

## • 综 述 •

## PD-1 抑制剂治疗肝炎相关原发性肝癌的病毒再激活研究进展

刘月圆 综述, 刘建婷<sup>△</sup>, 张荣生 审校

(大理大学第一附属医院肿瘤科, 云南 大理 671000)

**[摘要]** 原发性肝细胞癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎是 HCC 发生的主要危险因素,因慢性感染促进程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)等免疫共抑制分子的释放,导致免疫耐受及肿瘤的发生。近年来,以免疫检查点抑制剂(ICIs)为主的综合治疗已广泛运用于晚期肿瘤的治疗,然而,其导致的乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)再激活相关研究报道较少,该文就 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肝炎相关原发性肝癌的病毒再激活进行综述。

**[关键词]** PD-1 抑制剂; 免疫治疗; 原发性肝细胞癌; 肝炎病毒; 病毒再激活; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.027 **中图法分类号:**R735.7

**文章编号:**1009-5519(2024)20-3558-05 **文献标识码:**A

### Research progress on viral reactivation of PD-1 inhibitors in the treatment of hepatitis-related liver cancer

LIU Yueyuan, LIU Jianting<sup>△</sup>, ZHANG Rongsheng

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

**[Abstract]** Primary hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most common malignant tumors in China. Chronic hepatitis B and chronic hepatitis C are the main risk factors for HCC. Chronic infection promotes the release of immune co-inhibitory molecules such as programmed cell death protein 1(PD-1)/programmed death ligand 1(PD-L1), which leads to immune tolerance and tumorigenesis. In recent years, comprehensive treatment based on immune checkpoint inhibitors(ICIs) has been widely used in the treatment of advanced tumors. However, there are few reports on the reactivation of hepatitis B virus(HBV) and hepatitis C virus(HCV) caused by ICIs. This article reviews the viral reactivation of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of hepatitis-related primary liver cancer.

**[Key words]** PD-1 inhibitor; Immunotherapy; Primary hepatocellular carcinoma; Hepatitis virus; Viral reactivation; Review

原发性肝癌(PLC)是世界上第五大常见恶性肿瘤和第二大肿瘤相关致死原因肿瘤,居我国常见癌症的第 4 位,其死亡率居我国癌症死亡率的第 2 位<sup>[1]</sup>。原发性肝细胞癌(HCC)约占原发性肝癌的 85%,HCC 的常见病因有丙型肝炎病毒(HCV)感染、乙型肝炎病毒(HBV)感染、遗传性肝病、糖尿病、非酒精性脂肪肝、过度吸烟、饮酒、肝脏纤维化、黄曲霉素污染和血吸虫肝病等。全球约 54%的 HCC 患者患有慢性乙型病毒性肝炎,约 25%~30%患有慢性丙型病毒性肝炎<sup>[2]</sup>。慢性丙型病毒性肝炎是发达国家发生 HCC 的主要病因,在我国 HBV 感染是 HCC 发生的主要原因,约 85%的 HCC 患者既往或当前均有 HBV 感染。

#### 1 慢性肝炎与 HCC

急性炎症可以激活机体的免疫反应,提高免疫细胞对致炎因子的杀伤力,增强机体抗炎、抗肿瘤能力,

但当急性炎症发展成慢性炎症时,慢性炎症会诱导炎症性肿瘤微环境形成,使正常机体发生免疫功能紊乱,致炎因子持续存在可引起组织反复损伤、免疫耐受和肿瘤的发生。肝炎病毒长期慢性感染可导致慢性肝炎,慢性肝炎反复活动可导致肝纤维化,肝纤维化持续加重会出现肝硬化,约 10%的肝硬化患者继续发展会发生肝癌<sup>[3]</sup>。

**1.1 慢性 HBV 感染的致癌机制** HBV 为嗜肝部分双链 DNA 病毒,由包膜和核壳体组成,其基因组编码的蛋白主要有 HBV 表面抗原(HBsAg)、HBV 核心抗原(HBcAg)、HBVe 抗原(HBeAg)、前 S1 蛋白(Pres1 蛋白)、前 S2 蛋白(Pres2 蛋白)、DNA 聚合酶、RNA 酶 H 和 X 蛋白(HBx)。HBV 的 preS 区和 X 区突变可增加肝硬化、肝癌的风险,HBsAg、HBcAg 和 HBx 蛋白等可以直接驱动 HCC。截至目前,已发

