

乙肝DNA定量及抗病毒药物对乙型病毒相关性肝癌的研究进展

刘佰会, 杨丹萍, 董赟芳, 胡明道*

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月11日

摘 要

乙型病毒相关性肝癌(HBV-related hepatocellular carcinoma, HBV-HCC)通过外科手段治疗是重要的干预措施, 争取机会达到更好的预后是临床工作亘古不变的话题。随着对HBV-HCC发生发展的不断认识, 临床指南及专家共识强烈推荐核苷(酸)类似物抗乙肝病毒治疗应贯穿HBV-HCC治疗的全过程, 乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量阳性并不作为HBV-HCC的手术禁忌, 且抗病毒治疗作为HBV-HCC患者的辅助治疗也不能干预手术的进行, 但是术前HBV-DNA定量对患者术后的恢复、预后是有影响的。本文将对乙肝DNA定量及抗病毒药物治疗乙肝相关性肝癌的研究进展进行综述, 为临床治疗提供一定的参考。

关键词

乙肝相关性肝癌, 抗病毒治疗, 乙肝DNA定量, 研究进展

Research Progress of Hepatitis B DNA Quantitative and Antiviral Drugs on Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis B Virus

Baihui Liu, Danping Yang, Yunfang Dong, Mingdao Hu*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘佰会, 杨丹萍, 董赟芳, 胡明道. 乙肝 DNA 定量及抗病毒药物对乙型病毒相关性肝癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 772-778. DOI: 10.12677/acm.2025.153677

Abstract

Surgical treatment of HBV-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) is an important intervention, and striving for a better prognosis is an eternal topic in clinical work. With the continuous understanding of the occurrence and development of HBV-HCC, clinical guidelines and expert consensus strongly recommend that anti-hepatitis B virus therapy with nucleoside (acid) analogues should run through the whole process of HBV-HCC treatment. Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) quantitative positive is not a surgical taboo of HBV-HCC, and antiviral therapy as adjuvant therapy for HBV-HCC patients can not interfere with surgery. However, the quantity of pre-operative HBV-DNA has an impact on the postoperative recovery and prognosis of patients. This article will review the quantity of hepatitis B DNA and antiviral drugs on hepatitis B-related liver cancer, in order to provide some reference for clinical treatment.

Keywords

Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma, Antiviral Therapy, Quantification of Hepatitis B DNA, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球性公共卫生问题,长期慢性乙肝感染是肝细胞癌(HCC)发生的主要危险因素。根据国际癌症研究中心(IARC)的报告,HBV 被列为致癌物,与肝癌的发生密切相关。近年来,随着对乙肝病毒与肝癌关系的研究深入,抗病毒治疗和早期 HBV-DNA 定量的控制在临床治疗中获得越来越多的关注。肝癌是全球第 6 大最常见癌症以及第 3 大癌症死亡病因[1][2]。我国肝癌的发生率位居世界前列,是乙型肝炎病毒(HBV)疾病负担最高的国家之一。肝细胞癌(HCC)占肝癌的 91.6%,其中 84%是由 HBV 感染引起的。在现状下,2050 年将有 4209~4542 万成年人感染 HBV,2022~2050 年将累计有 1104~1436 万 HBV 相关死亡[3][4]。规范我国肝癌诊疗的临床行为迫在眉睫。根据原发性肝癌的不同类型、分期,治疗主要包括肝切除术、肝移植、局部消融、放射介入、放射治疗及系统抗肿瘤治疗等。需兼顾抗肿瘤、保护肝功能治疗及抗病毒治疗等多个方面[5]。当发生 HBV-HCC 时,只要表面抗原阳性就应该进行抗病毒治疗,应该贯穿 HBV-HCC 患者的整个治疗过程[6][7]。

在慢性乙型肝炎推荐使用的一线抗病毒药物(Nas)包括恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)富马酸丙酚替诺福韦酯(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)和艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF),对于 HBV-HCC 推荐抗病毒治疗推荐使用 ETV、TDF、TAF [6][8]。

外科通常采取多种手段进行综合评估,制定多元化、适合患者的治疗方案。目前为止外科手术切除能给 HCC 患者带来更多益处,对于 HBV-HCC 的治疗全程需兼顾抗病毒治疗[5][6]。乙肝相关性肝癌存在免疫抑制,加之手术、麻醉打击,术后肝功能恢复、并发症的防治、提高患者术后生存率以及减低疾病复发的风险一直是临床工作中关注的重点,HBV-DNA 定量是 HBV-HCC 患者的预后密切相关。然而高载量的 HBV-DNA 定量并不被作为 HBV-HCC 患者术前的禁忌症,指南认为不影响 HBV-HCC 患者手

