

直接抗病毒药物对HCV感染相关性肝细胞肝癌发生或复发影响的Meta分析

魏建莹, 李文东, 孙巍, 丁晓燕, 刘晓民, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院, 肿瘤内科, 北京 100015)

摘要: 目的 评价直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 对HCV感染相关性肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发生或复发的影响。方法 通过计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国期刊全文数据库及万方数据库中2013年1月1日至2018年3月31日关于DAA对HCV感染相关性HCC发生或复发的临床随机对照研究, 检索词为HCV、DAA、HCC发生和HCC复发, 采用RevMan5.3和Stata12.0软件进行Meta分析。结果 HCC发生组共纳入7篇文献, DAA组共21645例患者, 其中341例发生HCC; 非DAA组共14875例, 其中405例发生HCC。Meta分析结果显示, DAA类药物可降低HCV感染者HCC的发生率 ($OR = 0.60$, 95% CI : $0.52 \sim 0.70$, $P < 0.00001$)。HCC复发组共纳入9篇文献, DAA组共806例患者, 其中418例HCC复发; 非DAA组共598例患者, 其中294例HCC复发。Meta分析结果显示, DAA类药物可降低HCV感染者HCC的复发率 ($OR = 0.73$, 95% CI : $0.57 \sim 0.94$, $P = 0.01$)。结论 DAA治疗可降低HCV感染相关HCC的发生和复发。

关键词: 肝炎病毒, 丙型; 直接抗病毒药物; 肝细胞肝癌; 发生; 复发; Meta分析

Effects of direct-acting antiviral on the occurrence or recurrence of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus: a Meta-analysis

WEI Jian-ying, LI Wen-dong, SUN Wei, DING Xiao-yan, LIU Xiao-min, CHEN Jing-long (Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effects of direct-acting antiviral agent (DAA) on the occurrence or recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients infected with hepatitis C virus (HCV). **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China Journal Full-text Database (CNKI), and Wanfang Database were searched by computer to retrieve a randomized controlled trial of DAA on the occurrence or recurrence of HCC in patients infected with HCV from January 1st, 2013 to March 31st, 2018. The key words contained hepatitis C virus, direct-acting antiviral, HCC occurrence, HCC recurrence. Meta analysis was performed by RevMan 5.3 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 7 articles were included in HCC group. There were 21445 cases in DAA group, among whom 341 cases developed HCC; there were 14875 cases in non-DAA group, among whom 405 cases developed HCC. Meta-analysis showed that DAA can reduce the incidence of HCC in patients infected with HCV ($OR = 0.60$, 95% CI : $0.52 \sim 0.70$, $P < 0.00001$). A total of 9 articles were included in HCC recurrence group. There were 806 cases in DAA group, among whom 418 cases recurred HCC; there were 598 cases in non-DAA group, among whom 294 cases recurred HCC. Meta-analysis showed that DAA can reduce the recurrence rate of HCC ($OR = 0.73$, 95% CI : $0.57 \sim 0.94$, $P = 0.01$). **Conclusion** DAA can reduce the incidence and recurrence rate of HCV-related HCC.

Key words: Hepatitis C virus; Direct-acting antiviral; Hepatocellular carcinoma; Occurrence; Recurrence; Meta analysis

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的恶性肿瘤之一, 在男性患者中为第5大常见

肿瘤, 而在女性中为第9位^[1]。HCC病死率较高, 5年生存率仅14%。HCC患者多伴有肝硬化, 且仅有不足25%的新发患者能够接受治疗^[2,3]。尽管目前治疗手段多样, 包括手术切除和局部治疗, 肝癌的复发

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.001

基金项目: 北京市科技计划课题 (Z181100001718131)

