

原发性肝癌相关危险因素的研究进展

乌日古门勒¹, 其其格^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院感染内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

在全球范围内, 原发性肝癌发病率和死亡率均很高, 我国发病和死亡人数约占全球一半以上, 居我国常见恶性肿瘤第4位, 肿瘤致死原因第2位。虽然目前基于化疗、免疫及靶向治疗极大改善了肝癌患者的生存预后, 但仍有部分患者治疗效果不理想, 主要原因是对病因及危险因素的预防欠佳。肝癌是多因素长期相互作用的结果, 通过对相关危险因素进行干预, 可预防和控制肝癌的发生发展。因此, 本文对肝癌的主要危险因素进行综合论述, 以期为临床实践提供一定理论依据。

关键词

原发性肝癌, 危险因素, 预防干预

Progress in the Study of Risk Factors Associated with Primary Liver Cancer

Wurigumenle¹, Qiqige^{2*}

¹First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Globally, primary liver cancer has a high incidence and mortality rate, and the number of inci-

*通讯作者。

dence and deaths in China accounts for about more than half of the global number of cases, ranking the 4th common malignant tumor and the 2nd cause of tumor death in China. Although chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy have greatly improved the survival prognosis of hepatocellular carcinoma, there are still some patients with unsatisfactory therapeutic effects, mainly due to the poor prevention of etiology and risk factors. Hepatocellular carcinoma is the result of multifactorial long-term interactions, and the development of hepatocellular carcinoma can be prevented and controlled by intervening in related risk factors. Therefore, this paper provides a comprehensive discussion on the recognized major risk factors of liver cancer, with a view to providing a certain theoretical basis for clinical practice.

Keywords

Primary Liver Cancer, Risk Factors, Preventive Interventions

Copyright © 2024 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

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC, 简称肝癌)是预后极差的消化系统恶性肿瘤,病理类型主要包括:肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC),其中HCC约占全球所有原发性肝癌的75%~85% [1]。根据2020年国际癌症研究机构报告,全球肝癌发病例数为90.6万例,占有新发癌症病例的4.7%,死亡数为83.0万例,占全球的8.3% [1],对患者的生命健康造成严重威胁。肝癌具有起病隐匿、进展快、易转移、肿瘤负荷重等特点,大多数患者首次就诊时已经进入中晚期而丧失了手术机会,即使经过系统治疗、转化治疗获得手术机会,术后复发与转移也较为常见[2] [3] [4]。既往的研究报道,肝癌患者根治性治疗后2年复发率为30%~50% [5],5年复发率可高达70% [6],而肝移植术后10年复发率偏低,约10%~15% [7]。近年来,我国对肝癌高危人群的筛查及早期检测较为普遍,但依赖超声监测(Ultrasound monitoring, US)和甲胎蛋白血清学评估(alpha fetoprotein, AFP),特异性和敏感性不足以检测早发性肝癌,导致肝癌患者预后不良和死亡率高。因此,了解肝癌相关危险因素,进行早期干预对于改善患者的生存预后至关重要。

2. 乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是嗜肝病毒科的一种部分双链环状DNA病毒,可以特异性感染肝脏,导致慢性肝炎、肝纤维化及肝硬化,增加肝癌的发生风险[8] [9]。HBV感染全世界广泛流行,全球HBV携带者约有2.92亿人,发生肝癌的终生风险为10%~25%,并且比其他因素相关的肝癌患者更年轻化[10] [11]。在我国肝癌患者中多达80%合并有慢性乙肝感染[12],高水平HBV DNA载量可作为肝癌的独立预测因子,有研究发现,血清HBV DNA $> 2 \times 10^4$ U/mL的患者,与低HBV-DNA水平患者相比,HCC发生率将增加10倍[13]。HBV不同亚型导致肝癌的概率不同,且地理分布也不同,C、D基因型肝癌发生风险高于A、B型,亚洲地区肝癌主要由C亚型导致,而在西方国家D亚型更多见[14]。病毒DNA整合到宿主基因组是肝癌发生的重要分子机制。HBV将基因组整合到宿主基因组中,通过逆转录导致大量插入突变,使宿主染色体不能维持其完整性及稳定性,诱导氧化应激,并干扰细胞内多种信号传导途径,诱导肝癌的发生。共价闭合环状DNA (Covalently closed circular DNA, cccDNA)是肝细胞HBV感染

