

中国肝癌一级预防专家共识(2018)

中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组
中华预防医学会慢病预防与控制分会 中华预防医学会健康传播分会

摘要:肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其病因主要包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒感染和黄曲霉毒素,蓝藻毒素和多种可干预的个体行为方式在肝癌发生发展中也具有重要作用,实施肝癌病因的一级预防措施是在我国降低其疾病负担的重要途径。根据我国肝癌的流行病学特征,依据在我国人群中开展并获得的肝癌一级预防证据,共识探讨了乙肝疫苗接种,包括针对不同 HBV 感染状态母亲的新生儿及儿童的乙肝疫苗接种程序;慢性乙型、丙型肝炎患者的抗病毒治疗;预防和避免黄曲霉毒素及蓝藻毒素暴露;改变高危致癌风险相关的生活方式等。以期制订中国肝癌干预一级预防指南,推进我国肝癌的有效预防。

关键词:肝肿瘤;一级预防;专家共识

中图分类号:R730.1;R735.7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)09-0660-10
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A005

Strategies of Primary Prevention of Liver Cancer in China: Expert Consensus (2018)

Prevention of Infection Related Cancer (PIRCA) Group, Specialized Committee of Cancer Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association; Non-communicable & Chronic Disease Control and Prevention Society, Chinese Preventive Medicine Association; Health Communication Society, Chinese Preventive Medicine Association

Abstract: Liver cancer is one of the most common cancers in China. The major risk factors are chronic infections of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), high exposure to aflatoxins. In addition, exposure to cyanotoxins and some preventable health behaviors are also recognized to contribute to liver cancer development. To relieve the disease burden, primary prevention of etiological interventions is an important strategy. Based on the liver cancer epidemiology in China and the effective evidences and results from the etiological interventions conducted in Chinese population domestically the following strategies are recommended in the "Strategies of primary prevention of liver cancer; expert consensus(2018)" to promote the effective prevention of liver cancer in general population. Immunization with HBV vaccines, including the immune programs to neonates, infants and children born to mothers with different status of HBV infection. Antiviral therapies to the patients with chronic hepatitis B or hepatitis C. Avoiding or reducing the exposure to aflatoxins as well as the cyanotoxins. Changing harmful life style, including quitting smoking and limiting alcohol etc.

Key words: liver neoplasms; primary prevention; expert consensus

恶性肿瘤的一级预防又称病因学预防,是针对已知的病因或危险因素采取有效和适宜的干预措施,达到阻断或降低恶性肿瘤发生的目的^[1]。肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,包括两种主要病理组织学类型,分别为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangio-

carcinoma, iCCA), HCC 占我国肝癌总数的 83.9%~92.3%^[2,3]。目前,我国人群水平上的早期肝癌筛查效果仍不理想,肝癌外科治疗术后 5 年患者复发率高,因此,肝癌的预防至关重要。我国肝癌的病因学相对比较明确,主要病因包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、黄曲霉毒素(aflatoxins, AFs)、蓝藻毒素、吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病和代谢综合征等。

实施肝癌病因的一级预防措施是降低我国肝

收稿日期:2018-08-24

基金项目:传染病国家科技重大专项(2012ZX10002008、2012ZX10002010、2017ZX10201201-006)

通讯作者:曲春枫, E-mail: quchf@cicams.ac.cn

癌疾病负担的重要途径,包括乙型肝炎(乙肝)疫苗接种、清除相关病原体感染、避免致癌物质暴露,以及改变高危致癌风险相关的生活方式等。依据在我国人群中开展并获得的肝癌一级预防证据,按照循证医学证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统(表 1)^[4],根据我国国情提出如下中国肝癌一级预防共识,以期推进我国肝癌的有效预防。

1 中国肝癌的流行病学

尽管我国肝癌的人口标准化发病率近年来呈现逐步稳定下降趋势,但发病粗率仍维持在一个相对高水平,肝癌的 5 年相对生存率仅为 12.1%,肝癌好发于男性,男女比例约为 3.5:1^[5,6]。国际癌症研究署最新发布的全球恶性肿瘤疾病负担中 (GLOBOCAN 2012),2012 年世界约有 782 000 例新发肝癌病例,746 000 例肝癌死亡,其中,中国新发肝癌占 50.5%,肝癌死亡占 51.3%^[7]。国家癌症中心发布的 2014 年我国肿瘤数据显示,肝癌新发病例 36.5 万例,肝癌死亡病例约 31.9 万例。其中男性新发病例 26.9 万例,发病率为 38.37/10 万,占男性所有新发恶性肿瘤的 12.72%,位居第 3 位,男性死亡病例 23.4 万例,死亡率为 33.32/10 万,占有恶性肿瘤死亡病例的 16.12%,位居第 2 位;女性肝癌新发病例 9.6 万例,发病率 14.38/10 万,占女性所有新发恶性肿瘤的 5.68%,位居第 7 位;女性肝癌死亡病例 8.5 万例,死亡率为 12.78/10 万,占有恶性肿瘤死亡病例的 10.07%,位居第 3 位^[8]。我国肝癌发病平均年龄近年来呈上升趋势,根据全国 22 个肿瘤登记点连续性的监测数据分析,我国男性肝癌的发病平均年龄由 2000 年的 58.80 岁增长至 2014 年的 62.35 岁,女性

