

癌症患者使用免疫检查点抑制剂与乙肝病毒再激活的研究现状

蒋金宏*, 秦 波#

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月10日

摘 要

免疫检查点抑制剂(ICIs)在肿瘤治疗领域取得了革命性突破,然而,对于合并乙型肝炎病毒(HBV)感染的癌症患者而言, ICIs可能引发HBV再激活(HBVR)的风险,同时其潜在的抗病毒作用又构成了一种复杂的“免疫双刃剑”效应。本综述旨在深入探讨这一领域的最新研究进展。ICIs通过阻断PD-1/PD-L1通路恢复HBV特异性T细胞功能,但可能打破肝脏免疫平衡,导致HBV再激活(HBVR)。肝细胞癌患者(尤其接受HAIC + TKI + ICI联合治疗者)风险最高(14.3%), HBsAg阳性、高病毒载量为高危因素。ICIs在特定条件下或可促进HBsAg清除,体现其“免疫双刃剑”特性。目前血清学阴性者隐匿感染风险、新型免疫疗法影响等争议尚存。未来需通过多学科协作、多组学风险模型及个体化联合策略,平衡抗肿瘤疗效与HBV安全性。

关键词

免疫检查点抑制剂, 乙肝病毒再激活, 抗病毒治疗, 肝细胞癌, 风险预测, 肿瘤免疫治疗

Current Research Status of Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors

Jinhong Jiang*, Bo Qin#

Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 10, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒋金宏, 秦波. 癌症患者使用免疫检查点抑制剂与乙肝病毒再激活的研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1498-1512. DOI: 10.12677/acm.2025.15123558

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have achieved revolutionary breakthroughs in cancer treatment. However, for cancer patients with hepatitis B virus (HBV) infection, ICIs may trigger the risk of HBV reactivation (HBVr), while their potential antiviral effects constitute a complex “double-edged sword” immune phenomenon. This review aims to provide an in-depth exploration of the latest research advances in this field. ICIs restore HBV-specific T-cell function by blocking the PD-1/PD-L1 pathway but may disrupt hepatic immune homeostasis, leading to HBV reactivation (HBVr). Hepatocellular carcinoma (HCC) patients, especially those receiving combined therapy (e.g., HAIC + TKI + ICI), exhibit the highest risk (14.3%), with HBsAg positivity and high viral load identified as key high-risk factors. ICIs may facilitate HBsAg clearance under specific conditions, highlighting their dual immunomodulatory role. Controversies persist regarding occult infection risks in seronegative patients and the impact of novel immunotherapies. Future efforts should focus on multidisciplinary collaboration, multi-omics risk prediction models, and individualized combination strategies to balance antitumor efficacy and HBV safety.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Hepatitis B Virus Reactivation, Antiviral Therapy, Hepatocellular Carcinoma, Risk Prediction, Cancer Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是全球范围内导致死亡的主要原因之一，其治疗策略在过去几十年中取得了显著进展。其中，免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的出现，无疑是肿瘤治疗领域的一项革命性突破。ICIs通过阻断程序性死亡受体-1 (PD-1)、程序性死亡配体-1 (PD-L1)或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)等免疫检查点，解除肿瘤对 T 细胞的免疫抑制，从而恢复机体自身的抗肿瘤免疫反应，在多种晚期恶性肿瘤中展现出持久的抗肿瘤疗效，显著改善了患者的生存预后和生活质量[1]。然而，随着 ICIs 临床应用的日益广泛，其在特殊患者群体中的安全性问题也逐渐浮出水面，尤其是对于合并慢性病毒感染的癌症患者，如乙型肝炎病毒(HBV)感染者。

乙型肝炎病毒感染在全球范围内具有极高的流行率，尤其是在亚洲和非洲地区，是导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的主要病因之一。慢性 HBV 感染者中，20%~30%会发展为肝硬化或 HCC，5 年生存率不足 20% [2]。在 HBV 感染高发地区，相当一部分癌症患者同时合并 HBV 感染，这使得 ICIs 在这些患者中的应用面临独特的挑战。HBVr 是一种严重的并发症，可能导致肝炎发作、肝功能衰竭，甚至死亡，从而严重影响肿瘤治疗的连续性和患者的预后。传统上，化疗、放疗以及大剂量糖皮质激素等免疫抑制剂是 HBVr 的主要诱因。然而，ICIs 作为一种新型的免疫调节疗法，其作用机制与传统免疫抑制剂截然不同，它通过激活而非抑制免疫系统来发挥抗肿瘤作用。这种独特的机制使得 ICIs 在 HBV 感染患者中引发 HBVr 的风险和潜在影响变得复杂且充满争议。

ICIs 对 HBV 感染患者而言，构成了一种复杂的“免疫双刃剑”效应。一方面，ICIs 通过解除 T 细胞耗竭，可能恢复机体对 HBV 的免疫清除能力，甚至在某些情况下观察到 HBsAg 清除的现象，预示着其

潜在的抗病毒作用[3]-[6]。这为慢性 HBV 感染的治疗带来了新的希望。另一方面, 这种强大的免疫激活也可能打破肝脏内原有的免疫平衡, 导致 HBV 感染的肝细胞受到免疫攻击, 从而引发病毒复制水平升高和肝炎发作, 即 HBVr [6]-[8]。这种免疫介导的肝损伤不仅可能加重患者的肝脏负担, 还可能导致肿瘤治疗中断, 甚至危及生命。因此, 深入理解 ICIs 在 HBV 感染癌症患者中引发 HBVr 的机制、识别高危人群、优化预防和管理策略, 以及探索其潜在的抗病毒作用, 对于指导临床实践、提高患者安全性具有重要的临床意义。

本综述旨在全面梳理和深入探讨癌症患者使用 ICIs 与 HBV 再激活领域的研究现状。我们将首先介绍 ICIs 的临床应用背景及 HBVr 的流行病学意义, 并深入剖析 ICIs 对 HBV 引起的“免疫双刃剑”效应这一核心问题。接着, 我们将从免疫生物学机制层面, 揭示肝脏免疫微环境的独特性以及 ICIs 如何打破机体免疫平衡的关键途径。随后, 我们将总结不同癌症类型间的临床风险特征与预后, 从多维度深入分析相关危险因素, 并探讨 HBV 再激活对肿瘤治疗效果的影响, 特别提供危险因素分层管理方案。在此基础上, 我们将系统阐述 HBV 再激活的预防与管理策略, 包括筛查、风险分层、优化预防性抗病毒治疗方案以及分级干预措施和针对临床问题的决策流程。此外, 本综述还将重点分析 ICIs 对 HBV 的潜在直接抗病毒作用, 探讨免疫重建过程中病毒清除的机制及其在临床上可能存在的矛盾现象。最后, 我们将深入讨论当前领域存在的争议与未解难题, 并对未来的研究方向进行展望, 以为临床医生和研究人员提供全面的参考。

2. ICIs 的临床应用背景及乙型肝炎病毒(HBV)再激活的流行病学意义

2.1. 免疫检查点抑制剂的临床应用背景

免疫检查点抑制剂(ICIs)代表了肿瘤治疗领域的一项重大突破, 其核心机制在于解除肿瘤微环境对 T 细胞的免疫抑制, 从而恢复并增强机体自身的抗肿瘤免疫反应。在正常生理条件下, 免疫检查点分子如 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 在维持免疫耐受和防止自身免疫反应中发挥关键作用。然而, 肿瘤细胞常常利用这些免疫检查点通路逃避免疫监视, 通过表达 PD-L1 或 PD-L2 与 T 细胞上的 PD-1 结合, 诱导 T 细胞耗竭或凋亡, 从而抑制抗肿瘤免疫反应。ICIs 通过阻断这些抑制性信号, 使得 T 细胞能够重新识别并攻击肿瘤细胞[9]。它们在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤中取得了显著的临床疗效, 为晚期癌症患者带来了长期生存的希望[1]。