持续存在的原因, 也是病毒 mRNA 的转录模板。因此, 消除 cccDNA 是清除宿主体内 HBV 的关键。乙肝疫苗接种是预防和控制 HBV 感染最具成本效益的手段。乙肝疫苗接种计划的推行, 使得中国、新加坡和西班牙等国家的肝癌发病率呈现下降趋势[11]。持续积极地抗病毒治疗, 不仅能降低 HBV 感染者患肝癌的风险, 还能进一步降低肝硬化患者 5 年内的肝癌发生风险, 现有的抗病毒药物虽然可以抑制 HBV 复制, 但不能清除 HBV, 并且由于反复病毒感染, HBV 相关肝癌的发病率仍然很高[15]。

3. 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染也是肝癌发生的主要危险因素, 在欧美国家更为常见。HCV 主要通过血液传播、性传播和垂直传播。据估计, 全球 27% 的肝硬化和 25% 的肝癌可归因于 HCV 感染[16]。慢性 HCV 感染者进展为肝纤维化、肝硬化的机率较高, 且肝癌发生风险比普通人群高出 10~20 倍[17]。此外, 部分患者在无肝硬化的基础上直接发展为肝癌。HCV 感染后通过基因序列变异逃避免疫识别而持续感染肝脏, 导致肝脏长期的炎症反应, 肝细胞发生反复坏死和再生, 使细胞染色体不稳定性增加, 增加了肝细胞的癌变可能。HCV 相关致癌机制主要包括抑制 HCV 核心蛋白引起的端粒酶活性和细胞凋亡途径, NS5B 引起的细胞周期失调以及活化 NS3/4A 引起的生长途径[18]。研究显示, HCV 感染者经抗病毒治疗后可获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR), 因而 HCV 相关肝癌的发生风险明显降低[19], 但疾病已经进展到肝纤维化、肝硬化的患者病情不易逆转, 即使已获得 SVR, 发病率也很难恢复到基线水平, 发生肝癌的风险仍然很高, 仍需定期复查腹部超声和甲胎蛋白。

4. 黄曲霉毒素

黄曲霉毒素具有很强的致癌作用, 1993 年被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)癌症研究机构划定为(对人类)I 类致癌物。它主要污染多种谷物、坚果、蔬菜和油籽等作物, 在潮湿、高温气候地区最常见。黄曲霉毒素 B1 (aflatoxin B1, AFB1)是参与肝癌发生的主要形式, 高水平 AFB1 的肝脏解毒及抑癌基因 p53 的突变, 增加肝癌的发生风险[20] [21]。另外, 乙肝病毒和黄曲霉毒素在肝癌的发生发展中具有很强的协同作用。研究显示, AFB1 暴露会使肝癌发生风险增加约 6 倍, HBV 感染可使风险增加约 11 倍, 而二者共同作用时发病风险增加约 54 倍[22]。我国饮食结构的改变, 如用大米代替玉米作为主食后肝癌发病率有所下降。此外, 乙肝疫苗接种、规范化的抗病毒治疗是 AFB1 地区消除与 HBV 的协同作用, 降低肝癌风险的有效措施。