通讯作者: 陈京龙 Email: chejl6412@sina.com

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

率仍居高不下^[4]。HCC多由病毒性肝炎及肝炎肝硬化发展而来,其中丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染相关HCC的发病率不断升高,尤其在发达国家,HCV感染导致的肝硬化是HCC发生的主要原因^[5]。目前有研究表明,清除HCV可降低HCC的发生率,以干扰素为基础的抗病毒治疗达到的持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)可降低丙型肝炎肝硬化患者HCC的发生率^[6-8]。随着2013年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准索非布韦(sofosbuvir, SOF)的上市,口服直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)使HCV的治疗有了革命性进展,SVR高达95%^[9,10]。目前DAA已广泛应用于抗HCV的治疗。鉴于以干扰素为基础的抗病毒治疗可降低HCC的发生率,因而猜测DAA类药物的高SVR同样可降低HCC的发生率及复发率。但Reig等^[11]研究发现,DAA类药物可能增加HCC的发生及复发率,而其他相关研究却报道DAA类药物并未增加HCC的发生及复发率,相反可降低HCC的发生及复发率^[12,13]。为进一步探讨DAA类药物对HCC发生和复发的影响,本文通过循证医学的方法,检索国内外相关研究,通过Meta分析比较DAA与非DAA治疗对HCV感染相关HCC发生或复发的影响。

1 资料与方法

1.1 检索策略 通过计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国期刊全文数据库及万方数据库,检索时间为2013年1月1日至2018年3月31日,检索词为HCV、肝细胞肝癌(HCC)、直接抗病毒药物(DAA)、发生(occurrence)、复发(recurrence),针对HCV感染相关性HCC的发生及复发分别进行检索。

1.2 纳入及排除标准 研究设计包括前瞻性研究、回顾性研究、随机对照研究、队列研究及干预性研究,纳入标准:①研究对象为HCV感染者;②所有伴有HCC的患者均经有效抗肿瘤治疗,包括手术切除、射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、微波消融(microwave ablation, MWA)、无水酒精注射治疗(percutaneous ethanol injection therapy, PEI)及个体化放射治疗

(personalized radiation therapy, PRT)等;③主要研究指标应包括HCC的发生及复发,④数据完整。排除标准:①数据重复发表;②无对照组研究;③数据不全。

1.3 数据提取和文献质量评价 对纳入文献进行归纳整理,主要提取的数据包括:第一作者、发表年份、国家、性别、年龄、样本量、HCC发生或复发数等。质量评价:由2名医师独立采用NOS量表(The Newcastle-Ottawas Scale)对纳入文献进行质量评价^[14],具体指标包括:研究人群的选择、组间可比性及结果测量,满分为9分,0~3分为低质量文献,4~6分为中等质量文献,7~9分为高质量文献。

1.4 统计学处理 利用cochrane协作网提供的RevMan5.3和Stata12.0软件进行Meta分析,各研究间异质性采用 I^2 检验, $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型, $I^2 > 50\%$ 采用随机效应模型。绘制漏斗图描述发表偏倚,应用Egger回归法或Begg秩相关法检验漏斗图是否对称,是否存在发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献纳入结果 通过数据库共检索到2198篇文献,其中1023篇关于HCC的发生,1175篇关于HCC的复发,去除重复、与主题不符及综述等非研究文献,剩余文献仔细阅读全文后,剔除数据不完整及未阐述HCC复发或发生例数者,最终共纳入15篇^[15-29]文献,其中6篇^[15-20]仅阐述HCC的发生,8篇^[22-29]仅阐述HCC复发,1篇^[21]既阐述了HCC的发生又阐述了HCC的复发,检索流程图见图1。

2.2 纳入文献的一般资料

2.2.1 HCC发生纳入文献的一般资料 共纳入7篇^[15-21]文献(亚洲3篇,欧洲3篇,美洲1篇),其中5篇为回顾性研究,2篇为前瞻性研究与回顾性相结合;DAA组的治疗药物包括索非布韦(sofosbuvir, SOF)、达拉他韦(daclatasvir, DCV)、雷迪帕韦(ledipasvir, LDV)、阿那匹韦(asunaprevir, ASV)、翁比他韦(ombitasvir, OBV)、帕利瑞韦(paritaprevir, PTV)及利巴韦林(ritonavir, RBV)等,非DAA组的治疗药物以干扰素(interferon, IFN)为基础,其中2篇未进行阐述。随访时间0.5~8年。高质量文献2篇,中等质量文献5篇。见表1。

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

2.2.2 HCC复发纳入文献的一般资料 共纳入9篇^[21-29]文献（亚洲4篇，欧洲3篇，非洲1篇，美洲1篇），其中8篇为回顾性研究，1篇为前瞻性与回顾性相结合，HCC的治疗方式包括手术、肝移植、RFA、TACE、MWA、PEI及靶向治疗。其中DAA组治