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:13577216051@163.com。

现的 HBV 基因型有 10 种(A~J 型),不同的基因型导致肝细胞癌的发生与预后的相关性有差异,在我国 B 型与 C 型 HBV 病毒是肝癌的主要诱因<sup>[4]</sup>。HBV 有直接致癌潜力,可以通过病毒基因整合、病毒蛋白变异诱导宿主基因突变介导 HCC 的发生和进展。

当 HBV 感染肝细胞后,其 DNA 片段可以直接整合到宿主基因组中,成为肝细胞的永久组成部分,从而改变了肝细胞的遗传物质,导致染色体的稳定性降低,并破坏抑癌基因,从而促进肝癌的发生。此外,HBV-DNA 整合到宿主基因组中,还能促使 HBx 蛋白持续表达,HBx 持续表达既能增加肝细胞对致癌因子的敏感度,又能使细胞转录和增殖控制失调,进而促进肝癌的发生,HBx 蛋白还可以通过诱导染色体维持蛋白 1(Crm1)的胞质隔离、上调核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达及上调白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达等途径发挥致癌作用<sup>[5-6]</sup>;此外,HBx 病毒蛋白还可以调节超螺旋共价闭合环状 DNA 分子(cccDNA)的复制和转录,使得 cccDNA 持续存在,难以从肝细胞核清除,导致 HBV 长期慢性感染,从而促进肝癌的发生<sup>[7]</sup>。除此之外,其他一些病毒因素也会引起 HCC 的发生,如 HBV 的变异、HBsAg 的滞留等都会促进肝癌的发生。

**1.2 慢性 HCV 感染的致癌机制** HCV 是一种单股正链 RNA 病毒,截至目前,发现 HCV 有 11 个不同的基因型,中国以 1 型为主,HCV 感染肝细胞后,其遗传物质不能整合到宿主基因组中,HCV 致癌机制可能是直接病毒诱导的细胞编程、间接宿主相关炎症反应及重叠的宿主代谢旁观者效应(即 HCV 通过激活炎症和毒素反应,产生致癌微环境,进而导致未被 HCV 感染的肝细胞发生细胞转化)<sup>[8]</sup>。HCV 可以增加肝脏铁沉积,进而导致活性氧(ROS)水平升高,促进机体发生 HCC。除此之外,一些 HCV 基因产物,如 NS3 和 NS5 蛋白、核心-E1-E2、HCV 核心蛋白等可以通过改变肝细胞微小 RNA(miRNA)的表达或产生 ROS,导致肝脏炎症,并进一步促进 HCC 的发生<sup>[9]</sup>。

**1.3 慢性 HBV/HCV 感染的其他致癌因素** 除了病毒本身因素外,还有许多因素会增加慢性 HBV 或 HCV 感染的患者发生癌症的风险:比如年龄、性别、饮酒史、吸烟史、家族史、肝纤维化及肝硬化程度、糖尿病、病毒载量、是否抗病毒治疗、病毒亚型等都会增加患癌风险。在慢性 HBV 感染的人群中,男性 HCC 发生的风险比女性高,约为女性的 2~3 倍。过度饮酒及吸烟也可增加慢性肝炎病毒感染患者发生 HCC 的风险。糖尿病可使 HBV 感染者癌变的风险增加

2~3 倍,是肝癌发生的一个独立危险因素<sup>[10]</sup>。此外,宿主的免疫应答状态也与肝癌的发生密切相关,肝炎病毒侵入肝细胞后,机体免疫系统在清除肝炎病毒过程中,对感染病毒的肝细胞发生免疫反应,造成肝细胞受损,持续肝细胞损伤造成反复炎症,导致肝细胞反复坏死、再生,增加了癌变的可能。

## 2 肝脏的免疫微环境

**2.1 生理情况下肝脏的免疫耐受微环境** 生理情况下,来自胃肠道的富含抗原性物质(如细菌、病毒、内毒素)的血液经门静脉汇入肝脏,肝脏作为一个免疫器官,其内含有大量的库普弗细胞(KCs)、B 淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞(DC)等,可以吞噬、杀伤进入肝脏的细菌、毒素、病毒等物质,发挥免疫作用,是门静脉血液进入血液循环的第一道防线,但是为保护机体免受持续免疫刺激的自身免疫性损伤,肝脏可通过下述肝脏抗原提呈细胞,形成自身免疫耐受。