由 2000 年的 64.02 岁增长至 2014 年的 68.99 岁^[9]。因此,在常规关注 50~59 岁年龄组的同时,60~69 岁年龄组正成为我国肝癌高发人群,需引起重视。

2 慢性 HBV 感染与肝癌

慢性 HBV 感染是我国肝癌的最主要病因,约 85% 的 HCC 患者携带 HBV 感染标志^[3,10]。HBV 感染与 HCC 发生的相关性在 20 世纪 70 年代末确立^[11]。在慢性 HBV 感染人群中,HBV 基因型(C 型、F 型)、血清 HBV DNA 高滴度、HBeAg 状态和病毒变异的存在等,以及感染者伴有肝硬化与 HCC 发生发展密切相关^[12-15]。在排除年龄和性别等影响因素后,与 HBsAg 和 HBeAg 均阴性者比较,HBsAg 阳性者发生肝癌的相对危险度为 9.6,HBsAg 和 HBeAg 双阳性者发生肝癌的相对危险度为 60.2^[13]。持续血清 HBV DNA 高滴度人群发生肝癌的风险较基线低拷贝人群显著增高^[12]。HBV 共有 A~J 10 种基因型,分布具有显著的地理特征。我国 HBV 基因型分布主要为 C 型 (68.3%) 和 B 型 (25.5%),其中 C2 型占 58.0%、C1 型占 10.7%、B2 型占 27.3%。混合型占 5.7%,D 型占 1.5%。HBV C 型在长江以北所占比例高于长江以南地区,B 型分布与 C 型相反^[16]。

HBV 主要经血或血制品、性接触和母婴传播,母婴传播是慢性 HBV 感染的主要原因,若母亲为 HBeAg 阳性,新生儿感染后的慢性化率可高达 90%^[17]。儿童和成人通过破损皮肤、黏膜和性接触可导致水平传播,HBV 感染的慢性化与低年龄感染密切相关,但 5 岁后发生 HBV 感染,仍约有 5%~10% 的感染者发展为慢性^[18-20]。目前,我国实施对献血员严格的 HBsAg 和 HBV DNA 筛查,经输血或血液制品引

表 1 根据 GRADE 分级修订的肝癌一级预防证据等级和推荐等级

级别	详细说明
证据等级	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该措施效果评估的结果
B 中等质量	进一步研究有可能对该措施效果评估的结果产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该措施效果评估的结果,且该评估结果很可能改变
推荐等级	
1 强推荐	充分考虑到证据的质量、措施的效果、患者可能的预后情况及实施该措施的成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的措施意见可能会有较高的成本效果比等,更倾向于较低等级的推荐

注:GRADE:推荐分级的评估、制订与评价。

起的 HBV 感染已较少发生;加强医源性感染控制后,因医疗器械侵入性诊疗操作和不安全注射引起的 HBV 感染极大降低。由破损皮肤、黏膜、性接触传播和公共服务行业等某些意外暴露仍可导致儿童和成人的水平传播^[21]。

3 乙肝疫苗接种的建议

接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染最经济有效的方法,接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿、15 岁以下未免疫人群和高危人群。卫生部于 1992 年将乙肝疫苗纳入付费的儿童计划免疫管理,2002 年起实施乙肝疫苗免费,2005 年起全部实施免费接种^[22,23]。新生儿需接种 3 剂乙肝疫苗,即出生 24 h 内尽早接种第 1 剂疫苗,间隔 1 个月和 6 个月分别注射第 2、3 剂。对 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生 24 h 内尽早注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 和乙肝疫苗。自 2016 年 11 月起,国家卫生和计划生育委员会(现国家卫生健康委员会)更新了儿童免疫程序(www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3581/201701/a91fa2f3f9264cc186e1dee4b1f24084.shtml),建议对 HBsAg 阳性母亲所生儿童接种第 3 剂乙肝疫苗 1~2 个月,后进行 HBsAg 和抗 HBs 检测。若发现 HBsAg 阴性、抗 HBs<10 mIU/ml,按 0、1、6 程序再接种 3 剂乙肝疫苗。

1992 年在乙肝免疫纳入免疫计划之前,全国 1~59 岁人群 HBsAg 携带率为 9.75%,其中 1~4 岁儿童 HBsAg 携带率与成人持平^[24]。随着乙肝疫苗被纳入免疫规划,疫苗的母婴阻断效果逐渐显现^[25]。2014 年全国 1~29 岁人群乙肝血清流行病学调查结果显示,1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 阳性率分别为 0.32%、0.94%和 4.38%^[26]。接种乙肝疫苗不仅能预防 HBV 感染,还可预防由此所导致的肝癌。一项纳入约 8 万名新生儿、具有同龄人平行对照、随机临床试验的启东乙肝干预研究报道,新生儿期接种乙肝疫苗,对成年期慢性 HBsAg 携带的保护率超过 72%,对 30 岁以下人群肝癌发生的保护率为 84%^[27]。