疗药物包括SOF、RBV、西咪匹韦（simeprevir, SIM）、DCV及LDV等，有2篇文献未阐述。非DAA组药物治疗以IFN为基础，有3篇未阐述。DAA组总计纳入806例患者，其中418例HCC复发。非DAA组总计纳入598例患者，其中294例HCC复

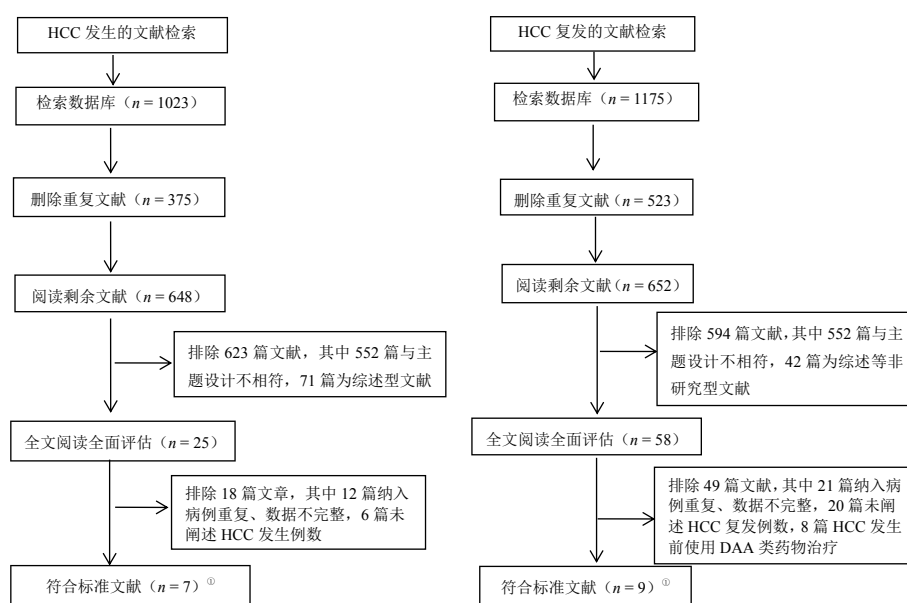


图 1 HCC 发生和复发文献的检索

注：①其中 1 篇研究既阐述了 HCC 的发生又阐述了 HCC 的复发

表 1 HCC 发生纳入文献的一般资料

第一作者	发表时间	国家	分组	研究类型	治疗方式	总例数	HCC发生例数	随访时间(年)	NOS评分(分)
Nagaoki Y ^[15]	2017年	中国	DAA组	回顾性	DCV、ASV	154	7	1.9	4
			非DAA组	回顾性	IFN、RBV	244	13	8	
Mettke F ^[16]	2018年	德国	DAA组	前瞻性	SOF、DCV、LDV等	158	6	1.2	6
			非DAA组	回顾性	-	184	14	1.6	
Innes H ^[17]	2017年	英国	DAA组	回顾性	SOF、LDV、RBV、DCV	272	12	2.4	6
			非DAA组	回顾性	IFN + RBV或IFN	585	34	2.4	
Ioannou GN ^[18]	2017年	美国	DAA组	回顾性	SOF、DCV、SIM、LDV	19909	280	6.1	7
			非DAA组	回顾性	以IFN为基础	11988	303	6.1	
Kobayashi M ^[19]	2017年	日本	DAA组	回顾性	SOF、ASV等	77	2	4	5
			非DAA组	回顾性	IFN、RBV	528	12	7.3	
Cheung MCM ^[20]	2016年	英国	DAA组	前瞻性	SOF、LDV、RBV	406	27	1.25	7
			非DAA组	回顾性	-	261	11	0.5	
Nagata H ^[21]	2017年	日本	DAA组	回顾性	ASV、DCV、SOF、LDV、OBV、PTV、RBV	669	7	1.8	6
			非DAA组	回顾性	IFN、RBV	1085	18	6.8	

注：“-”为文中未提及

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

发。随访时间0.7~6.3年。其中高质量文献2篇,中等质量文献7篇。见表2。

2.3 直接抗病毒药物对 HCC 发生的影响 共 7 篇文献比较了 DAA 类药物与非 DAA 类药物对 HCC 发生的影响,其中 DAA 组共纳入 21645 例患者,341 例发生 HCC;非 DAA 组共纳入 14875 例患者,405 例发生 HCC。各研究间不存在异质性 ($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型分析,分析结果显示, $OR = 0.60$, $95\%CI: 0.52 \sim 0.70$, $P < 0.00001$,菱形图与纵轴不相交且位于纵轴的左侧,表明 DAA 类药物可降低 HCC 的发生率,见图 2。

