

慢性 HCV 感染与原发性肝癌

陈国凤 刘佳梁 纪冬

〔作者简介〕 陈国凤,主任医师、医学博士、博士研究生导师。中国人民解放军第 302 医院肝硬化诊疗二中心主任。擅长各型慢性肝病的诊断、鉴别诊断和治疗,对肝硬化的抗纤维化治疗,抗病毒治疗有较深入的研究。近 5 年发表统计源期刊论文 40 篇,SCI 论文 14 篇,单篇最高影响因子 11.7。主编专业书籍 2 部。获全军医疗成果二、三等奖 5 项。现任中国研究型医院学会肝病专业委员会副主任委员,全军科学委员会营养学专委会副主任委员,研究性医院学会营养学专业委员会常委,中华医学会肝病学会肝纤维化学组委员,中国肝炎基金会专家组成员,中央军委保健委员会会诊专家。

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.001

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是世界范围内慢性肝脏疾病的主要原因之一,预计全球范围内 HCV 慢性感染人群约 1.8 亿^[1]。慢性 HCV 感染 20 年后约 5%~15% 的患者将进展为肝硬化,肝硬化患者每年肝癌的发生率为 2%~4%^[2]。

慢性 HCV 感染经历了干扰素为基础的治疗和全口服直接抗病毒药物(direct acting-virus agents, DAAs)治疗两个不同阶段。持续病毒学应答率(sustained virological response, SVR)由 40%~80% 上升至 90% 以上^[3-5]。已有多项研究提示,丙肝肝硬化患者经抗病毒治疗获得 SVR 后,HCC 发生率下降,肝硬化相关并发症发生率、患者病死率均下降^[6-8]。即使是失代偿期肝硬化患者,经不应用干扰素、利巴韦林的 12 周疗程治疗,也可以取得 100% SVR^[9]。由于清除 HCV 对改善患者预后、延长寿命、提高生活质量具有非常重要的意义,尽管临床常用的 HORVONI(SOF/LDV)价格昂贵,但是对于既往干扰素治疗失败,由于肝硬化不能应用干扰素抗病毒治疗的 HCV 感染患者,药物经济学计算仍然显示其经济投入是可以接受的^[10]。根据应答指导治疗(respond guide therapy, RGT)的原则,优化治疗方案,甚至可以实现 3 周治愈丙肝的目标,同时也可以为患者节省大笔开销^[11]。由于 DAAs 的 SVR 高、适应证广泛、不良反应小,目前全球大部分地区肝病学会所发布的慢性 HCV 感染防治指南均将 HCV 清除作为首要目标,

DAAs 治疗作为一线首选治疗,少数国家和地区由于 DAAs 药物可及性问题,仍将干扰素为基础的治疗列为首选方案。但近两年有报道称丙肝肝硬化患者在获得 SVR 后 HCC 的发生率没有下降,已有 HCC 的患者经 DAA 治疗后复发率甚至有所升高,引起学术界极大关注^[12,13]。

一、HCV 感染与原发性肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)最常见的组织类型,占有癌症的 5.6%。HCC 是第 5 位常见的恶性肿瘤,但在癌症所致死亡的原因中排第 2 位^[14]。随着 DAAs 药物的出现,慢性 HCV 感染治疗的方式也正在发生革命性的改变,然而继发于 HCV 感染所致的严重肝病、甚至死亡人数在未来 20 年内却仍将持续增长^[15]。HCV 属于黄病毒科(flaviviridae)肝炎病毒属(hepacivirusgenus),其基因组为单股正链 RNA,由约 9.6×10^3 个核苷酸组。HCV 基因易变异,目前可至少分为 6 个基因型及 67 个亚型^[16]。HCV 感染相关的 HCC 发生机制目前尚不十分清楚。因 HCV 是 RNA 病毒,通过负链形式复制,无 DNA 中间体,因此,同 HBV 不同,HCV 不能以基因整合的方式致癌;但是,HCV 导致慢性肝炎、氧化应激、肝纤维化、肝硬化,导致肝脏组织缺氧、上皮间质转化及血管增生反应确是与 HBV 慢性感染相似的。HBV/HCV 双重感染增加了 HCC 发生概率^[17]。另外,HCV/HBV 双重感染的患者,抗 HCV 治疗可以导致部分患者 HBV 再激活,尤其是使用 DAAs 治疗,不仅可以引起 30% 左右患者 HBV 再激活,甚至肝衰竭。对这部分患者 HCC 发生的影响也需要进一步随访观察^[18,19]。有证据显示 HCV 病毒与宿主相互作用以