术进行,应对患者进行辅助治疗,对术前通过抗病毒治疗控制 HBV-DNA 定量的具体治疗方案未具体描述,但研究证明术前的 HBV-DNA 定量对患者的预后是存在影响的,本文将对 HBV-HCC 患者 HBV-DNA 定量及抗病毒治疗进行综述,希望能为临床提供一定的参考和思考。

2. 行手术治疗的 HBV-HCC

2.1. HBV-DNA 定量对于行手术治疗的 HBV-HCC 的影响

高载量 HBV-DNA 患者在术后肝功能恢复、肿瘤复发等方面存在较大的风险。有研究表示高载量的 HBV-DNA (HBV-DNA 载量 $\geq 10^4$ IU/mL)会对术后肝损伤造成影响。高载量 HBV-DNA 预示着更差的术后肝功能恢复[9]。另外一项研究认为术前高载量的 HBV-DNA (HBV-DNA 载量 $\geq 10^5$ IU/mL)者术后 ALT、AST 指标明显高于低载量的 HBV-DNA (HBV-DNA $\leq 10^4$ IU/mL)者,且高复制组患者术后肝功能恢复时间明显长于低复制组[10]。术前低载量 HBV-DNA 患者进行根治性切除术后的肝功能恢复情况较为良好,且术后 ALT 水平未表现出显著波动[11]。术前高载量 HBV-DNA 定量对患者术后肝功能造成更严重的损伤,延长术后肝功能的恢复时间。具体存在对术后肝功能恢复的影响大小仍值得我们继续探究。

Hung 等的随机对照试验中,对于低载量的 HBV-DNA 定量患者在行肝切除术后,经过意向性基础上分为抗病毒组和对照组。随访 60 个月后发现肝癌复发率及患者死亡率高于对照组[12]。术前 HBV-DNA $> 10^4$ 拷贝/mL 与早期和晚期复发相关,术前高 HBV-DNA 载量是早期和晚期复发的独立肝炎相关风险[13]。Yang 的前瞻性研究中指出,高载量的 HBV-DNA 较对照组肝癌复发率和死亡率更高,且抗病毒组较对照组在长期总生存率上有更多的优势[14]。综上所述,无论术前 HBV-DNA 水平高低,只要病毒处于复制状态,就会影响患者的预后。因此,通过抗病毒治疗抑制 HBV 病毒复制目前被广泛用于实现有利的结果,提示术前抗病毒治疗对于抑制病毒复制、提高术后预后具有重要作用。

2.2. 抗病毒治疗对于行手术治疗的 HBV-HCC 的影响

肝癌切除术后复发率很高,一项研究指出,其 2 年内复发率达到 54% [15],术前和术后的综合治疗策略以降低复发风险和提高生存率至关重要。术后的辅助治疗尤为重要,中国卫生健康委指出术后的辅助治疗是降低术后肿瘤复发转移的主要手段,其中包括局部治疗、系统抗肿瘤治疗和抗病毒治疗,但是目前仍然没有国际标准肝癌术后辅助治疗方案。而 HBV-HCC 的患者进行抗病毒治疗受到广泛关注,有大量学者对其进行研究,获得突破性进展,更有高级别的循证医学证据证明,在原发性肝癌诊疗指南中亦将其作为推荐[16]。

一些研究中结果表示:血管浸润与治疗手术前后的抗病毒治疗显著相关,除去肿瘤本身的特征外,HBV 的感染和复制活跃与 HBV-HCC 血管浸润发展独立相关,这可能表明使用抗病毒药物治疗具有抑制微血管侵袭的潜在疗效。抗病毒药物可能是通过这一机制抑制 HBV-HCC 术后的复发,从而可以降低术后复发及死亡率[17] [18]。另一项研究也表明,术前抗病毒治疗与 HBV 相关 HCC 术后微血管侵犯发生率降低有关[19]。

