

HBV 和 HCV 共同感染的研究现状及治疗策略

陈国凤 纪 冬

〔作者简介〕 陈国凤,主任医师、医学博士、博士生导师。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。发表论文 168 篇。主编专业书籍 2 部。获全军医疗成果奖 5 项。现任中国研究型医院学会肝病学专委会副主任委员及肝纤维化学组组长,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委会常委,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会诊专家。

中图分类号 R552

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.001

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的治疗经历了干扰素为基础的时代和小分子直接抗病毒药物(direct acting-virus agents, DAAs)治疗时代,与干扰素为基础的治疗相比,DAAs 治疗使得 CHC 的疗程缩短(48 周 vs 12 周)、疗效提高[持续病毒学应答率(SVR)约 55% vs >95%]、用药方便、不良反应少、适用人群广泛等,即使是失代偿期肝硬化患者,经无干扰素、无利巴韦林的 12 周疗程治疗,也可以取得 100% SVR^[1-5]。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、病死率均下降^[6-10]。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, DAAs 药物在中国上市前有少数患者自行到海外购药,价格十分昂贵,但是对于既往干扰素治疗失败的丙肝肝硬化患者从药物经济学上仍然是可以接受的,如果能优化至 3 周疗程,可以大大降低成本,并且取得很好的治疗效果^[11,12]。2014 年以后,全球最先进的慢性丙型肝炎治疗方案已经为全口服 DAAs 方案,已经上市的大部分 DAAs 方案对于初治、非肝硬化的 CHC 患者 SVR 均接近 100%,丙肝治疗的重点和难点人群为 DAA 经治患者, HCV 与 HBV 共感染、HCV 与 HIV 共感染、失代偿期肝硬化、肝癌患者,合并严重肾病、心血管病、癫痫患者等。本文概述了 HCV 与 HBV(HCV/HBV)共感染的相关问题。

一、HCV/HBV 共感染患者的特点

HBV 和 HCV 的传播途径相同,均为血液、体液、母婴传播,患者可以同时或相继感染两种病毒,简称为 HBV/HCV 共感染。估计全球 HBV 和 HCV 共感染人群约为 350 万~700 万,中国共感染人群约为 90 万。动物模型及体外实验证明 HCV 对 HBV 的病毒复制和 HBsAg 表达有抑制作用,大多数共感染患者血清病毒检查以 HCV 为主,即 HCV-RNA 复制活跃,而 HBV-DNA 呈低水平复制或非复制状态^[13,14]。从临床表现来看,共感染患者的肝硬化及肝癌的发生风险要高于单独 HBV 或 HCV 感染,因此,需要重视并积极治疗^[15,16]。HBV 共感染存在 3 种情况^[14]:(1)活动性或非活动性 HBV 感染:HBsAg 阳性,HBV-DNA 阳性或阴性。(2)隐匿性 HBV 感染:HBsAg 阴性,HBV-DNA 阳性。(3)HBV 既往感染:HBsAg 阴性,HBV-DNA 阴性,抗 HBc 阳性伴或不伴抗-HBs 阳性。按照慢性乙型肝炎防治指南,除第 1 种情况下 HBV 活动感染并且 ALT 大于正常上限 2 倍以上或者其他检查提示肝脏炎症或纤维化达到中等以上水平需要常规抗病毒治疗外,其他情况可以密切随访,必要时进行抗病毒治疗^[17-20]。但在 HCV/HBV 共感染患者,则需要考虑 HBV 再激活的问题,相应调整开始抗 HBV 治疗的时机。抗病毒治疗在 HCV/HBV 共感染和单独 HCV 感染患者中 SVR 无明显差异^[21-23]。