2.4 直接抗病毒药物对肝癌复发的影响 共 9 篇文献比较了 DAA 类药物与非 DAA 类药物对 HCC 复发的影响,其中 DAA 组共纳入 806 例患者,418 例 HCC 复发;非 DAA 组共纳入 598 例患者,294 例 HCC 复发。各研究间不存在异质性 ($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型分析,分析结果显示 $OR = 0.73$,

$95\%CI: 0.57 \sim 0.94$, $P = 0.01$,菱形图与纵轴不相交且位于纵轴的左侧,表明 DAA 类药物可降低 HCC 的复发率,见图 3。

2.5 直接抗病毒药物对 HCC 发生影响的发表偏倚 对纳入的 7 篇阐述 HCC 发生的文献以 $\log OR$ 为横坐标,以 $\log OR$ 的标准误为纵坐标,绘制漏斗图,可见漏斗图基本呈对称分布,发表偏倚的可能性较小(图 4)。经 Egger 检验,截距的置信区间包含 0,可判断不存在发表偏倚(图 5)。经 Begg 检验, $P = 0.548 > 0.05$,不存在发表偏倚。

2.6 DAA 类药物对 HCC 复发影响的发表偏倚 对纳入的 9 篇阐述 HCC 复发的文献以 $\log OR$ 为横坐标,以 $\log OR$ 的标准误为纵坐标,绘制漏斗图,可见其基本呈对称分布,发表偏倚的可能性较小(图 6)。经 Egger 检验,截距的置信区间包含 0,可判断不存在发表偏倚(图 7)。经 Begg 检验, $P = 0.602 > 0.05$,故不存在发表偏倚。

表 2 HCC 复发纳入文献的一般资料

作者	发表时间	国家	HCC 治疗方式	研究类型	分组	治疗方式	总例数	复发例数	随访时间(年)	NOS 评分(分)
Petta S ^[22]	2017 年	意大利	手术、RFA	回顾性	DAA 组	不含 IFN	58	16	1.5	6
				回顾性	非 DAA 组	以 IFN 为基础	57	22	2.8	
Ikeda K ^[23]	2017 年	日本	手术、RFA、PRT、TACE	回顾性	DAA 组	DCV、ASV、LDV、SOF、RBV	89	16	1.7	6
				回顾性	非 DAA 组	-	89	19	1.7	
El Kassas M ^[24]	2018 年	埃及	手术、RFA、TACE、MWA、PEI	前瞻性	DAA 组	SOF、RBV、SIM、DCV、LDV	53	20	1.3	4
				回顾性	非 DAA 组	以 IFN 为基础	63	16	1.9	
Adhoute X ^[25]	2018 年	荷兰	移植、手术、RFA、TACE、靶向	回顾性	DAA 组	SOF、LDV、RBV、DCV	22	9	5.6	4
				回顾性	非 DAA 组	不含 DAA	49	17	2.6	
Huang AC ^[26]	2018 年	美国	手术、RFA、TACE、PEI、冷冻消融	回顾性	DAA 组	-	87	43	-	7
				回顾性	非 DAA 组	-	62	30	-	
Warzyszynska K ^[27]	2017 年	波兰	手术、RFA	回顾性	DAA 组	-	19	8	0.7	6
				回顾性	非 DAA 组	-	32	21	1.5	
Mashiba T ^[28]	2018 年	日本	-	回顾性	DAA 组	ASV、DCV、SOF、RBV	368	276	-	7
				回顾性	非 DAA 组	IFN、RBV	148	125	-	
Nagata H ^[21]	2017 年	日本	-	回顾性	DAA 组	ASV、DCV、SOF、LDV、OBV、PTV、RBV	83	22	6.3	5
				回顾性	非 DAA 组	IFN、RBV	60	18	6.2	
Minami T ^[29]	2016 年	日本	-	回顾性	DAA 组	DCV、ASV、SOF、LDV、RBV	27	8	1.3	5
				回顾性	非 DAA 组	以 IFN 为基础	38	26	1.3	