ICIs 的临床应用极大地改变了肿瘤治疗格局, 尤其是在过去十年间, 其适应症范围不断扩大, 并逐渐从晚期治疗向早期辅助/新辅助治疗拓展。例如, 在肝细胞癌(HCC)的治疗中, ICIs 单药或联合治疗(如与酪氨酸激酶抑制剂 TKI、经动脉化疗栓塞 TACE 等)已成为重要的治疗选择, 显著改善了患者的预后[4] [7] [10]-[16]。然而, ICIs 的广泛应用也带来了新的挑战, 其中之一便是对合并慢性病毒感染患者的安全性问题, 特别是乙型肝炎病毒(HBV)感染。

2.2. 乙型肝炎病毒再激活的流行病学意义

乙型肝炎病毒感染是一个全球性的公共卫生问题, 尤其在东亚、东南亚和非洲等地区, HBV 感染率和 HBV 相关肝病负担极高。据世界卫生组织估计, 全球约 2.54 亿 HBV 感染者, 每年有超过 110 万人死于 HBV 相关疾病, 包括肝硬化和肝细胞癌。由于 HBV 感染与 HCC 之间存在密切的因果关系, 许多 HCC 患者同时也是 HBV 感染者。此外, 其他类型的癌症患者也可能合并 HBV 感染, 这使得在这些患者中应用 ICIs 时, HBV 再激活(HBVr)的风险成为一个不可忽视的临床问题。

根据美国肝病研究协会(AASLD)和美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐的 HBV 再激活的标准定义。慢性 HBV 感染定义为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性超过 6 个月。既往 HBV 感染定义为 HBsAg 阴性但乙型

肝炎核心抗原抗体阳性, 无论 HBsAg 抗体状态如何。慢性 HBV 感染患者的 HBV 再激活定义为 HBV-DNA 水平比基线增加 $\geq 2\log_{10}(100)$ IU/ml, 先前检测不到 HBV-DNA 的患者增加 $\geq 3\log_{10}(1000)$ IU/ml, 如果基线水平不可用, 则为 $\geq 4\log_{10}(10,000)$ IU/ml。既往 HBV 感染患者的 HBV 再激活定义为 HBsAg 反向血清转化(HBsAg 阴性变为 HBsAg 阳性)或血清中出现 HBV-DNA [17][18]。并可能伴随肝炎发作(ALT 升高)甚至肝衰竭。HBVr 的发生率和严重程度与患者的 HBV 感染状态(HBsAg 阳性或抗-HBc 阳性)、免疫抑制强度和持续时间, 以及是否接受预防性抗病毒治疗等多种因素密切相关[8][19][20]。传统上, HBVr 主要与化疗、大剂量糖皮质激素、B 细胞耗竭剂(如利妥昔单抗)等强效免疫抑制剂的使用相关。然而, 随着 ICI 的普及, 越来越多的研究开始关注 ICI 诱导的 HBVr 风险。

随着真实世界数据的积累, 研究发现 ICI 在 HBV 感染患者中引发 HBVr 的风险确实存在, 尽管其发生率可能低于传统强效免疫抑制剂, 但仍不容忽视。Mustafayev 等人(2024)对多项研究进行综述发现, 在接受 ICI 治疗的癌症患者中, HBVr 的总体发生率为 1.4% (38/2799), 其中慢性 HBV 感染患者的发生率为 2% (35/1667), 既往 HBV 感染患者的发生率为 0.3% (3/1132)。值得注意的是, 未接受抗病毒预防治疗的慢性 HBV 感染患者的 HBVr 风险显著高于接受预防治疗的患者(17% vs 1%, $P < 0.05$) [8]。这些数据强调了对 HBV 感染患者进行筛查和预防性抗病毒治疗的重要性。

3. ICI 对 HBV 引起的“免疫双刃剑”效应

ICI 在 HBV 感染癌症患者中引发的“免疫双刃剑”效应是该领域的核心问题。这种效应体现了 ICI 既可能带来潜在的抗病毒益处, 又可能诱发 HBVr 的风险, 两者并存且相互影响。

一方面, ICI 通过解除 T 细胞耗竭, 理论上可以恢复机体对 HBV 的免疫清除能力。在慢性 HBV 感染中, HBV 特异性 T 细胞通常处于功能耗竭状态, 表现为 PD-1 等抑制性受体的高表达。ICI 通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, 可以“唤醒”这些耗竭的 T 细胞, 使其重新获得增殖和细胞毒性功能, 从而增强对 HBV 感染肝细胞的清除。Hagiwara 等人(2022)指出, ICI 由于其免疫耐受抑制作用, 有望对 HBV 产生抗病毒效果[3]。Pan 等人(2022)的研究也观察到, 在接受 PD-1 抑制剂联合 TKI 治疗的 HBV 相关肝癌患者中, HBV DNA 和 HBsAg 水平显著下降, 提示 ICI 可能具有一定的抗病毒作用[4]。Zeng 等人(2024)进一步发现, PD-1 抑制剂联合核苷(酸)类似物(NAs)治疗的 HBsAg 阳性癌症患者中, 血清 HBsAg 水平显著下降, 甚至有 3.89% 的患者实现了 HBsAg 清除, 这为 ICI 作为慢性 HBV 感染治疗策略的潜力提供了初步证据[5]。这种潜在的抗病毒作用为开发新的免疫治疗策略以实现 HBV 功能性治愈提供了新的思路。

另一方面, ICI 强大的免疫激活作用也可能打破肝脏内原有的免疫平衡, 导致 HBVr。肝脏是一个独特的免疫器官, 具有高度的免疫耐受性, 以避免对肠道来源的抗原和自身抗原产生过度免疫反应。在慢性 HBV 感染中, 机体与病毒之间形成了一种动态平衡, HBV 特异性 T 细胞虽然存在, 但其功能受到抑制, 从而避免了对感染肝细胞的过度损伤[21]。当 ICI 解除这种免疫抑制时, 被激活的 HBV 特异性 T 细胞可能对感染的肝细胞发起攻击, 导致肝细胞损伤和坏死, 从而释放细胞内的病毒, 引起 HBV DNA 水平升高和肝炎发作。Zhang 等人(2019)的早期回顾性研究报告, 在接受 PD-1 抑制剂治疗的 HBsAg 阳性癌症患者中, HBVr 的发生率为 5.3%, 且缺乏抗病毒预防是唯一的显著危险因素($OR = 17.50$, 95%CI 1.95~157.07, $P = 0.004$) [6]。Shen 等人(2023)在接受 TACE 联合 TKI 和 ICI 三联治疗的 HBV 相关 HCC 患者中观察到 10.1% 的 HBVr 发生率, 同样强调了预防性抗病毒治疗的重要性[7]。

这种“免疫双刃剑”效应使得 ICI 在 HBV 感染患者中的应用策略变得复杂。临床医生需要在最大化抗肿瘤疗效的同时, 警惕并有效管理 HBVr 的风险。这要求对患者的 HBV 感染状态进行全面评估, 并根据风险分层制定个体化的预防和监测方案。综上所述, ICI 在肿瘤治疗中取得了巨大成功, 但其在 HBV 感染癌症患者中引发 HBVr 的风险不容忽视。理解这种“免疫双刃剑”效应的机制并制定相应的管理策

略,是当前临床和研究领域的重要任务。

4. HBV 再激活的免疫生物学机制

乙型肝炎病毒再激活(HBVr)是一个复杂的免疫介导过程,尤其在接受免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗的癌症患者中,其免疫生物学机制涉及肝脏独特的免疫微环境、ICIs 对机体免疫平衡的打破以及新型免疫疗法对这一过程的干扰。深入剖析这些机制对于理解 HBVr 的发生、发展及其管理至关重要。