5. 饮酒

目前公认饮酒在肝癌的发生发展中起着重大作用, 从酒精性肝病进展为肝硬化和肝细胞癌涉及许多复杂的机制, 主要包括: 1) 乙醛的形成及其对蛋白质和 DNA 的直接有害影响; 2) 细胞色素 P450 家族 2 亚家族 E 成员 1 (CYP2E1)和/或铁诱导的活性氧(ROS)的产生增加, 由于抗氧化防御和 DNA 修复机制的损害而进一步加剧[17]。酒精相关性肝癌的剂量 - 效应关系已被证实, 长期大量饮酒(≥ 3 杯/天, 相当于乙醇 37.5 g)可以显著增加肝癌的发生风险[23]。对于同样的饮酒量, 女性罹患肝癌的风险高于男性[24]。研究显示, 大量饮酒者(> 4 杯/天)中, 女性的肝癌发生风险增加了近 4 倍, 但男性的发生风险仅增加了 59% [25]。这可能是由于酒精与女性肝硬化之间的关系更密切, 或酒精脱氢酶活性的差异导致。乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)具有明显的基因多态性, ALDH2 发生基因突变后明显影响酶活性, 乙醇不能在肝脏有效的代谢转化为乙醛, 从而使乙醛积聚在肝脏, 引起肝损伤, 我国 ALDH2 基因突变率约 17.9% [1] [26]。戒酒可使肝癌发生风险降低, 但酒精所致肝癌风险需经约 23 年清除期才能达到与非饮酒者相同[27]。目前对酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的发病机制越来越明确, 但还没有研发出预防和有效治疗 ALD 的特效药物, 且动物模型还不够完善。

6. 吸烟

吸烟是诱发肝癌的一个潜在风险因素, 烟草中含有多环芳烃、亚硝胺、尼古丁和可卡因等多种致癌物, 这些物质的代谢产物引发遗传毒性或与通过 DNA 结合, 导致基因突变, 使癌症发生风险增加[28]。大量研究已表明, 吸烟使肝癌风险增加 70%, 而既往吸烟史使肝癌风险增加 40%。吸烟者的吸烟量越大、吸烟年限越长、开始吸烟年龄越小, 肝癌的发生风险和死亡风险就越高。吸烟可加重肝脏炎症、肝纤维化程度, 增强 HBV 和 HCV 的致癌作用[29]。吸烟与男性肝癌死亡风险增加比女性更为密切。也有研究表明, 戒烟多年可降低肝癌风险, 戒烟 30 年的人与从不吸烟的人相比, 二者的患肝癌风险无明显差别[30]。

7. 非酒精性脂肪性肝病

由于久坐的生活方式和营养过剩, 非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)负担正在迅速增加, 目前全球人群患病率约为 25%, 中国患病率为 6%~27%, 成为重要的公共卫生问题。NAFLD 促进肝癌发生涉及多种肿瘤微环境因素, 如促炎细胞因子升高、免疫细胞反应、脂肪代谢失调、肠道微生物群改变等, 均可引起或协同促进肝癌的发生发展。但 NAFLD 发展及向肝癌转变的分子机制仍不清楚, 相关的调控信号通路仍然有待研究。NAFLD 患者发生肝癌的风险高于一般人群[31]。最近的一项大型荟萃分析表明, 在 NAFLD 相关肝癌患者中有多数患者存在肝硬化, 约占 70%~80%。肝硬化的 NAFLD 患者肝癌年发病率远远高于无肝硬化的 NAFLD 患者。另有研究表明, 有肝硬化的 NAFLD 患者肝癌 10 年累计发病率为 15.0%, 而无肝硬化的 NAFLD 患者 10 年累计发病率仅为 2.7% [32], 这与上述结论一致。此外, 糖尿病显著增加 NAFLD 患者的肝癌发生风险, 其进展为肝癌的风险是非糖尿病患者的 2.77 倍[33], 提示定期监测伴有糖尿病的 NAFLD 人群对于预防肝癌至关重要。NAFLD 相关肝癌患者大多数早期无明显症状, 发现时往往已进展为中晚期, 且年龄较大, 合并心肺疾病较多, 基础状态差, 因此, 与其他病因相关肝癌相比, 这类患者治疗难度大, 需要更个体化的治疗方案。

8. 糖尿病

糖尿病会增加罹患肝癌的风险, 其致癌机制复杂, 主要考虑与高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高血糖症以及胰岛素样生长因子信号通路的激活有关[34]。研究发现, 糖尿病与肝癌的发病呈正相关, 无论是否存在肝癌其他危险因素(包括肝硬化等), 糖尿病患者罹患肝癌风险增加 2~3 倍, 且男性的相对风险明显高于女性[35]。胰岛素抵抗和由此产生的活性氧被认为在肝癌的发生中起着一定的作用。糖尿病被认为是肝癌的独立致病危险因素。糖尿病病程越长, 其发生肝癌的危险性越大[36]。此外, 糖尿病不仅增加了肝癌的发病率, 而且是影响肝癌患者的预后的重要危险因素。近期有研究表明, 二甲双胍治疗作为糖尿病一线治疗药物, 可降低肝癌风险[37]。但目前并未明确糖尿病患者血糖控制情况或严重程度与肝癌进展之间的关联。