基金项目:中华医学会临床医学科研专项基金资助项目(13071110496);北京医学奖励基金资助项目(42411040D)

作者单位:100039 中国人民解放军第 302 医院肝硬化诊疗二中心(陈国凤、纪冬);100044 北京大学医学部研究生院(刘佳梁)

通讯作者:陈国凤,电子信箱:guofengchen302@163.com

及通过病毒蛋白或 RNA 直接作用或通过慢性炎症间接影响促进细胞转化或癌变;宿主的遗传背景也决定了某些感染者具有肝癌易感性^[20,21]。重度肝纤维化及肝硬化患者,即使取得 SVR,其 HCC 发生率仍然较高,支持肝纤维化、肝硬化为肝癌发生的危险因素。同时存在的老年、糖尿病、饮酒等也是发生 HCC 的危险因素。通常认为 HCV 相关的 HCC 发生是多因素的,是 HCV 直接致癌作用和 HCV 慢性感染导致的反复炎症和纤维化致使肝细胞基因组累积出现突变基因所致^[21]。

高通量测序和基因表达谱有助于检测某些基因标志物,如可再生的 186 - 基因信号,可以预测某些患者即使获得 SVR 后仍属于 HCC 的高危人群^[22]。分子分析也提示肝硬化患者肝脏存在这种信号缺陷,使得 HCC 可以在这种有利的微环境中复发。对 HCV 相关肝硬化 Child - Pugh A 级患者随访 10 年的肝穿病理组织进行基因信号研究,基因信号可以预测患者不良临床结局,它不仅与病死率相关($HR = 2.77$, $P = 0.004$),而且与进展成严重肝硬化和 HCC 有关($HR = 3.79$, $P = 0.000$; $HR = 2.65$, $P = 0.009$)^[23]。

这些数据提示 186 - 基因信号甚至可以在肝硬化早期敏感预测不良的临床结局,可以鉴别高危人群,这些人群可以通过早期治疗干预获益。治疗后重复肝活检和再次评估基因信号可以鉴定那些持续处于 HCC 危险中的患者。表皮生长因子、含 patatin 样的磷脂酶 3、IL28B 这些单个核苷酸多态性或其他基因标志,也被认为可以预测取得 SVR 后仍然有不良预后,包括 HCV 相关肝硬化进展为 HCC^[24]。

二、干扰素抗病毒治疗对 HCC 发生的影响

美国一项纳入了 22197 例接受普通干扰素或聚乙二醇干扰素联合或不联合利巴韦林治疗方案的 HCV 感染患者的回顾性队列研究中,10817 例患者取得 SVR,而 11290 例患者未取得 SVR。分别排除了 79 例和 90 例在治疗过程中或达到 SVR 之前即发现 HCC 的患者,10738 例取得 SVR 的患者中有 100 例最终发生 HCC,10865 例未取得 SVR 的患者中有 425 例最终发生 HCC(平均随访 2.8 年),两组的年化 HCC 发生率分别为 0.327% 和 1.320%, $HR = 0.49$ (95% CI: 0.46 ~ 0.53)。台湾一项纳入了 1619 例 CHC 患者的回顾性队列研究中,1057 例接受以干扰素为基础抗病毒治疗,而 562 例未进行抗病毒治疗者为对照组,治疗组 715 例(67.6%)患者取得 SVR,平均随访 5.18 年,共确诊 HCC 51 例,取得 SVR 的患者

