

乙型肝炎病毒感染合并丙型肝炎病毒感染直接抗病毒药物治疗的描述性研究

陈羽婷¹, 杨松², 成军², 全敏² (1.晋城市人民医院 消化内科, 山西 晋城, 048000; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 目的 分析乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)合并丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者的流行病学特征及直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)抗HCV后HBV再激活的发生和预后。方法 收集2008年10月至2020年5月首都医科大学附属北京地坛医院HCV/HBV合并感染并接受抗HCV治疗的患者进行回顾性分析, 分析共感染者的感染途径、是否存在肝硬化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 比较患者治疗前后乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、血清直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、血清白蛋白(albumin, ALB)的变化情况。统计DAA抗HCV的治疗效果及HBV再激活情况。结果 HBV/HCV合并感染者DAA的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率为94.44%(17/18)。DAA治疗12周时, ALT(中位数: 15.30 U/L vs 57.55 U/L)、AST(中位数: 18.10 U/L vs 71.10 U/L)较基线水平下降, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。DAA抗病毒治疗结束后12周ALT(中位数: 17.75 U/L vs 57.55 U/L)、AST(中位数: 22.25 U/L vs 71.10 U/L)、DBil(中位数: 4.60 μ mol/L vs 5.70 μ mol/L)较基线水平下降, ALB(中位数: 45.80 g/L vs 38.00 g/L)较基线水平升高, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。共2例(2/14, 14.29%)患者在DAA抗HCV后出现HBV再激活, 发生时间在抗病毒治疗结束后4~5周(38 d)。合并肝硬化患者的12周SVR率为100%(8/8), 合并HCC患者的SVR率为75.00%(3/4)。结论 DAA在治疗HBV/HCV共感染者中的抗病毒疗效确切。合并肝硬化或HCC者更易出现HBV再激活。在DAA抗HCV治疗前、治疗中及治疗结束后密切监测HBV是不可避免的。

关键词: 肝炎病毒, 丙型; 肝炎病毒, 乙型; 直接抗病毒药物; HBV再激活; 共感染

A descriptive study of direct antiviral therapy on hepatitis B virus infection complicated with chronic hepatitis C

Chen Yuting¹, Yang Song², Cheng Jun², Quan Min² (1.Department of Gastroenterology, Jincheng People's Hospital, Jincheng 048000, Shanxi Province, China; 2.Center of Liver Diseases Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To analyze the epidemiological characteristics of hepatitis B virus (HBV) / hepatitis C virus (HCV) co-infection and the occurrence and prognosis of HBV reactivation rate after direct-acting antiviral agents (DAA) therapy. **Methods** Patients with HCV/HBV co-infection and receiving anti-HCV treatment in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from October 2008 to May 2020 were retrospectively enrolled. The

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.010

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10202202, 2018ZX10715-005); 北京市属医院科研培育计划(PX2022071)

通讯作者: 全敏 Email: quanmin726@126.com

route of infection and the presence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) were analyzed. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) and albumin (ALB) before and after treatment were compared. The efficacy and HBV reactivation after DAA treatment were analyzed. **Results** The sustained virological response (SVR) rate of DAA was 94.44% (17/18) in patients with HBV/HCV co-infection. After 12 weeks of DAA treatment, the level of ALT (median: 15.30 U/L vs 57.55 U/L) and AST (median: 18.10 U/L vs 71.10 U/L) decreased significantly than those on baseline (all $P < 0.05$). At 12 weeks after antiviral treatment of DAA, the level of ALT (median: 17.75 U/L vs 57.55 U/L), AST (median: 22.25 U/L vs 71.10 U/L) and DBil (median: 4.60 $\mu\text{mol/L}$ vs 5.70 $\mu\text{mol/L}$) decreased significantly and ALB (median: 45.80 g/L vs 38.00 g/L) increased significantly than those on baseline (all $P < 0.05$). A total of 2 patients (2/14, 14.29%) experienced HBV reactivation after DAA anti-HCV therapy which occurred 4~5 weeks (38 days) after the end of antiviral treatment. The SVR rate of co-infected patients with liver cirrhosis and HCC were 100% (8/8), and 75.00% (3/4), respectively. **Conclusions** DAA has considerable antiviral efficacy in the treatment of HBV/HCV co-infection. Patients with liver cirrhosis or HCC are more likely to occur HBV reactivation. Close monitoring of HBV before, during and after DAA anti-HCV treatment is essential.

