

直接抗病毒药物治疗基因1b型慢性丙型肝炎病毒感染的真实世界临床研究

王奕璇¹, 王建军², 闫涛², 贾晓艳², 程勇前², 靳雪源², 刘红虹², 卿松², 张晶², 付渊洁², 刘桃园², 何芸娴², 李娟², 赵平²

[摘要] 目的 评估真实世界中不同直接抗病毒药物(DAAs)方案治疗基因1b型慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者的疗效及安全性。方法 回顾性研究2017年8月至2019年11月于解放军总医院第五医学中心就诊的226例基因1b型慢性HCV感染患者。患者均接受我国已获批上市的DAAs治疗,其中73例采用索磷布韦/维帕他韦±利巴韦林方案,21例采用索磷布韦/来迪派韦±利巴韦林方案,5例采用索磷布韦联合达拉他韦±利巴韦林方案,11例采用格卡瑞韦/哌仑他韦方案,8例采用艾尔巴韦/格拉瑞韦方案,66例采用奥比帕利联合达塞布韦方案,29例采用阿舒瑞韦联合达拉他韦方案,13例采用达诺瑞韦/利托那韦联合PR方案。记录患者NS5A(L31, Y93)基因耐药相关突变检测结果,以及病毒学、生化学检测资料。通过分析患者病毒学应答情况、生化学应答情况、天冬氨酸氨基转移酶-血小板比率指数(APRI)及不良事件发生情况,评估DAAs的疗效及安全性。结果 83例完成耐药相关替代突变(RASs)检测的患者耐药突变率为16.9%。226例患者治疗结束后随访12周持续病毒学应答(SVR12)率为99.6%,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)复常率分别为91.2%、93.4%、94.7%,各方案患者SVR12率,ALT、AST、TBil复常率均无显著差异($P>0.05$)。226例患者治疗前APRI为0.54(0.30, 1.10),治疗结束时为0.32(0.22, 0.61),较基线显著下降($P<0.001$)。治疗结束时226例患者不良事件发生率为27.4%,严重不良事件发生率为1.8%,各DAAs方案不良事件发生率无显著差异($P>0.05$),但丙型肝炎肝硬化患者不良事件发生率显著高于无肝硬化的慢性丙型肝炎患者。结论 DAAs方案治疗基因1b型HCV感染均可实现极高的持续病毒学应答(SVR)率并显著改善患者肝功能,且严重不良事件发生率较低,对提高患者预后具有重要意义,但特殊人群的安全性管理仍需重视。

[关键词] 慢性丙型肝炎;直接抗病毒药物;持续病毒学应答;不良事件

[中图分类号] R978.7;R512.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-9960(2020)07-0534-07

DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2020.07.011

Real world study of direct-acting antiviral agents against genotype 1b chronic hepatitis C virus infection

WANG Yi-xuan¹, WANG Jian-jun², YAN Tao², JIA Xiao-yan², CHENG Yong-qian², JIN Xue-yuan², LIU Hong-hong², QING Song², ZHANG Jing², FU Yuan-jie², LIU Tao-yuan², HE Yun-xian², LI Juan², ZHAO Ping^{2*}

(1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. International Center for Diagnosis and Treatment of Liver Diseases, the Fifth Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

*Corresponding author, Tel: 13910081668, E-mail: zhaoping9262@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficiency and safety of different direct-acting antiviral agents (DAAs) against genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection in the real-world. **Methods** Totally 226 patients with genotype 1b chronic HCV infection treated in the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital between August 2017 and November 2019 were studied retrospectively. All these patients were treated with DAAs, which had been approved for the market in China. Among them, 73 cases were treated with sofosbuvir/velpatasvir±ribavirin, 21 cases with sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin, 5 cases with sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin, 11 cases with glecaprevir/pibrentasvir, 29 cases with asunaprevir + daclatasvir, 8 cases with elbasvir + grazoprevir, 66 cases with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir,

[基金项目] 首都卫生科研发展专项(2014-2-5033); 十三五国家科技重大专项(2017ZX10202202-003-003)

