

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20262402

· 论 著 ·

DAAs 治疗 HCV 感染发生 HBV 再激活的风险:系统评价及 Meta 分析

陈莹^{1,2,3}, 陈君^{1,2,3}, 钟韵^{1,2,3}, 成苇婷^{1,2,3}, 刘泽颖^{1,2,3}, 杨雪瑶^{1,2,3}, 李雪璇^{1,2,3}, 黄泽炳^{1,2,3}

[1. 中南大学湘雅医院感染病科, 湖南长沙 410008; 2. 病毒性肝炎湖南省重点实验室, 湖南长沙 410008; 3. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南长沙 410008]

[摘要] **目的** 比较接受直接抗病毒药物(DAAs)治疗的丙型肝炎病毒(HCV)感染患者乙型肝炎病毒(HBV)再激活风险,并评估抗 HBV 治疗预防 HBV 再激活的有效性。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库,纳入自建库至 2025 年 2 月 13 日发表的相关文献。按预设纳入与排除标准筛选文献,提取资料并评估质量。采用 Revman 5.4 和 Stata 18.0 软件进行 Meta 分析,并开展敏感性分析和发表偏倚评估。**结果** 共纳入 32 篇文献,包括 31 篇队列研究和 1 篇随机对照研究。涉及 21 530 例 HCV 感染患者。27 项研究报告 HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者 DAAs 治疗后的合并 HBV 再激活发生率为 30%(95%CI: 16%~45%),24 项研究报告 HCV 感染合并 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者合并 HBV 再激活率为 0,各研究报道的再激活发生率范围为 0~15%。选取 14 篇文献比较 HCV 感染合并 HBsAg 阳性与 HCV 感染合并 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者 DAAs 治疗后 HBV 再激活的风险,相对危险度(RR) = 31.06(95%CI: 17.98~53.65)。HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者中,HBV DNA<检测下限(LLOQ)组与 HBV DNA≥LLOQ 组的 HBV 再激活风险差异无统计学意义(RR = 0.75,95%CI: 0.52~1.06)。HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者中,DAAs 治疗同时使用核苷(酸)类似物(NAs)进行预防性抗 HBV 治疗者,其 HBV 再激活风险仅为对照组的 19%(RR = 0.19, 95%CI: 0.06~0.58)。**结论** HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者接受 DAAs 治疗后 HBV 再激活发生率较高;HCV 感染合并 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者接受 DAAs 治疗后基于现有数据合并 HBV 再激活发生率估计值为 0,但仍存在个别再激活报告,风险并未完全排除。使用 NAs 预防性抗 HBV 治疗可降低 HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者 DAAs 治疗的 HBV 再激活风险。对 HCV 感染患者实施预防性抗 HBV 治疗和持续管理,有助于提高 DAAs 治疗的安全性并优化整体疗效。

[关键词] 丙型肝炎病毒;直接抗病毒药物;乙型肝炎病毒再激活

[中图分类号] R512.62 R512.63

Risk of HBV reactivation in HCV infection treated with direct-acting anti-viral agents: a systematic review and Meta-analysis

CHEN Ying^{1,2,3}, CHEN Jun^{1,2,3}, ZHONG Yun^{1,2,3}, CHENG Weiting^{1,2,3}, LIU Zeying^{1,2,3}, YANG Xueyao^{1,2,3}, LI Xuexuan^{1,2,3}, HUANG Zebing^{1,2,3} (1. Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Key Laboratory of Viral Hepatitis of Hunan Province, Changsha 410008, China; 3. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To compare the risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation (HBVr) in hepatitis C virus (HCV)-infected patients receiving direct-acting antiviral agents (DAAs), evaluate the effectiveness of prophylactic anti-HBV treatment in preventing HBVr. **Methods** Relevant literatures published up to February 13, 2025 were

[收稿日期] 2025-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370635)

[作者简介] 陈莹(2002-),女(汉族),海南省万宁市人,硕士研究生在读,主要从事感染与免疫相关研究。

[通信作者] 黄泽炳 E-mail:36165934@qq.com

systematically retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, PubMed, Embase, and Cochrane Library databases. The literatures were screened according to the established inclusion and exclusion criteria, data were extracted and underwent quality assessment. Revman 5.4 and Stata 18.0 software were used for Meta-analysis, sensitivity analysis, and publication bias assessment. **Results** A total of 32 studies (31 cohort studies and 1 randomized controlled trial) involving 21 530 HCV-infected patients were included. Twenty-seven studies reported that the incidence of pooled HBVr was 30% (95% CI: 16% – 45%) in HCV-infected patients combined with HBsAg-positive after DAAs treatment. Twenty-four studies showed that the pooled HBVr rate was 0 in HCV-infected patients with HBsAg negative but HBcAb-positive. HBVr rates reported in each study ranged from 0 to 15%. Fourteen literatures were chosen to compare the risk of HBVr after DAAs treatment between HCV-infected patients with HBsAg-positive and HCV-infected patients with HBsAg-negative but HBcAb-positive, and the relative risk (RR) = 31.06 (95% CI: 17.98 – 53.65). Among HCV-infected patients with HBsAg-positive, there was no statistically significant difference in the risk of HBVr between the group with HBV DNA < LLOQ (lower limit of quantification) and the group with HBV DNA $\geq$ LLOQ (RR = 0.75, 95% CI: 0.52 – 1.06). Among HCV-infected patients with HBsAg-positive, the risk of HBVr in patients receiving DAAs treatment combined with nucleoside analogues for prophylactic anti-HBV treatment was only 19% of that in the control group (RR = 0.19, 95% CI: 0.06 – 0.58). **Conclusion** The HCV-infected patients with HBsAg-positive have a high incidence of HBVr after DAAs treatment. The existing data showed that the estimated value of incidence of pooled HBVr was 0 in HCV-infected patients with HBsAg negative but HBcAb positive after DAAs treatment, yet there were still individual reactivation reports, and the risk was not completely ruled out. The use of nucleoside analogues for prophylactic HBV treatment can reduce the risk of HBVr in HBsAg-positive HCV-infected patients after DAAs treatment. Prophylactic HBV treatment and continuous management of HCV-infected patients are helpful to improve the safety of DAAs treatment and optimize the overall treatment effect.

[Key words] hepatitis C virus; direct-acting antiviral agent; hepatitis B virus reactivation

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是全球肝病的主要病因,也是重要的公共卫生问题^[1]。由于两者存在输血、静脉注射吸毒和垂直传播等相似的传播方式,其重叠感染已成为不可忽视的公共卫生问题^[2]。全球不同地区 HBV/HCV 合并感染的发生率为 1%~18%^[3];我国一项全国性多中心横断面研究显示, HCV 患者中乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性率为 4.11%^[4];另有针对全球多国的研究显示, 2%~10% 的 HCV 患者可同时检测出 HBsAg 阳性^[5]。此外,与单一肝炎病毒感染者相比, HBV/HCV 合并感染患者的肝脏炎症与纤维化的进程受两者协同作用影响,发展为肝硬化及肝癌的风险更高^[6-8]。

近年来,直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 的出现及广泛应用彻底改变了丙型肝炎的治疗格局^[9]。DAAs 凭借高效、不良反应少、疗程短等优势,已成为丙型肝炎的标准治疗方案^[10]。在 DAAs 治疗丙型肝炎

的过程中, HCV/HBV 合并感染患者的治疗安全性和风险需重新评估。美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局发出了一份黑框警告,指出当前或既往感染 HBV 的患者,使用 DAAs 治疗 HCV 感染后, HBV 再激活 (hepatitis B virus reactivation, HBVr) 的风险有所增加^[11]。此外,研究^[12]表明,与基于干扰素 (interferon, IFN) 的丙型肝炎治疗相比, DAAs 治疗相关的 HBVr 事件发生率更高。

目前《中国丙型肝炎防治指南》^[9] 建议对 HCV 感染合并 HBsAg 阳性者使用核苷 (酸) 类似物 (nucleoside analogues, NAs) 以预防 HBVr。尽管已有研究表明,接受 DAAs 治疗的 HCV 感染合并 HBsAg 阳性或合并 HBsAg 阴性、乙型肝炎病毒核心抗体 (HBcAb) 阳性患者存在 HBVr 风险,但针对这些研究进行系统性分析与评估尚不多见,已发表的相关 Meta 分析主要聚焦于比较接受 DAAs 或 IFN 治疗患者的疗效及 HBVr 发生率^[12-14],缺乏基于 DAAs 治疗在 HCV 感染者中的大规模系统分析,以及对预防性抗 HBV 治疗作用的评估。本研