9. 肥胖

既往的研究证实, 成年人的过度肥胖会增加罹患肝癌的风险, 已成为一种共识。然而, 一些研究表明, 青少年的肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)也会增加罹患肝癌的风险。在 7 岁至 13 岁的青少年中, 体重指数(BMI)评分每增加一个单位, 肝癌的患病风险就会增加 20%~30% [38]。但近期的医学研究将腰围和臀围, 分别作为过度腹部肥胖和过度臀大肌肥胖的衡量标准。因为, BMI 指标可能无法准确分析肥胖的主要因素。据国外的研究报告声称, 在调整 BMI 或臀围后保持不变的情况下, 腰围过大(>100 cm)的人罹患肝癌风险较普通人增加 2 倍[39]。另外, 欧洲 EPIC 队列结果提示, 腰围、臀围、腰臀比过高均与肝癌发病风险增加相关。肥胖被认为是肝癌的独立危险因素。肥胖导致肝癌的生物学机制还未完全阐明, 可能与胰岛素

抵抗、脂肪组织重构、促炎性细胞因子和脂肪因子分泌、慢性炎症、肠道微生物群的改变等相关。目前通过大量研究已证实肥胖对肝癌发病的影响, 但减肥对肝癌的预后相关研究结果确并不一致。

10. 其他因素

肝癌发病与性别、年龄相关, 肝癌在男性中更为常见(男女比例为 2~3:1), 这可能与激素的差异性及男性的吸烟、饮酒等风险因素聚集有关, 但女性对肝癌相关危险因素更敏感, 耐受性更低。年龄大于 70 岁的人群中肝癌的发病率最高。肝癌具有明显遗传易感性及家族聚集性, 有一级亲属肝癌史者发生肝癌, 比无一级亲属肝癌史者增加 3.9 倍, 在一个家庭中, 如有 2 个以上家族成员发生肝癌者风险增加 5.6 倍[40]。高铁摄入量会升高血清铁蛋白水平, 从而增加肝癌的发生风险[41]。此外, 也有相关研究表明, 长期接触甲苯和二甲苯等有机溶剂的工人患肝癌的风险会增加[42]。地下水受到无机砷污染也会增加罹患肝癌的风险, 且饮水污染越重, 发生肝癌几率越大, 呈剂量-效应关系。精神长期处于压抑状态时患肝癌危险性同样会增加。然而, 由于存在个体差异, 不同个体对相同环境暴露的反应也会不同。