未完成全程免疫的儿童需及早补种乙肝疫苗,尽管目前对在 10~14 岁期间补种乙肝疫苗的局部人群随访 15 年后,尚未在 33 岁之前的人群中观察

到对肝癌的预防效果^[28],但儿童补种乙肝疫苗预防 HBV 感染仍收效明显^[29]。母亲为 HBsAg 阳性者,在抗 HBs 转阴后仍是 HBV 感染发生的高危人群^[16,30-33]。局部地区的研究显示,完成全程乙肝疫苗接种的儿童,母亲为 HBsAg 阳性者,在 10~14 岁期间再接种 1 剂 10 μg 疫苗,可使成年后 HBsAg 阳性率由 7.21%下降至 3.09%,而母亲为 HBsAg 阴性者,乙肝疫苗全程免疫后的保护效果可持续到成年,无需再接种^[33]。对儿童进行查漏补种、对成人高危人群接种乙肝疫苗可有效控制慢性 HBV 感染,推测也能降低接种人群发生 HCC 风险^[34,35]。但目前尚缺乏对既往疫苗接种者实施乙肝疫苗再接种,以及在成人高危人群中接种乙肝疫苗预防肝癌的临床证据。

HBV 感染孕妇所娩婴儿接种乙肝疫苗联合注射 HBIG 后,仍有约 5%~10%发生免疫阻断失败^[27,30,36]。孕妇外周血 HBV DNA 高载量是母婴传播及疫苗阻断失败最主要的高危因素^[36,37]。对高病毒血症孕妇在孕晚期口服核苷(酸)类似物进行抗病毒干预能进一步降低 HBV 母婴传播,提高乙肝疫苗免疫效果。国内学者针对我国高病毒血症孕妇的多中心、前瞻性研究表明,在孕晚期口服拉米夫定或替比夫定(妊娠 B 级药物)的抗病毒干预能进一步降低婴儿疫苗免疫阻断失败发生率^[38-41]。使用替诺福韦酯针对高病毒血症孕妇、随机对照的多中心前瞻性研究结果显示,在妊娠 30~32 周开始服药,在婴儿出生后 28 周,服药组的母婴传播发生率显著低于对照组,并且服药母亲无明显不良反应,也未发现增加新生儿出生缺陷风险^[42]。尽管目前尚未获得在孕晚期口服核苷(酸)类似物进行抗病毒干预联合新生儿疫苗免疫预防肝癌发生终点的临床证据,推测通过降低 HBV 感染可降低肝癌发生风险。

推荐意见:①所有新生儿应按 0、1、6 程序接种 3 剂乙肝疫苗,未完成全程接种的儿童应及早补种乙肝疫苗(A1)。②对于母亲为 HBsAg 阳性的新生儿,应在出生后 24h 内尽早(最好在出生后 12h 内)接种乙肝疫苗,同时在不同部位注射 HBIG,剂量应≥100IU,在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙肝疫苗(A1)。在接种第 3 剂乙肝疫苗 1~2 个月后进行 HBsAg 和抗 HBs 检测,若发现 HBsAg 阴性、抗 HBs<10mIU/ml,再接种 3 剂乙肝疫苗(B2)。③对高病毒血症孕妇,具体参照中华医学会肝病学

分会最新制订的感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识^[43]。④在完成新生儿期乙肝疫苗全程免疫后,若母亲为 HBsAg 阳性,在抗 HBs 转阴后应再接种至少 1 剂乙肝疫苗,而母亲为 HBsAg 阴性者,抗 HBs 转阴后无需再接种(A2)。⑤在保持新生儿和儿童高水平免疫接种率的基础上,如下人员需接种乙肝疫苗:医务人员、经常接触血液人员、托幼机构工作人员、接受器官移植患者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、易受外伤者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男男同性性行为、有多个性伴侣者和静脉内注射毒品者等(C2)。

4 慢性乙肝、慢性丙肝患者的抗病毒治疗建议

针对慢性乙肝治疗的目标是最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎性坏死及纤维化,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 发生和其他并发症的发生^[44];针对慢性丙肝抗病毒治疗的目标是清除 HCV,获得治愈,清除或减轻 HCV 相关肝损害,阻止进展为肝硬化、失代偿肝硬化、肝衰竭或肝癌^[45]。临床实践中已有充分的证据表明,不论是核苷(酸)类似物,还是干扰素,长期抗病毒治疗均可减少慢乙肝患者发生 HCC 的风险,多个临床指南均将抗病毒治疗作为防治乙肝相关性肝癌发生的重要手段^[44,46-48]。对于慢性丙肝,抗病毒治疗且获得持续病毒学应答,可显著降低 HCC 发生^[49-51]。我国台湾的一项共纳入 157 570 例慢性乙肝患者和 61 823 例慢性丙肝患者抗病毒治疗方案的大样本队列研究显示,抗病毒治疗可显著降低肝癌的发生率和死亡率^[49]。HBV 基因型 B 与 C 在核苷(酸)类似物治疗效果上未发现显著性差异^[52]。

目前,大部分慢性乙肝和慢性丙肝抗病毒治疗降低肝癌发病率的报道来自我国台湾地区和其他国家地区,尚缺乏我国大陆地区的研究证据,亟需建立大型、多中心研究队列评估慢性乙肝和丙肝抗病毒治疗对肝癌发病率和死亡率的影响。