究旨在通过 Meta 分析,系统评估 DAAs 治疗 HCV 感染合并 HBsAg 阳性或 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者过程中 HBVr 的发生率与风险,以及预防性抗 HBV 治疗预防 HBVr 的有效性。通过整合分析研究数据,帮助临床医生更好地了解接受 DAAs 治疗的 HCV 感染患者 HBVr 的潜在风险,从而制定更精准的监测和管理策略,以控制 DAAs 治疗的安全性及 HBVr 的风险。

1 资料与方法

本研究遵循 PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses)指南进行报告,并对照 PRISMA 清单进行自查,确保所有必要项目都已报告。

1.1 文献纳入标准 (1)研究类型:包括公开发表于国内外杂志的前瞻性及回顾性观察性研究、随机对照研究。(2)研究对象:接受 DAAs 治疗的 HCV 感染患者,且合并 HBsAg 阳性或 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性者。其中 HBsAg 阳性患者处于慢性 HBV 携带状态或非活动性 HBsAg 携带状态。纳入病例不限制性别、地区。(3)干预措施:所有患者均接受 DAAs 药物治疗^[9,15-17]。(4)结局指标:主要终点是 HBVr。HBVr 定义:HBV DNA 从检测下限不可测变为可测或可定量;HBV DNA 较基线显著升高;或 HBsAg 由阴性转为阳性^[18]。

1.2 文献排除标准 (1)重复发表的文献;(2)综述、学术会议论文及病例报告;(3)无法获取原始数据的文献;(4)年龄<18 岁人群的研究;(5)涉及甲型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒(HIV)合并感染患者的研究;(6)涉及自身免疫性肝病、酒精性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝损伤患者的研究;(7)涉及使用免疫抑制剂的研究;(8)研究人群存在大量重叠的研究。

1.3 检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、PubMed、Embase 及 Cochrane Library 数据库,检索建库至 2025 年 2 月 13 日的所有文献。英文检索词包括 hepatitis C virus or HCV、hepatitis B virus or HBV、direct-acting antivirals agents、HBV reactivation。中文检索词为丙型肝炎病毒、

乙型肝炎病毒、直接抗病毒药物、乙肝再激活。检索时使用逻辑符号 AND 或 OR 对上述检索词进行组合。

1.4 文献筛选和资料提取 将检索到的文献导入 Endnote 21 文献管理软件进行去重处理。随后由两名研究者独立依据纳入和排除标准进行文献筛选,以确定最终纳入的研究。筛选过程中如出现意见分歧,两名研究者将通过讨论确定或咨询第三方专家解决,同时对数据进行严格审查,以减少分析过程中的随机误差和偏倚。采用预先设计的数据提取表独立提取文献数据。该提取表包括以下内容:第一作者、发表年月、国家/地区、研究类型、总样本量、研究人群特征、基于 DAAs 的治疗方案、HBVr 定义及临床结局指标。

1.5 纳入文献质量评估 观察性研究的质量评估由两名研究者依据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)完成。该量表涵盖 3 个维度:研究对象的选择、组间可比性、结果测量或暴露因素测量。NOS 总分为 0~9 分;其中 7~9 分为高质量研究,4~6 分中等质量研究,<4 分则为低质量研究。随机对照试验则采用改良版 JADAD^[19]进行质量评价,主要从随机序列生成、随机化隐藏、盲法应用以及撤出与退出情况 4 个方面对文献进行评估,满分为 7 分,4~7 分为高质量文献,1~3 分视为低质量文献。

1.6 统计分析 应用 Revman 5.4 和 Stata 18.0 统计软件进行数据分析。当 $P \leq 0.05$ 认为差异具有统计学意义。本研究数据均为二分类资料,以危险比(risk ratio, RR)作为效应指标,并报告各效应指标的点估计值及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)。采用 Q 检验和 I^2 统计量评估纳入文献的异质性,并根据异质性程度选择固定效应模型或随机效应模型:若各研究结果 $I^2 > 50\%$, $P < 0.10$, 则表明纳入研究间存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$, 则表明异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析。通过逐一剔除法进行敏感性分析,以检查剔除单个试验是否会影响结果,确保结果的稳健。采用漏斗图和 Egger's 检验评估纳入研究的发表偏倚。

2 结果

2.1 基本情况 两名作者通过检索共获得文献 3 162 篇,经删除重复项及筛选相关文献的标题和摘要后,最终纳入文献 32 篇^[20-51]。其中 31 篇文献为英文,1 篇文献为中文。文献检索与筛选流程见图 1。

本研究最终纳入 32 项研究,经纳入排除标准筛选后,共纳入 21 530 例有效病例(包括 934 例接受 DAAs 治疗的 HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者,以

及 20 596 例接受 DAAs 治疗的 HCV 感染合并 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者),其中 280 例发生 HBVr。研究纳入的文献来源分布为:中国 11 项,埃及 5 项,日本 4 项,美国 3 项,德国、西班牙、意大利各 2 项,土耳其、波兰、罗马尼亚各 1 项。纳入文献的基本信息见表 1,内容包括第一作者、发表时间、国家、研究类型、总样本量、研究人群特征、基于 DAAs 的治疗类型、所采用的 HBVr 定义、治疗结束后 12 周持续病毒学应答(sustained virologic response,SVR)。

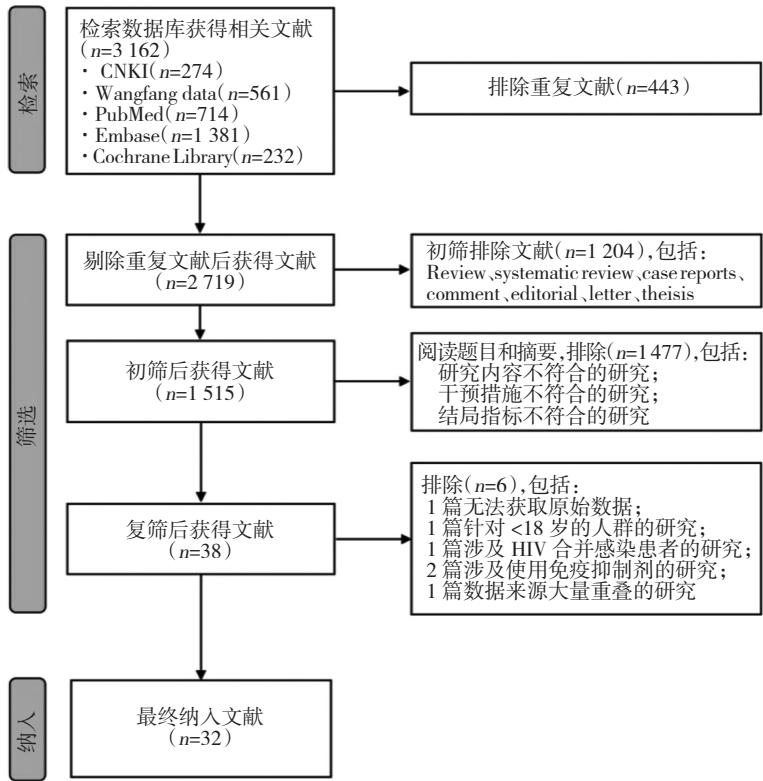


图 1 DAAs 治疗 HCV 感染发生 HBVr 风险 Meta 分析的文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening for Meta-analysis on risk of HBVr after DAAs treatment for HCV infection

2.2 文献基本情况及质量评估 见表 1。纳入的研究中,31 篇^[20-47,49-51] NOS 评分为 7~9 分。其中 8 篇评分为 7 分,20 篇评分为 8 分,3 篇评分为

9 分,表明所选文献质量较高。另有 1 篇^[48]研究经改良 JADAD 量表评分为 4 分,属于高质量文献。

表 1 DAA 治疗 HCV 感染发生 HBVr 风险 Meta 分析纳入文献基本情况与质量评估

Table 1 Basic information and quality assessment of the included literatures in the Meta-analysis on risk of HBVr after DAAs treatment for HCV infection

