

· 综述 ·

HBV与HCV共感染者的抗病毒治疗进展

陈羽婷 杨松 成军

【摘要】乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒共感染是病毒性肝炎临床诊疗和研究的热点之一。与单纯乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染相比，乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒共感染者往往病情进展更为迅速，预后更差。在直接作用抗病毒药物应用于临床之前，聚乙二醇化干扰素+利巴韦林核苷（酸）类似物治疗是这些患者治疗的主要方案。随着直接作用抗病毒药物的不断进展，直接作用抗病毒药物核苷（酸）类似物的方案在临床上应用的证据不断积累。尤其是直接作用抗病毒药物治疗过程中部分共感染者出现乙型肝炎病毒激活的问题，备受临床广泛关注。现就HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗进展进行综述。

【关键词】肝炎病毒，乙型；肝炎，丙性，慢性；抗病毒药；预后

Progress in antiviral therapy in patients with HBV/HCV co-infection Chen Yuting, Yang Song, Cheng Jun.
Division 3 of Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Yang Song, Email: sduyangsong@163.com

【Abstract】Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) co-infection is one of the key area in research and clinical practice of viral hepatitis. When compared with single HBV or HCV infection, HBV/HCV co-infection patients show more rapid diseases progression and worse prognosis. Before Direct-acting antivirals (DAAs) were available, Pegylated interferon (PegIFN) + ribavirin nucleos(t)ide analogues (NAs) are first-line therapy for these patients. Yet, with the development of DAAs, data of DAAs NAs for HBV/HCV co-infection patients were also accumulated. Especially cases about HBV activation after HCV eradication in HBV/HCV co-infection patients were recently reported, which draw attention of clinics. So the current data about antiviral therapy in HBV/HCV coinfection patients were reviewed.

【Key words】Hepatitis B virus, Hepatitis C, Chronic, antiviral agents, prognosis

在乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）与丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染的流行区，HBV与HCV共感染者是临床关注的热点之一。约2%~10%的抗-HCV阳性患者同时合并HBsAg阳性^[1]，同样约5%~20%慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者合并HCV感染^[2]。与单纯HBV或HCV感染相比，HBV/HCV共感染者患者病情进展更为迅速，进一步发展为失代偿性肝病、肝硬化、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）几率升高^[3-5]。既往对于HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗需要根据HBV与HCV感染的活动情况采用聚乙二醇化干扰素（pegylated interferon,

PegIFN）+ 利巴韦林（ribavirin, RBV）± 核苷（酸）类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]方案进行治疗。抗病毒治疗获得良好应答患者可延缓病情进展，降低HCC发生风险及病死率^[6-7]。近年来随着直接作用抗病毒药物（direct-acting antivirals, DAAs）不断进展，DAAs±NAs方案逐渐成为HBV/HCV共感染者抗病毒治疗的首选^[8]。但随着DAAs的临床应用，DAAs抗HCV治疗后HBV再激活的问题逐渐引起临床重视^[9-11]。本文就HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗进展综述如下。

一、HBV/HCV共感染者的临床特征

HBV/HCV共感染者体内两种病毒存在相互作用，临床上多表现为以一种病毒感染为优势，其中以HCV感染为优势相对多见。部分HBV/HCV共感染者可出现隐匿性HBV感染表现。从疾病严重程度而言，HBV/HCV共感染者病情更为严重，如Mekky等^[12]报道一组HBV、HCV单纯感染与共感染者，共感染组、HBV感染组与HCV感染组ALT

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.002

基金项目：北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费（No. 2016-108）；首都医科大学新发突发传染病研究北京市重点实验室课题；登峰计划项目（肝病专业）（No. DFL20151701）；首都卫生发展科研专项项目（No. 2014-2-2172）

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科
通信作者：杨松，Email: sduyangsong@163.com

升高比率分别为76%、41.7%和49.2%，共感染组患者显著高于单一病毒感染者。从疾病进展角度而言，HBV/HCV共感染者发展为失代偿性肝病，肝硬化和HCC的风险通常比单纯HCV或HBV感染高^[13-14]。如Huang等^[15]报道了一项前瞻性研究结果表明，慢性HBV/HCV感染的男性与女性患者终生HCC累积发生率为38.35%和27.40%；慢性HBV感染者相应发生率为27.38%和7.99%；慢性HCV感染者分别为23.73%和16.71%；共感染者HCC发生率较单一感染者显著升高。HBV/HCV共感染者一旦发现，在不存在禁忌证的情况下均需考虑抗病毒治疗。

二、HBV与HCV共感染者的抗病毒治疗策略演变

HBV/HCV共感染者的抗病毒策略需根据HBV与HCV的活动情况相应采取治疗措施^[16]。在DAAs应用于临床前，若患者HBV、HCV均达到抗病毒治疗指征，一般建议采用PegIFN + RBV方案治疗，如PegIFN抗HBV疗效欠佳，可酌情加用NAs进行治疗。如共感染者HBV未达到治疗指征，一般建议密切监测HBV活动情况，在抗HCV治疗前、治疗期间或治疗后出现HBV感染活动需酌情抗HBV治疗^[17]。