**2.1.1 肝细胞** 肝细胞在体内能够促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的快速活化和增殖,但其不表达阳性共刺激分子,如 CD80 和 CD86;因此,其在体内条件下不能诱导功能性的 CD8<sup>+</sup>T 细胞,此外,肝细胞能够表达共抑制分子程序性死亡受体配体 1(PD-L1),其与在肝细胞激活的 CD8<sup>+</sup>T 细胞上的程序性死亡受体 1(PD-1)结合,发挥免疫抑制作用,促进肝脏免疫耐受状态<sup>[11]</sup>。

**2.1.2 KCs** KCs 是肝脏中驻留的巨噬细胞,其可以通过吞噬血液内的外来抗原、抗原-抗体复合物、细胞碎片及任何具有凋亡特征的细胞发挥免疫功能。KCs 也可以表达 Fas-配体和 PD-L1,分别导致 CD8<sup>+</sup>T 细胞凋亡和功能衰竭,此外,KCs 还可以分泌免疫抑制细胞因子,如 IL-10、肿瘤生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )可导致 T 细胞耗竭。

**2.1.3 朗汉斯巨细胞(LC)** LC 参加抗原呈递,促进免疫耐受,并通过表达 PD-L1,分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$ ,抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化。

**2.1.4 肝星状细胞(HSCs)** HSCs 通过参与抗原呈递促进免疫耐受。

**2.1.5 DC** DC 通过上调细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)和 PD-1,诱导外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞耐受。此外,免疫检查点通路,PD-1/(PD-L1、PD-L2)、B7-CD28/CTLA-4 也均有助于促进肝脏的自然免疫耐受。

**2.2 慢性炎症、肿瘤情况下的肝脏免疫微环境** 在感染开始时,幼稚 T 细胞(TN)被启动并分化为效应 T 细胞(TE)。在急性感染期间,TE 具有完全的功能,并控制病原体/肿瘤细胞。清除抗原后,这些细胞

通过凋亡被清除,并产生记忆 T 细胞并维持。然而,在慢性感染情况下,由于病毒颗粒持续不断地从被病毒感染的细胞中释放出来,形成持续的抗原血症,导致特异性 T 细胞被耗竭,形成免疫耐受,随后由于免疫监视受损,从而介导了肿瘤的发生。此外,这种 T 细胞耗竭使一些负性细胞因子(如 IL-10)表达水平增加及共抑制分子(如 PD-1、PD-L1、PD-L2)表达水平上调<sup>[12]</sup>。

PD-1/PD-L1 轴不仅在调节抗病毒免疫反应有重要作用,在逃避免疫细胞的抗肿瘤免疫中还起到重要作用<sup>[13-14]</sup>。PD-1 表达于 T 细胞,DC、NK 细胞,NKT 细胞,B 细胞,单核细胞等细胞上。PD-L1 表达于所有造血细胞和许多非造血细胞上,如内皮细胞和上皮细胞。在 HCC 免疫微环境中,PD-L1 主要表达在肿瘤细胞,KCs、DC、肝细胞等抗原提呈细胞(APC)表面。DC 作为一种抗原提呈细胞,其表面存在主要组织相容复合物(MHC)能识别并结合来自外界的抗原,在无病毒持续感染的情况下。与 DC 表面的主要组织相容复合物-I(MHCI-I)类分子相结合的同源抗原通过 T 细胞受体与 T 细胞结合,导致 T 细胞上 PD-1 的上调。DC 表达共刺激分子 CD80 和 CD86 及较低水平的 PD-L1,CD80 可与 T 细胞上的 CD28 结合,也可与 PD-L1 相互作用,但这种相互作用仅以顺式方式发生,由于顺式 CD80、PD-L1 相互作用的限制,CD80 和 CD86 与 T 细胞上的 CD28 相互作用,有效地共刺激 T 细胞,发生免疫反应,PD-1/PD-L1 轴不存在共抑制作用<sup>[15-16]</sup>。在病毒持续感染的背景下,许多病毒直接或通过释放干扰素(IFN)上调 APC 上的 PD-L1,例如 HBV 使肝细胞上 PD-L1 表达水平上调,HCV 感染使 KCs 和单核细胞上 PD-L1 表达水平上调,由于 PD-L1 的上调,高水平 PD-L1 可能会超过 CD80 的顺式结合能力,从而导致 PD-1 与 PD-L1 结合,增加共抑制信号传导,阻止 T 细胞激活,导致 T 细胞耗竭、免疫耐受,使病毒感染细胞躲避了免疫监视,导致肿瘤发生<sup>[17]</sup>。同时 PD-L1 高表达的 APC 也促进调节性 T 细胞(Treg)的诱导和维持。Treg 细胞通过产生细胞因子(如 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-35),以及抑制辅助型 T 细胞的活化来发挥免疫抑制作用,预防过度免疫。Treg 细胞不仅能下调机体自身免疫反应,还能抑制机体对病毒抗原、过敏原、微生物和肿瘤的反应<sup>[18]</sup>。