文献来源 (发表年份)	研究 地点	研究 类型	病例 数 [#]	基本情况	DAA 类型	HBVr 诊断标准	SVR12 (%)
Sulkowski 等 ^[20] (2016)	中国, 韩国	PCS	178	HBcAb + 患者 103 例, 年龄 58 (36~75) 岁, 男性占 42% HBcAb-患者 70 例, 年龄 52 (20~74) 岁, 男性占 47%	LDV + SOF	—	98.0
Wang 等 ^[21] (2017)	中国	PCS	327	年龄 20~83 岁, 男性占 53.5%	LDV/SOF、DCV/SOF、OBV/PTV + DSV	基线 HBsAg 阴性、HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA, HBsAg 治疗期间由阴性转为阳性	100
Liu 等 ^[22] (2017)	中国	PCS	93	年龄 (56 ± 8) 岁, 男性占 49.5%	LDV/SOF、LDV/SOF + RBV、SOF + RBV、PrOD、PrOD + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA (≥100 IU/mL); 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL	—
Londono 等 ^[23] (2017)	西班牙	PCS	352	年龄 61 (20~84) 岁, 男性占 53%	OBV/PTV ± DSV ± RBV、LDV/SOF ± RBV、DCV/SOF ± RBV、SOF + RBV、DCV/SMV	基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥1log10 IU/mL	—
Mücke 等 ^[24] (2017)	德国	PCS	848	中位年龄为 56 岁, 男性占 58%	IFN/RBV + SOF、LDV、SOF ± RBV、OBV/PTV + RBV、OBV/PTV + DSV ± RBV、SMV、SOF ± RBV、DCV/SOF ± RBV、SOF + RBV	—	95.0
Loggi 等 ^[25] (2017)	意大利	PCS	137	年龄 48~86 岁, 中位年龄 62 岁, 男性占 70%	SOF ± RBV、SOF + LDV ± RBV、SOF + SMV ± RBV、3D ± RBV、SOF + DCV + RBV、OMB + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL; HBsAg 阴性患者, HBsAg 转为阳性; HBsAg 阴性, 基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间检测到 HBV DNA	93.0
Yeh 等 ^[26] (2017)	中国	PCS	64	中位年龄 63 (35~81) 岁, 男性占 26.6%	LDV/SOF ± RBV、SOF + RBV、OMB/PrOD	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥1log10 IU/mL; 过去曾感染 HBV 的患者, HBsAg 转阳性或 HBV DNA >2 000 IU/mL	96.9
Kawagishi 等 ^[27] (2017)	日本	RCS	322	中位年龄 64 (33~87) 岁, 男性占 27%	LDV/SOF、DCV/ASV、SOF/RBV	基线 HBsAg 阴性且 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间 HBV DNA 水平增加 1.3log10 IU/mL 或更高; 基线 HBsAg 阳性、HBV DNA 低于检测水平的患者治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL	90.4
Doi 等 ^[28] (2017)	日本	PCS	461	年龄 72 (36~90) 岁, 男性占 51.0%	LDV/SOF、SOF/RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥10 倍	98.0
Ogawa 等 ^[29] (2018)	日本	RCS	183	年龄 71 (43~82) 岁, 男性占 41%	LDV/SOF、SOF/RBV	治疗期间可检测到 HBV DNA (>20 IU/mL)	93.6
Calvaruso 等 ^[30] (2018)	意大利	RCS	104	平均年龄 (64 ± 9.1) 岁, 男性占 63%	LDV/SOF ± RBV、DCV/SOF + RBV、SMV/SOF + RBV、OMB/PrOD + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平、HBsAg 阳性患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 曾感染 HBV、HBsAg 转阴的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA	94.2
Serpe 等 ^[31] (2018)	美国	RCS	17 779	HBcAb + 组年龄 63 (60~67) 岁, 男性占 98% HBsAg + 组年龄 61 (58~66) 岁, 男性占 99%	SOF/LDV、SOF/RBV、PrOD、EBR/GZR、SOF/SMV、SOF/VEL、SOF/DAC	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥1 log10 IU/mL	63.0
Tamori 等 ^[32] (2018)	日本	PCS	2 314	HBcAb + 组年龄 70 (22~92) 岁, 男性占 59% HBsAg + 组年龄 69 (44~88) 岁, 男性占 99%	LDV/SOF、DCV/AS、OMB/PTV、SOF + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL	98.0
Preda 等 ^[33] (2018)	罗马尼亚	PCS	2 070	中位年龄 60 (51~74) 岁, 男性占 48%	OBV/PTV/DSV + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL	100
Yanny 等 ^[34] (2018)	美国	RCS	283	平均年龄 59.7 (± 7) 岁, 男性占 58%	LDV/SOF	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA, AST 或 ALT 从基线增加到正常上限的 3 倍及以上	92.9
El Kassas 等 ^[35] (2018)	埃及	PCS	4 471	中位年龄 52 (48~56) 岁, 男性占 62.2%	DCV/SOF ± RBV、SMV/SOF、SOF + RBV、OBV/PTV/DAS + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥2log10 IU/mL	91.9

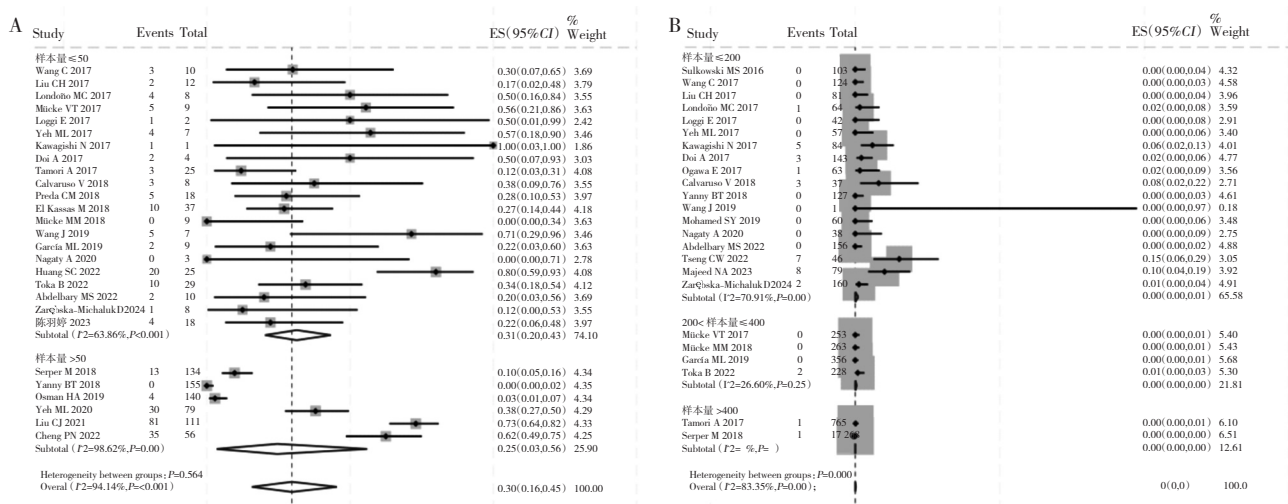
续表 1 (Table 1, Continued)