推荐意见:慢性乙肝和慢性丙肝患者的抗病毒治疗,参照中华医学会肝病学会和中华医学会儿科感染病学分会制订的相关指南进行正规抗病毒治疗^[44,45,53]。

5 预防 AFs 暴露的建议

AFs 是黄曲霉菌和寄生曲霉菌的呋喃香豆素衍生物,热带和亚热带的湿热气候有助于霉菌生长。AFs 主要污染粮油食品、动植物食品等,主要为花生、玉米,此外,大米、小麦、豆类、坚果类、肉类、乳及乳制品、水产品、干制食品(如干辣椒)和发酵食品(如豆豉、酱油等)等均可能存在 AFs 污染。由于气候温暖湿润,我国华东、华南、西南、华中地区食物中 AFs 污染较为严重,而其他地区污染相对较轻^[54]。AFs 已发现 20 余种亚型,较为常见的有 AFB₁、AFB₂、AFG₁、AFG₂、AFM₁ 和 AFM₂ 等,其中 AFB₁ 具有最强的致癌性,AFM₁ 是 AFB₁ 在体内羟化后的代谢产物,常见于肉类、乳及乳制品中,可在人类尿液中检测到。血清 AFs 白蛋白加合物和尿黄曲霉-N7-鸟嘌呤(aflatoxin-B₁-N7-guanine, AFB₁-N7-GUA)加合物是人群 AFs 内暴露的经典标志物,被广泛用于流行病学研究。

AFs 作用的靶器官主要为肝脏,1993 年国际癌症研究署将 AF 确定为 I 类人类致癌物,是科学家较早确立的肝癌病因^[55],随着 HBV 感染与肝癌发生相关性的建立^[11],Rose 等^[56]通过分析上海地区人群中 AFs 暴露与 HBsAg 状态,发现 AFs 与 HBV 感染之间存在协同致癌作用。我国学者在 20 世纪 80 年代早期即发现肝癌高发区人群的 AFs 暴露水平显著地高于低发区人群^[57],在追踪随访高发区 HBsAg 阳性队列人群 10 年中肝癌的发生情况后,发现 AFs 暴露增加 HBV 感染人群肝癌发生风险 3.5 倍^[58]。有研究表明,慢性 HBV 感染是我国高发区肝癌发生的主因,AFs 暴露是主要附因^[59]。在我国台湾澎湖列岛的肝癌患者^[60]、广西地区的肝癌患者^[61]以及重庆地区的肝癌患者^[62]中所进行的多项病例对照研究,结果均显示,AFs 高暴露与 HCC 的关联,以及与 HBV 对 HCC 发生风险增加的正交互作用。最近,通过对肿瘤基因组突变特征的分析研究显示,我国肝癌人群中约 10% 带有 AFs 暴露的分子标记,远高于其他国家地区的 HCC 患者^[63],在我国香港地区,带有 AFs 暴露分子标记的肝癌高达 16%^[64]。

明确 AFs 暴露为我国肝癌发病的重要危险因素后,政府牵头的改粮防霉工程是最有力的一级预防措施^[65,66]。在江苏省启东市,由政府宣传引导高发

区居民改变主食结构,降低 AFs 暴露,并根据两个可能的污染源头,分别为谷物生长后期和谷物收割后的不恰当储存过程,改变收割、晾晒和储存,减少 AFs 产生,已证实改粮防霉措施能显著降低居民 AFs 的暴露水平,全人口肝癌发病率和死亡率由此显著降低,特别是在 25~39 岁年龄组的青年人群中^[67,68]。通过这些措施以及相关改良饮水措施的实施,全人群肝癌的标准化发病率由 1975 年的 58.93/10 万下降到 2015 年的 23.68/10 万,标准化死亡率由 1975 年的 48.25/10 万下降到 2015 年的 19.69/10 万^[66]。目前在启东现场观察到的肝癌死亡率下降的 65%可归于政府主导的改粮防霉措施^[68]。

针对 AFs 已暴露人群的化学预防研究证据主要集中于启东现场。一项采用吡嗪硫酮对高危人群进行的干预试验显示,受试者每周服用 500 mg 吡嗪硫酮与未服用吡嗪硫酮的对照组比较,尿中 AFM₁ 排泄量可降低 51%^[69],另一项随机、双盲、安慰剂对照的叶绿酸化学预防试验报道,每日 3 次服用叶绿酸者与服用安慰剂者比较,尿中 AFB₁-N7-GUA 水平可下降 55%^[70]。随后西兰花苗作为 AFs 化学预防物的系列研究也证实了相似效应^[71,72]。

推荐意见:①粮油中 AFs 水平监测应作为食品监测的常规项目,特别是对重点地域和重点食物(A1)。重点监控地域为华东、华南、西南和华中地区气候温暖湿润区域;重点监控和监管的食物为花生及花生油、玉米、散装食用植物油。②在当前我国食品中已规定 AFB₁ 的限量标准中,增加 AFs 总量限制标准的食品卫生标准体系(A1)。③防范 AFs 暴露的个体行为,在温暖潮湿的南方地区,注意粮油食品的干燥和通风保存与储存,并尽量减少储存时间。避免厨房竹木制厨具的霉变,特别是竹木制菜板、筷子、筷笼、饭勺等厨具的清洗和干燥储存,避免 AFs 产生,减少个体暴露风险(A1)。④在 AFs 既往高暴露人群,可考虑口服西兰花等化学预防食物(B2)。