注:“-”为文中未提及

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

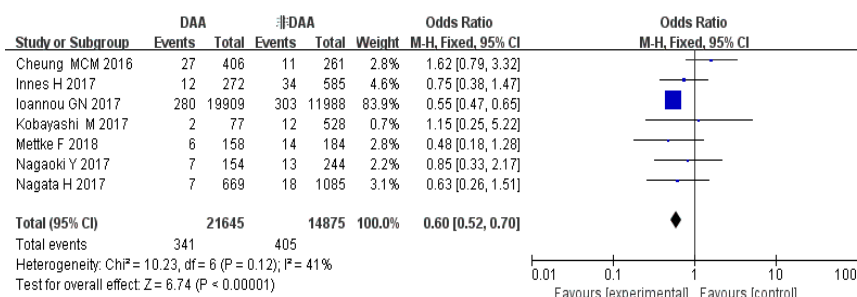


图2 DAA类药物和非DAA类药物对HCC发生的影响

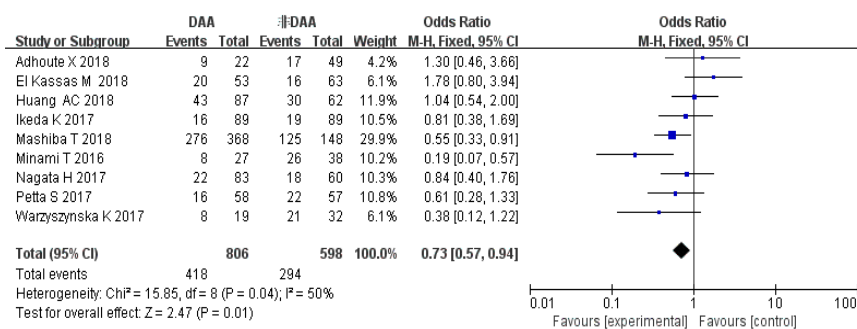


图3 DAA类药物和非DAA类药物对HCC复发的影响

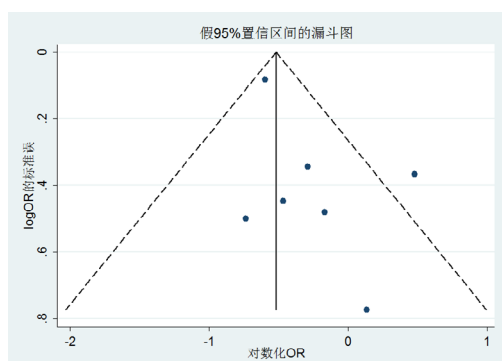


图4 直接抗病毒药物对HCC发生影响的漏斗图

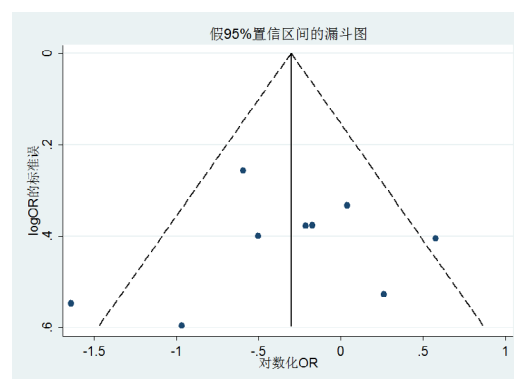


图6 直接抗病毒药物对HCC复发影响漏斗图

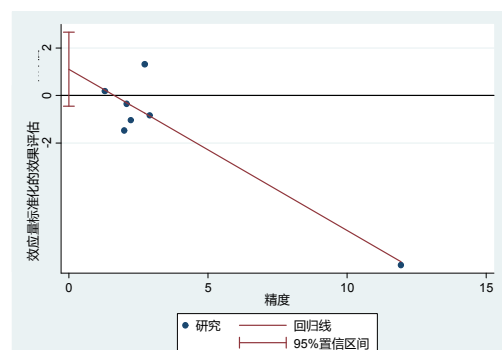


图5 直接抗病毒药物对HCC发生影响 egger 检验

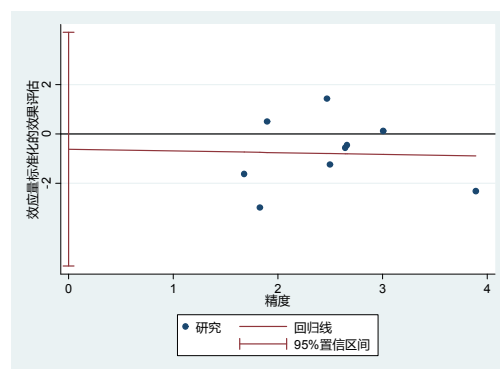


图7 直接抗病毒药物对HCC复发影响的 egger 检验

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

3 讨论

HCC是最常见的致死性恶性肿瘤之一, 90%的HCC患者合并肝炎肝硬化, 而肝硬化是决定HCC治疗方式的最关键因素之一^[30]。HCV感染导致的慢性炎症及肝细胞损伤是肝硬化和HCC发生的重要原因^[31]。DAA类药物具有服用方便(口服)、泛基因型、疗程短、不良反应轻及疗效好等特点, 广泛用于丙型肝炎、丙型肝炎肝硬化代偿期及失代偿期患者^[9]。有研究提示DAA类药物可增加HCC的发生及复发, 在学术界引起轩然大波^[11,32,33]。DAA类药物可显著提高晚期肝硬化患者丙型肝炎的治愈率, 延长患者的生存期, 这可能是DAA类药物增加HCC发生率的原因^[34,35]。然而本研究结果表明, 与非DAA组相比, DAA组HCC的发生及复发率并未增加, 相反, DAA可降低HCC的发生率和复发率, 进一步奠定了DAA治疗HCV感染(即使患者已经合并HCC)的重要性。

HCV可引起肝脏慢性炎症、肝细胞纤维化及肝细胞增生, 其通过多种信号转导通路激活致癌基因、细胞增殖通路及端粒酶, 抑制抑癌基因, 从而使肝细胞不断分裂增殖, 最终导致HCC的发生。HCV还可促进血管生长因子过表达, 促进血管生成、改善肿瘤微环境, 加速肿瘤生长。目前研究较多的信号转导通路包括pRB、P53和转化生长因子(transforming growth factor- β)等。HCV的核衣壳核心蛋白、NS3、NS5A均与HCC的发生及复发息息相关。应用DAA类药物清除HCV可使上述活动减弱, 从而降低HCC的发生。

CD8⁺T淋巴细胞为HCC预后良好的指标, CD8⁺T细胞高表达与HCC的低复发率、较长无进展生存期(progression-free survival, PFS)存在相关性^[36]。Griffith等^[37]的病例报道中提到, DAA类药物通过T细胞介导的免疫监视及免疫清除可降低HCC的肿瘤负荷。HCV通过激活肝内免疫系统使IFN- α 释放增加, 并且通过抑制CD8⁺T细胞使免疫系统功能下降^[38]。DAA类药物还可调节肝内免疫系统, 通过降低CXCL10、CXCL11进一步降低IFN- α , 同时修复CD8⁺T淋巴细胞^[39-42]。因此应用DAA类药物, 可改善T细胞功能, 增强对肿瘤的免疫监视及清除功能。综上, DAA类药物可通过清除HCV、T细胞介导的免疫监视及免疫清除降低HCC的发生及复发。