文献来源 (发表年份)	研究 地点	研究 类型	病例 数 [#]	基本情况	DAA _s 类型	HBV _r 诊断标准	SVR12 (%)
Mücke 等 ^[36] (2019)	德国	PCS	822	中位年龄 58 (18 ~ 86) 岁, 男性占 57.4%	LDV、SOF ± RBV、OBV/PTV + RBV、OBV/PTV + DSV ± RBV、 SMV、SOF ± RBV、DCV、SOF ± RBV、SOF + RBV	基线 HBsAg 阴性患者, 治疗期间 HBsAg 转为阳性 或可检测到 HBV DNA	-
Wang 等 ^[37] (2019)	中国	RCS	178	中位年龄 61 (25 ~ 73) 岁, 男性占 81.8%	SOF/DCV	基线 HBsAg 阳性、可检测到 HBV DNA 的患者, 治 疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL; 基线 HB- sAg 阳性、HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期 间可检测到 HBV DNA; HBsAg 阴性、HBcAb 阳性 患者, 治疗期间 HBsAg 转为阳性或可检测到 HBV DNA 或 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	-
Gutiérrez García 等 ^[38] (2019)	西班牙	PCS	1 337	中位年龄 59 (20 ~ 85) 岁, 男性占 61%	SOF/LDV	基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	99.0
Osman 等 ^[39] (2019)	埃及	PCS	140	平均年龄 (32.44 ± 8.02) 岁, 男性占 68.6%	SOF + DCV	-	100
Mohamed 等 ^[40] (2019)	埃及	PCS	313	中位年龄 60 (20 ~ 69) 岁, 男性占 40%	SOF + DCV ± RBV	基线可检测到 HBV DNA 的患者治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL, 伴随 ALT 较基线水平 增加 ≥ 3 倍	-
Nagaty 等 ^[41] (2020)	埃及	PCS	287	平均年龄 (49.1 ± 12.7) 岁, 男性占 37.3%	SOF + DCV、SOF + DCV + RBV	-	98.3
Yeh 等 ^[42] (2020)	中国	PCS	79	中位年龄 65 (41 ~ 83) 岁, 男性占 53.2%	LDV/SOF、DCV + SOF、OMB/ PTR/RTV + DAS、DCV + ASV、 SOF + RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA (> 100 IU/mL); 基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	-
Liu 等 ^[43] (2022)	中国	PCS	111	平均年龄 55 岁, 男性占 38%	LDV/SOF	基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	100
Huang 等 ^[44] (2022)	中国	PCS	25	平均年龄 (59.91 ± 12.33) 岁, 男性占 36%	LDV/SOF、SOF + RBV、EBR/ GZR、OMB/PTR/DAS	基线可检测到 HBV DNA 的患者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 10 倍	100
Toka 等 ^[45] (2022)	土耳其	RCS	852	平均年龄 (63.5 ± 9.8) 岁, 男性占 53.3%	SOF/LDV、OMB/PTR/RTV + DAS ± RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患 者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	98.4
Abdelbary 等 ^[46] (2022)	埃及	PCS	166	平均年龄 (49 ± 12) 岁, 男性占 58.4%	SOF + DCV ± RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患 者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 1log10 IU/mL	100
Tseng 等 ^[47] (2022)	中国	PCS	46	中位年龄 65.9 (41 ~ 82) 岁, 男性占 43.5%	LDV/SOF、DCV + SOF、OMB/ PTR/RTV + DAS、EBR/GZR、 SOF + RBV、GLE/PIB	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患 者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 2 log 10 IU/mL; 如 果 HBV DNA 基线水平不可获得, 治疗期间 HBV DNA 绝对水平 > 20 000 IU/mL	100
Cheng 等 ^[48] (2022)	中国	RCT	56	平均年龄 (62.6 ± 10.5) 岁, 男性占 46.4%	LDV/SOF、SOF/VEL、GZR/ EBR	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA; 基线可检测到 HBV DNA 的患 者, 治疗期间 HBV DNA 增加 ≥ 10 倍	-
Majeed 等 ^[49] (2023)	美国	RCS	79	中位年龄 62 岁, 男性占 68%	LDV/SOF ± RBV、SOF/VEL、 SMV/SOF、ASV/DCV ± IFN + RBV、SOF/RBV、OMB/PTR/ RTV/DAS ± RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA	-
陈羽婷 等 ^[50] (2023)	中国	RCS	18	平均年龄 (55.44 ± 6.77) 岁, 男性占 72.2%	SOF + DCV、SOF + LDV、SOF + DCV + RBV、DNV + RTV + RBV、SOF + VEL、SOF + RBV、 SOF + RBV + VEL	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA; HBsAg 阳性, 或 HBsAg 阴性/ HBcAb 阳性患者治疗期间, HBV DNA 较基线升高 ≥ 2log10 IU/mL, 或基线 HBV DNA 阴性者转为阳 性, 或 HBsAg 由阴性转为阳性	94.4
Zarębska- Michałuk 等 ^[51] (2024)	波兰	RCS	1 118	HBcAb + 组年龄 58 (44 ~ 67) 岁, 男性占 46.3% HBsAg + 组年龄 36 (30 ~ 43) 岁, 男性占 75%	ASV/DCV、LDV/SOF ± RBV、 OMB/PTV/RTV ± DAS ± RBV、 GZR/(EBR ± RBV)、SOF + SMV ± RBV、SOF + DCV ± RBV、SOF + RBV、GLE/PIB、 SOF/VEL ± RBV	基线 HBV DNA 低于检测水平的患者, 治疗期间可 检测到 HBV DNA	98.8

注: # 表示各文献原文报告的研究人群总样本量, PCS 为前瞻性队列研究, RCS 为回顾性队列研究, RCT 为随机对照试验。SOF 为索磷布韦, RBV 为利巴韦林, SMV 为司美匹韦, DCV 为达拉他韦, LDV 为来迪派韦, GLE 为格卡瑞韦, PIB 为哌仑他韦, EBR 为艾尔巴韦, GZR 为格拉瑞韦, PROD 为帕利瑞韦 + 利托那韦 + 奥比帕利 + 达塞布韦, OMB 为奥比帕利, PTR 为帕利瑞韦, RTV 为利托那韦, DAS 为达塞布韦, ASV 为阿舒瑞韦, VEL 为维帕他韦, DNV 为达诺瑞韦; - 表示无数据, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶。

2.3 HCV/HBV 合并感染患者 DAAs 治疗后 HBVr 情况 27 项报告 DAAs 治疗 HCV 感染且 HBsAg 阳性患者数据的研究^[21-28,30-39,41-46,48,50-51]中,共纳入 934 例患者,280 例发生 HBVr。采用随机效应模型分析显示,合并 HBVr 发生率为 30% (95%CI:16%~45%, $P<0.001$),且存在显著的异质性($I^2=94.14\%$)。根据样本量进行亚组分析,组间差异无统计学意义。见图 2A。

在 24 项报告 DAAs 治疗 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者数据的研究^[20-32,34,36-38,40,41,45-47,49,51]中,共纳入 20 596 例患者,34 例发生 HBVr。各研究中 HBVr 发生率为 0~15%,合并 HBVr 发生率为 0 ($P<0.001$),且存在显著的异质性($I^2=83.35\%$)。根据样本量进行亚组分析,其荟萃分析的森林图见图 2B。



注:Events 为 DAAs 治疗后发生 HBVr 的人数,Total 为纳入统计的 DAAs 治疗患者总人数。A 为 HCV 感染且 HBsAg 阳性患者组;B 为 HCV 感染 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者组。

图 2 HBsAg 阳性患者和 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者 DAAs 治疗后 HBVr 发生率

Figure 2 Incidences of HBVr after DAAs treatment in HBsAg (+) patients and in HBsAg(-) but HBcAb(+) patients

本研究比较 HCV 感染合并 HBsAg 阳性与 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者在接受 DAAs 治疗后 HBVr 的风险差异。采用固定效应模型进行合并分析,进行敏感性分析。结果显示,在排除 Calvaruso 等^[30]和 Serper 等^[31]的研究后,选取 14 项研究进行后续分析,结果依然稳健。HBsAg 阳性组共纳入 792 例患者,其中 234 例发生 HBVr,再激活发生率为 29.55%;HBsAg 阴性、HBcAb 阳性组共纳入 3 293 例患者,30 例发生 HBVr,再激活发生率为

0.91%。RR 为 31.06(95%CI:17.98~53.65, $P<0.001$),差异具有统计学意义,表明 HCV 感染合并 HBsAg 阳性者接受 DAAs 治疗后的 HBVr 风险高于合并 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性者。各研究间异质性较低($I^2=3\%$, $P=0.42$)。森林图见图 3,敏感性分析结果见图 4A。通过绘制漏斗图评估本研究是否存在发表偏倚,漏斗图不对称提示可能存在发表偏倚。见图 4B。基于该图的 Egger's 偏倚检验(见图 4C)显示 $P=0.067$,提示无显著发表偏倚。

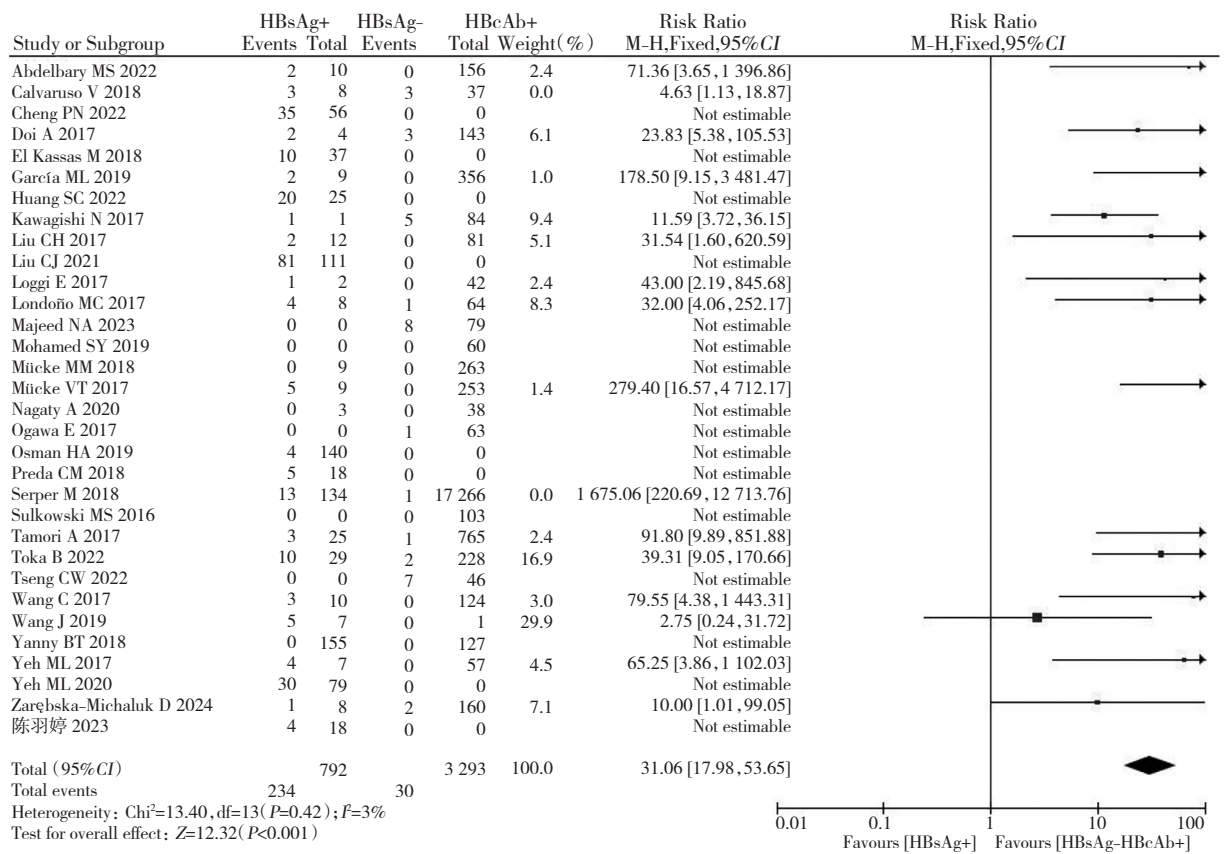
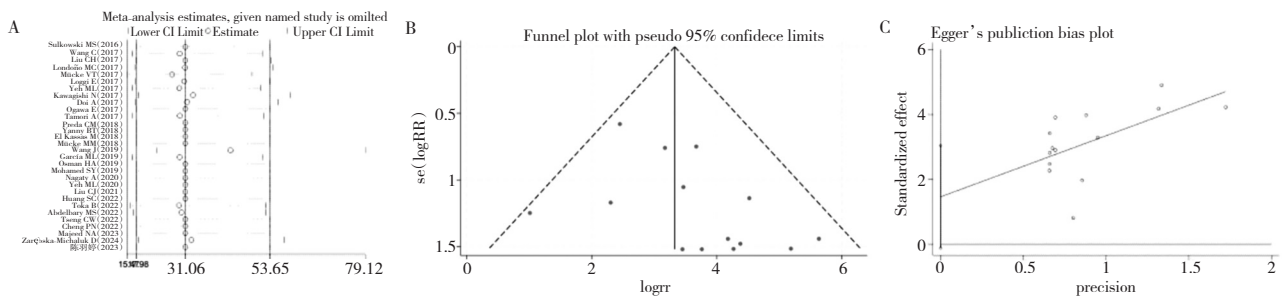