Key words: Hepatitis C virus; Hepatitis B virus; Direct antiviral drugs; Reactivation; Co-infection

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 与丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 共感染是肝病领域的研究热点之一。2%~10%的HCV抗体阳性患者检测出乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性^[1], 5%~20%的HBV感染者检测出HCV^[2]。与单纯HBV或HCV感染相比, HBV/HCV感染者病情进展更快, 更易发展为肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[2-4]。直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAA) 联合核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 方案逐渐成为HBV/HCV合并感染患者抗病毒治疗的首选^[3,5-8]。DAA抗HCV治疗后HBV再激活也随之引起临床关注^[9], 国内外针对共感染后抗HCV治疗时是否应用NAs预防HBV再激活的意见不一致^[10-13]。在HBV/HCV共感染合并肝硬化的患者中使用DAA的疗效及安全性也缺乏大样本数据。在此背景下, 本研究回顾性分析HBV/HCV合并感染者的临床资料, 分析患者的临床特征、DAA疗效及HBV再激活率, 为HBV/HCV合并感染者, 尤其并发肝硬化及HCC患者的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2008年10月至2020年5月首都医科大学附属北京地坛医院确诊为HBV/HCV合并感染并接受抗HCV治疗的276例患者的资料。纳入标准: HCV患者, 年龄 ≥ 18 岁, 符合①HCV

感染6个月以上, HCV抗体和HCV RNA阳性或②6个月内肝活检符合慢性肝炎标准, HCV抗体和HCV RNA阳性; 并同时符合③血清HBsAg阳性, 或HBsAg阴性但血清和 (或) 肝组织HBV DNA阳性。排除标准: ①抗病毒治疗前及治疗期间确诊为自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤、血液病、威尔森氏病、1-抗胰蛋白酶缺乏症等的患者; ②甲型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒IgM抗体阳性或人类免疫缺陷病毒初筛及确诊实验阳性; ③2008年10月至2020年5月未接受抗HCV治疗的患者。④抗HCV治疗不耐受的患者。根据上述标准, 最终筛选出93例基线资料齐全的患者, 筛选流程见图1。

1.2 观察指标 收集患者治疗12周和治疗后12周的实验室检测数据, 包括HBV DNA载量、HCV RNA载量、HBsAg、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、血清总胆红素 (total bilirubin, TBil)、血清直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)、血清白蛋白 (albumin, ALB)、腹部超声等。HBV再激活定义: HBsAg阳性/乙型肝炎病毒核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, HBcAb) 阳性, 或HBsAg阴性/HBcAb阳性患者接受免疫抑制治疗或化学治疗时, HBV DNA较基线升高 $\geq 2 \lg \text{IU/ml}$, 或基线HBV DNA阴

性者转为阳性,或HBsAg由阴性转为阳性。HCV复发定义:治疗结束时血液中检测不到HCV RNA,但在治疗结束后12周内检测到HCV RNA。持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)定义:按照治疗方案完成12周后,血液检测不到HCV RNA。

1.3 检验方法 采用美国罗氏公司生产的COBAS Amplipreo/cobas TaqManHCV试剂,配套仪器COBASAmplipreo/cobas TaqMan,最低检出线15 IU/ml。国产试剂:中山大学达安基因股份有限公司生产HCV RNA荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测试剂,配套仪器为美国AB 7500 Real Time PCR system荧光定量PCR仪,最低检出线 5×10^2 IU/ml。采用实时荧光聚合酶链式反应定量检测HBV DNA,检测试剂购自德国罗氏诊断有限公司,检测下限为20 IU/ml。采用化学发光微粒子免疫分析法(美国雅培ARCHITECT-i2000免疫分析仪及试剂)检测HBV血清学指标。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据分析。ALT、AST、TBil、DBil、ALB为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,采用非参数检验,多相关样本采用Friedman检验,两相关样本采用Wilcoxon符号秩检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCV/HBV合并感染者的基本特征 93例HCV/HBV共感染者平均(49.31 ± 11.41)岁,男性59例(63.44%),女性34例(36.56%)。使用以干扰素为基础的治疗方案者75例,DAA治疗方案者18例。疾病史:19例(20.43%)有HBV感染家族史,32例(34.41%)有输血史,5例(5.38%)患者有