12 例(1.7%)确诊 HCC,对照组平均随访 5.15 年,确诊 HCC 54 例(9.6%),抗病毒治疗并取得 SVR 患者的 HCC 发生率明显低于对照组($P = 0.000$),而治疗组中未获得 SVR 者发生 HCC 的风险则与未治疗组差异并无统计学意义。另一项研究含有 127 例明显纤维化及 180 例肝硬化的 HCV 感染患者在经干扰素为基础的抗病毒治疗后,平均 3.5 年,46 例发生 HCC (SVR 组 6 例,非 SVR 组 40 例),HCC 发生率在 SVR 组(1.24/100 人年)及非 SVR 组(5.85/100 人年) ($P = 0.000$)。多个关于以干扰素为基础抗 HCV 治疗后临床转归的研究以及 Meta 分析结果同样支持干扰素抗病毒治疗取得 SVR 的 CHC 和 HCV 感染相关肝纤维化甚至肝硬化患者发生 HCC 的风险降低^[25-32]。有研究认为对于干扰素治疗应答不佳的人群,也可以减低 HCC 发生风险,但其他研究没有获得一致性结论^[33]。可见通过干扰素治疗清除 HCV,即使是已经进展至严重肝纤维化或肝硬化的患者,仍有降低 HCC 的作用。但是干扰素治疗本身的作用机制是否会对 HCC 的发生有所影响尚需要进一步研究。

三、DAAs 治疗对 HCC 发生的影响

DAA 药物在清除 HCV,获得高 SVR 方面的优势已经毋庸置疑,而且其较宽的适应证也使得失代偿期肝硬化患者获得治疗机会。然而有学者对 DAAs 治疗在获得高 SVR 率的同时,是否能减低 HCC 发生风险方面提出了疑问。2016 年 EASL 官方杂志上发表 2 篇文章,提示 DAA 治疗后 HCC 的复发率明显升高。其中西班牙学者研究发现在符合其纳入标准的 58 例既往有 HCC 病史但接受过抗肿瘤治疗且已“完全反应”(即影像学确诊无肿瘤残余或已完全坏死,且无其他不明性质结节)的抗 HCV 患者,其中 55 例已进展至肝硬化阶段,在 2014 年 10 月 ~ 2015 年 12 月间经 DAAs 抗 HCV 治疗后,在平均 5.7 个月(0.4 ~ 14.6 个月)的随访期内 3 例死亡,16 例(27.6%)经影像学确诊肿瘤复发^[12]。意大利学者研究纳入了 344 例丙型肝炎肝硬化的患者(其中 59 例既往有 HCC 病史),在接受 DAAs 治疗后 91% 的患者获得了 SVR,在随后 24 周的随访中,共计 26 例确诊 HCC(其中 17 例既往有 HCC 病史),提示在接受 DAAs 治疗的肝硬化患者中,HCC 的早期发生率并未明显下降,而既往有 HCC 病史患者的复发率依然较高^[13]。法国专家同期发表的研究为综合了 3 个不同研究队列的数据,回顾性研究 3 个不同队列 > 6000

例患者,包括丙肝肝硬化-肝癌患者 346 例及丙肝相关肝癌肝移植患者 314 例,发现上述患者接受 DAAs 后肝癌复发率并没有高于未接受 DAAs 治疗的患者^[34]。中国人民解放军第 302 医院肝硬化诊疗中心研究了中国的基因 1b 型慢性丙肝患者,DAA 治疗组 324 例(肝硬化 153 例,占 47.2%),配对的干扰素治疗组 397 例(肝硬化 152 例,占 38.3%),分别完成治疗并平均随访 12 个月和 36 个月,Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,两组 HCC 的累积发生率为 DAA 组 1.5%,干扰素组 3.0%,两组肝癌发生率差异无统计学意义($P=0.250$)。Cox 比例风险模型分析显示,基线时年龄>50 岁、重度肝纤维化或肝硬化及糖尿病是肝癌发生的高危因素。