DAAs药物进展改变了HBV/HCV共感染者的治疗方案。对于HBV/HCV共感染者，在HCV RNA阳性基础上，如患者同时符合抗HBV治疗指征，应采用DAAs联合核苷/核苷酸类似物（nucleoside/nucleotide analogue, NA）抗HBV治疗^[8]。如HBsAg和（或）HBV DNA阳性，但未达到抗HBV治疗指征，应在接受DAAs治疗时需同时预防性使用NA治疗，直到DAAs治疗结束后的12周，并且在此过程中需要严密监测指标变化。在HBsAg阴性、HBcAb阳性的HCV感染者，在接受DAAs治疗时需监测指标的变化，在ALT升高的情况下应警惕HBV的再激活。对于DAAs抗HCV治疗后HBV的再激活，若符合HBV的治疗标准，应给予NA治疗^[18]。

三、PegIFN/RBV时代HBV/HCV共感染者治疗

在DAAs应用于临床前，PegIFN/RBV ± NAs的治疗方案为HBV/HCV共感染者的标准治疗方案。PegIFN/RBV用于HBV/HCV共感染者治疗的疗效与单纯HCV感染者疗效相当。Yu等^[7]报道一项多中心前瞻性的研究结果表明，PegIFN/RBV用于治疗基因1型的HBV/HCV共感染者，SVR率可达

72.2%，在单一HCV感染的患者中为77.3%，两者差异无统计学意义。由于PegIFN对于HBV同样抗病毒作用，PegIFN/RBV治疗HBV/HCV共感染者治疗结束后6月，11.2%（18/161）患者达到HBsAg清除，随访至5年HBsAg阴转率达到30%^[7, 19-20]。PegIFN/RBV用于HBV/HCV共感染者治疗同样存在HBV感染再激活的问题。Liu等^[21]报道一项荟萃分析表明，PegIFN/RBV治疗HBV/HCV共感染者，PegIFN/RBV治疗结束后23%的共感染者体内HBV DNA载量较基线升高。此外，PegIFN/RBV的联合治疗可以改善长期临床结局，Liu等^[6]报道一项大样本队列研究总结，共纳入1 096例PegIFN/RBV治疗与17 562例未治疗的HCV/HBV共感染者。结果表明与未抗病毒治疗患者相比，接受PegIFN/RBV治疗患者发生HCC的风险下降35%，全因病死率下降62%，肝脏相关病死率下降59%。

四、DAAs时代HBV/HCV共感染者治疗

随着DAAs的临床应用的推广，DAAs用于HBV/HCV共感染者的证据不断积累。与PegIFN/RBV抗病毒治疗相比，DAAs方案抗HCV疗效更佳。Coppola等^[22]报道一项意大利研究，共纳入16例DAAs治疗的HBV/HCV共感染者，SVR率为87.5%（14/16）。Preda等^[22]报道一项罗马尼亚的研究，14例HBV/HCV共感染者采用Dasabuvir联合利巴韦林、Paritaprevir/Ombitasvir/ritonavir等方案治疗，SVR率为100%。Wang等^[24]报道了一项Meta分析结果，共纳入35项研究，其中30项研究采用了PegIFN/RBV方案治疗；5项研究采用DAAs方案治疗，总计1 121例患者。其中PegIFN/RBV方案治疗患者SVR率为43%，而DAAs方案组患者患者的SVR率为100%，两组患者差异具有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

由于DAAs对于HBV/HCV共感染者体内的HBV无抗病毒作用；且共感染者体内HCV被清除后，HCV对于HBV的抑制作用解除，这些患者体内HBV再激活的情况更应引起临床重视^[25-27]。Londoño等^[28]报道了一项CHC患者采用DAAs治疗后再激活的研究，共纳入5例现症HBV/HCV共感染者以及65例单纯抗HBc阳性患者。结果表明，在现症HBV/HCV共感染者中60%（3/5）的患者出现HBV再激活，但在单纯抗HBc阳性患者中，仅有1.5%（1/65）患者出现HBV再激活。Kawagishi等^[29]进一步分析了在单纯抗HBc阳性CHC患者应用DAAs治疗后病毒再激活的危险因素；结果表明，DAAs治疗结束时HBsAb滴

度下降至 < 12 mIU/ml是此类患者中HBV再激活的危险因素。Belperio等^[30]等回顾性分析62 920例DAAs治疗的CHC患者,其中377例患者为现症HBV/HCV共感染者,其中2.12% (8/377) 例患者发生了HBV感染再激活。在8例HBV感染再激活患者中3例患者ALT升高 $> 2 \times$ ULN。另外,Wang等和Chen等^[24, 31]荟萃分析了来自36项HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗研究,共纳入1 185例患者,其中1 037例患者接受了以IFN为基础的治疗,148例患者接受了DAAs治疗。干扰素治疗组与DAAs治疗组患者HBV再激活率分别为14.5%和12.2%,两组HBV再激活的发生率相当。使用DAAs治疗的患者发生HBV再激活发生的时间要早于干扰素治疗。