静脉吸毒史,2例(2.15%)患者有HCV感染家族史。HBV感染情况:69例(74.19%)患者HBsAg阳性,HBV DNA阴性,24例(25.81%)患者HBsAg和HBV DNA均阳性。93例患者中慢性肝炎58例(62.37%),明确诊断肝硬化31例,包括代偿期19例(20.43%),失代偿期12例(12.90%)。9例(9.68%)合并HCC。接受DAA治疗的18例HCV/HBV合并感染者中,男性13例(72.22%),女性5例(27.78%)。年龄(55.44 ± 6.77)岁,慢性肝炎10例(55.56%),代偿性肝硬化3例(16.67%),失代偿期肝硬化5例(27.78%),合并HCC 4例(22.22%)。

2.2 DAA治疗12周结束时及治疗结束后12周的基线和生物化学指标 DAA治疗的18例患者均为HBsAg阳性,其中1b基因型10例,2a基因型3例,3a基因型1例,3b基因型1例,3例未行基因型检测。在抗HCV治疗结束后随访至12周,具体用药方案见表2。治疗12周时,ALT、AST水平较基线显著下降(P 均 < 0.05);TBil、DBil、ALB水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗结束后12周ALT、AST、DBil水平较基线显著下降,ALB水平较基线显著升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表3。

2.3 HCV复发 18例(100.0%)患者HCV RNA在治疗12周时均转为阴性。治疗结束后12周,1例(1/18, 5.56%)患者HCV RNA复发,SVR率为94.44%(17/18)。复发患者基因型为1b,使用索磷布韦(sofosbuvir, SOF) 400 mg和来迪派韦(ledipasvir, LDV) 90 mg联合片剂,每日1片。患者治疗结束后12周HCV RNA为792000 IU/ml,采用SOF 400 mg和达拉他韦(daclatasvir, DCV) 60 mg,每日1次;联合利巴韦林(ribavirin, RBV) 1200 mg,

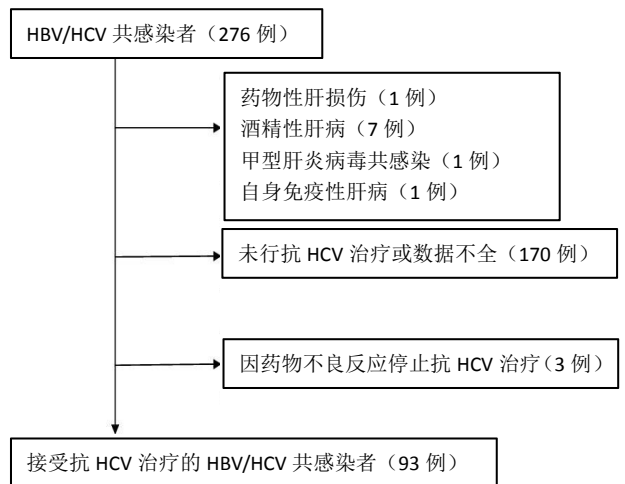


图1 HBV/HCV 合并感染者的筛选流程

表1 HBV/HCV 合并感染者的基本特征

项目	数值	项目	数值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.31 ± 11.41	肝病严重程度 (例)	
男/女 (例)	59/34	慢性肝炎	58
疾病史 (例)		代偿期肝硬化	19
输血史	32	失代偿期肝硬化	12
HBV家族史	19	HCC (例)	
HCV家族史	2	无	80
药物滥用	5	有	9
HBV DNA (例)			
阳性	24		
阴性	69		