[作者简介] 王奕璇,女,硕士研究生,研究方向:病毒性肝炎, Tel: 17600920387, E-mail: 530423125@qq.com

[作者单位] 1.河北北方学院,河北张家口 075000; 2.解放军总医院第五医学中心国际肝病诊疗中心,北京 100039

[通讯作者] 赵平, Tel: 13910081668, E-mail: zhaoping9262@sina.com

and 13 cases with danoprevir/ritonavir+PR. The results of NS5A (L31, Y93) resistance associated substitution test and the virological, biochemical data were collected. The efficacy and safety of DAAs were evaluated based on the patients' virological response, biochemical response, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and adverse events. **Results** The rate of resistance-associated substitution (RAS) was 16.9% among 83 cases. The rate of sustained virological response (SVR12) was 99.6%, while the rates of renormalization of ALT, AST, and TBil were 91.2%, 93.4% and 94.7% in 226 patients, respectively. There was no significant difference in the SVR12 rate or the renormalization rate of ALT, AST and TBil between different regimens ($P>0.05$). The APRI index of 226 patients was 0.54 (0.30, 1.10) at baseline and 0.32 (0.22, 0.61) at the endpoint of treatment. Compared with the baseline, APRI index at the endpoint decreased significantly ($P<0.001$). At the end of treatment, the incidence of adverse events was 27.4% in 226 patients, while that of serious adverse events was 1.8%. The incidence of adverse events was not significantly different between DAAs schemes ($P>0.05$), but the incidence of adverse events in patients with liver cirrhosis was significantly higher than that in patients without cirrhosis. **Conclusion** DAAs treatment of patients with genotype 1b HCV infection can achieve a high SVR rate and significantly improve the liver function of patients, and the incidence of serious adverse events is low, but the safety management of special populations still deserves attention.

[Key words] chronic hepatitis C; direct antiviral agents; sustained virological response; adverse events

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致肝硬化、肝衰竭以及原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要病因之一。经治疗实现持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)的HCV感染患者肝功能及肝组织学均可得到明显改善,显著降低其发生HCC的风险^[1-3]。在直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)问世前,抗病毒治疗的一线方案是“聚乙二醇干扰素- α (pegylated IFN- α)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)”(PR方案),其应答率约为50%,且不适用于失代偿期肝硬化患者^[4,5]。2011年,首批全口服直接抗病毒药物替拉瑞韦(telaprevir)和波塞瑞韦(boceprevir)获准上市,从此抗HCV治疗进入DAAs时代。目前我国感染HCV的1000万人中,基因1b亚型占比约为56.8%,是国内最常见的基因型^[6]。本文就真实世界中DAAs方案治疗基因1b型HCV感染的疗效及安全性进行报道,以供临床参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究2017年8月至2019年11月在解放军总医院第五医学中心就诊并进行抗病毒治疗的慢性HCV感染患者。入选标准:年龄 ≥ 18 岁,慢性HCV感染者,HCV RNA定量检测 >15 U/ml,HCV基因型为1b型,初治或既往PR/DAAs治疗无应答的患者,完成12周或24周治疗疗程及12周随访的患者。排除标准:随访资料不完整者;应用非国家批准上市的药物治疗者;对DAAs药物过敏者;合并有病情无法控制的心血管系统、血液系统、内分泌系统以及神经精神系统疾病的患者。共筛选出226例符合以上入选标准的患者。

1.2 治疗方案

患者均采用我国已获批上市的DAAs方案进行治疗:73例采用索磷布韦(sofosbuvir, SOF)/维帕他韦(velpatasvir, VEL) \pm 利巴韦林方案(SOF/VEL \pm RBV),21例采用索磷布韦/来迪派韦(ledipasvir, LDV) \pm 利巴韦林方案(SOF/LDV \pm RBV),5例采用索磷布韦联合达拉他韦(daclatasvir, DCV) \pm 利巴韦林方案(SOF+DCV \pm RBV),11例采用格卡瑞韦(glecaprevir, GLE)/哌仑他韦(pibrentasvir, PIB)方案(GLE/PIB),8例采用艾尔巴韦(elbasvir, EBR)/格拉瑞韦(grazoprevir, GZR)方案(EBR/GZR),66例采用奥比帕利(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)联合达塞布韦(dasabuvir)方案(OBV/PTV/r+DSV, 3D),29例采用阿舒瑞韦(asunaprevir, ASV)联合达拉他韦方案(ASV+DCV),13例采用达诺瑞韦(danoprevir, DNV)/利托那韦(ritonavir, r)联合PR方案(DNV/r+PR)。患者合并症/并发症及治疗方案的选择详见表1(调整治疗方案的患者按最终治疗方案统计)。

采用SOF+VEL、SOF+LDV、SOF+DCV、GLE+PIB、EBR+GZR、3D以及DNV/r+PR方案治疗的无肝硬化及代偿期肝硬化患者,以及全程联合RBV治疗的失代偿期肝硬化患者,抗病毒疗程为12周;采用ASV+DCV方案治疗的无肝硬化及代偿期肝硬化患者,因禁忌证/不耐受而未联合RBV的失代偿期肝硬化患者,以及难治型患者,抗病毒疗程为24周。