目前对于HBV/HCV共感染者HBV再激活的的管理的证据还有待积累。Coppola等^[22]报道了16例采用DAAs治疗的HBV/HCV共感染者,其中11例患者同时应用ETV抗HBV治疗,该11例患者均未出现HBV再激活;但在5例未应用NAs抗HBV治疗的患者中,3例患者出现了HBV再激活。

因此,虽然DAAs对于HBV/HCV共感染者的HCV清除有很好疗效,但HBV感染再激活的问题仍需引起临床重视。虽然相关指南对于HBV/HCV共感染者DAAs治疗后HBV再激活的管理有明确推荐意见,但相关循证医学证据尚不足^[8, 18]。在HBV/HCV共感染者在使用DAAs治疗时,应根据患者HBV的活动情况酌情应用NAs,对于未应用NAs防治HBV再激活的患者,应密切监测患者的HBV DNA、HBsAg与ALT水平。

五、小结与展望

HBV/HCV共感染者是临床病毒性肝炎患者管理的热点之一,与单纯HBV或HCV感染者相比,这些患者病情进展更为迅速,预后更差,亟需规范有效的抗病毒治疗。HBV/HCV共感染者的抗病毒治疗需兼顾HBV与HCV的情况。目前DAAs对于HBV/HCV共感染者的HCV已经有了很好的控制,但需根据患者HBV感染情况酌情加用NAs治疗或进行密切监测随访。进一步研究需积累HBV/HCV共感染者DAAs治疗后HBV再激活的证据并优化抗病毒方案。

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 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.
- [3] Liu CJ, Chen PJ. Updates on the treatment and outcomes of dual chronic hepatitis C and B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(11):2955-2961.
- [4] Hamzaoui L, El Bouchtili S, Siai K, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: a therapeutic challenge[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(1):e16-e20.
- [5] Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(6):919-928.
- [6] Liu C J, Chu Y T, Shau W Y, et al. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alpha and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality[J]. Gut, 2014, 63(3):506-514.
- [7] Yu ML, Lee CM, Chen CL, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up[J]. Hepatology, 2013, 57(6):2135-2142.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016[J]. J Hepatol, 2017, 66(1):153-194.
- [9] 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(1):27-30.
- [10] Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(8):1304-1306.
- [11] Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report[J]. J Med Case Rep, 2015, 9(1):164.
- [12] Mekky MA, Nasr AM, Saleh MA, et al. Virologic and histologic characterisation of dual hepatitis B and C co-infection in Egyptian patients[J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(4):143-147.
- [13] 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.
- [14] Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40):14559-14567.
- [15] Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(27):3643-3650.
- [16] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. Hepatology, 2006, 43(1):100-107.
- [17] Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon- α 2b and ribavirin[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(12):1487-1490.
- [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] Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, et al. Perspectives on dual hepatitis B and C infection in Taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(5):298-305.

- [20] Yeh ML, Hung CH, Huang JF, et al. Long-term effect of interferon plus ribavirin on hepatitis B surface antigen seroclearance in patients dually infected with hepatitis B and C viruses[J]. PLoS One,2011,6(6):e20752.
- [21] 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.
- [22] Coppola N, Stanzione M, Messina V, et al. DAA-based regimens in HBsAg/anti-HCV positive patients: the need to control HBV replication to avoid HBV reactivation[J]. J Hepatol,2017,66(Suppl 1):727.
- [23] Preda C, Popescu C, Constantinescu I, et al. Outcome of patients with compensated liver cirrhosis with hepatitis B virus + hepatitis C virus coinfection treated with paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, dasabuvir with ribavirin: a national cohort study[J]. J Hepatol,2017,66(Suppl 1):295-296.
- [24] Wang C, Li B, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation after interferon-based therapy versus pan-oral direct acting antiviral agents in chronic hepatitis C patients co-infected with hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology,2016,64(Suppl 1):461A.
- [25] Wahle R C, Perez R M, Pereira P F, et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection[J]. Braz J Infect Dis,2015,19(5):533-537.
- [26] Coppola N, Pisapia R, Tonziello G, et al. Virological pattern in plasma, peripheral blood mononuclear cells and liver tissue and clinical outcome in chronic hepatitis B and C virus coinfection[J]. Antivir Ther,2008,13(2):307-318.
- [27] Pontisso P, Gerotto M, Benvegna L, et al. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus[M]. 1998:137-142.
- [28] Londoño MC, Lens S, Mariño Z, et al. Hepatitis B (HBV) reactivation during anti-hepatitis C (HCV) therapy with interferon (IFN)-free regimens: a prospective study[J]. Hepatology,2016,64(Suppl 1):297A.
- [29] Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in interferon-free direct-acting antiviral therapies for hepatitis C[J]. J Hepatol,2017,66(Suppl 1):725-726.
- [30] Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, et al. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals[J]. Hepatology,2017,66(1):27-36.
- [31] Chen GF, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and metaanalysis[J]. J Hepatol,2017,66(Suppl 1):296-297.

(收稿日期: 2017-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)

陈羽婷, 杨松, 成军. HBV与HCV共感染者的抗病毒治疗进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(5):433-436.