有研究提出术前抗病毒治疗 HBV-DNA 阴性的 HBV 相关 HCC 有利于肝功能、凝血功能、疾病控制、预防肿瘤复发、提高患者生活质量、降低死亡率和延长生存期[20]。围术期通过抗病毒治疗,可以显著减少 HBV 再激活,对于患者术后 1 月改善患者肝功能,并可以提高患者的总生存率[21]。而在一项研究中提出术前适当延长抗病毒治疗可以改善患者肝功能恢复的速度[9],但是这一结论为总结性结论,并没有实证数据来支持这一结论,故该证据较为薄弱,指南则认为辅助治疗不应影响手术的进行,故在术前治疗的时间和药物选择上,需要大量及高级别的循证医学证据来验证,期望为 HBV-HCC 患者得到更优的治疗方案。

综上所述,对于 HBV-HCC 患者无论在术前及术后都应行抗病毒治疗,且术前延长抗病毒治疗以达到控制 HBV-DNA 载量水平,甚至达到阴性状态,可以有效的抑制血管侵犯,减少肝脏炎症反应,从而有望达到减少术后并发症,改善患者预后,甚至达到延长寿命的目的。受限于肝癌手术为限期手术,术前应该如何快速控制 HBV-DNA 载量水平与手术时间的放宽,仍需要我们进一步探究。

3. 不可行手术治疗的中晚期 HBV-HCC

3.1. 介入治疗

通过回顾性研究肝细胞癌(HCC)经肝动脉化疗栓塞(TACE)后乙型肝炎(B)病毒(HBV)再激活的临床特点,结果 42 例患者发生 HBV 再激活,占 38.9%。HBV-DNA $\geq 10^4$ 者再激活率为 65.8% (25/38),明显高于 HBV-DNA $< 10^4$ 者(24.3%, 17/70),HBV 再激活组的 2 年生存率高于非再激活组($P = 0.03$)。研究得出结论,HBV 检测阳性是 HBV 再激活的主要危险因素。肝动脉化疗栓塞术后 HBV 再激活是预后不良和生存率低的独立预测因素,也是预后不良和生存率低的重要原因,这间接证明了抗病毒治疗对改善肝癌患者的疗效和预后的迫切性[22]。在联合治疗前和治疗期间,应常规监测 HBV-DNA,并采取有效的预防性抗病毒治疗。接受经动脉化疗栓塞联合酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂治疗的 HBV 相关肝癌患者的 HBV 再激活及其对生存率的影响[23]。另外一项射频消融联合 TACE 治疗 HBV-HCC 的前瞻性研究中提出,抗病毒治疗对降低 HBV-DNA 载量以改善肝功能、提高临床整体疗效、延长患者生存期具有重要意义[24]。

3.2. 免疫靶向治疗

由于 HBV-HCC 这一疾病本身的复杂性,根治性切除术后 HCC 的治疗受到多种因素的影响,包括原发性肿瘤状态、病毒复制状态、炎症或免疫状态以及手术相关因素,目前,常规治疗方法包括化疗和肿瘤切除,但经常遇到耐药性和高复发率[15][25],近年来,系统抗肿瘤治疗在肝癌辅助治疗中的研究也在不断深入,正在积极探索多项在晚期肝癌中有效的治疗方案在辅助治疗中的价值。免疫疗法已成为 HBV-HCC 的一种有前途的新治疗策略[26][27]。关于抗肿瘤的研究正在如火如荼地进行,接下来主要紧跟抗病毒治疗方面进行简单综述。

一项研究结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合贝伐珠单抗可以减少 28% 的术后复发转移风险,提示具有术后辅助治疗方案的潜在价值,该研究早期对肝癌术后进行了抗病毒研究[28]。

对于 HBV-HCC,一些研究表明,有效的免疫系统可以清除入侵宿主的抗原(包括 HBV),免疫应答在这一过程中起着至关重要的作用[29]。然而,慢性 HBV 感染可消耗免疫细胞并使肝脏免疫微环境失衡,这种消耗能够加速肝癌发生[30][31]。这可能是抗病毒治疗与抗 PD-1 治疗协同作用的基础。Liang 等研究提出,对于 HBV-HCC 患者若术后存在使用抗 PD-1 治疗指针的患者。在根治性手术前应接受足够的抗病毒治疗,使 HBV-DNA 载量水平得到控制以达到较低水平。但是这一观点仍需要进一步的机制研究和临床观察[32]。