四、展 望

干扰素为基础的抗病毒治疗对于失代偿期肝硬化的患者是治疗禁忌证。DAAs 的临床应用开启了抗 HCV 治疗新的时代,其更好的耐受性、更高的应答率以及全口服的给药方式,使绝大多数 HCV 感染者均可进行抗病毒治疗,并且 SVR 在 90% 以上。过去 20 年的临床研究已经证实干扰素治疗所取得的 SVR 能够显著降低 HCC 的发生风险,全口服 DAAs 治疗 HCV 感染 3 年,数据还不够多,一些研究结果证明可以使肝硬化全因病死率下降,HCC 发生率与取得 SVR 的干扰素治疗结果相当。但是有研究指出 DAAs 抗 HCV 治疗后 HCC 发生的风险并没有降低,HCC 复发率增高,虽然此类研究多数样本量较小、或随访时间较短,且为非严格的随机对照试验,但此类结果需要给予高度重视。另一方面也不能忽略在绝大多数干扰素相关研究中所纳入病例的肝脏病变程度较轻所带来的影响。此外,多项分析认为取得 SVR 后影响 HCC 发生的因素包括高龄、糖尿病、重度肝纤维化或肝硬化等。所以也有待进行更加严格的对照试验以排除这些混杂因素的影响,更进一步明确 IFN 或 DAAs 抗 HCV 治疗对 HCC 发生率和复发率的影响。未来有望通过基因标记识别发生 HCC 的高危人群,为精准诊断、治疗肝癌提供可靠依据。

参考文献

- Messina IP, Humphreys I, Flaxman A, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61: 77-87
- EL-Seraghb, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2557-2576
- 陈国凤,李冰. 慢性丙型肝炎病毒感染治疗进展及展望[J]. 医学

- 研究杂志, 2015, 44:1-4, 17
- Lawitz EJ, Mangia A, Wyles D, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *New Engl J Med*, 2013, 368:1878-1887
- Pawlotsky JM. New hepatitis C virus(HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34:22-29
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152:142-156
- Bruno S, Di Marco V, Lavarone M, *et al.* Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virological response is similar to the general population[J]. *J Hepatol*, 2016, 64:1217-1223
- Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis[J]. *JAMA*, 2012, 308:2584-2593
- Ji D, Chen GF, Wang C, *et al.* Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10:789-798
- Chen GF, Wei L, Chen J, *et al.* Will sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) be cost-effective and affordable for Chinese patients infected with hepatitis C virus? An economic analysis using real-world data[J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0155934
- Lau G, Benhamou Y, Chen G, *et al.* Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1:97-104
- Reig M, Marino Z, Perello C, *et al.* Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy [J]. *J Hepatol*, 2016, 65:719-726
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, *et al.* Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals [J]. *J Hepatol*, 2016, 65: 727-733
- Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis [J]. *Cancer*, 2015, 121: 2874-2882
- Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, *et al.* Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States [J]. *Hepatology*, 2013, 57:2164-2170
- Simmonds P, Bukh J, Combet C, *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes [J]. *Hepatology*, 2005, 42:962-973
- Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13:123-135
- Wang C, Ji D, Chen J, *et al.* Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15:132-136

的直接毒性作用,与渗透压无关。

ALA 作为一种生物抗氧化剂,通过其在体内转化的还原形式 - 双氢硫辛酸发挥着非常强的抗氧化作用,多年来在临床上一直被广泛应用于 DPN 的治疗。国内外的临床研究也表明 ALA 具有良好的神经保护作用,可以通过显著改善患者神经转导速度及神经障碍评分,从而达到改善 DPN 患者临床症状的目的^[11~14]。在本研究中,ALA 可以降低施万细胞内 ROS 水平,从而改善了高糖对施万细胞的氧化应激损伤。同时,ALA 可以提高线粒体膜电位,抑制 cyto C 从线粒体到胞质的转位,下调 bax 蛋白的表达,上调 bcl - 2 蛋白表达水平,降低了 caspase - 9 及 caspase - 3 的活化,通过线粒体途径抑制高糖所致的施万细胞凋亡。

综上所述,高糖对施万细胞的损伤作用可能是通过激活氧化应激进而诱导施万细胞的线粒体凋亡途径而实现的。抗氧化剂 ALA 能显著降低高糖条件下施万细胞 ROS 的产生,并通过线粒体途径抑制施万细胞凋亡,提高施万细胞存活率,这进一步从机制上印证了 ALA 的神经保护作用。