每日3次，1个月内HCV RNA转阴，24周后停药并随访1年未见HCV感染复发。

2.4 HBV再激活 14例（14/18，77.78%）基线HBsAg阳性和HBV DNA阴性的HCV/HBV合并感染者中2例（2/14，14.29%）确诊为HBV再激活，发生在抗病毒治疗结束后4~5周（38 d）。1例失代偿性肝硬化合并HCC患者，SOF + DCV抗HCV治疗4周后HBV DNA再激活，重复测定HBV DNA 52 IU/ml，HBsAg > 250 IU/ml，服用恩替卡韦抗HBV治疗，抗HCV治疗结束后12周，HBV DNA为549 IU/ml。随访3个月，HBV DNA未转阴，患者因HCC和失代偿期肝硬化死亡。另1例慢性肝炎患者服用Elbasvir/Grazoprevir 38 d后发现HBV DNA再激活（2730 IU/ml），加用恩替卡韦3个月后复查HBV

DNA阴性。另4例（4/18，22.22%）基线HBsAg阳性且HBV DNA阳性的HCV/HBV合并感染者未出现HBV再激活。

2.5 HCV/HBV共感染合并肝硬化、HCC患者的DAA治疗 接受DAA治疗的18例HCV/HBV合并感染者中，8例确诊为肝硬化，其中代偿期3例，失代偿期5例。SVR率为100.00%（8/8）。在基线时，3例代偿性肝硬化患者均未出现HBV再激活。5例肝硬化失代偿期合并HCC患者中1例（1/5，20.00%）出现HBV再激活。在接受DAA治疗的18例HCV/HBV合并感染者中，4例被诊断为HCC。在HCV/HBV合并感染并接受DAA治疗的HCC患者中，总体SVR率为75.00%（3/4），其中1例患者出现复发，1例出现HBV再激活，见表4。

表2 HBV/HCV 合并感染者 DAA 治疗方案

HCV基因型	DAA方案	HBV DNA	例数
1b	SOF + DCV	阴性	3
	SOF + LDV	阴性	2
	SOF + DCV + RBV	阴性	1
	DNV + RTV + RBV	阴性	1
	SOF + VEL	阳性	1
	艾尔巴韦格拉瑞韦（Elbasvir + Grazoprevir）	阴性	1
	SOF	阳性	1
2a	SOF + RBV	阴性	2
	SOF + VEL	阴性	1
3a	SOF + VEL	阳性	1
3b	SOF + VEL + RBV	阴性	1
未检测	SO F+ VEL	阳性	2
	SOF + VEL	阴性	1

注：SOF 为索磷布韦（sofosbuvir），DCV 为达拉他韦（daclatasvir），LDV 为来迪派韦（ledipasvir），RBV 为利巴韦林（ribavirin），DNV 为达诺瑞韦（danoprevir），RTV 为利托那韦（ritonavir），VEL 为维帕他韦（velpatasvir）。

表3 HBV/HCV 合并感染者 DAA 治疗前后生物化学应答 [$M(p_{25}, p_{75})$]

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)	DBil (μ mol/L)	ALB (g/L)
基线	57.55 (33.73, 119.50)	71.10 (29.20, 120.92)	14.25 (8.78, 47.68)	5.70 (4.45, 21.48)	38.00 (33.88, 44.13)
治疗12周	15.30 (12.00, 24.30)	18.10 (16.70, 52.10)	12.00 (9.70, 23.00)	5.50 (3.80, 7.00)	41.69 (40.28, 44.00)
治疗结束后12周	17.75 (13.13, 28.83)	22.25 (18.73, 28.63)	11.90 (9.38, 15.23)	4.60 (2.98, 5.03)	45.80 (43.60, 47.10)
z值	25.97	25.94	1.486	10.016	11.554
P值	< 0.001	< 0.001	0.476	0.007	0.003
基线 vs 治疗12周					
z值	-4.52	-4.26	-	-0.62	-1.16
P值	< 0.001	< 0.001	-	0.535	0.246
基线 vs 治疗结束后12周					
z值	-4.08	-4.05	-	-2.46	-2.91
P值	< 0.001	< 0.001	-	0.014	0.004
治疗12周 vs 治疗结束后12周					
z值	-1.40	-2.39	-	-3.00	-2.79
P值	0.161	0.017	-	0.003	0.005