6 避免其他环境因素和相关行为危险因素的建议

微囊藻毒素(microcystins, MC)是水体富营养化后蓝藻水华产生的次生污染物,其亚型多达上百种,

但以毒性强、检出多的 MC-LR 最具代表性。MC-LR 性质稳定,常规水处理工艺及食物烹制方法均难以有效去除,因而一旦污染水体,人类可经饮水及食用水生食物(鱼、贝、鸭)受到暴露。已有研究显示,MC 不仅具有强烈的急性肝肾毒性,还具有多种形式的慢性毒性危害,尤其是其对肝肿瘤的促进效应受到广泛关注。近年来动物和细胞实验也提示,该毒素可能具有致癌效应,但因缺乏对人类致癌的充足证据,国际癌症研究署将 MC-LR 归为 2B 级致癌物。早年在我国南方地区的一些人群中所开展的生态学研究^[73],以及最近进行的病例对照研究^[74]均表明,MC 可能是促进 HCC 发生的另一个重要危险因素。但其与肝癌的相关性还有待大型的前瞻性队列研究予以证实。

多种可干预的个体行为方式在肝癌发生发展中也具有重要作用,包括以下内容。

①吸烟:综合 38 项队列研究和 58 项病例对照研究的 meta 分析提示,吸烟对肝癌的相对危险度为 1.51(95%CI 为 1.37~1.67)^[75]。吸烟可加重肝纤维化程度,增强 HBV 和 HCV 的致癌作用^[76]。国内研究显示,吸烟与 HBV 感染间存在正向交互作用,与 HBsAg 阴性不吸烟者比较,HBsAg 阳性不吸烟者的肝癌发病风险为 7.66(95%CI 为 6.05~9.71),HBsAg 阳性吸烟者为 15.68(95%CI 为 12.06~20.39)^[77]。

②饮酒:一项荟萃 112 项流行病学研究的分析显示,饮酒与肝癌风险之间存在显著剂量反应关系,与不饮酒者比较,饮酒 12g/d、50g/d、100g/d 和 125g/d 的肝癌发病相对风险分别为 1.08(95%CI 为 1.04~1.11)、1.54(95%CI 为 1.36~1.74)、2.14(95%CI 为 1.74~2.62)、3.21(95%CI 为 2.34~4.40)和 5.20(95%CI 为 3.25~8.29)^[78],饮酒与肝炎之间存在交互作用。但目前中国人群中仍缺乏饮酒类型和模式与肝癌风险的细化研究。

③肥胖与糖尿病:国际上多项研究确定了肥胖与肝癌的相关性^[79],最新 meta 分析结果提示,在亚洲人群中,与正常体重者比较,男女性的肝癌发病风险均因肥胖(体质指数 $\geq 30\text{kg/m}^2$)而增加,其中男性的相对危险度为 1.57(95%CI 为 1.32~1.87),女性为 1.53(95%CI 为 1.14~2.06)^[80]。近几年中国 3 项 10 万人以上的大型队列研究结果均提示,糖尿病可增加肝癌发病风险,相对危险度为 1.50~1.65^[81-83]。

④饮食和营养:我国上海人群队列研究显示,以蔬菜为基础的膳食模式可显著降低肝癌发病风险,与摄入四分位数最低组比较,四分位数最高组发生肝癌的危险性为0.58(95%CI为0.40~0.84)^[84];膳食来源和补充剂来源的维生素E均可降低肝癌发生的危险性,HR分别为0.60(95%CI为0.40~0.89)和0.52(95%CI为0.30~0.90)^[85];在该人群中的最新研究还显示,膳食来源的锰对肝癌具有保护作用(HR=0.51,95%CI为0.35~0.73)^[86]。

推荐意见:①饮水质量监控:建议对水源为地表水的饮用水将MC-LR的监测列入水质常规指标(B1)。②淡水水产食品质量监控:在蓝藻水华易暴发的夏秋季节,将淡水水体生产的水产品(鱼、虾、鸭、鹅、食用藻等)的MC-LR监测作为食品监测的常规项目(B1)。③防范MC暴露的措施:在蓝藻水华暴发地区,当地自来水厂可增加活性炭吸附和膜处理工艺以强化深度净水工艺;对于居住在水华频繁发生区域的家庭,可使用家庭终端净水器保证水质安全(B1)。④防范MC暴露的个体行为:避免食用水华发生水域的水产品;家用饮水机和桶装水避免阳光直射,防止绿藻生长;避免桶装水长时间储存(B1)。⑤吸烟者应戒烟:包括心理辅导、尼古丁替代疗法、口服戒烟药物等(A1);不吸烟者应避免被动吸烟(B1);在人群中推行综合性控烟措施,提高民众对烟草危险性的认知。⑥酗酒者应戒酒:饮酒者的饮酒量应<12 g/d(A1)。⑦有肝癌发病风险者应定期检测血糖,糖尿病患者应通过合理服药、控制饮食、加强体育锻炼等方式严格控制血糖水平(A1)。⑧保持健康体重:超重肥胖者应通过良好饮食习惯、增加身体运动等措施减轻体重(B1)。⑨提倡以蔬菜为基础的膳食模式,多食用新鲜蔬菜水果,适量补充芹菜、蘑菇类、葱属类蔬菜、豆类及豆制品等单个食物或食物组,以及膳食来源或补充剂来源的维生素E(B1)。