图 3 HBsAg 阳性与 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性的患者经 DAAs 治疗后 HBVr 风险比较

Figure 3 Comparison of risk of HBVr after DAAs treatment between patients with HBsAg (+) and those with HBsAg(-) but HBcAb(+)



注:A 为敏感性分析,B 为漏斗图分析,C 为 Egger's 检验。

图 4 HBsAg 阳性与 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性的患者经 DAAs 治疗后 HBVr 风险比较的敏感性分析

Figure 4 Sensitivity analysis on risk of HBVr after DAAs treatment between patients with HBsAg (+) and those with HBsAg(-) but HBcAb(+)

2.4 HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者 HBVr 风险与基线 HBV DNA 水平的关系 有 18 篇文章^[22-28,30,32,33,35-37,39,42,43,46,50]记录了 DAAs 治疗前的基线 HBV DNA 水平。检测不到的 HBV DNA(即 HBV DNA below the lower limit of quantification, HBV DNA < LLOQ)定义为 HBV DNA 水平 < 20 IU/mL。本研究采用固定效应模型进行合并分

析,同时进行敏感性分析。结果显示排除 Liu 等^[43]研究后结果仍保持稳健。总样本量为 395 例,其中 HBV DNA < LLOQ 组 302 例,发生 HBVr 48 例; HBV DNA ≥ LLOQ 组 93 例,发生 HBVr 37 例。HBV DNA < LLOQ 组与 HBV DNA ≥ LLOQ 组的 HBVr 风险比较差异无统计学意义($RR = 0.75$, $95\%CI: 0.52 \sim 1.06$, $P = 0.11$)。尽管 RR 点估计

值提示 HBV DNA<LLOQ 患者接受 DAAs 治疗后 HBVr 风险低于 HBV DNA $\geq$ LLOQ 患者,但现有证据尚不足以证实这一结论的有效性。各研究间

异质性较低($I^2 = 0, P = 0.48$)。森林图见图 5,敏感性分析结果见图 6A。

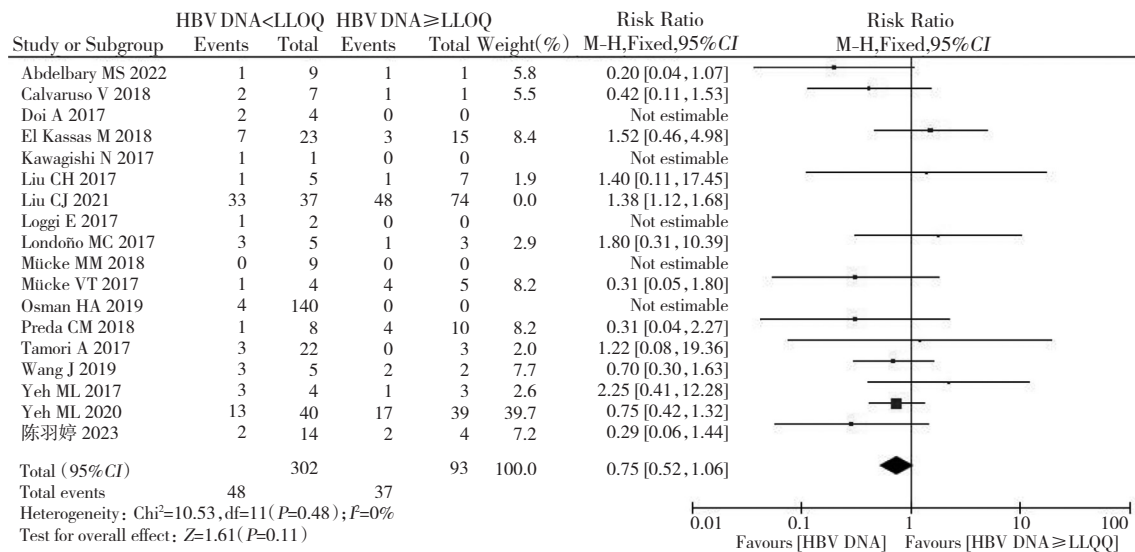
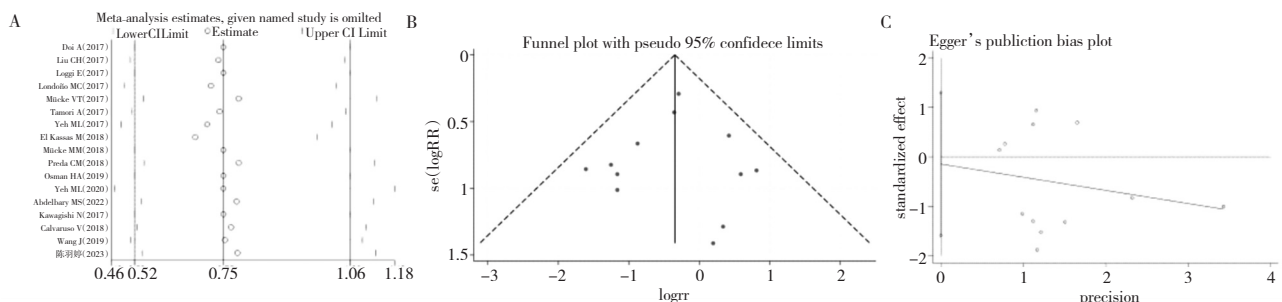


图 5 HBsAg 阳性患者不同基线 HBV DNA 水平组 HBVr 相对风险

Figure 5 Relative risk of HBVr in HBsAg positive patients in different baseline HBV DNA level groups



注:A 为敏感性分析,B 为漏斗图分析,C 为 Egger's 检验。

图 6 HBsAg 阳性患者不同基线 HBV DNA 水平组 HBVr 相对风险的敏感性分析

Figure 6 Sensitivity analysis of relative risk of HBVr in HBsAg positive patients in different baseline HBV DNA level groups