肝脏是人体最大的内脏器官,其独特的解剖学和生理学特点赋予了它高度的免疫耐受性,这对于维持机体稳态、避免对肠道来源的抗原和自身抗原产生过度免疫反应至关重要。肝脏免疫微环境的独特性主要体现在以下几个方面:丰富的免疫细胞种类:肝脏内驻留着多种免疫细胞,包括肝脏巨噬细胞(库普弗细胞, Kupffer cells)、肝窦内皮细胞(Liver Sinusoidal Endothelial Cells, LSECs)、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤 T (NKT)细胞、调节性 T 细胞(Tregs)以及常规 T 细胞和 B 细胞等。这些细胞在肝脏免疫应答和免疫耐受中发挥着协同作用[21]。例如,库普弗细胞是肝脏内主要的抗原呈递细胞(APC),但其在某些情况下可能表现出免疫抑制功能;LSECs 具有低共刺激分子表达的特点,倾向于诱导 T 细胞无反应性或耐受。

肝脏微环境中富含多种免疫抑制性细胞因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 (IL-10)等,这些因子有助于抑制炎症反应和维持免疫耐受。此外,肝细胞和肝脏内的其他细胞也可能表达 PD-L1 等免疫检查点配体,与 T 细胞上的 PD-1 结合,进一步抑制 T 细胞的活化和功能。

肝脏是 Tregs 富集的器官之一。Tregs 通过分泌抑制性细胞因子、细胞接触依赖性机制以及代谢调节等多种方式,有效抑制效应 T 细胞的活化和增殖,从而在慢性 HBV 感染中维持病毒与宿主之间的平衡,避免过度免疫损伤。在慢性 HBV 感染中,HBV 特异性 T 细胞通常处于功能耗竭状态,其特征是 PD-1、CTLA-4 等抑制性受体的高表达,以及细胞因子分泌和细胞毒性功能的受损。这种耗竭状态是肝脏免疫耐受环境和 HBV 持续感染共同作用的结果,它使得机体无法有效清除病毒,但也避免了对感染肝细胞的过度免疫攻击,从而减轻了肝脏损伤[22]。

5. ICIs 如何打破机体免疫平衡的关键途径

免疫检查点抑制剂(ICIs)通过阻断 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 等免疫检查点通路,旨在解除肿瘤微环境对 T 细胞的免疫抑制,恢复 T 细胞的抗肿瘤功能。然而,在 HBV 感染的癌症患者中,这种免疫激活作用也可能打破肝脏内原有的免疫平衡,从而导致 HBVr。

5.1. 不同 ICIs 药物的作用特点与 HBVr 风险差异

PD-1/PD-L1 抑制剂:其作用相对“精准”,主要逆转已浸润至组织(如肝脏和肿瘤)的效应 T 细胞的耗竭状态。这种相对特异的激活,在慢性 HBV 感染者中,直接“唤醒”了 HBV 特异性 T 细胞,导致其攻击感染肝细胞,是诱发 HBVr 的最直接途径。Pan 等人(2022)观察到的病毒动力学变化即源于此[4]。

CTLA-4 抑制剂:其作用更为“上游”和“广泛”,主要在 T 细胞激活的初始阶段于淋巴结中起作用,抑制 Treg 功能并促进效应 T 细胞的增殖与分化。这种作用可能导致更广泛的、包括针对 HBV 的新生 T 细胞应答被激活,或通过更强的全身性免疫激活和 irAEs (如肝炎)间接破坏肝脏免疫平衡,理论上可能带来与 PD-1 抑制剂不同模式或程度的 HBVr 风险。CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂的联合疗法,由于产生了协同的免疫激活效应,已被证实会显著增加各类 irAEs 的发生率和严重程度,其对应的 HBVr 风险也预计高于单药治疗,亟需临床特别关注。

5.2. 全身性免疫激活与肝脏炎症

ICIs 的免疫激活作用并非局限于肿瘤微环境,而是全身性的。这种广泛的免疫激活可能导致非特异

性炎症反应, 甚至诱发免疫相关不良事件(irAEs), 其中肝脏是常见的受累器官之一。免疫介导的肝炎(immune-mediated hepatitis)是 ICI 常见的 irAEs 之一, 其症状和生化指标与 HBVr 引起的肝炎相似, 这使得临床诊断变得复杂。Zeng 等人(2024)的研究发现, irAEs 的发生是 HBsAg 显著升高和 HBVr 的独立危险因素, 提示全身性免疫激活可能通过诱导炎症反应间接促进 HBVr 的发生[5]。Pan 等人(2025)进一步通过机器学习模型验证了抗病毒治疗可以有效抑制 HBV 阳性肝细胞癌患者的 irAEs, 并可能通过调节 B 细胞来调节这些事件, 这表明免疫细胞组分在 irAEs 和 HBVr 中的复杂作用[16]。

5.3. 肝脏免疫微环境的改变

先前的临床研究表明 PD-L1 表达与肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)密度显著相关($P=0.037$), PD-L1 阳性肿瘤中 CD3+、CD8+ TILs 密度显著增加($P<0.001$), 高密度 TILs 与较差预后相关($HR=1.418, P=0.001$), 使用 ICI 导致的免疫激活状态可能打破 HBV 免疫耐受, 导致病毒复制增加[23]。另外母体 HBeAg 暴露可使 Kupffer 细胞倾向于 M2 极化(抗炎表型), PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可能促使向 M1 极化(促炎表型)转变, 导致: PD-L1 表达下降, 促炎细胞因子(如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$)释放增加, 肝内免疫环境改变[24][25]。病毒转录调控改变: HBeAg 通过 SOCS2 抑制 IFN 信号通路, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可能解除这种抑制, 导致: IFN 信号通路激活、ISG 表达上调、病毒复制受抑制但潜在整合 DNA 被激活[24]-[26]。这种微环境的改变使得肝脏更容易受到免疫攻击, 从而增加了 HBVr 的风险。

6. 超越 T 细胞: 多维免疫细胞网络在 HBVr 中的作用

除 T 细胞外, 肝脏中丰富的天然免疫细胞和基质细胞构成了复杂的免疫网络, 在 ICI 治疗下同样发生深刻变化, 参与 HBVr 的进程。

B 细胞与调节性 B 细胞: B 细胞不仅产生中和抗体(如抗-HBs), 近年研究发现某些 B 细胞亚群(如调节性 B 细胞, Breg)通过分泌 IL-10 等抑制性细胞因子参与维持免疫耐受。Pan 等人(2025)的研究提示, 抗病毒治疗可能通过调节 B 细胞来抑制 irAEs, 这为理解 B 细胞在 ICI 引发的免疫紊乱中的作用提供了新视角。ICI 可能间接影响 Breg 功能, 从而改变免疫调节格局。

自然杀伤(NK)细胞: NK 细胞是肝脏重要的天然免疫细胞。在慢性 HBV 感染中, NK 细胞功能可能失调。ICI 治疗引起的细胞因子环境变化(如 $IFN-\gamma$ 水平升高)可能“反向调控”NK 细胞的功能和表型。激活的 NK 细胞既能通过细胞毒性作用直接清除感染细胞, 也可能分泌细胞因子进一步塑造微环境, 其作用具有双重性。

髓系细胞(巨噬细胞/库普弗细胞): 肝脏定居的巨噬细胞——库普弗细胞, 是维持肝脏免疫耐受的关键。研究表明, 母体 HBeAg 暴露可使其倾向于 M2 (抗炎)极化。PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可能促使库普弗细胞向 M1 (促炎)表型转变, 导致促炎因子(如 $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$)释放增加, 改变肝内免疫环境, 使之更有利于免疫攻击的发生[24][25]。此外, 单核/巨噬细胞表面的 PD-L1 表达也被 ICI 阻断, 可能增强其抗原呈递和促炎功能。

肝窦内皮细胞与中性粒细胞: 肝窦内皮细胞(LSECs)的低共刺激特性是肝脏免疫耐受的基础之一。ICI 对微环境的整体改变可能影响 LSECs 的耐受性功能。而 ICI 诱导的全身性炎症状态可能招募和激活中性粒细胞, 通过释放弹性蛋白酶等物质加剧肝脏损伤, 为 HBVr 创造条件。