1.3 检测方法

血清HCV RNA定量检测采用HCV RNA COBAS TaqMan试剂盒(上海罗氏诊断公司,中国),检测下限为15 U/ml;HBV DNA定量检测采用HBV DNA COBAS TaqMan试剂盒(上海罗氏诊断公司,中国),检测下限为20 U/ml;HBsAg定量采用Elecys法(上

表1 患者临床诊断及治疗方案

项目	SOF+VEL±RBV (n=73)	SOF+LDV±RBV (n=21)	SOF+DCV±RBV (n=5)	GLE+PIB (n=11)	ERB+GZR (n=8)	3D (n=66)	ASV+DCV (n=29)	DNV/r+PR (n=13)	总计
年龄(岁)	21~88	25~71	64~86	26~73	21~60	24~79	24~73	26~55	21~88
性别[男/女(n)]	38/35	11/10	4/1	4/7	5/3	37/29	18/11	10/3	127/99
临床诊断[n(%)]									
慢性丙型肝炎	45(61.6)	15(71.4)	1(20.0)	9(81.8)	8(100.0)	62(93.9)	25(86.2)	13(100.0)	178(78.8)
肝硬化	28(38.4)	6(28.6)	4(80.0)	2(18.2)	0	4(6.0)	4(13.8)	0	48(21.2)
代偿期	15(20.5)	5(23.8)	3(60.0)	2(18.2)	-	4(6.0)	4(13.8)	-	33(14.6)
失代偿期	13(17.8)	1(4.8)	1(20.0)	0	-	-	-	-	15(6.6)
PR/DAA _s 经治	5(6.8)	1(4.8)	2(40.0)	-	-	-	-	-	8(3.5)
联合 RBV 者	5(6.8)	1(4.8)	1(20.0)	-	-	-	-	-	7(3.1)
合并症/并发症	18(24.7)	5(23.8)	5(100.0)	4(36.3)	-	6(9.1)	4(13.8)	1(7.7)	43(19.0)
HCC	5(6.8)	3(14.3)	2(40.0)	1(9.1)	-	-	-	-	11(4.9)
HBV 感染	5(6.8)	1(4.8)	2(40.0)	1(9.1)	-	1(1.5)	-	-	10(4.4)
高血压	6(8.2)	2(9.5)	1(20.0)	1(9.1)	-	-	1(3.4)	-	11(4.9)
糖尿病	2(2.7)	1(4.8)	-	2(18.2)	-	2(3.0)	1(3.4)	1(7.7)	9(4.0)
缺铁性贫血	-	-	1(20.0)	-	-	1(1.5)	-	-	2(0.9)
慢性肾脏病	5(6.8)	4(19.0)	-	1(9.1)	-	1(1.5)	2(6.9)	-	13(5.8)
肝外肿瘤	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-	1(0.4)

海罗氏诊断公司,中国),检测下限为0.05 U/ml;生化学指标采用美国 ACLTOP500 型全自动生化分析仪进行检测,各项检测指标正常值上限:丙氨酸氨基转移酶(ALT)男性和女性分别为40和35 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)为40 U/L,总胆红素(TBil)为20.5 μmol/L;NS5A 基因耐药相关替代突变(resistance associated substitutions, RASs)检测采用 Sanger 测序法。

1.4 疗效判定

将病毒学应答情况作为主要有效性评价指标,生化学应答情况及天冬氨酸氨基转移酶-血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)作为次要有效性评价指标,不良事件的发生情况及实验室异常指标作为安全性评价依据。病毒学应答:患者 HCV RNA 转阴(HCV RNA<15 U/ml);12周持续病毒学应答(SVR12);治疗结束时患者已实现病毒学应答且在随访的12周内仍保持 HCV RNA 阴性。肝功能复常:ALT、AST、TBil 从异常升高恢复至低于正常值上限(upper normal limitation, UNL);APRI 指数:间接反映患者肝纤维化程度,计算公式为(AST×100/UNL)/PLT(10⁹/L)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,正态分布的计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示。计量资料组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney U 检验,配对资料采用 Wilcoxon 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或

Fisher 精确检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入226例患者,其中,男性127例,女性99例,年龄21~88岁,患者基线情况如表2所示。