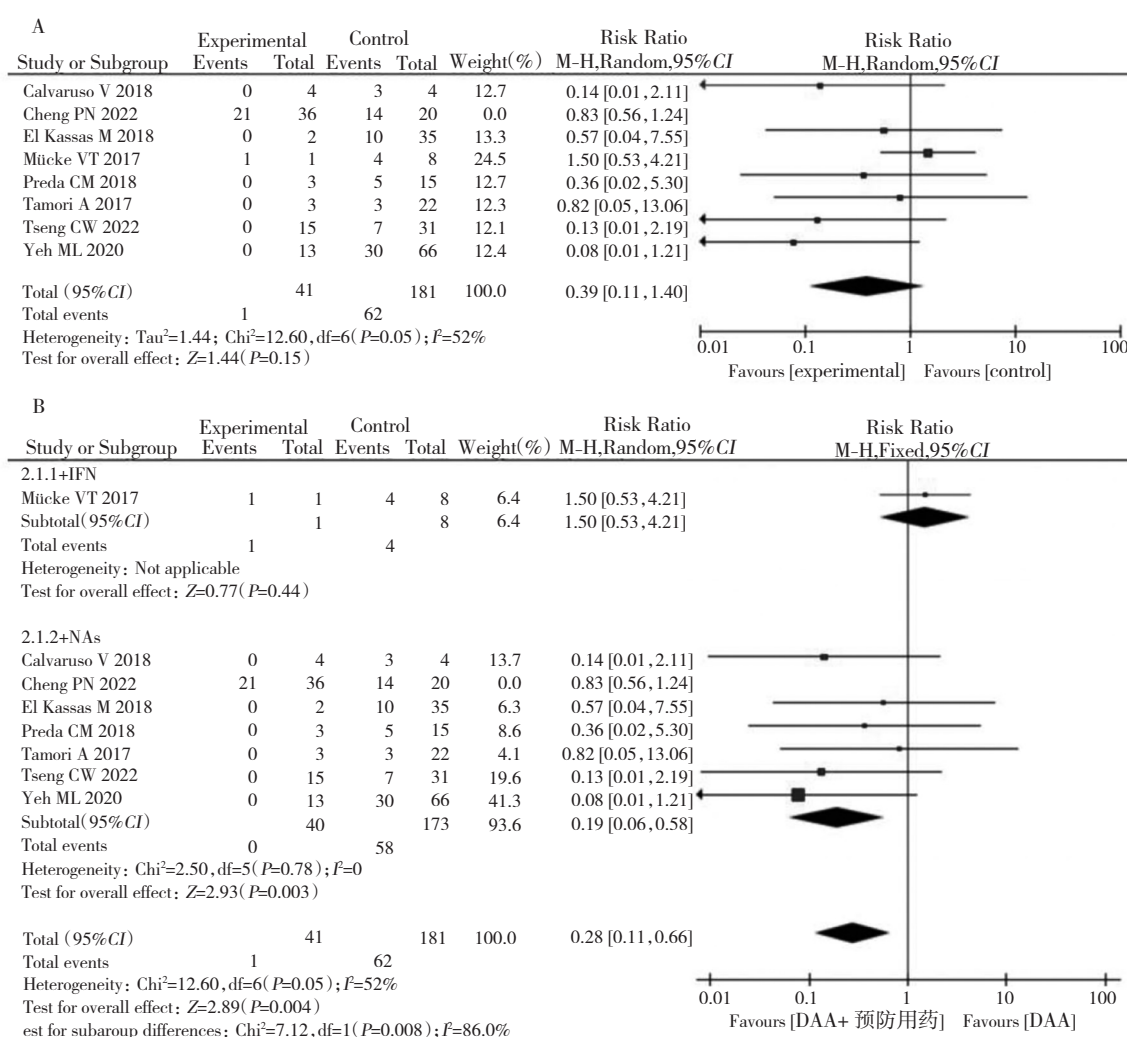
2.5 HBsAg 阳性 HCV 患者预防性抗 HBV 治疗与 HBVr 风险比较 8 项研究^[24,30,32-33,35,42,47-48]比较 HBsAg 阳性患者在接受 DAAs 治疗期间是否接受预防性抗 HBV 治疗对 HBVr 发生率的影响。纳入分析的研究共涉及 41 例接受预防性抗 HBV 治疗的患者和 181 例未接受预防性抗 HBV 治疗的患者。接受预防性抗 HBV 治疗的 HBsAg 阳性患者在 DAAs 治疗期间 HBVr 的风险较未接受预防治疗者有降低趋势($RR = 0.39, 95\%CI: 0.11 \sim 1.40, P > 0.05$),但差异无统计学意义。未来仍需更大样本量和高质量研究进一步验证其潜在保护作用。

为探讨异质性来源,本研究根据预防性 HBV 治疗方案进行了亚组分析,具体情况见森林图 7。IFN 治疗组仅纳入 1 篇文献^[24];NAs 治疗组(接受恩替卡韦或替诺福韦治疗)纳入 6 篇文献^[30,32-33,35,42,47],采用固定效应模型分析显示, RR 值为 $0.19(95\%CI: 0.06 \sim 0.58, P < 0.05)$,且无异质性($I^2 = 0, P = 0.78$),表明在 DAAs 治疗期间联合 NAs 进行预防性抗 HBV 治疗,HBVr 风险仅为对照组的 19%,差异具有统计学意义。与单纯 DAAs 治疗相比,DAAs 治疗同时使用 NAs 进行预防性抗 HBV 治疗的 HBVr 发生率更低。此外,各

亚组间异质性较高($I^2 = 86.0\%$, $P = 0.008$),提示不同预防性抗 HBV 治疗方案 HBVr 风险存在明显差异。其中,使用 NAs 进行预防治疗的 HBVr 风险显著低于 IFN 治疗。

本研究采用随机效应模型进行合并分析,并进行敏感性分析(见图 8A)。结果提示排除 Cheng 等^[48]研究后结果依然稳健。本研究漏斗图(见图 8B)呈现一定不对称性,提示可能存在发表偏倚或小样本效应;Egger's 检验(见图 8C)结果显示 $P =$

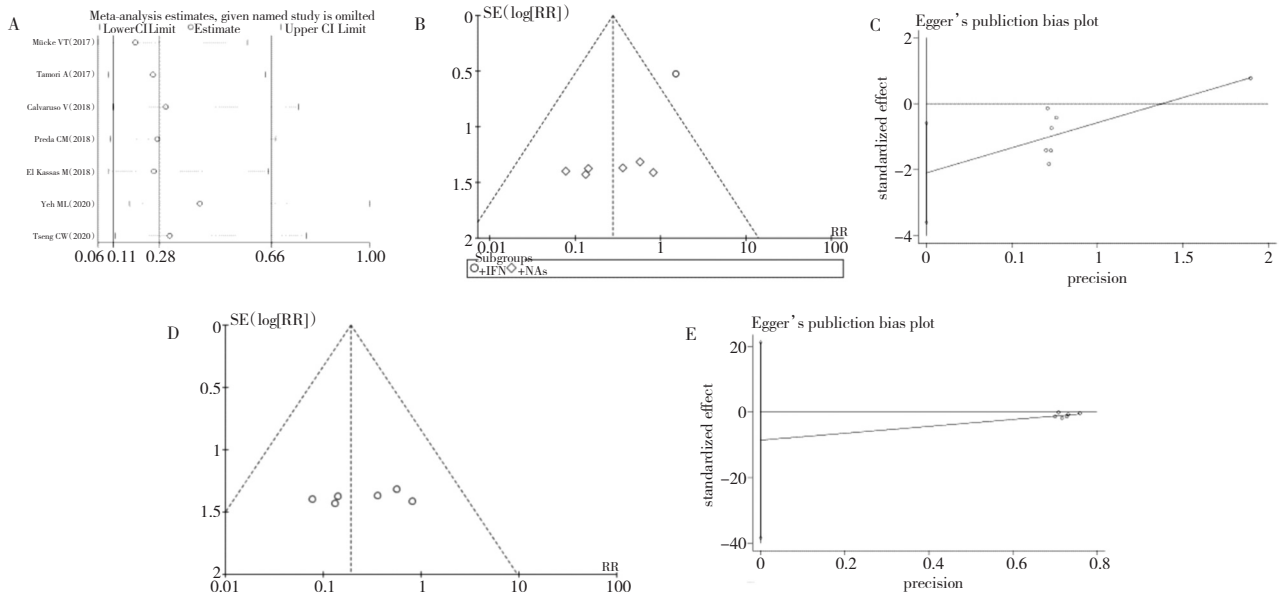
0.016,表明存在发表偏倚;补充 Begg's 检验提示 $P = 0.099$,提示有一定的偏倚迹象,但未达到统计学显著水平。综合判断,总体(7 项研究)分析中存在一定发表偏倚。图 8B 的漏斗图提示的偏倚主要来源于 IFN 组的 1 篇单篇研究。在 NAs 组的 6 项研究中,漏斗图(见图 8D)对称,且 Egger's 检验未发现显著偏倚($P = 0.519$)。因此,尽管总体分析存在发表偏倚,但 NAs 组的结果可靠,未受发表偏倚影响。



注:A 为总体分析, B 为亚组分析, Experimental 为预防治疗组, Control 为非预防治疗组。

图 7 HBsAg 阳性 HCV 患者是否接受预防性抗 HBV 治疗 HBVr 风险比较

Figure 7 Comparison of HBVr risk between HBsAg positive HCV patients with or without prophylactic anti-HBV treatment