11. 小结和展望

目前, HBV 和 HCV 引起的肝癌患者数量大幅下降, 这得益于我国推行新生儿乙肝疫苗接种计划和积极规范的抗病毒治疗等干预措施, 但由于过量酒精摄入, 糖尿病、肥胖以及 NAFLD 等代谢性疾病的流行情况越来越普遍, 肝癌的发病率仍居高不下, 未来可能成为全球肝癌的主要病因。针对目前已知的肝癌危险因素加以控制, 对肝癌高危人群筛查与监测, 最大限度的长期抑制 HBV 复制或清除 HCV, 严禁进食发霉食物, 改善不良生活习惯, 戒烟限酒, 合理膳食、适当运动是预防肝癌的有效防范措施。相信通过识别肝癌危险因素, 因地制宜精准防控, 有望进一步降低我国肝癌的发病率和死亡率, 为人民健康做出更大贡献。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Galun, D., Mijac, D., Filipovic, A., Bogdanovic, A., Zivanovic, M. and Masulovic, D. (2022) Precision Medicine for Hepatocellular Carcinoma: Clinical Perspective. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 149. <https://doi.org/10.3390/jpm12020149>
- [3] Ahn, J.C., Qureshi, T.A., Singal, A.G., Li, D. and Yang, J.D. (2021) Deep Learning in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *World Journal of Hepatology*, **13**, 2039-2051. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2039>
- [4] Seehofer, D., Sucher, R. and Denecke, T. (2022) Resection and Transplantation for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Der Radiologe*, **62**, 210-218. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00962-9>
- [5] Giuffrè, M., Zuliani, E., Visintin, A., *et al.* (2022) Predictors of Hepatocellular Carcinoma Early Recurrence in Patients Treated with Surgical Resection or Ablation Treatment: A Single-Center Experience. *Diagnostics*, **12**, Article 2517. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102517>
- [6] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [7] Bzeizi, K.I., Maheeba, A., Kota, V., Alqahthani, S.A. and Dieter, B. (2022) Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Mortality Rate Post Liver Transplantation: Meta-Analysis and Systematic Review of Real-World Evidence. *Cancers*, **14**, Article 5114. <https://doi.org/10.3390/cancers14205114>
- [8] Matsubara, K. and Tokino, T. (1990) Integration of Hepatitis B Virus DNA and Its Implications for Hepatocarcinogenesis. *Molecular Biology in Medicine*, **7**, 243-260.
- [9] Ringlander, J., Skoglund, C., Prakash, K., *et al.* (2020) Deep Sequencing of Liver Explant Transcriptomes Reveals Extensive Expression from Integrated Hepatitis B Virus DNA. *Journal of Viral Hepatitis*, **27**, 1162-1170. <https://doi.org/10.1111/jvh.13356>

- [10] Chiang, C.J., Yang, Y.W., You, S.L., Lai, M.S. and Chen, C.J. (2013) Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. *JAMA*, **310**, 974-976. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276701>
- [11] McGlynn, K.A., Petrick, J.L. and London, W.T. (2015) Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clinics in Liver Disease*, **19**, 223-238. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.001>
- [12] Song, C., Lv, J., Liu, Y., et al. (2019) Associations between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Network Open*, **2**, e195718. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5718>
- [13] 李韦杰, 徐东平, 韩佳琪, 等. 乙型肝炎自然进程中血清HBV RNA的动态变化及其与肝组织HBV cccDNA的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(9): 1445-1451, 1460.
- [14] 易永祥. 乙型肝炎病毒的分子流行病学研究进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(1): 1-7.
- [15] Petersen, J., Thompson, A.J. and Levrero, M. (2016) Aiming for Cure in HBV and HDV Infection. *Journal of Hepatology*, **65**, 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.043>
- [16] Biological Agents (2012) IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. **100**, 1-441.
- [17] 周泽文, 刘颖春, 向邦德, 余红平. 原发性肝癌的全球展望: 流行情况、危险因素和人群归因分值[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(1): 14-21.
- [18] Ng, J. and Wu, J. (2012) Hepatitis B- and Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinomas in the United States: Similarities and Differences. *Hepatitis Monthly*, **12**, e7635. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.7635>
- [19] Huang, A.C., Mehta, N., Dodge, J.L., Yao, F.Y. and Terrault, N.A. (2018) Direct-Acting Antivirals Do Not Increase the Risk of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Local-Regional Therapy or Liver Transplant Waitlist Dropout. *Hepatology*, **68**, 449-461. <https://doi.org/10.1002/hep.29855>
- [20] Dai, Y., Huang, K., Zhang, B., Zhu, L. and Xu, W. (2017) Aflatoxin B1-Induced Epigenetic Alterations: An Overview. *Food and Chemical Toxicology*, **109**, 683-689. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.034>
- [21] Qi, L.N., Bai, T., Chen, Z.S., et al. (2015) The P53 Mutation Spectrum in Hepatocellular Carcinoma from Guangxi, China: Role of Chronic Hepatitis B Virus Infection and Aflatoxin B1 Exposure. *Liver International*, **35**, 999-1009. <https://doi.org/10.1111/liv.12460>
- [22] Kensler, T.W., Qian, G.S., Chen, J.G. and Groopman, J.D. (2003) Translational Strategies for Cancer Prevention in Liver. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 321-329. <https://doi.org/10.1038/nrc1076>
- [23] Turati, F., Galeone, C., Rota, M., et al. (2014) Alcohol and Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Annals of Oncology*, **25**, 1526-1535. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu020>
- [24] Vatsalya, V., Liaquat, H.B., Ghosh, K., Mokshagundam, S.P. and McClain, C.J. (2016) A Review on the Sex Differences in Organ and System Pathology with Alcohol Drinking. *Current Drug Abuse Reviews*, **9**, 87-92. <https://doi.org/10.2174/1874473710666170125151410>
- [25] Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., et al. (2015) Alcohol Consumption and Site-Specific Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **112**, 580-593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- [26] 侯经远, 谢运泉, 赵平森, 钟志雄. 中国南方客家人群乙醛脱氢酶2基因多态性与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 170-175.
- [27] Heckley, G.A., Jarl, J., Asamoah, B.O. and G-Gerdtham, U. (2011) How the Risk of Liver Cancer Changes after Alcohol Cessation: A Review and Meta-Analysis of the Current Literature. *BMC Cancer*, **11**, Article No. 446. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-446>
- [28] Pang, Q., Qu, K., Zhang, J., et al. (2015) Cigarette Smoking Increases the Risk of Mortality from Liver Cancer: A Clinical-Based Cohort and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 1450-1460. <https://doi.org/10.1111/jgh.12990>
- [29] Chuang, S.C., Amy, L.Y., Mia, H., Min, D., Zheng, T.Z. and Paolo, B. (2010) Interaction between Cigarette Smoking and Hepatitis B and C Virus Infection on the Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **19**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1297>
- [30] Petrick, J.L., Campbell, P.T., Koshiol, J., et al. (2018) Tobacco, Alcohol Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *British Journal of Cancer*, **118**, 1005-1012. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0007-z>
- [31] Kanwal, F., Kramer, J.R., Mapakshi, S., et al. (2018) Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **155**, 1828-1837.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>
- [32] Reig, M., Gambato, M., Man, N.K., et al. (2019) Should Patients with NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC. *Transplantation*, **103**, 39-44. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002361>
- [33] Kanwal, F., Kramer, J.R., Li, L., et al. (2020) Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular

- Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **71**, 808-819. <https://doi.org/10.1002/hep.31014>
- [34] 高娜, 左文韬, 李焕焕, 周永芹. 2 型糖尿病与肝癌的关系[J]. 生命的化学, 2020, 40(1): 95-101.
- [35] Welzel, T.M., Graubard, B.I., Quraishi, S., *et al.* (2013) Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 1314-1321. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.160>
- [36] Simon, T.G., King, L.Y., Chong, D.Q., *et al.* (2018) Diabetes, Metabolic Comorbidities, and Risk of Hepatocellular Carcinoma: Results from Two Prospective Cohort Studies. *Hepatology*, **67**, 1797-1806. <https://doi.org/10.1002/hep.29660>
- [37] Kramer, J.R., Natarajan, Y., Dai, J., *et al.* (2022) Effect of Diabetes Medications and Glycemic Control on Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **75**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1002/hep.32244>
- [38] Tina Landsvig, B., Michael, G., Claus, H., Thorkild, I.A.S. and Jennifer, L.B. (2014) Body Mass Index in Childhood and Adult Risk of Primary Liver Cancer. *Journal of Hepatology*, **60**, 325-330. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.015>
- [39] Florio, A.A., Campbell, P.T., Zhang, X., *et al.* (2020) Abdominal and Gluteofemoral Size and Risk of Liver Cancer: The Liver Cancer Pooling Project. *International Journal of Cancer*, **147**, 675-685. <https://doi.org/10.1002/ijc.32760>
- [40] Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J., *et al.* (2006) Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*, **295**, 65-73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>
- [41] Tran, K.T., Coleman, H.G., McCain, R.S. and Cardwell, C.R. (2019) Serum Biomarkers of Iron Status and Risk of Primary Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, **71**, 1365-1373. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1609053>
- [42] Porru, S., Placidi, D., Carta, A. and Alessio, L. (2006) Prevention of Injuries at Work: The Role of the Occupational Physician. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **79**, 177-192. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0023-1>