长期慢性持续炎症的肿瘤微环境主要特征是共刺激信号的减弱与共抑制信号的增强,除 treg、PD-1、PD-L1、IL-10、IL-35、TGF- $\beta$  外,CTLA-4、淋巴细胞活化基因-3、髓系衍生抑制细胞(MDSCs)、T 细胞免疫

球蛋白黏蛋白分子-3、T 细胞免疫球蛋白 ITIM 结构域等免疫相关抑制分子也均在肿瘤免疫抑制微环境中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

### 3 PD-1 抑制剂与肝炎病毒再激活

基于 PD-1/PD-L1 轴在肿瘤微环境中的免疫抑制作用,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂(ICIs)已被广泛用于恶性肿瘤的治疗,通过阻断 PD-1/PD-L1 轴,可以阻断肝肿瘤细胞对细胞毒性 T 细胞的抑制作用,使细胞毒性 T 细胞保持杀灭肿瘤细胞的活性。有相关文献表明,HBV 相关 HCC 与非 HBV 相关 HCC 相比,PD-1、Treg、MDSCs 表达水平更高,免疫抑制作用更强。在 HCV 相关 HCC 肿瘤微环境中,IL-10、IL-18、TGF- $\beta$ 、MDSCs 的表达水平均显著升高。HBV 相关 HCC 与 HCV 相关 HCC 相比,HCV 相关 HCC 更具有血管化,虽然二者免疫成分不同,但免疫抑制类似<sup>[14]</sup>。对于慢性肝炎病毒感染的 HCC 患者而言,一些研究认为阻断 PD-1/PD-L1 轴,其免疫抑制功能被阻断,可能会恢复 HBV/HCV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性,导致特异性细胞免疫活动增强,可发挥抗病毒作用<sup>[20]</sup>。也有一些观点认为,PD-1 是一种免疫抑制介质,能够抑制免疫病理,避免肝细胞过度损害,阻断 PD-1/PD-L1 轴,HBV/HCV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能恢复,产生免疫应答,在杀伤 HBV/HCV 病毒的同时也损害了被 HBV/HCV 感染的肝细胞,导致肝细胞严重破坏,使得原先潜伏在肝细胞内病毒释放出来,进而出现肝炎病毒再激活<sup>[21]</sup>。此外,PD-L1 高表达的细胞能促进 Tregs 的增殖,当阻断 PD-1/PD-L 轴时,PD-L1 表达水平增多,促进 Tregs 的增殖,增强免疫抑制,诱导肝炎病毒再激活<sup>[22]</sup>。

慢性炎症与肝癌的发生发展关系密切,是肝癌重要的病理特征,HBV 慢性感染的过程中,HBV 在肝细胞内是以 cccDNA 为模板进行转录和复制的,cccDNA 很难彻底从体内清除,是 HBV 再激活的病毒学基础。当阻断 PD-1/PD-L1 轴后,机体的共刺激信号和共抑制信号之间的平衡被打破,出现免疫功能失衡,导致肝炎病毒再激活<sup>[23]</sup>。HCV 再激活的定义为:HCV RNA 较基线升高 $\geq 1$  log 或 HCV RNA 滴度由不可测量变为可测量状态( $\geq 25$  U/mL)<sup>[24]</sup>。2021 年亚太肝病学会将 HBV 再激活定义为:(1)慢性 HBV 感染(HBsAg 阳性);HBV DNA 水平较基线水平增加 $\geq 2$  log。在基线时无法检测到 HBV DNA 的人群中检测到 $>100$  U/mL 水平的 HBV DNA。(2)在免疫抑制治疗开始后,既往 HBV 感染者(HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性):HBsAg 血清转化,即 HBsAg 阴性转为 HBsAg 阳性。HBsAg 阴性时 HBV DNA 阴性转