研究发现 AC099850.3 和免疫检查点 CD 276 的表达与 HBV-HCC 中的肿瘤生长和进展相关[33],它是通过影响细胞周期的进展来影响肿瘤增殖和侵袭[34]。Mahaling 等研究验证了这一关键基因对 HBV-HCC 肿瘤的抑制作用。随后成功地制备了一种新型的纳米粒载体,并将其应用于 HBV-HCC 的联合治疗。这种纳米颗粒的设计能够实现精确的药物递送和持续释放,从而增加局部药物浓度和作用持续时间,提高治疗效果,并减少副作用[35]。但是该研究仍缺乏临床验证,可以开展临床试验,进一步验证纳米粒药物递送系统在 HBV-HCC 患者中的治疗效果和安全性,促进该技术的临床转化。且对于中晚期 HBV-HCC 患者术后的预后而言,抗肿瘤治疗协同抗病毒治疗是现下比较理想的联合辅助治疗方案,该药在这一领域,仍缺乏研究,需要更多循证医学证据证明其重要性。

4. 联合中药

近年来大量的研究都提出中药在治疗肝炎、肝硬化、肝癌这一发生发展过程中的重要作用。有研究将肝爽颗粒、鳖甲煎丸、扶正化瘀胶囊、舒肝宁注射液与替诺福韦联合治疗的相关文献进行归纳分析,得出结论:在常规使用替诺福韦的基础上联合使用中成药可提高对慢性乙型肝炎的治疗效果[36][37]。恩替卡韦联合鳖甲煎丸治疗,在控制患者肝纤维化的进一步发展上是有帮助的,若延长使用时间,患者对HBV-DNA病毒的应答率更高。恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗可以降低中国慢性乙型肝炎患者发生肝癌的风险。可进一步降低CHB和晚期纤维化或肝硬化患者发生HBV-HCC和肝脏相关死亡的风险[38]。有研究亦将TDF联合鳖甲煎丸治疗,可以促进肝功能恢复,降低肝纤维化,减低HBV-DNA病毒载量[39]。越来越多的研究表明,中药在慢性乙型肝炎及其并发症治疗中的潜力。通过对肝爽颗粒、鳖甲煎丸等中成药的应用研究发现,它们在与抗病毒药物(如替诺福韦)联合使用时,能够增强治疗效果,降低肝纤维化进展,并可能在预防乙肝相关肝癌方面发挥作用。在指南中亦是肯定了中医学在HBV-HCC中的价值,通过综合运用中国医学与现代医学技术互补协作,形成系统规范方案,期望达到协同抗癌、提高治疗耐受性、减少术后并发症、预防复发转移、减轻不良反应及延长生存期的作用。目前的研究样本较少且缺乏大规模的随机对照试验(RCT),因此,需要更多高质量的临床试验以验证中药的安全性及长期疗效。但是不可否认,中药在辅助抗病毒治疗领域取得重要进展。值得我们思考的是,在外科治疗过程中,是否将中药的理念纳入治疗过程,达到在不影响手术时间的情况下,通过联合中药,在术前快速对HBV-DNA载量的控制,从而改善患者术后的肝功能的恢复,改善预后。

5. 总结与展望

尽管围手术期的抗病毒治疗及HBV-DNA定量控制对HBV-HCC患者的预后积极影响,但仍需进一步探讨如何在临床中有效地控制高载量HBV-DNA,尤其是在手术时机与抗病毒治疗之间的平衡。未来的研究应重点关注抗病毒药物与免疫治疗、靶向治疗及中药治疗的联合应用,开展更多的多中心、随机对照临床试验,以期为患者提供更为个性化、有效的治疗方案。围手术期的抗病毒方案以及HBV-DNA定量对患者预后的改善及影响在各大研究中都有极大的贡献,但是目前高载量的HBV-DNA并不被纳入HBV-HCC患者行肝切除手术的禁忌指针,但是其对术后肝功能的恢复、肿瘤的复发转移及患者的长期生存率确实存在影响,但术前的抗病毒治疗目前不被作为延长患者进行手术的时机,我们仍需要进行更多的研究及临床观察,找出对患者更加有利的治疗方案。未来的研究应继续探索中药、抗肿瘤药物与现代抗病毒药物的联合治疗策略,通过多中心、随机对照试验验证中药的长期疗效和安全性,将为中西医结合、内外科等多学科联合治疗提供更为坚实的临床证据,并可以找到对术前HBV-DNA定量的快速控制以期提高乙型肝炎相关性肝癌术后的更加理想治疗效果,以及找到对不能行手术治疗的中晚期患者获得更优的治疗方案。这不仅有助于优化现有的治疗策略,对患者的预后具有极为重要的意义,还可能为开发新的治疗药物提供灵感和依据。