表2 患者基线实验室指标

指标	数值
患者(n)	226
性别[男/女(n)]	127/99
年龄(岁)	21~88
>60岁[n(%)]	53(23.5)
HCV RNA (lg U/ml)	6.2±1.0
WBC(×10 ⁹ /L)	5.5±2.0
Hb(g/L)	139.1±19.3
PLT(×10 ⁹ /L)	168.0(116.0,224.0)
PT(s)	12.1±1.2
PA(%)	85.0±17.2
ALB(g/L)	40.7±5.5
ALT(U/L)	47.0(29.0,73.3)
AST(U/L)	42.0(30.0,66.0)
TBil(μmol/L)	13.6(10.5,17.5)
eGFR[ml/(min×1.73m ²)]	100.0(94.0,111.0)
Cr(μmol/L)	69.5(60.0,78.0)
APRI	0.1~13.4

WBC. 白细胞;Hb. 血红蛋白;PLT. 血小板;PT. 凝血酶原时间;PA. 血清前白蛋白;ALB. 白蛋白;ALT. 丙氨酸氨基转移酶;AST. 天冬氨酸氨基转移酶;TBil. 总胆红素;eGFR. 肾小球滤过率;Cr. 肌酐;APRI. 天冬氨酸氨基转移酶-血小板比率指数

2.2 病毒学应答

本研究共有 225 例(99.6%)患者 HCV RNA 转阴且实现 SVR12, 1 例采用 SOF+VEL+RBV 方案的患者未实现 SVR。不同抗病毒治疗方案间 HCV RNA 转阴率及 SVR12 率差异无统计学意义($P=1.000$, 表 3)。

2.3 生化学应答

治疗 12 周或 24 周结束时, 226 例患者中 206 例(91.2%)ALT 复常, 211 例(93.4%)AST 复常, 214 例(94.7%)TBil 复常。不同方案治疗的 HCV 感染患者肝功能复常率无显著差异($P>0.05$, 表 3)。

2.4 耐药相关突变检测

本研究中 83 例患者完成 NS5A(L31, Y93) 基因 RASs 检测, 其中 14 例(16.9%)患者出现耐药突变。发生耐药突变的患者分别选择了 SOF+VEL±RBV、SOF+LDV±RBV、OBV/PTV/r+DSV、ASV+DCV、EBR+GZR 方案治疗(表 4), 其中 13 例(92.9%)患者实现 SVR12。值得注意的是, 1 例采用 SOF+VEL+RBV 方案的患者未实现病毒学应答, 其突变类型为 NS5A(L31M/V, Y93H); 3 例采用 ASV+DCV 方案的患者成功实现病毒学应答, 其突变类型为: 2 例 NS5A(L31, Y93H), 1 例 NS5A(L31F, Y93)。余 69 例无耐药突变的患者 SVR12 率为 100.0%。

本研究中 143 例患者未行 RASs 检测, 其中 40

例采用 SOF+VEL±RBV 方案, 21 例采用 SOF+LDV±RBV 方案, 1 例采用 SOF+DCV±RBV 方案, 11 例采用 GLE+PIB 方案, 54 例采用 OBV/PTV/r+DSV 方案, 4 例采用 EBR+GZR 方案, 13 例采用 DNV/r+PR 方案。以上未行 RASs 检测的患者病毒学应答率及 SVR12 率均为 100.0%。

2.5 APRI 指数

治疗前 226 例患者 APRI 指数为 0.54(0.30, 1.10), 治疗结束时为 0.32(0.22, 0.61), 较基线显著下降($P<0.001$)。治疗前无肝硬化患者与已发生肝硬化患者 APRI 指数分别为 0.41(0.28, 0.75)和 1.62(0.97, 2.56); 治疗结束时二者 APRI 指数分别为 0.27(0.20, 0.40)和 0.77(0.47, 1.55), 治疗结束时无肝硬化患者及肝硬化患者 APRI 较基线均显著降低($P<0.001$)。进一步分析 SOF+VEL±RBV、SOF+LDV±RBV、SOF+DCV±RBV、GLE+PIB、EBR+GZR、OBV/PTV/r+DSV、ASV+DCV 以及 DNA/r+PR 方案患者治疗前后 APRI 下降值分别为: 0.48(0.13, 0.80), 0.17(0.07, 0.45), 0.64(0.12, 1.78), 0.16(0.12, 0.30), 0.38(0.13, 0.79), 0.20(0.02, 0.49), 0.35(0.07, 0.53), 0.21(0.00, 0.56), 差异无统计学意义($P=0.231$)。

2.6 安全性评估

本研究共有 62 例患者(27.4%)发生不良事件

表 3 患者病毒学及生化学应答[n(%)]