综上所述, HBVr 的免疫生物学机制是一个多因素、多环节的复杂过程。ICI 通过解除 HBV 特异性 T 细胞耗竭和诱导全身性免疫激活, 打破了肝脏内原有的免疫平衡, 从而增加了 HBVr 的风险。同时, 新型免疫疗法也可能通过其独特的机制对 HBVr 产生干扰。深入理解这些机制有助于精准预测和有效管理 HBVr, 从而提高 HBV 感染癌症患者接受免疫治疗的安全性。

7. 临床风险特征与预后

在癌症患者中应用免疫检查点抑制剂(ICIs)时, 乙型肝炎病毒(HBV)再激活(HBVr)的风险是一个重要的临床考量。HBVr 的发生率和临床表现因患者的 HBV 感染状态、癌症类型、具体治疗方案以及其他宿主因素而异。深入分析这些临床风险特征及其对预后的影响, 对于制定个体化的预防和管理策略至关重要。

7.1. 不同癌症类型间的风险差异

HBVr 的风险在不同癌症类型中存在显著差异, 这可能与癌症本身的生物学特性、治疗方案的强度以及肝脏在 HBV 感染中的核心地位有关。

肝细胞癌(HCC): HCC 患者由于其肝脏本身就是 HBV 感染的靶器官, 且多数患者已存在慢性肝炎、肝硬化等基础肝病, 因此在接受 ICIs 治疗时, HBVr 的风险最高。多项研究证实了这一点。Shen 等人(2023)对接受经动脉化疗栓塞(TACE)联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和 ICIs 三联治疗的 HBV 相关 HCC 患者进行研究, 发现 HBVr 的发生率为 10.1% [7]。Xu 等人(2025)在接受转化治疗(介入治疗联合 TKI 和 ICIs)后行手术切除的 HBV 相关 HCC 患者中, 观察到 HBVr 的发生率高达 18.7% [11]。Sheng 等人(2025)报告, 接受仑伐替尼(lenvatinib)联合卡瑞利珠单抗(camrelizumab)治疗的 HBV 相关晚期 HCC 患者中, HBVr 发生率为 11.1% [14]。这些研究均提示, HCC 患者, 尤其是接受联合治疗方案的患者, HBVr 的风险显著升高。Yiu 等人(2025)对香港地区大规模患者数据进行分析, 发现在接受 ICIs 或 TKI 治疗的肝癌患者中, 尽管 93.2% 的患者接受了抗病毒预防, HBVr 的 12 个月累积发生率仍为 1.7%, 其中 5 例发生在 ICI 暴露患者中, 但多变量分析显示 ICI 使用并未显著增加 HBVr 风险, 这可能与高比例的预防性抗病毒治疗有关[13]。Lai 等人(2025)的一项前瞻性研究也发现, 在接受 ICIs 和同时抗病毒预防的 HCC 患者中, 高基线 HBV DNA 水平并未显著增加 HBVr 的发生率, 进一步支持了预防性抗病毒治疗的有效性[12]。

非小细胞肺癌(NSCLC): 对于非肝脏原发肿瘤, 如非小细胞肺癌患者, HBVr 的风险相对较低, 但仍需警惕。Hong 等人(2024)分析了接受 ICIs 治疗的慢性 HBV 或隐匿性 HBV 感染的 NSCLC 患者中 HBVr 的发生率, 强调了在真实世界中对这类患者进行监测的必要性[27]。

其他实体瘤: Niu 等人(2024)对多种晚期实体瘤合并 HBV 感染的患者进行研究, 发现 HBV 阳性患者的肝脏不良事件(hAE)和严重肝脏不良事件(hSAE)发生率高于 HBV 阴性患者, 尤其是在 HBeAg 阴性患者中更为显著, 这表明 HBV 感染本身就增加了肝脏毒性的风险, 而不仅仅是 HBVr [28]。

总体而言, HCC 患者由于其特殊的疾病背景和治疗方案, 是 HBVr 的最高危人群。然而, 其他癌症类型的 HBV 感染患者也并非没有风险, 尤其是在接受联合治疗或存在其他高危因素时。

7.2. 多维度深入分析相关危险因素

HBVr 的发生是一个多因素作用的结果, 涉及病毒学、宿主免疫学和治疗相关因素。

HBV 血清学状态和病毒载量: HBsAg 阳性: 慢性 HBV 感染(HBsAg 阳性)患者是 HBVr 的最高危人群。Mustafayev 等人(2024)的综述显示, 慢性 HBV 感染患者的 HBVr 发生率显著高于既往 HBV 感染患者(2% vs 0.3%) [8]。

基线 HBV-DNA 载量: 较高的基线 HBV DNA 载量通常被认为是 HBVr 的危险因素。然而, 在接受预防性抗病毒治疗的情况下, 即使基线 HBV-DNA 载量较高, HBVr 的风险也可能得到有效控制。Lee 等人(2020)发现, 在接受 ICIs 治疗的不可切除 HCC 患者中, 基线 HBV-DNA > 100 IU/mL 的患者若同时接受核苷(酸)类似物(NUCs)治疗, 无人发生 HBVr [29]。相反, Xu 等人(2025)发现基线 HBV-DNA \geq 2000 IU/mL 是 HBVr 的独立保护因素(OR 0.090), 这可能反映了这些患者更可能接受了积极的抗病毒治疗, 或者高病

毒载量本身在某些情况下与更强的免疫抑制状态相关, 而 ICI 的激活作用尚未完全打破这种平衡[11]。Liang 等人(2025)的研究则指出, ALT > 40 U/ml 和 HBeAg 阳性是 HBVr 的独立预测因子, 而基线 HBV-DNA 水平在多变量分析中未被提及为独立预测因子, 这可能提示在普遍接受抗病毒治疗的背景下, 其他因素变得更为重要[15]。HBeAg 状态: HBeAg 阳性通常与 HBV 复制活跃和免疫耐受状态相关, 因此被认为是 HBVr 的危险因素。Wang 等人(2024)发现, HBeAg 阳性是 HCC 患者接受 PD-1 抑制剂联合血管生成抑制剂治疗时 HBVr 的独立危险因素(HR 3.695, 95%CI 1.246~10.957, $P=0.018$) [30]。Zeng 等人(2024)也指出 HBeAg 血清阳性是 HBsAg 显著升高和 HBVr 的独立危险因素(OR 7.236, 95%CI 1.757~29.793, $P=0.01$) [5]。Liang 等人(2025)也证实 HBeAg 阳性是 HBVr 的独立预测因子(HR 1.570, 95%CI 1.133~2.174, $P=0.007$) [15]。抗-HBc 阳性(既往 HBV 感染): 对于 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的患者, 存在隐匿性 HBV 感染(OBI)的风险, 在强效免疫抑制治疗下也可能发生 HBVr。Celsa 等人(2024)的 Meta 分析旨在评估 HBsAg 阴性抗-HBc 阳性患者预防性抗病毒治疗的益处, 强调了这类患者的 HBVr 风险和管理困境[31]。Ali 等人(2025)的 AGA 临床实践指南也建议对所有高危个体进行 HBV 筛查, 并根据风险分层决定是否进行预防性抗病毒治疗或监测[20]。