参考文献

- [1] Caines, A., Selim, R. and Salgia, R. (2020) The Changing Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease*, **24**, 535-547. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.06.001>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. and Soerjomataram, I. (2021) The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide. *Cancer*, **127**, 3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>
- [3] 贾士杰, 张彬, 刘领弟, 等. 1990-2019年中国乙型肝炎病毒相关肝癌发病及死亡趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(8): 486-491.
- [4] Wang, X., Du, Z., Wang, Y., Wang, J., Huang, S., Wang, Y., et al. (2023) Impact and Cost-Effectiveness of Biomedical

- Interventions on Adult Hepatitis B Elimination in China: A Mathematical Modelling Study. *Journal of Epidemiology and Global Health*, **13**, 517-527. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00132-1>
- [5] Liu, C., Chen, K. and Chen, P. (2015) Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a021535. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021535>
- [6] 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17-68.
- [7] Rizzo, G.E.M., Cabibbo, G. and Craxi, A. (2022) Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*, **14**, Article No. 986. <https://doi.org/10.3390/v14050986>
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [9] 谭勇, 刘晖, 吴黎明, 等. 乙型肝炎病毒 DNA 载量与肝癌切除术后肝功能变化关系的研究[J]. 岭南现代临床外科, 2024, 24(4): 209-214.
- [10] 王鹏, 李又春, 殷飞. 乙肝相关性肝癌患者术前 HBV-DNA 载量水平与术后肝功能恢复的关系分析[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(5): 370-373.
- [11] Liu, K., Hong, J., Wu, R., Dong, Z., Yang, Y., Yan, Y., et al. (2021) Clinical Benefit of Antiviral Agents for Hepatocellular Carcinoma Patients with Low Preoperative HBV-DNA Loads Undergoing Curative Resection: A Meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 605648. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.605648>
- [12] Huang, G., Li, P., Lau, W.Y., Pan, Z., Zhao, L., Wang, Z., et al. (2018) Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients with Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*, **268**, 943-954. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002727>
- [13] Wang, M., Li, C., Liang, L., Xing, H., Sun, L., Quan, B., et al. (2020) Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*, **25**, e1541-e1551. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0944>
- [14] Yang, T., Lu, J., Zhai, J., Lin, C., Yang, G., Zhao, R., et al. (2012) High Viral Load Is Associated with Poor Overall and Recurrence-Free Survival of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection: A Prospective Cohort Study: A Prospective Cohort Study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **38**, 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.04.010>
- [15] Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., Schwartz, M. and Roayaie, S. (2015) Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Annals of Surgery*, **261**, 947-955. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000710>
- [16] 张成武. 《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》“外科治疗”部分解读[J]. 肝胆胰外科杂志, 2024, 36(10): 589-597.
- [17] Qu, C., Huang, X., Liu, K., Li, K., Tan, B., Qu, L., et al. (2019) Effect of Hepatitis B Virus DNA Replication Level and Anti-HBV Therapy on Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, **14**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0219-8>
- [18] Li, Z., Lei, Z., Xia, Y., Li, J., Wang, K., Zhang, H., et al. (2018) Association of Preoperative Antiviral Treatment with Incidences of Microvascular Invasion and Early Tumor Recurrence in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surgery*, **153**, e182721. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2721>
- [19] Wei, X., Li, N., Li, S., Shi, J., Guo, W., Zheng, Y., et al. (2017) Hepatitis B Virus Infection and Active Replication Promote the Formation of Vascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3293-6>
- [20] Liu, X.F., Zhang, T., Tang, K., et al. (2017) Study of Preoperative Antiviral Treatment of Patients with HCC Negative for HBV-DNA. *Anticancer Research*, **37**, 4701-4706.
- [21] Li, C., Li, Z., Ma, L., Li, L., Zhong, J., Xiang, B., et al. (2020) Perioperative Antiviral Therapy Improves the Prognosis of HBV DNA-Negative Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 749-756. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1784727>
- [22] Wang, X., Yang, X., Chen, F., Wu, S., Song, Z. and Fei, J. (2021) Hepatitis B Virus Reactivation Potential Risk Factors in Hepatocellular Carcinoma via Transcatheter Arterial Chemoembolization: A Retrospective Research. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 8864655. <https://doi.org/10.1155/2021/8864655>
- [23] Shen, J., Wang, X., Wang, N., Wen, S., Yang, G., Li, L., et al. (2023) HBV Reactivation and Its Effect on Survival in HBV-Related Hepatocarcinoma Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1179689. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1179689>
- [24] Lu, B., Zhu, L., Wang, X., et al. (2019) Effects of Radiofrequency Ablation Combined with Transarterial Chemoembolization and Anti-Viral Therapy on the Prognosis and Quality of Life in Primary Chronic HBV-Related Liver Cancer.