注:A 为敏感性分析,B 为漏斗图总体分析,C 为 Egger's 检验总体分析,D 为漏斗图 NAs 组分析,E 为 Egger's 检验 NAs 组分析。

图 8 HBsAg 阳性 HCV 患者是否接受预防性抗 HBV 治疗的 HBVr 风险比较的敏感性分析

Figure 8 Sensitivity analysis on HBVr risk in HBsAg positive HCV patients with or without prophylactic anti-HBV treatment

3 讨论

由于 DAAs 的临床试验曾排除 HBsAg 阳性患者,当丙型肝炎治疗进入 DAAs 治疗时代后,大量病例报告及队列研究才开始揭示 DAAs 治疗丙型肝炎后可能导致 HBVr 现象^[52]。欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)明确指出,可能导致 HCV/HBV 合并感染患者,在 HCV 清除期间或之后均存在 HBVr 的潜在风险^[15];多项病例报告亦强调,在 HCV 感染治疗过程中,密切监视 HBVr 情况十分重要^[53-54]。在本次纳入的 21 530 例接受 DAAs 治疗的患者中,有 280 例发生 HBVr。

在 HBV/HCV 合并感染患者体内,两种病毒之间存在复杂的相互作用:多数情况下,HCV 通常是慢性炎症和病毒活动的主要驱动因素,占主导地位,并对 HBV 复制具有抑制作用^[7,15]。随着 DAAs 治疗,HCV 的清除可能解除其对 HBV 的抑制,导致 HBV 复制增强、病毒蛋白表达水平上升,从而引发 HBVr^[55]。HBVr 的潜在机制尚未完全明确,目前较为公认的观点是:HCV 过度激活先天免疫系统,进而抑制 HBV 复制。当使用 DAAs 治疗时,HCV 被迅速抑制,导致与 HCV 相关的干扰素级联反应的激活迅速下降^[56],天然免疫恢复常态,最终导致

HBV 复制增强^[57]。

研究^[58]表明,HBsAg 阳性患者 HBVr 发生率为 12%,而 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性的患者的 HBVr 发生率为 0.4%。本研究纳入 2016—2024 年发表的多项研究[针对 HBsAg 阳性患者的研究 27 项^[21-28,30-39,41-46,48,50-51]($n = 934$),针对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者的研究 24 项^[20-32,34,36-38,40-41,45-47,49,51]($n = 20\ 596$)],结果显示 HBsAg 阳性患者与 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者的合并 HBVr 发生率分别为 30%、0(需要注意的是,HBsAg 阴性、HBcAb 阳性组的各项研究报告再激活率范围为 0~15%)。此外,研究发现 HBsAg 阳性感染患者较 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性感染患者,HBVr 风险显著升高($RR = 31.06$)。HBVr 的概率与治疗前免疫控制程度密切相关^[59],这可以解释为什么 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性合并 HCV 感染患者的再激活风险远低于 HBsAg 阳性共感染患者^[60]。

HBVr 是否与 DAAs 治疗前的基线 HBV DNA 水平相关仍存在争议。过往研究^[14]及本研究纳入的 18 篇研究^[22-28,30,32-33,35-37,39,42-43,46,50]均显示,HBV DNA 检测不到的患者与可检测到的患者再激活风险相似。这可能与本研究样本量相对较小($n = 395$)有关。有报道指出,1 例肾移植患者在接受 DAAs 治疗慢性丙型肝炎期间发生致命的严重 HBV 活化事件^[61]。因此,进行 HBV DNA 监测

至关重要^[62],且应在 DAAs 治疗出现临床症状之前即开始实施^[4]。此观点与最新 EASL、美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)建议在 DAAs 治疗前检测 HBV DNA 的意见一致^[15,17]。

目前 EASL、AASLD、亚太肝脏研究协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)及中国丙型肝炎防治指南均推荐,对 HBsAg 阳性的 HBV/HCV 共感染者,DAAs 治疗期间及之后 3 个月(12 周)使用 NAs 预防 HBVr。若患者符合 HBV 抗病毒治疗标准,则按标准方案给予 IFN 或 NAs 治疗;对于 HBV DNA 水平低或检测不到、不符合抗 HBV 治疗标准的 HBsAg 阳性患者,建议在 DAAs 治疗期间和治疗后 3 个月(12 周)联合 NAs 进行预防性抗 HBV 治疗^[9,15-17]。尽管多项指南已推荐预防性抗 HBV 治疗,但目前仍缺乏进一步支持该建议的研究数据。在本研究纳入的 8 篇文献^[24,30,32-33,35,42,47-48]中,接受抗 HBV 预防治疗的 41 例 HBsAg 阳性患者中仅有 1 例发生了 HBVr;使用 NAs 进行预防性抗 HBV 治疗的 HCV 感染患者,其 HBVr 的风险低于未接受 NAs 预防性抗 HBV 治疗者($RR = 0.19, 95\%CI: 0.06 \sim 0.58, P < 0.05$),充分证实了 NAs 预防性抗 HBV 治疗可有效降低接受 DAAs 治疗患者 HBVr 风险,进一步支持了相关治疗指南^[9,15-17]的建议。此外,预防性抗 HBV 治疗药物的选择亦值得关注。主要的预防性 HBV 治疗药物包括 NAs 和 IFN;NAs 通过抑制 HBV DNA 聚合酶发挥抗病毒作用,从而抑制病毒复制;而 IFN 则通过调节宿主免疫系统起效^[63-64]。本研究已证实,NAs 作为预防性抗 HBV 药物能有效降低 HBVr 的风险,但关于使用 IFN 进行预防性治疗的相关研究仍较为匮乏。不同药物策略在降低再激活风险及耐药发生率方面的临床意义,仍需进一步验证。未来还需更多研究数据对比和探讨不同预防性抗 HBV 药物的效果,以进一步优化治疗策略。

本研究中,针对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者 24 项研究的合并 HBVr 发生率为 0,但单项研究报道的 HBVr 发生率范围为 0~15%。且在两组再激活风险比较(敏感性分析排除部分研究后)中,HBsAg 阴性、HBcAb 阳性组 3 293 例患者中 30 例发生 HBVr,表明接受 DAAs 治疗的此类患者仍然存在 HBVr 的风险。在 HBsAg 阴性个体中,血液或肝脏内可能残留具有复制能力的 HBV DNA,这

种状态称为隐匿 HBV 感染(occult HBV infection, OBI)^[65]。由于 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者可能存在 OBI,免疫抑制状态下仍可能发生 HBVr^[66]。不同研究间的 HBVr 发生率差异可能由多种因素导致:一是纳入的 24 项研究在研究对象基本特征、HCV 病毒基因型和随访时间上存在差异;二是部分研究中患者的基础疾病或 DAAs 治疗方案不同,也可能影响 HBVr 风险。针对 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者,APASL 与我国丙型肝炎防治指南均建议,在使用 DAAs 期间需密切监测 HBV DNA 和 HBsAg 定量,若出现 HBsAg 阳转,建议应采用 NAs 治疗^[9,16]。EASL 则建议监测患者血清 ALT 水平,若在抗 HCV 治疗期间或之后丙氨酸转氨酶(ALT)水平未恢复正常或升高,应检测 HBsAg 和 HBV DNA^[15]。我国单独 HBcAb 阳性者占比较大,尽管研究提示该人群 HBVr 发生率较低,但仍需进行全面的乙型肝炎血清学指标筛查,并在治疗过程中密切监测,这对预防 DAAs 治疗后 HBVr 至关重要。

本研究存在以下局限性:首先,纳入的研究以队列研究为主,仅包含 1 项随机对照试验。其次,各研究间存在一定异质性,可能对 HBVr 风险产生高估或低估。此外,HBVr 的定义在不同研究中存在差异,并随时间推移和地区变化,进一步加剧了研究间的异质性。最后,本研究未能获取和提取部分关键影响因素的详细数据,如 HBsAg 水平、HBsAb 滴度、HBV 基因型以及 HBVr 后的具体治疗情况等,因此无法排除和调整这些因素对 Meta 分析结果的影响。未来需开展更多研究,以探讨 HBVr 与 HBsAg 水平、HBsAb 滴度、HBV 基因型等因素的关系,并深入研究抗 HBV 预防治疗的启动时机、持续时长及 HBVr 后的临床治疗策略。

本 Meta 分析表明,对 HCV 感染患者进行预处理评估与管理可提高治疗安全性并实现最佳疗效。在 HCV 感染且 HBsAg 阳性的患者中,接受 DAAs 治疗后 HBVr 发生率较高。此外,HCV 感染且 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性的患者在接受 DAAs 治疗后基于现有数据的合并 HBVr 发生率估计值为 0,但仍存在个别再激活报告,风险并未完全排除。预防性抗 HBV 治疗能显著降低 HCV 感染合并 HBsAg 阳性患者接受 DAAs 治疗时的 HBVr 风险。因此,对接受 DAAs 治疗的丙型肝炎合并 HBsAg 阳性患者实施有效的预防性抗 HBV 治疗,并进行持续的健康教育与规范管理,不仅能提升