为 HBV DNA 阳性。HBV 再激活所致肝炎判断标准为:血清谷丙转氨酶(ALT)水平增加 3 倍或更多(>100 U/L)且排除其他嗜肝病毒感染、酒精、毒物、药物等原因导致的肝损害<sup>[25]</sup>。且该指南已将使用抗 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂及抗 CTLA-4 的 HBsAg(+) 的肿瘤患者,纳入 HBV 再激活中高危风险组。并提出所有高危风险组中的患者在进行免疫抑制治疗前应预防性使用一线抗病毒药物——核苷酸类进行抗病毒治疗,且在停止免疫治疗后至少 6 个月再停用抗病毒药物,并至少 3 个月检测 1 次肝功能。

目前,HBV 再激活危险因素包括:年轻男性患者、恶性肿瘤的类型、基线 ALT 水平异常、肝硬化、HBsAg 阳性、低 HBsAb 滴度、HBeAg 阳性、未预防性抗病毒治疗、HBV 负荷量、免疫抑制类型、免疫抑制治疗的强度和时长、造血干细胞移植等<sup>[26-27]</sup>。HCV 再激活的风险因素包括使用单克隆抗体、糖皮质激素、细胞毒性药物等免疫抑制剂<sup>[28]</sup>。现有研究表明,化疗导致的 HBV 再激活率为 50.0%,放疗导致的 HBV 再激活率为 25.7%,TACE 导致的 HBV 再激活率为 24.2%,手术导致的 HBV 再激活率为 19.1%,射频消融导致的 HBV 再激活率为 8.3%<sup>[29]</sup>,但 ICI 导致的 HBV 再激活率有待进一步研究。

CheckMate-040 前瞻性研究中,共 51 例 HBV 相关 HCC 患者和 50 例 HCV 相关 HCC 患者使用纳武利尤单抗治疗,其结果表明纳武利尤单抗存在抗病毒活性,但抗病毒活性有限。未观察到 HBV 的再激活,也未达感染 HBV 的患者实现 HBsAb 血清学转化<sup>[30]</sup>。在 HCV 感染的患者中也发现了类似结果,无一例患者获得持续的病毒学应答。KEYNOTE-224 研究,有 26 例 HCV 相关晚期 HCC 和 22 例 HBV 相关晚期 HCC 患者,其在使用帕博利珠单抗治疗期间均未发生 HBV 再激活<sup>[31]</sup>。IMbrave150 研究中,有 108 例 HBV 相关 HCC 和 37 例 HCV 相关 HCC 接受了阿替利珠单抗+贝伐珠单抗一线治疗,42 例 HBV 相关 HCC 和 21 例 HCV 相关 HCC 接受了索拉非尼治疗,其中免疫组 2 例发生了 HBV 再激活、6 例发生了 HCV 再激活,靶向组 3 例发生了 HBV 再激活,3 例发生了 HCV 再激活;该项目研究表明了免疫组的 HBV 再激活率较单纯靶向组低,HCV 再激活率与单纯靶向组相当<sup>[32]</sup>。ORIENT-32 研究中,359 例 HBV 相关 HCC 接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗一线治疗,无 HBV 再激活<sup>[33]</sup>。RESCUE 研究中卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期肝癌也未观察到病毒再激活<sup>[34]</sup>。但这些研究纳入标准均要求低病毒载量或接受预防性抗病毒治疗,导致肝炎相关 HCC 患者的病

毒再激活风险可能被低估了。然而在实际临床工作中,患者的肝炎病毒感染状态往往更加复杂。为挽救生命,部分高病毒载量患者仍使用 ICI 治疗,且临床上已经出现 ICI 导致的病毒再激活。因此,真实世界中使用 ICI 是否会发生肝炎病毒再激活、再激活的危险因素等值得进一步研究。

#### 4 小 结

慢性 HBV 携带者后期进展为 HCC 的终身风险高,比无 HBV 感染者高 10~25 倍,但病毒导致肝癌的机制复杂,包括病毒基因整合、病毒蛋白、炎症环境、基因突变及宿主状态等多种机制,其中何机制占主导作用及机制间的相互作用有待进一步研究。由于肝癌起病隐匿,70%~80% 的肝癌在发现时已属于中晚期,失去了手术机会,以 ICI 为主的全身治疗越来越广泛应用于肝癌的治疗中。由于阻断 PD-1/PD-L1 轴对肝炎病毒的影响在理论上存在矛盾,且作用机制尚不清楚。因此,ICI 治疗肝炎相关 HCC 是否会发生病毒再激活、再激活发生时间、再激活危险因素(如宿主病毒感染状态、病毒载量、抗病毒状态、炎症状态、肝功能状态、肿瘤分期等)、再激活是否会影响 ICI 治疗的疗效等均值得进一步研究。

