

曲春枫：肝癌防控重在一级预防

丁思月 潘锋

“一级预防对于我国肝癌防控尤为重要。当前我国肝癌主要病因预防已取得明显成效，全国范围内肝癌平均发病年龄延迟，肝癌标化发病率在2000至2014年间以每年2.3%的速率下降，同期标化死亡率每年的下降速率为2.6%；其中40岁以下年龄组人群肝癌标化发病率以每年3.9%的速率下降，农村地区尤为明显。”近日，国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院免疫学研究室主任曲春枫表示。

取得上述研究成果，得益于由国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院牵头负责、联合启东肝癌防治研究所/启东市人民医院历时30年完成的“中国肝癌主要病因预防模式研究、建立和应用推广”课题。

“几代课题负责人、多学科专业人员针对我国肝癌主要病因学预防措施开展了系统研究，才使得我国在肝癌预防领域原创性研究成果处于国际领先地位。”曲春枫说。

不过，当前我国肝癌的诊治形势依然严峻。统计数据显示，我国肝癌发病和死亡人数约占全球一半，肝癌居我国居民因恶性肿瘤死亡前3位，五年生存率仅为14.1%。

新生儿接种乙肝疫苗 预防肝癌效果明显

那么，导致我国肝癌高发的原因是什么呢？

研究表明，黄曲霉毒素B1(AFB1)和慢性乙肝病毒(HBV)感染是导致我国肝癌发病率高的两大重要原因。

“我国是乙肝病毒表面抗原(HBsAg)高流行区，AFB1高暴露造成东南沿海地区肝癌发病率高于内陆。”曲春枫说。

中国医学科学院肿瘤医院研究所已故教授孙宗棠于20世纪80年代带领团队研发了定量AFB1个体暴露水平检测技术，分析了高发区人群HBV感染与AFB1交互作用导致肝癌的关系，理清了肝癌高发的主要病因及相互关系，即HBV是主要原因，慢性HBV感染降低个体AFB1累积致癌剂量数

分之一；AFB1高暴露增加慢性HBV肝癌发病风险至少3.3倍。该研究团队提出，通过改水、改粮可有效降低AFB1暴露水平从而减少/延迟肝癌发病，双重控制慢性HBV感染和AFB1暴露效果显著。

曲春枫介绍，研究团队于1983~1990年间建立了启东乙肝疫苗免疫干预研究队列，开展了随机对照临床研究(QHBIS)，其中疫苗组40000名新生儿，同龄对照组40000名新生儿。通过QHBIS10年的随访结果，确定了新生儿疫苗接种对HBsAg携带儿童的保护作用，为2002年将新生儿乙肝疫苗纳入国家免疫规划提供了重要的参考数据。

此外，启东疾病预防控制中心还于2000年对QHBIS队列的对照组10~14岁儿童实施3针10 μ g重组乙肝疫苗补种，对疫苗组儿童接种1剂疫苗加强免疫，对其进行了长期、连续随访，采用COX比例风险模型分析，确定新生儿接种乙肝疫苗对预防肝癌发病的保护率为84%，对终末期肝病保护率为70%。

同时，研究人员在QHBIS队列的10~11岁和19~25岁年龄组，分别进行了两次大规模血清学随访。结果发现，新生儿疫苗接种者成年后HBsAg阳性率为1.83%，预防儿童HBsAg携带的保护率为78%，预防成年HBsAg携带的保护率为72%。但补种乙肝疫苗的10~14岁儿童成年后HBsAg阳性率仍高达6.26%，保护率仅为21%。

“这一结果说明，乙肝疫苗接种要趁早，新生儿乙肝疫苗接种是预防成人慢性HBV感染的关键，也是预防肝癌的关键。”曲春枫说。

随后，研究团队进一步分析确定了发生HBV再感染的儿童高危人群特征，对QDHIS队列中9793名在新生儿期完成全程免疫接种并在10岁获得保护的儿童，随访至23~28岁，两次随访均进行采血分析。

研究发现，其中0.51%的接种者由HBsAg阴性转为阳性。多因素分析发现，母亲HBsAg阳性是发生HBV再感染最主要的危险因素，特别

是在疫苗诱导的乙肝表面抗体消失后。与母亲HBsAg阴性的新生儿疫苗接种者相比，其成年后发生慢性HBV感染风险增加22倍。

明晰肝癌主要病因 和死亡归因风险

曲春枫说，通过大人群数据分析，团队明晰了全国范围内导致肝癌的主要病因和死亡归因风险，确定了向全国推广高发区预防措施的普适性。

研究人员分析了肝炎病毒感染权重，根据全国肿瘤登记中心收集的不同地区人群肝癌发病数据，对原始登记资料进行了审核、整理、分析，发现我国农村地区人口肝癌发病率明显高于城市，男性高于女性。

研究人员分析了5998例就诊于国家癌症中心的肝癌患者病理类型和肝炎病毒感染标志，病例全部来自人群HBV感染率中等但丙肝病毒(HCV)感染率较高的华北地区。通过实验分析发现，单纯HBV感染阳性率在肝细胞癌中为86%，其中18%的患者为隐匿性HBV感染，而单纯HCV感染者仅为2.5%，HBV合并HCV感染者为6.7%。

曲春枫表示，上述研究明确了我国人群肝癌发病和死亡现状、变化趋势和负担预测，我国肝癌死亡归因于已知危险因素者占83.2%，其中77.7%由肝炎病毒所致，以HBV感染为主，无意识AFB1暴露所致肝癌高于其他国家。

建立“肝癌一级预防模式”

经过多年的研究探索，团队建立了符合我国国情的“肝癌一级预防模式”，包括清洁水源、杜绝霉变食物、新生儿乙肝疫苗接种、高危人群乙肝疫苗加强免疫。

30年来，他们通过广泛宣传肝癌防控知识、培训全国基层肝癌防控骨干，不断向其他地区推广应用“肝癌一级预防模式”。



受访者供图

曲春枫：国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院免疫学研究室主任，主要从事外周血单核细胞成熟分化及其抗原递呈功能的研究。

为确定“肝癌一级预防模式”的应用效果，研究团队收集、分析、总结了全国347个肿瘤登记点、覆盖全国总人口21.11%的人群肿瘤登记数据，发现全国范围内肝癌标化发病率和死亡率在2000~2014年期间均呈现下降趋势，标化发病率以每年2.3%的速率下降，死亡率以每年2.6%的速率下降；各年龄组下降趋势均显著，其中40岁以下年龄组人群肝癌标化发病率以每年3.9%的速率下降，农村地区尤为明显，每年以4.2%的速率下降。

曲春枫估计，依据肝癌发生的主要病因和死亡归因风险分析，在积极建立相关一级预防模式后能预防64.56%的肝癌发生。

尽管存在老龄化和人均期望寿命延长等因素，但与2014年相比，我国2030年的肝癌发病总例数仍将减少18.9%，肝癌的人口标化发病率将比2014年降低44%。

曲春枫说，“中国肝癌主要病因预防模式研究、建立和应用推广”这一研究项目历时30年，研究成果成为《亚太地区肝癌防控指南(2017版)》和《美国疾控中心推荐建议—医务人员HBV暴露后管理》所采纳的证据之一。研究结论在《中国癌症预防与控制规划纲要(2004—2010)》《中国癌症防治三年行动计划(2015—2017)》《健康中国行动——癌症防治实施方案(2019—2022)》中，作为肝癌的一级预防主要措施在全国推广，有效推动了我国肝癌发病率和死亡率的降低。