抗病毒预防治疗史: 缺乏预防性抗病毒治疗是 HBVr 最重要且可干预的危险因素。Zhang 等人(2019)的研究明确指出, 缺乏抗病毒预防是 HBsAg 阳性癌症患者接受 PD-1 抑制剂治疗时 HBVr 的唯一显著危险因素(OR 17.50) [6]。Shen 等人(2023)也发现, 在接受 TACE 联合 TKI 和 ICI 治疗的 HCC 患者中, 缺乏预防性抗病毒治疗是 HBVr 的独立危险因素(OR = 0.047, 95%CI 0.008~0.273, $P=0.001$) [7]。Shen 等人(2024)进一步指出, 缺乏抗病毒预防是肝损伤的风险因素, 而肝损伤与患者预后不良相关[10]。Liang 等人(2025)也发现, 接受抗病毒预防的患者 HBVr 率低于未接受者(27.4% vs 33.7%, $P=0.013$) [15]。这些证据强烈支持对高危患者进行预防性抗病毒治疗。

联合治疗方案: ICI 与其他抗肿瘤药物(如 TKI、化疗、介入治疗)的联合应用, 可能会增加 HBVr 的风险。Wang 等人(2024)发现, PD-1 抑制剂联合血管生成抑制剂的组合疗法是 HBVr 的独立危险因素(HR 4.608, 95%CI 1.010~21.016, $P=0.048$), 其风险显著高于 PD-1 抑制剂单药治疗[30]。Liang 等人(2025)也观察到, TKI 联合 PD-1 抑制剂治疗组的 HBVr 率显著高于 TKI 单药治疗组(16.6% vs 12.5%, $P=0.018$) [15]。这提示联合治疗可能通过更强的免疫调节或肝脏毒性, 进一步加剧 HBVr 的风险。

免疫相关不良事件(irAEs): irAEs 的发生, 特别是免疫介导的肝炎, 可能与 HBVr 相互影响。Zeng 等人(2024)发现 irAEs 的发生是 HBsAg 显著升高和 HBVr 的独立危险因素(OR 5.560, 95%CI 1.252~13.273, $P=0.01$) [5]。这表明 ICI 引起的全身性免疫激活和炎症反应可能在 HBVr 的发生中扮演重要角色。Pan 等人(2025)的研究进一步提示, 抗病毒治疗可以有效抑制 HBV 阳性肝细胞癌患者的 irAEs, 并可能通过调节 B 细胞来调节这些事件, 这为 irAEs 与 HBVr 之间的复杂关系提供了新的视角[16]。

7.3. HBV 再激活对肿瘤治疗效果的影响

HBVr 不仅可能导致肝功能损害, 还可能对肿瘤治疗效果产生负面影响, 主要体现在以下几个方面: 治疗中断或延迟: 严重的 HBVr 引起的肝炎发作可能迫使医生中断或延迟 ICI 治疗, 从而影响抗肿瘤疗效。预后不良: 多项研究表明, HBVr 与患者的不良预后相关。Sheng 等人(2025)发现, HBVr 与接受仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗治疗的 HCC 患者的肿瘤反应不佳和生存期缩短相关[14]。Liang 等人(2025)也报告, 发生 HBVr 的患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)均显著短于未发生 HBVr 的患者($P<0.001$) [15]。Niu 等人(2024)的研究显示, HBV 阳性 HCC 患者在 ICI 治疗期间转为 HBV 阴性, 其 OS 更差, 肝毒性更大, 这表明 HBV 状态的动态变化及其对肝脏的影响与预后密切相关[28]。Xu 等人(2025)发现 HBVr 组的 PFS 显著短于非再激活组(12.1 个月 vs 29.2 个月, $P<0.001$), 尽管 OS 无显著差异, 但 PFS 的缩短仍

提示 HBVr 对治疗效果的负面影响[11]。

8. 临床实践挑战与前瞻

尽管对 ICI 相关 HBV 再激活(HBVr)的机制理解日益深入, 但其临床管理仍面临诸多挑战, 尤其在复杂患者群体和联合治疗策略下。本节将集中讨论当前临床实践中的核心难题, 并尝试提出基于现有证据的临床决策路径。

8.1. 核心临床挑战剖析

隐匿性 HBV 感染(OBI)患者的管理困境: OBI (HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性)患者是 HBVr 管理中的灰色地带。其肝细胞内存在共价闭合环状 DNA (cccDNA), 在强效免疫抑制下可能重新激活病毒复制。临床难题在于: 如何精准识别 OBI 患者中的高风险个体? 目前, 单纯抗-HBc 阳性不足以精确预测风险。尽管有研究探讨了基线抗-HBs 滴度的保护作用(如抗-HBs > 100 IU/L 者风险较低), 但抗-HBs 滴度会随时间波动或下降, 且其在 ICI 治疗背景下的动态变化及保护阈值仍需更多前瞻性数据验证。对于所有 OBI 患者是否均需预防性抗病毒治疗, 仍是争议焦点, 需权衡获益、成本及潜在耐药风险。

免疫相关不良事件(irAEs)与 HBVr 的鉴别诊断: ICI 引起的免疫介导性肝炎(irAEs)与 HBVr 所致的肝炎在临床表现和生化指标上高度重叠, 均可能出现转氨酶显著升高, 但二者的治疗策略截然相反: 前者需使用免疫抑制剂(如糖皮质激素), 而后者需强化抗病毒治疗。这种鉴别诊断的困难是临床上的重大挑战。Zeng 等人(2024)的研究发现 irAEs 是 HBsAg 显著升高和 HBVr 的独立危险因素, 提示两者可能存在共同的免疫激活病理生理基础, 或相互促进, 使得因果关系难以厘清。及时进行 HBV DNA 定量检测是关键鉴别手段, 但在结果回报前, 初始治疗决策常面临两难境地。

联合治疗策略下的风险叠加效应: 当前肿瘤治疗趋势是 ICI 联合其他疗法, 如抗血管生成靶向药物(TKI)、化疗或局部治疗(如 TACE)。这种联合策略在提升抗肿瘤疗效的同时, 也显著叠加了 HBVr 的风险。Wang 等人(2024)和 Liang 等人(2025)的研究均证实, PD-1 抑制剂联合 TKI 或血管生成抑制剂的方案, 其 HBVr 风险显著高于 ICI 单药治疗。联合治疗可能通过多重机制增加风险: TKI 的直接肝毒性、化疗的骨髓抑制和更强免疫抑制、以及局部治疗对肝脏组织的损伤, 这些都与 ICI 的免疫激活效应产生复杂交互作用, 导致风险预测和管理更为复杂。

8.2. 临床管理决策流程建议

基于现有证据, 我们提出以下临床决策流程图“见图 1”, 旨在为 HBV 感染癌症患者接受 ICI 治疗提供清晰的管理路径。

9. ICI 对 HBV 的潜在直接抗病毒作用

免疫检查点抑制剂(ICIs)在癌症患者中引发的对 HBV 的潜在直接抗病毒作用逐渐浮出水面, 构成了 ICI 在 HBV 感染患者中“免疫双刃剑”效应的另一面。这种潜在的抗病毒作用为慢性 HBV 感染的治疗带来了新的启示, 但也伴随着临床上可能存在的矛盾现象。

9.1. 免疫重建过程中病毒清除的机制

慢性 HBV 感染的特征之一是 HBV 特异性 T 细胞的功能耗竭, 表现为 PD-1、CTLA-4 等抑制性受体的高表达, 以及细胞因子分泌和细胞毒性功能的受损。这种耗竭状态使得机体无法有效清除 HBV 感染的肝细胞, 导致病毒持续存在。ICI 通过阻断这些免疫检查点, 可以解除 T 细胞的耗竭状态, 从而在免疫重建过程中促进病毒清除。