目前,我国肿瘤登记地区人群肝癌发病数据分析结果显示,2000~2011年间,中国肝癌世界人口标化率平均每年以1.8%的幅度下降^[5],可见过去采取的病因学预防措施,包括乙肝疫苗接种、控制食物中AFs和水体污染等已经初见成效。基于肝癌的发病率变化、我国乙肝疫苗接种的时间以及慢性乙肝患者接受抗病毒治疗的覆盖率,这种肝癌的下降趋势难以全部归因于乙肝疫苗的作用和患者抗病毒治疗

的效果。生态学分析表明,通过降低生活环境中致癌物的暴露水平,包括食物中AFs和水体污染的控制,在降低我国肝癌发病中发挥了重要作用^[68,69]。因此,在保持新生儿和儿童高水平乙肝疫苗免疫接种率的基础上,通过避免致癌物质的暴露、改变高危致癌风险相关的生活方式等、积极进行慢性肝炎的治疗,将有效地预防和延缓肝癌的发病,降低肝癌的疾病负担。

利益冲突 无

中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组顾问 程书钧(国家癌症中心国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病因及癌变研究室)、孔灵芝(中华预防医学会)、陈君石(国家食品安全风险评估中心)

主审 庄辉(北京大学医学部病原生物学系和感染病中心)、赵平(中国癌症基金会)、赵文华(中国疾控中心营养与健康所)

执笔专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院癌症早诊早治办公室)、崔富强(北京大学医学部 公共卫生学院)、樊春笋(启东市人民医院 启东肝癌防治研究所病因室)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院癌症早诊早治办公室)、曲春枫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室)、舒为群(陆军军医大学军事预防学系环境卫生学教研室)、王宇婷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室)、殷建华(海军军医大学海军流行病学教研室)、邹怀宾(首都医科大学附属佑安医院)

参考文献:

- [1] Zhao P, Wang LD, Li JY. Preventive oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014. 31-51. [赵平, 王陇德, 黎钧耀. 预防肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 31-51.]
- [2] Wu MC, Shen F. Liver cancer [M]. Beijing: Peking Uni-

- versity Medical Press, 2010.13.[吴孟超, 沈锋. 肝癌[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.13.]
- [3] Wang M, Wang Y, Feng X, et al. Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas; experience of the Chinese National Cancer Center[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 65: 15–21. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.09.003.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 380–382. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.
- [5] Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Analysis of liver cancer incidence and trend in China [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(9): 691–696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.013.[左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国肝癌发病状况与趋势分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(9): 691–696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.013.]
- [6] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [7] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No.11 [EB/OL]. <http://globocan.iarc.fr>, 2018–05–25.
- [8] Chen WQ, Li H, Sun KX, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(1): 5–13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.[陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1): 5–13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.]
- [9] Zeng HM, Cao MM, Zheng RS, et al. Trend analysis of mean age of diagnosis for liver cancer in cancer registry areas of China, 2000–2014[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2018, 52(6): 401–406.[曾红梅, 曹毛毛, 郑荣寿, 等. 2000–2014年中国肿瘤登记地区肝癌平均发病年龄趋势分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6): 401–406.]
- [10] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1190–1200. DOI: 10.1002/hep.27969.
- [11] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan[J]. *Lancet*, 1981, 2(8256): 1129–1133. DOI: S0140-6736(81)90585-7.
- [12] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295(1): 65–73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.
- [13] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 168–174. DOI: 10.1056/NEJMoa013215.
- [14] Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14): 2437–2444. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4456.
- [15] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S45–S55. DOI: 10.1002/hep.22898.
- [16] Yin J, Zhang H, He Y, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(3): 777–786. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1001.
- [17] Chang MH. Hepatitis B virus infection [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007, 12(3): 160–167. DOI: 10.1016/j.siny.2007.01.013.
- [18] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan [J]. *Am J Epidemiol*, 1983, 117(2): 213–222.
- [19] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4): 992–1000.
- [20] Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state [J]. *Proc Biol Sci*, 1993, 253(1337): 197–201. DOI: 10.1098/rspb.1993.0102.
- [21] Zhang HW, Yin JH, Li YT, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China [J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1713–1720. DOI: 10.1136/gut.2008.157149.
- [22] Liang X, Cui F, Hadler S, et al. Origins, design and implementation of the China GAVI project[J]. *Vaccine*, 2013, 31(Suppl 9): J8–J14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.019.
- [23] Sun Z, Ming L, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China [J]. *J Med Virol*, 2002, 67(3): 447–450.
- [24] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992[J]. *Int Hepatol Commun*, 1996, 5(1): 62–73.