本系统评价所纳入的文献具有异质性低、文献质量高、为多中心研究等优点, 在无法获得文献数据时, 通过与原文作者联系, 争取获得全面数据, 最大程度降低选择偏倚。本系统评价尚存在一定局限性, 在总结既往发表的文献的基础上进行分析, 受到多种条件的限制。本研究的局限性主要为: ①纳入的研究相对较少, 且多为回顾性研究。②大部分研究为病例对照研究, 不能完全排除选择偏倚。③各研究的研究指标不尽相同, 个别数据不全或不能使用, 使研究分析受到一定限制。本研究结果的准确性及可靠性需要更多大样本、高质量研究进一步验证。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? [J]. Hepatology, 2014, 60(5): 1767-1775.
- [3] Ulahannan SV, Duffy AG, McNeel TS, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2014, 60(5): 1637-1644.
- [4] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications [J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 229-235.
- [5] Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1182-1188.
- [6] 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.
- [7] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C [J]. Hepatology, 2010, 52(3): 833-844.
- [8] 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(1): 142-156.
- [9] Heo YA, Deeks ED. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: a review in chronic hepatitis C [J]. Drugs, 2018, 78(5): 577-587.
- [10] Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2599-2607.
- [11] Reig M, Mariño Z, Perelló 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(4): 719-726.
- [12] 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(4): 734-740.
- [13] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents [J].