- JBUON*, **24**, 1979-1984.
- [25] Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., Cheng, Y., Zhang, B., Wu, F., *et al.* (2020) The Mechanisms of Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: Theoretical Basis and Therapeutic Aspects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0187-x>
- [26] Jia, L., Gao, Y., He, Y., Hooper, J.D. and Yang, P. (2020) HBV Induced Hepatocellular Carcinoma and Related Potential Immunotherapy. *Pharmacological Research*, **159**, Article ID: 104992. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104992>
- [27] Lai, E., Astara, G., Ziranu, P., Pretta, A., Migliari, M., Dubois, M., *et al.* (2021) Introducing Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: Too Early or Too Fast? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **157**, Article ID: 103167. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103167>
- [28] Qin, S., Chen, M., Cheng, A.L., *et al.* (2023) Atezolizumab plus Bevacizumab versus Active Surveillance in Patients with Resected or Ablated High-Risk Hepatocellular Carcinoma (IMBrave050): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 1835-1847.
- [29] Zheng, J., Wang, Z. and Feng, B. (2022) Hepatitis B Functional Cure and Immune Response. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1075916. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1075916>
- [30] Lim, C.J., Lee, Y.H., Pan, L., Lai, L., Chua, C., Wasser, M., *et al.* (2018) Multidimensional Analyses Reveal Distinct Immune Microenvironment in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **68**, 916-927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316510>
- [31] Hyun, M.H., Lee, Y., Kim, J.H., Lee, C.U., Jung, Y.K., Seo, Y.S., *et al.* (2018) Hepatic Resection Compared to Chemoembolization in Intermediate- to Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of High-Quality Studies. *Hepatology*, **68**, 977-993. <https://doi.org/10.1002/hep.29883>
- [32] Liang, Y., Zhong, D., Zhang, Z., Su, Y., Yan, S., Lai, C., *et al.* (2024) Correction: Impact of Preoperative Antiviral Therapy on the Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12108-w>
- [33] Wang, Q., Fang, Q., Huang, Y., Zhou, J. and Liu, M. (2022) Identification of a Novel Prognostic Signature for HCC and Analysis of Costimulatory Molecule-Related lncRNA AC099850.3. *Scientific Reports*, **12**, 9954. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13792-z>
- [34] He, A., Huang, Z., Feng, Q., Zhang, S., Li, F., Li, D., *et al.* (2024) AC099850.3 Promotes HBV-HCC Cell Proliferation and Invasion through Regulating CD276: A Novel Strategy for Sorafenib and Immune Checkpoint Combination Therapy. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 809. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05576-y>
- [35] Mahaling, B., Baruah, N., Ahamad, N., Maisha, N., Lavik, E. and Katti, D.S. (2021) A Non-Invasive Nanoparticle-Based Sustained Dual-Drug Delivery System as an Eyedrop for Endophthalmitis. *International Journal of Pharmaceutics*, **606**, Article ID: 120900. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120900>
- [36] Wang, J. (2015) Histological Outcome for Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir vs Lamivudine-Based Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 9598-9606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9598>
- [37] 史甜甜, 刘丽丽, 蒋伟峰. 6 种中成药联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎疗效的网状 Meta 分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(6): 62-72.
- [38] Ji, D., Chen, Y., Bi, J., Shang, Q., Liu, H., Wang, J., *et al.* (2022) Entecavir plus Biejia-Ruangan Compound Reduces the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **77**, 1515-1524. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.018>
- [39] 黄丽芳, 黄芬, 曹小犬. 鳖甲煎丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗乙型肝炎肝硬化的疗效及对肝功能的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(32): 4-7.