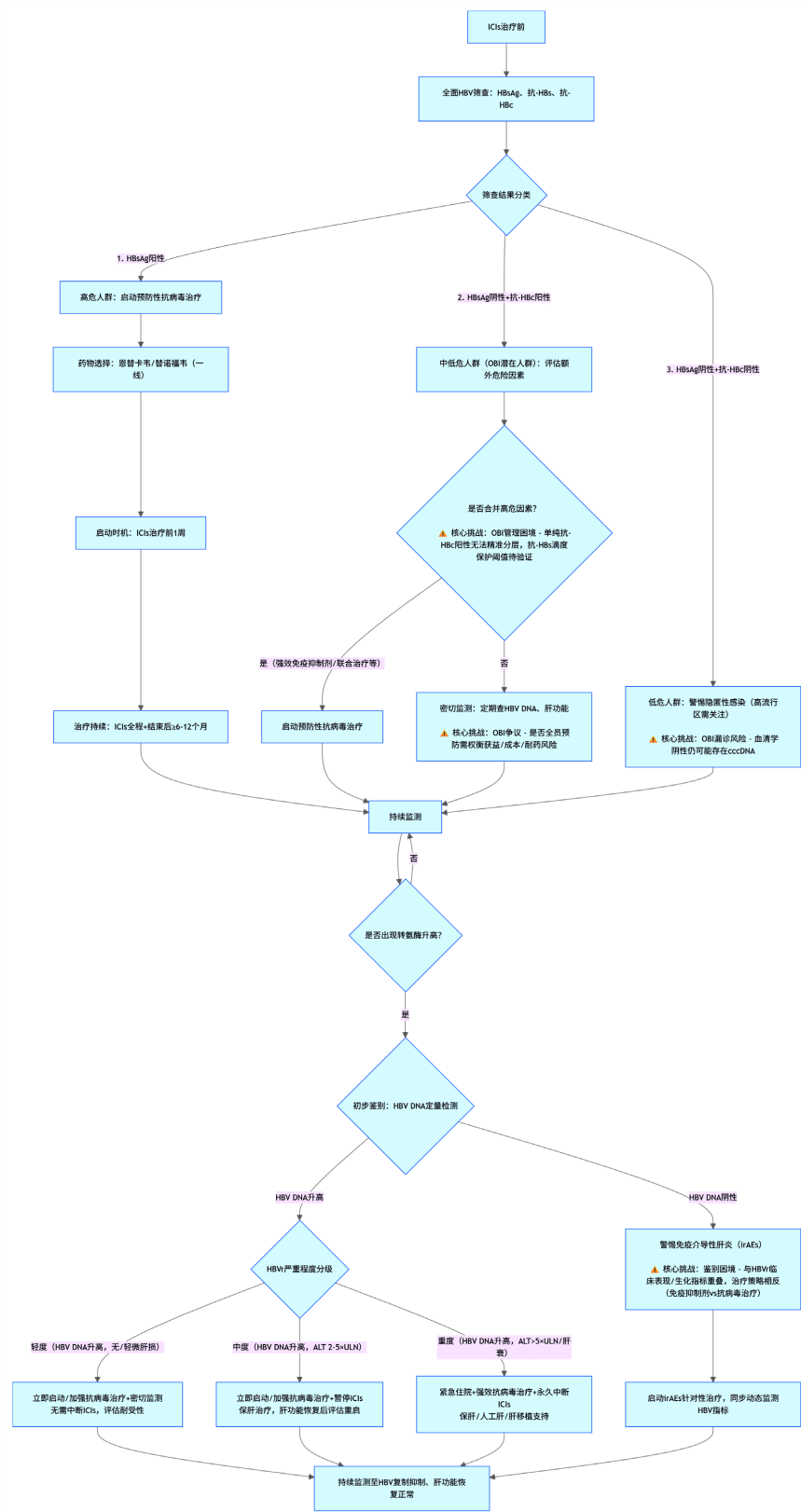


Figure 1. Clinical decision-making flowchart for ICI therapy
图 1. ICIs 治疗临床决策流程图

恢复 HBV 特异性 T 细胞功能: PD-1/PD-L1 通路在慢性 HBV 感染中发挥关键作用, 通过诱导 HBV 特异性 T 细胞耗竭来维持免疫耐受。ICIs, 特别是 PD-1 抑制剂, 能够直接阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合, 从而逆转 HBV 特异性 T 细胞的耗竭状态。被“唤醒”的 T 细胞重新获得增殖能力, 并恢复分泌 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子以及介导细胞毒性杀伤的功能。这些功能恢复的 HBV 特异性 T 细胞能够更有效地识别并清除 HBV 感染的肝细胞, 从而降低病毒载量。Hagiwara 等人(2022)指出, ICIs 由于其免疫耐受抑制作用, 有望对 HBV 产生抗病毒效果[3]。

增强细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)对感染细胞的清除: 功能恢复的 HBV 特异性 CTLs 能够直接杀伤表达 HBV 抗原的肝细胞。这种细胞毒性作用是清除病毒感染细胞的关键机制。随着感染细胞的清除, 肝内共价闭合环状 DNA (cccDNA) 的储存库也可能随之减少, 从而抑制病毒复制。

促进 HBsAg 清除: HBsAg 是 HBV 感染的重要标志物, 其清除通常被认为是 HBV 功能性治愈的关键指标。Zeng 等人(2024)的研究发现, 在接受 PD-1 抑制剂联合核苷(酸)类似物(NAs)治疗的 HBsAg 阳性癌症患者中, 有 7 名患者(3.89%)实现了血清 HBsAg 清除, 且血清 HBsAg 水平显著下降。该研究还指出, 较低的基线 HBsAg 水平、HBeAg 血清学阴性以及未发生 irAEs 的患者, HBsAg 下降更为显著[5]。这提示 ICIs 可能通过增强抗病毒免疫反应, 促进 HBsAg 的清除, 为慢性 HBV 感染的功能性治愈提供了新的治疗方向。

9.2. ICIs 如何调控抗病毒免疫反应

ICIs 对 HBV 的抗病毒作用并非简单的病毒清除, 而是通过多方面调控宿主抗病毒免疫反应来实现的。

PD-1/PD-L1 通路在慢性 HBV 感染中的作用: PD-1/PD-L1 通路是维持慢性 HBV 感染免疫耐受的关键机制。HBV 感染的肝细胞和肝脏内的免疫细胞(如库普弗细胞、LSECs)高表达 PD-L1, 与 HBV 特异性 T 细胞上的 PD-1 结合, 导致 T 细胞功能耗竭。ICIs 通过阻断这一通路, 直接解除对 T 细胞的抑制, 从而恢复其抗病毒功能。

ICIs 对 HBV 特异性 T 细胞的活化和增殖: ICIs 不仅逆转 T 细胞耗竭, 还促进 HBV 特异性 T 细胞的活化和增殖。这种 T 细胞的扩增增加了对 HBV 感染细胞的免疫攻击能力, 从而增强了病毒清除。Pan 等人(2022)的研究中观察到, 在 PD-1 抑制剂联合 TKI 治疗的 HBV 相关肝癌患者中, HBV DNA 和 HBsAg 水平的下降与肿瘤反应相关, 并且与免疫学指标(如 T 淋巴细胞、CD4+ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的下降)的变化相关, 这可能反映了免疫激活对病毒的调控作用[4]。

对 B 细胞功能的影响: 除了 T 细胞, B 细胞在抗病毒免疫中也发挥重要作用, 主要通过产生抗体(如抗-HBs)来中和病毒。Pan 等人(2025)通过机器学习模型发现, 抗病毒治疗可以有效抑制 HBV 阳性肝细胞癌患者的免疫相关不良事件(irAEs), 并可能通过调节 B 细胞来调节这些事件[16]。这提示 ICIs 可能通过影响 B 细胞功能, 间接调控抗病毒免疫反应, 从而影响 HBV 的清除或再激活。

9.3. 临床上可能存在的矛盾现象

尽管 ICIs 展现出潜在的抗病毒作用, 但在临床实践中也观察到一些矛盾现象, 使得 ICIs 在 HBV 感染患者中的应用更为复杂。

HBsAg 下降甚至清除与 HBVr 同时发生: ICIs 可能在促进 HBsAg 清除的同时, 也诱发 HBVr。这种看似矛盾的现象可能反映了免疫重建过程中不同阶段或不同免疫细胞群体的复杂作用。例如, 早期免疫激活可能导致 HBV 感染肝细胞的损伤和病毒释放, 从而引起 HBVr; 而长期或更深层次的免疫重建则可能促进病毒的清除和 HBsAg 的下降。Zeng 等人(2024)的研究中, 虽然有患者实现了 HBsAg 清除, 但也