注：“-”为未进行相关分析。

表4 HBV/HCV 共感染合并肝硬化或 HCC 患者的 DAA 治疗情况

序号	性别	年龄（岁）	肝硬化程度	HCV基因型	DAA治疗方案	SVR	HBV再激活
肝硬化							
1	男	57	代偿期	1b	SOF + DCV + ETV	是	否
2	男	62	代偿期	1b	SOF + LDV	是	否
3	女	65	代偿期	未检测	SOF + DCV	是	否
4	男	55	失代偿期	1b	SOF + DCV	是	否
5	男	46	失代偿期	3a	SOF + VEL + ETV	是	是
6	女	54	失代偿期	未检测	SOF + VEL	是	否
HCC							
1	女	61	否	1b	SOF + DCV + RBV + ETV	是	否
2	男	53	否	1b	SOF + LDV	否	否
肝硬化合并HCC							
1	男	65	失代偿期	1b	SOF + DCV + ETV	是	是
2	男	47	失代偿期	2a	SOF + RBV + ETV	是	否

3 讨论

HCV与HBV因存在共同的传播途径，易合并感染。DAA是目前抗HCV的主要用药，研究显示DAA对HBV/HCV共感染者的抗HCV疗效与HCV单独感染无显著差异^[14]。本研究显示HBV/HCV共感染者DAA治疗的SVR率为94.44%，与既往研究相一致^[6,7]。HBV再激活在抗HCV治疗期间及结束后均可发生，再激活的原因尚未清楚。国内外报道的HBV再激活率波动较大，整体发生率在2%~57%^[11,15-18]，波动较大的原因与HBsAg是否阳性，基线HBV DNA载量以及免疫状态有关，在HBsAg阳性及HBV DNA较高的患者中发生率偏高^[16,19]，在HBsAg阴性/HVC抗体阳性的共感染者中，HBV的再激活似乎仅限于免疫缺陷的受试者^[17]。本研究中2例发生HBV再激活，其中1例合并HCC且处于肝硬化失代偿期，免疫功能有一定程度受损。结合既往研究^[20,21]分析，HBV再激活的发生与患者自身免疫状态有关。合并失代偿期肝硬化或HCC的患者，因免疫功能减低，在开始抗HCV时预防性抗HBV，可有效预防HBV再激活^[22]。目前欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）和中国指南均推荐对HBsAg阳性的HBV/HCV共感染者使用NAs预防HBV再激活^[23,24]，而美国肝病研究学会（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）则未推荐预防性抗HBV治疗。国内外对预防性抗HBV治疗后停药的时间和安全性尚无明确的研究推荐和指南建议。

HCV/HBV共感染的肝硬化患者，无论是否存在HBV病毒血症，都处于HBV再激活、肝功能衰竭

甚至死亡的高风险状态。目前关于抗病毒治疗对合并肝硬化或HCC的HCV/HBV共感染者的疗效和获益研究较少。本研究提示HCV/HBV共感染合并肝硬化的患者其SVR率较HBV或HCV单独感染者无显著差异，与文献报道相一致^[12]。共感染者中HCC发生率高于HBV或HCV单独感染者。一项前瞻性研究表明男性和女性慢性HBV/HCV感染者的累积终生HCC发病率分别为38.35%和27.40%，而慢性HCV感染者分别为23.73%和16.71%^[25]。HCV/HBV合并HCC患者使用DAA的报道较少，本研究对4例HCV/HBV合并感染的HCC患者进行随访至治疗结束后12周，总体SVR率为75.00%（3/4）。对于共感染合并HCC抗HCV治疗后远期预后情况需要更长时间的随访。

综上，对HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗应同时兼顾HBV和HCV的病毒学情况。DAA抗HCV治疗后HBV再激活与患者免疫状态有关，对于合并肝硬化或HCC的共感染者，需要更大样本量的研究来评估HCV清除后的远期预后。对于慢性肝炎者，抗HBV的时机选择、抗HBV停药时机和停药后安全问题需要更多临床研究去探索。

参考文献

[1] CACCAMO G, SAFFIOTI F, RAIMONDO G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(40):14559-14567.