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

- Gastroenterology,2017,153(4):996-1005.
- [14] Wells G, Shea B, O'connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[R/OL].(2011)[2018-10-20]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 - [15] Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H, et al. The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and direct-acting antiviral therapy[J]. PLoS One,2017,12(8):e0182710.
 - [16] Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther,2018,47(4):516-525.
 - [17] Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen[J]. J Hepatol,2018,68(4):646-654.
 - [18] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2017,pii: S0168-8278(17)32273-0.
 - [19] Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection[J]. J Med Virol,2017,89(3):476-483.
 - [20] Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol,2016,65(4):741-747.
 - [21] Nagat H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C[J]. J Hepatol,2017,67(5):933-939.
 - [22] Petta S, Cabibbo G, Barbara M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon[J]. Aliment Pharmacol Ther,2017,45(1):160-168.
 - [23] Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, et al. Direct-acting antivirals decreased tumor recurrence after initial treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci,2017,62(10):2932-2942.
 - [24] El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M, et al. Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C-infected Egyptian cohort: A comparative analysis[J]. J Viral Hepat,2018,25(6):623-630.
 - [25] Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C virus-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals: a case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2018,30(4):368-375.
 - [26] Huang AC, Mehta N, Dodge JL, et al. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout[J]. Hepatology,2018,68(2):449-461.
 - [27] Warzyszynska K, Jonas M, Wasiaik D, et al. Accelerated hepatocellular carcinoma recurrence rate after postoperative direct-acting antivirals treatment - preliminary report[J]. Clin Exp Hepatol,2017,3(4):194-197.
 - [28] Mashiba T, Joko K, Kurosaki M, et al. Does interferon-free direct-acting antiviral therapy for hepatitis C after curative treatment for hepatocellular carcinoma lead to unexpected recurrences of HCC? A multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group[J]. PLoS One,2018,13(4):e0194704.
 - [29] Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2016,65(6):1272-1273.
 - [30] Daher S, Massarwa M, Benson AA, et al. Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review[J]. J Clin Transl Hepatol,2018,6(1):69-78.
 - [31] McGivern DR, Lemon SM. Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer[J]. Oncogene,2011,30(17):1969-1983.
 - [32] 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(4):727-733.
 - [33] Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment[J]. J Hepatol,2016, 65(4):862-864.
 - [34] Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis[J]. N Engl J Med,2014,370(21):1973-1982.
 - [35] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence[J]. Hepatology,2016,63(5):1493-1505.
 - [36] Gabrielson A, Wu Y, Wang H, et al. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC[J]. Cancer Immunol Res,2016,4(5):419-430.
 - [37] Griffith AS, Hayashi PH, Burke LM, et al. Decreased hepatocellular carcinoma tumor burden with the achievement of hepatitis C virus sustained virologic response: unlocking the potential of T-cell-mediated immunosurveillance[J]. J Hepatocell Carcinoma,2018,5:55-59.
 - [38] Knolle PA, Thimme R. Hepatic immune regulation and its involvement in viral hepatitis infection[J]. Gastroenterology,2014,146(5):1193-1207.
 - [39] Serti E, Chepa-Lotrea X, Kim YJ, et al. Successful interferon-free therapy of chronic hepatitis C virus infection normalizes natural killer cell function[J]. Gastroenterology,2015,149(1):190-200.
 - [40] Martin B, Hennecke N, Lohmann V, et al. Restoration of HCV-specific CD8⁺ T cell function by interferon-free therapy[J]. J Hepatol,2014,61(3):538-543.
 - [41] 安子英, 丁洋, 窦晓光. 我国慢性丙型肝炎患者真实世界中直接抗病毒药物治疗方案的选择与评价[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(2):233-237.
 - [42] 汪梦兰, 唐红. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物的相互作用[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(2):229-232.

收稿日期: 2018-11-18

魏建莹, 李文东, 孙巍, 等. 直接抗病毒药物对HCV感染相关性肝细胞肝癌发生或复发影响的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019,11(3):1-7.