参考文献

- Solomon T, Dinesh S. Advances in the epidemiology, Pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 (Suppl 1): 8 - 14
- Chen G, Wang C, Chen J, *et al.* Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta - analysis [J]. Hepatology, 2017, doi: 10.1002/hep.29109
- Bandiera S, Bian CB, Hoshida Y, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. Curr Opin Virol, 2016, 20: 99 - 105
- Li DK, Zehung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis [J]. Cancer, 2015, 121: 2874 - 2882
- Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, *et al.* Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma [J]. New Engl J Med, 2008, 359: 1995 - 2004
- Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, *et al.* Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C - related early - stage cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2013, 144: 1024 - 1030
- King LY, Johnson KB, Zheng H, *et al.* Host genetics predict clinical? deterioration in HCV - related cirrhosis [J]. PLoS One, 2014, 9: e114747
- Moon C, Jung KS, Kim DY, *et al.* Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60: 573 - 581
- Morgan RL, Baack B, Smith BD, *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta - analysis of observational studies [J]. Ann Intern Med, 2013, 158 (5 Pt 1): 329 - 337
- Kimer N, Dahl EK, Glud LL, *et al.* Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review

- Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions [J]. Pharmacol Res, 2014, 80 (2): 21 - 35
- Sessions J, Nickerson DS. Biologic basis of nerve decompression surgery for focal entrapments in diabetic peripheral neuropathy [J]. J Diabetes Sci Technol, 2014, 8 (2): 412 - 418
- Farmer KL, Li CY, Dobrowsky RT. Diabetic peripheral neuropathy: Should a chaperone accompany our therapeutic approach? [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64 (4): 880 - 900
- Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, *et al.* Diabetic neuropathy [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013, 42 (4): 747 - 787
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, *et al.* Diabetic neuropathy: mechanisms to management [J]. Pharmacol Ther, 2008, 120 (1): 1 - 34
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism [J]. Diabetes, 2005, 54 (6): 1615 - 1625
- Boghady NAE, Badr GA. Evaluation of oxidative stress marker and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Cell Biochem Funct, 2012, 30 (4): 328 - 334
- Qu L, Liang XC, Zhang H, *et al.* Effect of Jinmaitong serum on the proliferation of rat Schwann cells cultured in high glucose medium [J]. Chin J Integr Med, 2008, 14 (4): 293 - 297
- Tsujimoto Y. Cell death regulation by the Bcl - 2 protein family in the mitochondria [J]. J Cell Physiol, 2003, 195 (2): 158 - 167
- SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha - lipoic acid: The SYDNEY Trial [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (3): 770 - 776
- Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha - lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open - label study) [J]. Rom J Internal Med, 2004, 42 (2): 457 - 464
- Foster TS. Efficacy and safety of alpha - lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy [J]. Diabetes Educ, 2007, 33 (1): 111 - 117
- 张孝丽, 郭晖. α - 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17 (2): 281 - 283

(收稿日期: 2017 - 02 - 22)

(修回日期: 2017 - 03 - 12)

(上接第 3 页)

- and meta - analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ Open, 2012, 2 (5): e001313
- McCombs J, Matsuda T, Tonnu - Mihara I, *et al.* The risk of long - term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174: 204 - 212
- Maylin S, Martinot - Peignoux M, Moucari R, *et al.* Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C [J]. Gastroenterology, 2008, 135: 821 - 829
- Omata M, Yoshida H, Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3 (10 Suppl 2): S141 - 143
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, *et al.* Randomised trial of effects of interferon - alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis [J]. Lancet, 1995, 346: 1051 - 1055
- Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, *et al.* Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis [J]. Lancet, 2001, 357: 196 - 197
- Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, *et al.* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low - dose peginterferon [J]. New Engl J Med, 2008, 359: 2429 - 2441
- The ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct - acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts [J]. J Hepatol, 2016, 65: 734 - 740

(收稿日期: 2017 - 06 - 07)

(修回日期: 2017 - 06 - 07)