乙型肝炎患者中男性约为女性的 5 倍;51~60 岁年龄段的人数最多;吸烟和饮酒现象在乙型肝炎患者中常见;10.74% 的患者有乙肝相关家族史,提示 51~60 岁的男性,有吸烟史、饮酒史、乙肝相关家族史的人群是乙型肝炎的高危人群。有研究表明,HBV 感染与饮酒、吸烟之间存在相加交互作用,两者同时存在可增加原发性肝癌的危险性^[3]。吸烟是肝癌发病的危险因素,随吸烟人群数量增加,肝癌发生风险增加,呈现显著剂量反应关系^[4]。另外,从乙肝病史来看,乙型肝炎患者感染乙肝时间多分布于 10~<20 年,说明从感染 HBV 到肝硬化到最终演变成肝癌是一个慢性长期的过程。因此,乙肝患者在发现感染 HBV 后应积极采取预防及治疗措施,防止急性 HBV 感染转变为慢性感染进而恶化成肝硬化和肝癌。

另外,乙型肝炎患者中 HBV-DNA 阳性者占 61.47%,且 HBV-DNA 定量检测结果最多分布于 10³~10⁶ copies/mL,其次是<10³ copies/mL(阴性),>10⁶ copies/mL 的患者很少见,由此说明,乙型肝炎患者 HBV-DNA 一般处于低复制性低传染性状态或非复制状态。根据 2015 年 HBV 指南推荐,接受抗病毒治疗的人群需同时满足以下条件^[5-8]:谷丙转氨酶(ALT)持续升高≥2×ULN 且 HBeAg 阳性,HBV-DNA≥10⁵ copies/mL(或 HBeAg 阴性,HBV-DNA≥10⁴ copies/mL)的患者需接受 HBV 抗病毒治疗,由于大多数乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量位于 10³~10⁶ copies/mL,正好在此范围波动,所以乙型肝炎

患者需定期检测 HBeAg、HBV-DNA 及肝功能等,综合各项结果指导抗病毒治疗。

1 475 例乙型肝炎患者中,除去乙肝“两对半”结果不详者 399 例,发现“含 2+”(即抗-HBs 阳性)的患者有 131 例,占 12.17%。一般认为,乙肝患者产生了抗-HBs 抗体,称为临床治愈,但本研究有 12.17% 的乙型肝炎患者抗-HBs 阳性,说明乙型肝炎患者的血清学转换没有因为患癌而停止。将“2+”归为 HBV 感染阴性群体,分为 HBsAg 阴性(“2、5+”“2、4、5+”)和 HBsAg 阳性(“1、2、3、5+”“1、2、4、5+”)两组来讨论:(1)HBsAg 阴性组发生 HBsAg 血清学转换,据统计,47 例“2、5+”和 38 例“2、4、5+”的患者 HBV-DNA 定量结果几乎都是<500 copies/mL,因此,可初步说明这些患者 HBV 感染得到较好的控制。但也有研究表明,患者在发生 HBsAg 血清学转换后,肝脏内仍有 HBV^[9],甚至在 HBsAg 消失 10 年后,约 14% 的患者肝脏中仍可检测出细胞外乙型肝炎病毒 DNA^[10]。乙型肝炎不仅与 HBsAg 阳性的 HBV 感染相关,而且也与那些隐匿性 HBV 感染(HBsAg 阴性)密切相关^[11]。所以,HBsAg 阴性的患者很有可能只是血清学标志物检测不出来,而乙肝病毒基因组持续存在于肝脏组织中,对肝脏造成损伤。因此,应定期监测 HBV-DNA 水平及 ALT 等指标,综合指导临床早期抗病毒和抗肿瘤治疗。同时,通过研究提高隐匿性 HBV 感染的检出率也显得十分必要。本研究 HBsAg 阴性组中,85 例患者抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 的阳性率分别为 100.0%、44.7%、100.0%,证实了在以前暴露于 HBV 的患者中 HBsAg 消失、HB-