[2] CHU C, LEE S D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment[J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(4):512-520.

[3] ABDELAAL R, YANNY B, EL KABANY M. HBV/HCV coinfection in the era of HCV-DAA[J]. Clin Liver Dis,2019,23(3):463-472.

- [4] WARD J W, HINMAN A R. What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats[J]. *Gastroenterology*, 2019,156(2):297-310.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016[J]. *J Hepatol*, 2017,66(1):153-194.
- [6] AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating hepatitis c virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2018,67(10):1477-1492.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018,69(2):461-511.
- [8] Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis C virus infection: 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2020,50(7):791-816.
- [9] LIU C J, SHEEN I S, CHEN C Y, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for patients coinfecting with chronic hepatitis C and hepatitis B in Taiwan: follow-up 108 weeks posttreatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2022,75(3):453-459.
- [10] CHENG P N, LIU C J, CHEN C Y, et al. Entecavir prevents HBV reactivation during direct acting antivirals for HCV/HBV dual infection: a randomized trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022,20(12):2800-2808.
- [11] KANDA T, LAU G K K, WEI L, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation[J]. *Hepatol Int*, 2019,13(6):649-661.
- [12] YEH M L, HUANG C F, HUANG C I, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection[J]. *J Hepatol*, 2020,73(1):62-71.
- [13] OSMAN H A, GHWEIL A A, SABRY A M, et al. Management of patients with hepatitis b virus reactivation post-DAA treatment of chronic hepatitis C virus infection in HCV-HBV coinfecting patients with pretreatment HBeAg seroconversion and early degree of hepatic fibrosis[J]. *Infect Drug Resist*, 2019,12:3067-3073.
- [14] BUTT A A, YAN P, ASLAM S, et al. Hepatitis C virologic response in hepatitis B and C coinfecting persons treated with directly acting antiviral agents: results from ERCHIVES[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,92:184-188.
- [15] MÜCKE M M, BACKUS L I, MÜCKE V T, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018,3(3):172-180.
- [16] TAMORI A, ABIRU S, ENOMOTO H, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2018,25(5):608-611.
- [17] JAROSZEWICZ J, PAWŁOWSKA M, SIMON K, et al. Low risk of HBV reactivation in a large European cohort of HCV/HBV coinfecting patients treated with DAA[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020,18(10):1045-1054.
- [18] TOKA B, KÖKSAL A Ş, DERTLI R, et al. Hepatitis B reactivation in patients treated with direct-acting antivirals for Hepatitis C[J]. *Dig Dis*, 2022,40(5):635-643.
- [19] WANG J, HU C, CHEN Y, et al. HBV reactivation during direct-acting antiviral therapy in hepatitis B and C coinfecting patients undergoing haemodialysis[J]. *Antivir Ther*, 2019,24(2):77-84.
- [20] CHENG X, UCHIDA T, XIA Y, et al. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection[J]. *J Clin Invest*, 2020,130(6):3205-3220.
- [21] FOROGHI BILAND L, FERRARI L, MALAGNINO V, et al. Hepatitis B virus reactivation sustained by a hepatitis B virus surface antigen immune-escape mutant isolate in a patient who was hepatitis B core antibody positive during treatment with sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2019,13(1):299.
- [22] SERPER M, FORDE K A, KAPLAN D E. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort[J]. *J Viral Hepat*, 2018,25(2):187-197.
- [23] JIANG X W, YE J Z, LI Y T, et al. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(28):3181-3191.
- [24] 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.
- [25] CALVARUSO V, FERRARO D, LICATA A, et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals[J]. *J Viral Hepat*, 2018,25(1):72-79.

收稿日期: 2022-01-03

陈羽婷, 杨松, 成军, 等. 乙型肝炎病毒感染合并丙型肝炎病毒感染直接抗病毒药物治疗的描述性研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023,15(2): 54-59.