- [25] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (47):6550–6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.
- [26] Wang FZ, Zhang GM, Shen LP, et al. Comparative analyze on hepatitis B seroepidemiological surveys among population aged 1–29 years in different epidemic regions of China in 1992 and 2014[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2017, 6:462–468. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–9624.2017.06.002.[王富珍, 张国民, 沈立萍, 等. 1992 和 2014 年中国不同流行地区 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果对比分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 6: 462–468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253–9624.2017.06.002.]
- [27] Qu C, Chen T, Fan C, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(12):e1001774. DOI:10.1371/journal.pmed.1001774.
- [28] Wang YT, Chen TY, Zhu J, et al. Primary prevention by hepatitis B vaccine on liver cancer in high incidence area of China [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2018, 52(4):402–408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–9624.2018.04.01.[王宇婷, 陈陶阳, 朱健, 等. 肝癌高发区人群新生儿乙型肝炎疫苗接种对肝癌的预防效果 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(4):402–408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253–9624.2018.04.01.]
- [29] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (2):405–414. DOI:10.1002/hep.23310.
- [30] Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132 (4):1287–1293. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.055.
- [31] Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1):37–45. DOI:10.1002/hep.25988.
- [32] Xu L, Wei Y, Chen T, et al. Occult HBV infection in anti-HBs-positive young adults after neonatal HB vaccination [J]. *Vaccine*, 2010, 28 (37):5986–5992. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.06.106.
- [33] Wang Y, Chen T, Lu LL, et al. Adolescent booster with hepatitis B virus vaccines decreases HBV infection in high-risk adults [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (7):1064–1070. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.062.
- [34] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(26):1855–1859. DOI: 10.1056/NEJM199706263362602.
- [35] Chien YC, Jan CF, Chiang CJ, et al. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3.8 million vaccinees[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1):125–132. DOI:10.1002/hep.27048.
- [36] Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5):452–459. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.041.
- [37] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2):e18–25. DOI:10.1111/j.1365–2893.2011.01492.x.
- [38] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 94–103. DOI: 10.1111/j.1365–2893.2008.01056.x.
- [39] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2011, 55 (6): 1215–1221. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
- [40] Han GR, Jiang HX, Yue X, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. *J Viral Hepatitis*, 2015, 22(9):754–762. DOI: 10.1111/jvh.12379.
- [41] Zhang H, Pan CQ, Pang QM, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):468–476. DOI: 10.1002/hep.27034.
- [42] Pan CQ, Han G, Wang Y. Prevention of peripartum hepatitis B transmission[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1497–1498. DOI: 10.1056/NEJMc1609991.
- [43] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the management of hepatitis B virus infection in women of childbearing age [J]. *Chinese Journal of Viral Disease*, 2018, 8 (2):164–169. DOI:10.16505/j.2095–0136.2018.0039.[中华医学会肝病学会. 感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识[J]. *中国病毒病杂志*, 2018, 8(2):164–169. DOI: 10.16505/j.2095–0136.2018.0039.]
- [44] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association.

- tion;Chinese Society of Infectious Diseases,Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B;a 2015 update [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2015, 23(12):888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1007-3418.2015.12.002.[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 (2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12):888-905. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.]
- [45] Chinese Society of Hepatology,Chinese Medical Association;Chinese Society of Infectious Diseases,Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C;a 2015 update[J]. Infectious Disease Information, 2016, 29(1): 1-19. DOI: 10.3969/j.issn. 1007-8134.2016. 01.001.[中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 传染病信息, 2016, 29(1):1-19. DOI:10.3969/j. issn.1007-8134.2016.01.001.]
- [46] Terrault NA,Bzowej NH,Chang KM,et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2016, 63(1):261-283. DOI:10.1002/hep.28156.
- [47] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2):370-398. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [48] Omata M,Cheng AL,Kokudo N,et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma;a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9.
- [49] Chiang CJ,Yang YW,Chen JD,et al. Significant reduction in end-stage liver diseases burden through the national viral hepatitis therapy program in Taiwan [J]. Hepatology, 2015, 61(4):1154-1162. DOI: 10.1002/hep.27630.
- [50] Yu ML,Lin SM,Chuang WL,et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C;a nationwide,multicentre study in Taiwan[J]. Antivir Ther, 2006, 11(8):985-994.
- [51] El-Serag HB,Kanwal F,Richardson P,et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in veterans with hepatitis C virus infection [J]. Hepatology, 2016, 64(1): 130-137. DOI:10.1002/hep.28535.
- [52] Chen XL,Li M,Zhang XL. HBV genotype B/C and response to lamivudine therapy:a systematic review [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:672614. DOI:10.1155/2013/672614.
- [53] Hou J,Wang G,Wang F,et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 update)[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(4):297-318. DOI:10.14218/JCTH.2016.00019.
- [54] Wang W,Li G,Wei Y. Status of aflatoxin contamination in China [J]. Journal of Anhui Agriculture Sciences, 2015, 43(18):308-309. DOI:10.13989/j.cnki.0517-6611.2015.18. 108. [王雯,李岗,魏云潇. 我国食品中黄曲霉毒素污染现状的研究 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(18):308-309. DOI:10.13989/j.cnki.0517-6611.2015.18.108.]
- [55] Shank RC,Bhamarapravati N,Gordon JE,et al. Dietary aflatoxins and human liver cancer. IV. Incidence of primary liver cancer in two municipal populations of Thailand [J]. Food Cosmet Toxicol, 1972, 10(2):171-179.
- [56] Ross RK,Yuan JM,Yu MC,et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 1992, 339(8799):943-946.
- [57] Wu SM,Sun ZT,Wu YY,et al. Aflatoxin M1 (AFM1) in urine among residents in Beijing and Qidong [J]. Chinese Journal of Oncology, 1984, 6(3):163-166.[郭少明,孙宗棠,吴玉英,等. 北京及启东居民尿黄曲霉毒素 M1 (AFM1)排出水平的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1984, 6(3): 163-166.]
- [58] Sun Z,Lu P,Gail MH,et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1[J]. Hepatology, 1999, 30(2):379-383. DOI:10.1002/hep.510300204.
- [59] Ming L,Thorgeirsson SS,Gail MH,et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong,China [J]. Hepatology, 2002, 36(5): 1214-1220. DOI:10.1053/jhep.2002.36366.
- [60] Chen CJ,Wang LY,Lu SN,et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 1996, 24(1):38-42. DOI:10.1002/hep.510240108.
- [61] Lai H,Mo X,Yang Y,et al. Association between aflatoxin B1 occupational airway exposure and risk of hepatocellular carcinoma;a case-control study[J]. Tumour Biol, 2014, 35(10):9577-9584. DOI: 10.1007/s13277-014-2231-3.
- [62] Zheng CF,Zeng H,Wang J,et al. The association between aflatoxin exposure and primary hepatocellular carcinoma risks;a case-control study in Chongqing[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2017, 51(6):539-545. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624. 2017.06.016.[郑传芬,曾惠,王佳,等. 重庆地区黄曲霉毒素暴露与原发性肝癌关联的病例对照研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(6):539-545. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.06.016.]
- [63] Zhang W,He H,Zang M,et al. Genetic features of aflatoxin-associated hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 249-262. DOI: 10.1053/j.gastro. 2017.03.024.