cAb 存在的情况下, HBV 可持续存在于肝组织内^[12]。

(2)“2+”HBV 感染阴性肝癌患者:一般抗-HBs 阳性而其他均为阴性者,除了假阳性外,不是 HBV 急性感染后康复者,就是注射乙肝疫苗后的健康人群。通常这两类人群患肝癌的风险较低。然而本研究共收集到 23 例肝癌患者“两对半”结果为“2+”,推测有以下几点原因:(1)患者在肝癌期间抗病毒治疗效果较好,发生血清学转换,如本研究收集到 1 例由“小三阳”转变为“2+”;(2)HBV 感染是部分患者肝癌的病因之一但不是唯一原因,如合并糖尿病、丙型肝炎病毒、黄曲霉毒素等^[13-15];(3)可能接种过乙肝疫苗后仍会得肝癌,研究表明,接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般可持续多年^[16],高危人群需进行抗-HBs 监测,如抗-HBs<10 mIU/mL,可给予加强免疫^[17],可能部分高危人群在抗体滴度较低(但仍能检测得到)的情况下没有给予加强免疫,从而感染 HBV 而患病;(4)HBV 变异,传统酶联免疫吸附剂测定法无法检测出新亚型。

自 2013 年以来,“小三阳”的占比率呈现逐年上升,而“1.5+”逐年下降,可能与近几年乙肝肝癌患者中发生 HBeAg 血清学转换的患者比例增多有关;HBV-DNA<500 copies/mL 患者比例逐年上升而 HBV-DNA 10³~10⁶ copies/mL 患者比例明显下降,而且>10⁶ copies/mL 患者比例总体也有下降趋势,说明近几年来抗病毒治疗效果较好,不过也不能停止 HBV-DNA 定期监测和相关肝功能监测,需及时了解疾病发展情况,以达到最好的治疗效果。

4 结 论

本研究表明 HBV 感染与饮酒、吸烟之间存在相关性,两者可增加患肝癌的风险。定期监测 HBV-DNA 及 ALT 等指标对临床早期抗病毒和抗肿瘤治疗具有综合指导意义。为减少乙肝肝癌的发生,可以通过改变生活习惯(如戒烟、戒酒等)、注射预防性乙肝疫苗、治疗性乙肝疫苗和定期检测使用抗病毒治疗等来实现。

参考文献

- [1] LIAW Y F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. *Liver Int*, 2009, 29(1): 100-107.
- [2] KIM G A, LIM Y S, AN J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability[J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1325-1332.
- [3] 廖玉宜, 陈思东, 黄芊芊, 等. HBV 感染、饮酒与吸烟对原发性肝癌的协同作用[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(18): 3366-3368.

- [4] LYU X, LIU K, CHEN Y, et al. Analysis of risk factors associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic HBV-infected chinese: a meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(6): 604.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection[R]. Geneva: WHO, 2015.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.
- [7] CAVIGLIA G P, ABATE M L, PELLICANO R, et al. Chronic hepatitis B therapy: available drugs and treatment guidelines[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2015, 61(2): 61-70.
- [8] TANG C M, YAU T O, YU J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6262-6278.
- [9] LIM S G, YANG W L, NGU J, et al. Switch or add-on peginterferon for chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analoguetherapy (SWAP study): provisional analysis-add-on therapy superior[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S60.
- [10] CHU C M, LIAW Y F. Prevalence of and risk factors for hepatitis B viremia after spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B carriers[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(1): 88-90.
- [11] 李晓明. 隐匿性 HBV 感染与原发性肝癌患者的疾病进展及预后的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(6): 979-982.
- [12] 黄启强, 周青, 赵春平, 等. HBcAb 单项或 HBcAb 与 HBeAb 二项阳性时 HBsAg 定量检测分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(1): 51-52.
- [13] 杨亚, 张宝华, 龚建平. 影响肝癌与糖尿病发病相关性的基因及其分子机制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(9): 718-720.
- [14] 曲春枫, 陈陶阳, 王宇婷等. 我国农村地区肝癌一级预防模式的建立[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(7): 481-489.
- [15] MCMAHON B J, HOLCK P, BULKOW L, et al. Sero-logic and clinical outcomes of 1536 AlaskaNatives chronically infected with hepatitis B virus[J]. *Ann Intern Med* 2001, 135(9): 759-768.
- [16] WU Q, ZHUANG G H, WANG X L, et al. Comparison of long-term immunogenicity (23 years) of 10 μg and 20 μg doses of hepatitis B vaccine in healthy children[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012, 8(8): 1071-1076.
- [17] 董晓莲, 王学才, 陈颖峰, 等. 重组乙型肝炎疫苗免疫持久性观察[J]. *浙江预防医学*, 2014, 26(6): 548-551.