有患者发生了 HBVr, 且 irAEs 的发生是 HBsAg 显著升高和 HBVr 的独立危险因素, 这进一步凸显了这种矛盾性[5]。

病毒载量下降与肝炎发作: 在某些情况下, 患者的 HBV DNA 水平可能在 ICI 治疗后下降, 但同时伴有肝炎发作(ALT 升高)。这可能表明免疫系统正在清除 HBV 感染的肝细胞, 但这种清除过程伴随着肝脏炎症和损伤。Pan 等人(2022)的研究发现, HBV DNA 和 HBsAg 水平的升高与肿瘤反应不佳和生存期缩短相关, 而 HBsAg 未升高的患者具有更好的基线肝功能和早期免疫激活, 这提示病毒动力学与肝脏炎症和肿瘤预后之间存在复杂关联[4]。

肿瘤反应与抗病毒效果的关联: Pan 等人(2022)的研究发现, 在接受 PD-1 抑制剂联合 TKI 治疗的 HBV 相关肝癌患者中, 肿瘤控制的患者(疾病控制率 DCR)表现出更显著的 HBV DNA 和 HBsAg 水平下降, 而 HBV DNA 和 HBsAg 水平的升高则与肿瘤反应不佳和生存期缩短相关[4]。这提示 ICI 的抗肿瘤效果可能与抗病毒效果之间存在某种正向关联, 即有效的抗肿瘤免疫反应可能也促进了抗病毒免疫。然而, 这种关联的深层机制仍需进一步研究。

抗病毒治疗对 irAEs 的影响: Pan 等人(2025)的研究揭示, 抗病毒治疗可以有效抑制 HBV 阳性肝细胞癌患者的 irAEs, 即使病毒载量控制不完全, 持续的抗病毒治疗也能减轻 irAEs 的发生[16]。这表明抗病毒治疗不仅能预防 HBVr, 还可能通过调节免疫反应来减轻 ICI 的毒性, 进一步突出了其在 ICI 治疗中的重要性。

10. 结论与未来研究方向

免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现, 无疑为癌症治疗带来了革命性的变革, 显著改善了多种恶性肿瘤患者的预后。然而, 对于合并乙型肝炎病毒(HBV)感染的癌症患者而言, ICI 的应用带来了一把复杂的“免疫双刃剑”: 它既可能通过解除 T 细胞耗竭而发挥潜在的抗病毒作用, 甚至促使 HBsAg 清除, 又可能打破肝脏免疫平衡, 导致 HBV 再激活(HBVr), 进而引发肝炎发作, 影响肿瘤治疗的连续性, 甚至危及生命。本综述深入探讨了这一核心问题, 并系统梳理了 HBVr 的流行病学意义、免疫生物学机制、临床风险特征、决策流程、预防与管理策略, 以及 ICI 的潜在抗病毒作用。

主要发现总结: “免疫双刃剑”效应: ICI 通过阻断 PD-1/PD-L1 等免疫检查点, 恢复 HBV 特异性 T 细胞功能, 可能促进病毒清除和 HBsAg 下降, 甚至清除。然而, 这种免疫激活也可能导致对 HBV 感染肝细胞的攻击, 引发 HBVr 和肝炎发作。

复杂的免疫生物学机制: 肝脏独特的免疫微环境(如 Tregs、库普弗细胞)在 HBV 感染的免疫耐受中发挥关键作用。ICI 通过解除 T 细胞耗竭和诱导全身性免疫激活, 打破了这种平衡, 导致 HBVr。免疫相关不良事件(irAEs)的发生也与 HBVr 风险相关, 提示全身性炎症反应在其中扮演角色。

多维度风险因素: HBVr 的风险因癌症类型、HBV 血清学状态、基线 HBV DNA 载量、HBeAg 状态以及联合治疗方案而异。肝细胞癌(HCC)患者, 特别是接受 ICI 联合 TKI 和介入治疗的患者, 是 HBVr 的高危人群。缺乏预防性抗病毒治疗是 HBVr 最主要的、可干预的危险因素。HBVr 与肿瘤治疗效果不佳和预后不良相关。

预防与管理策略: 全面的 HBV 血清学筛查和风险分层至关重要。对于 HBsAg 阳性患者, 强烈推荐在 ICI 治疗前启动预防性抗病毒治疗, 并在治疗结束后持续一段时间。对于 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的患者, 应根据风险评估决定是否预防性治疗或密切监测 HBV-DNA 和肝功能。一旦发生 HBVr, 需依据病情严重程度采取分级干预措施, 包括启动或调整抗病毒治疗, 并可能需暂停 ICI 治疗。

潜在抗病毒作用与临床矛盾: ICI 可能通过免疫重建促进 HBV 清除, 甚至导致 HBsAg 清除, 这为慢性 HBV 感染的治疗提供了新思路。然而, 这种抗病毒作用可能与 HBVr 同时发生, 或伴随肝炎发作,

提示免疫激活的复杂性和双重性。

研究缺口:

尽管取得了显著进展, 但该领域仍存在诸多研究缺口: HBVr 与 irAEs 的鉴别与相互作用: ICIs 引起的免疫介导性肝炎(irAEs)与 HBVr 引起的肝炎在临床表现上可能相似, 鉴别诊断困难。两者之间的相互作用机制, 以及抗病毒治疗对 irAEs 的影响, 仍需深入研究[5][16]。ICIs 抗病毒作用的深层机制: ICIs 促进 HBV 清除和 HBsAg 清除的免疫学机制仍需更深入地阐明, 包括涉及的免疫细胞亚群、细胞因子网络以及与肿瘤微环境的相互作用。

未来研究方向:

为了更好地平衡 ICIs 的抗肿瘤疗效与 HBV 感染患者的安全性, 未来的研究应聚焦以下几个方面:

构建多学科协作模式(MDT): 建立由肿瘤科医生、肝病科医生、感染科医生等多学科专家组成的 MDT 团队, 共同评估患者风险, 制定个体化的治疗和管理方案, 确保患者得到全面、专业的照护[19][32]。开发整合多组学数据的风险预测模型: 结合患者的临床特征(如癌症类型、HBV 血清学状态、HBV DNA 载量、HBeAg 状态、肝功能)、遗传背景(如 HLA 基因型)以及多组学数据(如免疫细胞谱、细胞因子、HBV 基因型、HBcrAg 等), 开发更精准的 HBVr 风险预测模型, 实现个体化风险分层。优化时序化治疗方案和创新联合策略: 探索 ICIs 与其他抗肿瘤药物(如 TKI、化疗、放疗)以及抗病毒药物的最佳联合和时序化治疗方案, 以期在最大化抗肿瘤疗效的同时, 最小化 HBVr 的风险。深入探索 ICIs 抗病毒作用的机制: 通过基础研究和转化研究, 更深入地解析 ICIs 如何调控抗 HBV 免疫反应, 促进病毒清除和 HBsAg 清除的分子和细胞机制。这可能为开发新的免疫治疗策略以实现慢性 HBV 感染的功能性治愈提供理论依据。开展大规模、前瞻性临床试验: 针对血清学阴性患者、新型免疫疗法以及特殊人群, 设计并开展大规模、多中心、前瞻性临床试验, 以获取高质量的证据, 明确 HBVr 的发生率、危险因素, 并验证优化后的预防和管理策略的有效性和安全性。

通过上述努力, 我们有望在未来实现 ICIs 抗肿瘤疗效与 HBV 安全性之间的最佳平衡, 从而为更广泛的 HBV 感染癌症患者带来长期生存的希望和更好的生活质量。