二、丙肝抗病毒治疗时 HBV 再激活的问题

HBV 再激活在化疗、免疫抑制剂治疗中是比较多见的,其特点是既往有 HBV 感染的患者,其 HBV 的感染状态可以是不活跃的、隐匿的甚至只是既往感

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 北京,中国人民解放军第 302 医院肝硬化诊疗二中心

通讯作者:陈国凤,电子信箱:guofengchen302@163.com

染,在接受化疗或免疫抑制剂治疗的过程中由于免疫重建使得 HBV - DNA 从阴性转变为阳性,或者 HBV - DNA 病毒载量明显升高,可以伴有肝炎发作,甚至肝衰竭,因此,在接受化疗、免疫抑制剂治疗、DAA 抗丙肝治疗前,应该常规筛查是否存在 HBV 感染,如有 HBV 感染,即使是 HBV - DNA 不活跃,也应该防治 HBV 再激活的发生^[17-20,24,25]。在应用干扰素利巴韦林治疗慢性丙肝时,HBV 再激活的报道并不少见,几乎均不伴有肝功能异常的报告,但在 DAAs 治疗过程中,很快就出现了 DAAs 治疗过程中及停药后,HBV 再激活伴有肝炎发作,甚至肝功能失代偿、患者死亡及肝移植的个案报告^[14,26,27]。2016 年美国食品药品监督管理局(FDA)收集到 24 例 DAAs 治疗 HCV 感染导致 HBV 再激活的报告,这些病例基线时 HBV 的血清学状态包括 HBsAg 阳性、HBV 隐匿性感染及 HBV 既往感染的,因此,FDA 对已上市的 DAAs 药物提出黑框警告:所有需要接受 DAAs 治疗的 HCV 感染者需要筛查是否伴有 HBV 感染;如有 HBsAg 阳性伴有 HBV - DNA 阳性,或者在 DAAs 治疗过程中及停药后 HBV - DNA 载量升高 2log 值以上时需要加上核苷类药物抗 HBV 治疗^[28]。Wang 等^[22]总结了中国人民解放军第 302 医院与香港天下仁心合作治疗的 327 例接受 DAAs 治疗的慢性丙肝患者中,10 例 HBsAg 阳性的 HBV 共感染患者有 3 例出现肝炎发作,其中 1 例 TBIL 明显升高,HBV - DNA 较治疗前升高 2log 值以上,经恩替卡韦抗病毒治疗,均取得较好疗效。而在 HBsAg 阴性患者中,无论是否有隐匿性 HBV 感染均无 HBV 再激活现象。Liu 等^[23]报告中国台湾地区 111 例 HCV/HBV 共感染的患者,HBsAg 均为阳性,经过 DAAs 治疗后 70 例(63%)出现 HBV 再激活,5 例 ALT 升高,2 例给予恩替卡韦抗病毒治疗。以上两个队列研究说明,中国大陆及台湾地区的 HBsAg 阳性 HCV/HBV 共感染患者,DAAs 导致 HBV 再激活的发生率是比较高的(30%~63%),肝功能异常率为 5%~30%,根据肝功能异常的情况酌情给予核苷类似物抗 HBV 治疗,预后良好。

三、干扰素和 DAAs 引起 HBV 再激活的异同

Chen 等^[27]Meta 分析显示,干扰素和 DAAs 治疗导致 HBV 再激活发生率相当,分别为 14.5% 和 12.2%,HCV/HBV 共感染以及 HBV 再激活不影响 CHC SVR($P=0.27$),由于 HBV 再激活导致肝炎发生率分别是 0 和 12.2%,这可以解释 DAAs 上市后

HBV 再激活问题引起肝病学界普遍重视的原因。但 Liu 等^[23]前瞻性研究报告 111 例 HBsAg 阳性 HCV/HBV 共感染的患者经 DAAs 治疗后 HBV 再激活的发生率达到 63%,而肝炎发生率为 5%,仅 2 例需要抗 HBV 治疗,提示在 HBsAg 阳性的 HCV/HBV 共感染患者经 DAAs 抗病毒治疗时 HBV 再激活率可以很高,仅少数患者需要抗病毒治疗,所有患者均预后良好。两种治疗方案在 HBV 再激活的发生时间分别是 42 周和 8 周,也就是说,DAAs 治疗 HCV - RNA 下降速度快,HBV 再激活发生的时间更早。另外,不同的研究也显示,已经上市的 DAAs 药物都有可能导致 HBV 再激活的发生,并且与 HCV 基因型无关^[23,29,30]。