DAA 治疗期间的安全性,还能进一步优化整体治疗效果,为患者康复提供更坚实的保障。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries[EB/OL]. (2024-04-09)[2025-04-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.
- [2] GBD 2019 Europe Hepatitis B & C Collaborators. Hepatitis B and C in Europe: an update from the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(9): e701 - e716.
- [3] Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(10): 1033 - 1044.
- [4] Yan LB, Rao HY, Ma YJ, et al. Hepatitis B virus infection in Chinese patients with hepatitis C virus infection: prevalence, clinical characteristics, viral interactions and host genotypes; a nationwide cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(10): e012016.
- [5] Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14559 - 14567.
- [6] Pol S, Haour G, Fontaine H, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(11-12): 1054 - 1060.
- [7] Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(3): 296 - 305.
- [8] Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C virus and hepatitis B virus co-infection[J]. *Viruses*, 2020, 12(7): 741.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6): 428 - 447.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (Version 2022)[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2022, 15(6): 428 - 447.
- [10] Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic[J]. *Int J Drug Policy*, 2017, 47: 196 - 201.
- [11] The U. S. Food and Drug Administration. 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]. [2025-04-01]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-risk-hepatitis-b-reactivating-some-patients-treated>.
- [12] 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 Meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 13 - 26.
- [13] Jiang XW, Ye JZ, Li YT, 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.
- [14] Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, 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.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170 - 1218.
- [16] Kanda T, Lau GKK, 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Palys KE, Berger VW. A note on the Jadad score as an efficient tool for measuring trial quality[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(6): 1170 - 1171.
- [20] Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(9): 1202 - 1204.
- [21] 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.
- [22] Liu CH, Liu CJ, Su TH, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving interferon-free direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C virus infection[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): ofx028.
- [23] Londoño MC, Lens S, Mariño Z, et al. Hepatitis B reactivation in patients with chronic hepatitis C undergoing anti-viral therapy with an interferon-free regimen[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(8): 1156 - 1161.
- [24] Mücke VT, Mücke MM, Peiffer KH, et al. No evidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection treated with direct-acting antivirals for hepatitis C in a large

- real-world cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(4): 432–439.
- [25] Loggi E, Gitto S, Galli S, et al. Hepatitis B virus reactivation among hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral therapies in routine clinical practice[J]. *J Clin Virol*, 2017, 93: 66–70.
- [26] Yeh ML, Huang CF, Hsieh MH, et al. Reactivation of hepatitis B in patients of chronic hepatitis C with hepatitis B virus infection treated with direct acting antivirals[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(10): 1754–1762.
- [27] Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, et al. Comparing the risk of hepatitis B virus reactivation between direct-acting antiviral therapies and interferon-based therapies for hepatitis C[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(12): 1098–1106.
- [28] Doi A, Sakamori R, Tahata Y, et al. Frequency of, and factors associated with, hepatitis B virus reactivation in hepatitis C patients treated with all-oral direct-acting antivirals: analysis of a Japanese prospective cohort[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(13): 1438–1444.
- [29] Ogawa E, Furusyo N, Murata M, et al. Potential risk of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection undergoing direct-acting antiviral treatment for HCV[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 76–83.
- [30] 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.
- [31] Serper M, Forde KA, Kaplan DE. 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.
- [32] 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.
- [33] Preda CM, Popescu CP, Baicus C, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus + hepatitis C virus-co-infected patients with compensated liver cirrhosis treated with ombitasvir, paritaprevir/r + dasabuvir + ribavirin[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(7): 834–841.
- [34] Yanny BT, Latt NL, Saab S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(10): 908–912.
- [35] El Kassas M, Shimakawa Y, Ali-Eldin Z, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation with direct-acting antivirals against hepatitis C virus: a cohort study from Egypt and meta-analysis of published data[J]. *Liver Int*, 2018, 38(12): 2159–2169.
- [36] Mücke MM, Mücke VT, Peiffer KH, et al. Absence of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection following DAA therapy for hepatitis C: a 1-year follow-up study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(1): ofy340.
- [37] Wang J, Hu CH, 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.
- [38] Gutiérrez García ML, Manzano Alonso ML, Ferrer Rosique JÁ, et al. Hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral agents[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, 111(2): 129–133.
- [39] Osman HA, Ghweil AA, Sabry AM, 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.
- [40] Mohamed SY, Gaballah BA, Mohamed Elsadek H, et al. Resolved HBV behavior during the treatment of chronic HCV infection with direct-acting antivirals[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12(4): 301–308.
- [41] Nagaty A, Helmy SH, Abd El-Wahab EW. Sofosbuvir/daclatasvir-based therapy for chronic HCV and HCV/hepatitis B virus coinfecting patients in Egypt[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2020, 114(3): 200–212.
- [42] Yeh ML, Huang CF, Huang CI, 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.
- [43] Liu CJ, Sheen IS, Chen CY, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for patients coinfecting with chronic hepatitis C and hepatitis B in Taiwan: follow-up at 108 weeks posttreatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(3): 453–459.
- [44] Huang SC, Cheng PN, Liu CH, et al. Serum cytokine/chemokine profiles predict hepatitis B reactivation in HBV/HCV co-infected subjects receiving direct-acting antiviral agents[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(5): 920–929.
- [45] Toka B, Köksal Aş, 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.
- [46] Abdelbary MS, Samir R, El-Nahaas SM, et al. Hepatitis B reactivation following eradication of HCV with direct-acting antiviral drugs (DAAs) in a cohort of patients from different institutions in Egypt[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(5): 1276–1284.
- [47] Tseng CW, Liu WC, Ko PH, et al. The predictive role of hepatitis B biomarkers on HBV reactivation following direct-acting antiviral therapy in HBV/HCV coinfecting patients[J]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1812.
- [48] Cheng PN, Liu CJ, Chen CY, 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.
- [49] Majeed NA, Alawad AS, Liem KS, et al. Low rate of hepatitis B reactivation among patients with chronic hepatitis C

- during direct acting antiviral therapy[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(7): 3193–3198.
- [50] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(2): 62–67.
- Chen YT, Yang S, Cheng J, et al. A descriptive study of direct antiviral therapy on hepatitis B virus infection complicated with chronic hepatitis C[J]. Chinese Journal of Liver Diseases (Electronic version), 2023, 15(2): 62–67.
- [51] Zarebska-Michaluk D, Brzdek M, Rzymiski P, et al. Hepatitis B virus coinfection in patients treated for chronic hepatitis C: clinical characteristics, risk of reactivation with long-term follow-up, and effectiveness of antiviral therapy[J]. Pol Arch Intern Med, 2024, 134(1): 16638.
- [52] Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 792–798.
- [53] 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.
- [54] Blackard JT, Sherman KE. Hepatitis B virus (HBV) reactivation-The potential role of direct-acting agents for hepatitis C virus (HCV)[J]. Rev Med Virol, 2018, 28(4): e1984.
- [55] Cheng XM, Uchida T, Xia YC, et al. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3205–3220.
- [56] Holmes JA, Carlton-Smith C, Kim AY, et al. Dynamic changes in innate immune responses during direct-acting antiviral therapy for HCV infection[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(3): 362–372.
- [57] Eyre NS, Phillips RJ, Bowden S, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus interaction in Huh-7 cells[J]. J Hepatol, 2009, 51(3): 446–457.
- [58] Oh JH, Park DA, Ko MJ, et al. Direct-acting antivirals and the risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B and C co-infected patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Pers Med, 2022, 12(12): 1957.
- [59] Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, et al. Hepatitis C virus antibody and hepatitis C virus replication in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 1994, 21(4): 509–514.
- [60] 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.
- [61] Sastre L, Ruiz P, Costa J, et al. Severe hepatitis B reactivation during direct-acting antiviral treatment in “the absence” of hepatitis B surface antigen[J]. Int J Infect Dis, 2019, 79: 47–49.
- [62] Maylin S, Sire JM, Mbaye PS, et al. Short-term spontaneous fluctuations of HBV DNA levels in a Senegalese population with chronic hepatitis B[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 154.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Im YR, Jagdish R, Leith D, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(10): 932–942.
- [66] Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2019, 71(2): 397–408.

(本文编辑:文细毛、左双燕)

本文引用格式:陈莹,陈君,钟韵,等. DAA 治疗 HCV 感染发生 HBV 再激活的风险:系统评价及 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2026, 25(1): 32–46. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262402.

Cite this article as: CHEN Ying, CHEN Jun, ZHONG Yun, et al. Risk of HBV reactivation in HCV infection treated with direct-acting antiviral agents: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(1): 32–46. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262402.