基金项目

Chongqing Talents Program (cstc2024ycjh-bgzxm0095, to Bo Qin)。

参考文献

- [1] Shah, N.J., Al-Shbool, G., Blackburn, M., Cook, M., Belouali, A., Liu, S.V., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) in Cancer Patients with HIV, Hepatitis B, or Hepatitis C Viral Infection. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **7**, Article 353. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0771-1>
- [2] World Health Organization (2024) Global Hepatitis Report 2024.
- [3] Hagiwara, S., Nishida, N., Ida, H., Ueshima, K., Minami, Y., Takita, M., *et al.* (2022) Clinical Implication of Immune Checkpoint Inhibitor on the Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology Research*, **52**, 754-761. <https://doi.org/10.1111/hepr.13798>
- [4] Pan, S., Yu, Y., Wang, S., Tu, B., Shen, Y., Qiu, Q., *et al.* (2022) Correlation of HBV DNA and Hepatitis B Surface Antigen Levels with Tumor Response, Liver Function and Immunological Indicators in Liver Cancer Patients with HBV Infection Undergoing PD-1 Inhibition Combinational Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 892618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.892618>
- [5] Zeng, Y., Huang, J., Pang, J., Pan, S., Wu, Y., Jie, Y., *et al.* (2024) The Occurrence of Immune-Related Adverse Events Is an Independent Risk Factor Both for Serum HbsAg Increase and HBV Reactivation in HbsAg-Positive Cancer Patients Receiving PD-1 Inhibitor Combinational Therapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1330644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330644>
- [6] Zhang, X., Zhou, Y., Chen, C., Fang, W., Cai, X., Zhang, X., *et al.* (2019) Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer

- Patients with Positive Hepatitis B Surface Antigen Undergoing PD-1 Inhibition. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article 322. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0808-5>
- [7] Shen, J., Wang, X., Wang, N., Wen, S., Yang, G., Li, L., *et al.* (2023) HBV Reactivation and Its Effect on Survival in HBV-Related Hepatocarcinoma Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1179689. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1179689>
 - [8] Mustafayev, K., Mallet, V. and Torres, H.A. (2024) Management of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections in Patients with Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, **7**, 111-121. <https://doi.org/10.36401/jipo-23-28>
 - [9] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
 - [10] Shen, J., Wang, X., Yang, G., Li, L., Fu, J., Xu, W., *et al.* (2024) Liver Injury and Its Impact on Prognosis in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **11**, 207-217. <https://doi.org/10.2147/jhc.s431191>
 - [11] Xu, S., Pang, Q., Wei, M., Liu, D., Yuan, D., Bai, T., *et al.* (2025) Postoperative Hepatitis B Virus Reactivation and Its Impact on Survival in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Conversion Therapy with Interventional Therapy Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1598193. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1598193>
 - [12] Lai, Z., Du, Z., Kan, A., Xu, L., He, M. and Shi, M. (2025) Hepatitis B Virus Reactivation in Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor and Concurrent Antiviral Prophylaxis Agents: A Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 4127-4127. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.4127
 - [13] Yiu, D.C., Lai, J.C., Chan, L.L., Wong, G.L., Lai, M.S., Wong, V.W., *et al.* (2025) Comparative Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors or Tyrosine Kinase Inhibitors for Liver Cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/apt.70367>
 - [14] Sheng, B., Wang, D. and Wang, J. (2025) Hepatitis B Virus Reactivation in Patients with HBV-Related Advanced Hepatocellular Carcinoma Undergoing Lenvatinib and Camrelizumab Treatment. *Cancer Control*, **32**, 1-8.
 - [15] Liang, Z., Lei, J., Li, H., Dai, H., Zhang, Y., Wang, F., *et al.* (2025) HBV Reactivation and Prognosis after Systemic Therapy in HCC with Undetectable HBV DNA: A Multicenter Retrospective Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 30204. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-13406-4>
 - [16] Pan, S. and Wang, Z. (2025) Antiviral Therapy Can Effectively Suppress IrAEs in HBV Positive Hepatocellular Carcinoma Treated with ICIs: Validation Based on Multi Machine Learning. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1516524. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1516524>
 - [17] Hwang, J.P., Feld, J.J., Hammond, S.P., Wang, S.H., Alston-Johnson, D.E., Cryer, D.R., *et al.* (2020) Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients with Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3698-3715. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01757>
 - [18] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M., *et al.* (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, **67**, 1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
 - [19] Cohen, E.B., Regev, A., Garg, A., Di Bisceglie, A.M., Lewis, J.H., Vierling, J.M., *et al.* (2024) Consensus Guidelines: Best Practices for the Prevention, Detection and Management of Hepatitis B Virus Reactivation in Clinical Trials with Immunosuppressive/Immunomodulatory Therapy. *Drug Safety*, **47**, 321-332. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01399-4>
 - [20] Ali, F.S., Nguyen, M.H., Hernaez, R., Huang, D.Q., Wilder, J., Piscocoy, A., *et al.* (2025) AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. *Gastroenterology*, **168**, 267-284. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.008>
 - [21] Parlar, Y.E., Ayar, S.N., Cagdas, D. and Balaban, Y.H. (2023) Liver Immunity, Autoimmunity, and Inborn Errors of Immunity. *World Journal of Hepatology*, **15**, 52-67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
 - [22] Bertolotti, A. and Ferrari, C. (2016) Adaptive Immunity in HBV Infection. *Journal of Hepatology*, **64**, S71-S83. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.026>
 - [23] Wang, C., Chen, S., Yang, X., Wu, T., Liu, L. and Yun, J. (2025) Distinct Roles of HHLA2 and PD-L1 in the Immune Cell and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **12**, 1633-1645. <https://doi.org/10.2147/jhc.s513033>
 - [24] Perry, J.A., Shallberg, L., Clark, J.T., Gullicksrud, J.A., DeLong, J.H., Douglas, B.B., *et al.* (2022) PD-L1-PD-1 Interactions Limit Effector Regulatory T Cell Populations at Homeostasis and during Infection. *Nature Immunology*, **23**, 743-

756. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01170-w>
- [25] Rimassa, L., Finn, R.S. and Sangro, B. (2023) Combination Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **79**, 506-515. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.003>
- [26] Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., *et al.* (2022) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. *Journal of Hepatology*, **76**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- [27] Hong, J., Lee, J., Park, S., Jung, H., Sun, J., Lee, S., *et al.* (2024) Immune Checkpoint Inhibitor Use and the Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation or Immune-Related Hepatitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Chronic Hepatitis B. *Cancer*, **130**, 1693-1701. <https://doi.org/10.1002/cncr.35175>
- [28] Niu, R., Du, Y., Qian, H., Pang, J., Zeng, X., Chen, S., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Solid Tumors with Hepatitis B Infection. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 12037-12037. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.12037
- [29] Lee, P., Chao, Y., Chen, M., Lan, K., Lee, I., Hou, M., *et al.* (2020) Risk of HBV Reactivation in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001072. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001072>
- [30] Wang, R., Tan, G., Lei, D., Li, Y., Gong, J., Tang, Y., *et al.* (2024) Risk of HBV Reactivation in HCC Patients Undergoing Combination Therapy of PD-1 Inhibitors and Angiogenesis Inhibitors in the Antiviral Era. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05677-7>
- [31] Celsa, C., Rizzo, G.E.M., Di Maria, G., Enea, M., Vaccaro, M., Rancatore, G., *et al.* (2024) What Is the Benefit of Prophylaxis to Prevent HBV Reactivation in HBsAg-Negative Anti-HBc-Positive Patients? Meta-Analysis and Decision Curve Analysis. *Liver International*, **44**, 2890-2903. <https://doi.org/10.1111/liv.16064>
- [32] Ziogas, D.C., Kostantinou, F., Cholongitas, E., Anastasopoulou, A., Diamantopoulos, P., Haanen, J., *et al.* (2020) Reconsidering the Management of Patients with Cancer with Viral Hepatitis in the Era of Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000943. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000943>