#### 参考文献

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [2] KULIK L, EL-SERAG H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-491.
- [3] 吴纪, 陈泽斌, 贺平. 炎症反应在肿瘤治疗中的应用[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(8): 1167-1172.
- [4] 易永祥. 乙型肝炎病毒的分子流行病学研究进展[J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2020, 5(1): 1-7.
- [5] LING L R, ZHENG D H, ZHANG Z Y, et al. Effect of HBx on inflammation and mitochondrial oxidative stress in mouse hepatocytes[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2861-2869.
- [6] 细涛, 宓余强. 乙肝病毒 x 蛋白通过 NF- $\kappa$ B 通路调节肝癌细胞迁移, 侵袭的研究[J]. *病毒学报*, 2020, 36(3): 407-414.
- [7] WANG Q, CHENG S T, CHEN J. HBx mediated Increase of SIRT1 Contributes to HBV-related Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis

- [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(12):1783-1794.
- [8] 李晓月, 李述捷, 易永祥. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒相关性肝癌的研究进展[J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2022, 7(1):92-99.
- [9] LAZARUS J V, PICCHIO C A, COLOMBO M. Hepatocellular carcinoma prevention in the era of hepatitis C elimination[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14404.
- [10] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(11):1295-1307.
- [11] VAN BUUREN N, RAMIREZ R, TURNER S, et al. Characterization of the liver immune microenvironment in liver biopsies from patients with chronic HBV infection[J]. *J Hep Reports*, 2022, 4(1):100388.
- [12] SCHÖNRICH G, RAFTERY M J. The PD-1/PD-L1 axis and virus infections: a delicate balance[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:207.
- [13] HU Y H, HUDSON W H, KISSICK H T, et al. TGF- $\beta$  regulates the stem-like state of PD-1 + TCF-1 + virus-specific CD8 T cells during chronic infection[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(10):e20211574.
- [14] LI B, YAN C, ZHU J M, et al. Anti-PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy employed in treating hepatitis B virus infection-related advanced hepatocellular carcinoma: a literature review[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1037.
- [15] NISHIMURA C D, PULANCO M C, CUI W, et al. PD-L1 and B7-1 Cis-Interaction: new mechanisms in immune checkpoints and immunotherapies[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(3):207-219.
- [16] CHEN R Y, ZHU Y, SHEN Y Y, et al. The role of PD-1 signaling in health and immune-related diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1163633.
- [17] TEKGUC M, WING J B, OSAKI M, et al. Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(30):e2023739118.
- [18] PALOMARES O, ELEWAUT D, IRVING P M, et al. Regulatory T cells and immunoglobulin E: a new therapeutic link for autoimmunity? [J]. *Allergy*, 2022, 77(11):3293-3308.
- [19] CHO H J, CHEONG J Y. Role of immune cells in patients with hepatitis B Virus-Related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8011.
- [20] LIN N Q, YIN W, MILLER H, et al. The role of regulatory T cells and follicular T helper cells in HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1169601.
- [21] LEE P C, CHAO Y E, CHEN M H, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001072.
- [22] ZHANG X Y, ZHOU Y X, CHEN C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):322.
- [23] XIA Z Z, ZHANG J Y, CHEN W J, et al. Hepatitis B reactivation in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1):87.
- [24] 冉金秋, 刘昌海, 白浪. 接受免疫抑制治疗患者丙型肝炎病毒再激活的诊治进展[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(2):137-139.
- [25] 张珊, 纪冬. 《2021 年亚太肝病学会临床实践指南: 与免疫抑制治疗相关的 HBV 再激活》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(12):2782-2786.
- [26] SHEN J M, WANG X, WANG N N, et al. HBV reactivation and its effect on survival in HBV-related hepatocarcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors plus immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1179689.
- [27] HU X Y, LI R, LI Q, et al. Interaction between baseline HBV loads and the prognosis of patients with HCC receiving anti-PD-1 in combination with antiangiogenic therapy undergoing concurrent TAF prophylaxis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):614. (下转第 3567 页)