- [64] Huang MN, Yu W, Teoh WW, et al. Genome-scale mutational signatures of aflatoxin in cells, mice, and human tumors[J]. *Genome Res*, 2017, 27(9):1475–1486. DOI:10.1101/gr.220038.116.
- [65] Zhu YR. Research progress in prevention of major risk factors of liver cancer in Qidong[J]. *China Cancer*, 2012, 21(10):759–762.[朱源荣. 启东肝癌主要病因预防研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(10):759–762.]
- [66] Chen JG. Cancer in Qidong, China: 1972–2011 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2013.81–92.[陈建国. 启东癌症报告: 1972–2011 [M]. 军事医学科学出版社, 2013.81–92.]
- [67] Sun Z, Chen T, Thorgeirsson SS, et al. Dramatic reduction of liver cancer incidence in young adults: 28 year follow-up of etiological interventions in an endemic area of China [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(8):1800–1805. DOI:10.1093/carcin/bgt007.
- [68] Chen JG, Egner PA, Ng D, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of china[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(10):1038–1045. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0168.
- [69] Wang JS, Shen X, He X, et al. Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B1 by oltipraz in residents of Qidong, People's Republic of China[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(4):347–354.
- [70] Egner PA, Wang JB, Zhu YR, et al. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(25):14601–14606. DOI:10.1073/pnas.251536898.
- [71] Kensler TW, Qian GS, Chen JG, et al. Translational strategies for cancer prevention in liver [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5):321–329. DOI:10.1038/nrc1076.
- [72] Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, et al. Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 120(Suppl 1):S28–48. DOI:10.1093/toxsci/kfq283.
- [73] Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, et al. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay[J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(6):1317–1321.
- [74] Zheng C, Zeng H, Lin H, et al. Serum microcystin levels positively linked with risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in southwest China [J]. *Hepatology*, 2017, 66(5):1519–1528. DOI:10.1002/hep.29310.
- [75] Lee YC, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(6):1497–1511. DOI:10.1093/ije/dyp280.
- [76] Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, et al. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(5):1261–1268. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-09-1297.
- [77] Liu X, Baecker A, Wu M, et al. Interaction between tobacco smoking and hepatitis B virus infection on the risk of liver cancer in a Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8):1560–1567. DOI:10.1002/ijc.31181.
- [78] Chuang SC, Lee YC, Wu GJ, et al. Alcohol consumption and liver cancer risk: a meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26 (9):1205–1231. DOI:10.1007/s10552-015-0615-3.
- [79] Chen Y, Wang X, Wang J, et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (14):2137–2145. DOI:10.1016/j.ejca.2012.02.063.
- [80] Yao KF, Ma M, Ding GY, et al. Meta-analysis reveals gender difference in the association of liver cancer incidence and excess BMI[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):72959–72971. DOI:10.18632/oncotarget.20127.
- [81] Yang WS, Shu XO, Gao J, et al. Prospective evaluation of type 2 diabetes mellitus on the risk of primary liver cancer in Chinese men and women [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1679–1685. DOI:10.1093/annonc/mdt017.
- [82] Feng X, Wang G, Li N, et al. The association between fasting blood glucose and the risk of primary liver cancer in Chinese males: a population-based prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(9):1405–1411. DOI:10.1038/bjc.2017.296.
- [83] Pan XF, He M, Yu C, et al. Type 2 diabetes and risk of incident cancer in China: a prospective study among 0.5 million Chinese adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2018: kwx376. DOI:10.1093/aje/kwx376.
- [84] Zhang W, Xiang YB, Li HL, et al. Vegetable-based dietary pattern and liver cancer risk: results from the Shanghai women's and men's health studies [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(10):1353–1361. DOI:10.1111/cas.12231.
- [85] Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(15):1173–1181. DOI:10.1093/jnci/djs277.
- [86] Ma X, Yang Y, Li HL, et al. Dietary trace element intake and liver cancer risk: results from two population-based cohorts in China[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(5):1050–1059. DOI:10.1002/ijc.30522.

(本文首次发表在《中华肿瘤杂志》, 2018, 40(7):550–557.)