四、对 HCV/HBV 共感染患者 HBV 再激活的预防和治疗

对于 HCV/HBV 共感染患者 HBV 再激活的问题已经得到肝病专家的充分重视,欧洲肝病学会 2018 年最新发布的丙型肝炎治疗指南指出,HCV/HBV 共感染的患者,对 HCV 的抗病毒治疗方案同 HCV 单独感染的患者,应该给予 B1(中等质量循证医学证据,强推荐)^[31];如果 HBV 感染具有抗病毒治疗指征,应该给予 A1(高质量循证医学证据,强推荐);HBsAg 阳性的患者,应该给予核苷类似物抗 HBV 治疗至少维持至 DAAs 停药后 12 周,并每个月进行监测(B1);HBsAg 阴性、抗 - HBc 阳性的患者,应在 DAAs 治疗过程中和停药后 12 周内,每月检查血清 ALT,如 ALT 出现异常,需检查 HBsAg 和 HBV - DNA,出现阳性应该给予核苷类似物抗 HBV 治疗(B1)。中国、美国肝病学会发布的丙型肝炎治疗指南中都有相关问题的处理意见。在丙肝患者接受 DAAs 治疗前应常规筛查是否有 HBV 共同感染,如果存在共同感染,需要密切监测,达到 HBV 抗病毒治疗标准的,应同时给予核苷类药物抗病毒治疗。

综上所述,HCV/HBV 共感染在临床上并不罕见,较单独 HBV 或 HCV 感染更易进展为肝硬化及肝癌,需要积极治疗。由于 HCV 对 HBV 有抑制作用,所以临床上往往以 HCV 感染就诊较多见,如果 HCV - RNA 阳性,需要尽快进行抗病毒治疗,在治疗开始前,一定要常规检查 HBV 血清标志,发现 HBV 共同感染,根据具体情况实施抗病毒治疗方案。

参考文献

- 1 陈国风,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(10):1-4,17

- 2 Lawitz EJ, Mangia A, Wyles D, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med* 2013, 368(20):1878-1887
- 3 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(1):22-29
- 4 Joel VC, Shyam K. Are we nearing the end in the fight against hepatitis C? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(6):499-500
- 5 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(5):789-798
- 6 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
- 7 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(6):1217-1223
- 8 Liu CJ, Chu YT, Shau WY, *et al.* Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alfa and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality[J]. *Gut*, 2014, 63(3):506-514
- 9 Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1):25-32
- 10 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(2):573-581
- 11 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(6):e0155934
- 12 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(2):97-104
- 13 Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(4):512-520
- 14 Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2):221-228
- 15 Yang WT, Wu LW, Tseng TC, *et al.* Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10):e2995
- 16 Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, *et al.* Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C[J]. *Intervirology*, 2008, 51(5):352-361
- 17 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888-905
- 18 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
- 19 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1):1-98
- 20 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, *et al.* AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):261-283
- 21 Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2):496-504
- 22 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(1):132-136
- 23 Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, *et al.* Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV[J]. *Gastroenterology*, 2017, 154(4):989-997
- 24 Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):S156-S165
- 25 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):209-220
- 26 Liu JY, Sheng YJ, Hu HD, *et al.* The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a Meta-analysis[J]. *Virol J*, 2012, 9:186
- 27 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, 66(1):13-26
- 28 FDA Drug Safety Communication. FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C[EB/OL]. (2018-08-01). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>
- 29 De Monte A, Courjon J, Anty R, *et al.* Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge[J]. *J Clin Virol*, 2016, 78:27-30
- 30 Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, *et al.* A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2016, 9(4):252-256
- 31 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):461-511

(收稿日期:2018-08-01)

(修回日期:2018-08-14)