治疗方案	病毒学应答(率)	SVR12(率)	ALT复常(率)	AST复常(率)	TBil复常(率)
SOF+VEL±RBV	72(98.6)	72(98.6)	66(90.4)	65(98.0)	68(93.2)
SOF+LDV±RBV	21(100.0)	21(100.0)	20(95.2)	20(95.2)	20(95.2)
SOF+DCV±RBV	5(100.0)	5(100.0)	4(80.0)	4(80.0)	4(80.0)
GLE+PIB	11(100.0)	11(100.0)	10(90.9)	11(100.0)	11(100.0)
ASV+DCV	29(100.0)	29(100.0)	25(86.2)	27(93.1)	28(96.6)
EBR+GZR	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)
OBV/PTV/r+DSV	66(100.0)	66(100.0)	64(97.0)	65(98.5)	62(93.9)
DNV/r+PR	13(100.0)	13(100.0)	9(69.2)	11(84.6)	12(92.3)
P值	1.000	1.000	0.053	0.134	0.815

表 4 NS5A(L31, Y93)基因耐药突变检测情况

治疗方案	NS5A(L31, Y93)突变型		NS5A(L31, Y93)野生型	
	n	病毒学应答率[n(%)]	n	病毒学应答率[n(%)]
SOF+VEL±RBV	7	6(85.7)	26	26(100.0)
SOF+LDV±RBV	1	1(100.0)	-	-
SOF+DCV±RBV	-	-	4	4(100.0)
GLE+PIB	-	-	-	-
OBV/PTV/r+DSV	2	2(100.0)	10	10(100.0)
ASV+DCV	3	3(100.0)	26	26(100.0)
EBR+GZR	1	1(100.0)	3	3(100.0)
DNV/r+PR	-	-	-	-
合计	14	13(92.9)	69	69(100.0)

(表5),其中严重不良事件4例(1.8%); ≥ 3 级的实验室指标异常5例(4.3%)。各方案不良事件发生率分别为:3D方案11例(16.7%),ASV+DCV方案11例(37.9%),SOF+DCV \pm RBV方案2例(40%),SOF+LDV \pm RBV方案8例(38.1%),SOF+VEL \pm RBV方案18例(24.7%),GLE+PIB方案3例(27.3%),DNU+PR方案7例(53.8%),ERB+GZR方案2例(25.0%),差异无统计学意义($P=0.078$)。

表5 治疗期间不良事件及 ≥ 3 级的实验室指标异常

不良事件	n(%)
任何不良事件	62(27.4)
严重不良事件	4(1.8)
药物相互作用事件	1(0.4)
调整抗病毒方案的不良事件	3(1.3)
HBV再激活	1(0.4)
死亡	0
实验室异常指标	
肌酐升高	12(5.3)
eGFR下降	15(6.6)
1/2级下降	14(6.2)
下降 ≥ 3 级(eGFR<30)	1(0.4)
ALT升高	15(6.6)
1/2级升高	13(5.7)
升高 ≥ 3 级(>5 UNL)	2(0.9)
AST升高	15(6.6)
1/2级升高	14(6.2)
升高 ≥ 3 级(>5 UNL)	1(0.4)
TBil升高	35(15.5)
1/2级升高	32(14.2)
升高 ≥ 3 级(>2.5 UNL)	3(1.3)
血红蛋白降低	2(0.9)
1/2级降低	2(0.9)
降低 ≥ 3 级(<80 g/L)	0

发生不良事件的患者中,无肝硬化的慢性丙型肝炎患者36例(20.2%);丙型肝炎肝硬化患者26例(54.2%),其中代偿期肝硬化患者15例(45.5%),失代偿期肝硬化患者11例(73.3%)。肝硬化患者的不良事件发生率显著高于无肝硬化患者($P<0.001$),失代偿期肝硬化患者不良事件发生率高于代偿期肝硬化患者,但差异无统计学意义($P=0.068$)。

具有合并症/并发症的患者:并发HCC的患者中6例(54.5%)出现了ALT、AST或TBil升高;乙-丙重叠感染患者中1例(10.0%)发生HBV再激活;合并高血压的患者中2例(1.8%)出现eGFR升高;合并慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的患者中12例(92.3%)出现了肌酐升高,13例(100.0%)出

现eGFR降低;合并缺铁性贫血的患者中1例(50%)出现血红蛋白下降;余合并糖尿病及肝外肿瘤的患者均未出现与原发疾病相关的不良事件。合并CKD的患者发生与原发疾病相关的不良事件比例显著高于其他合并症的患者($P<0.001$)。

以上发生实验室指标异常的患者中仅4例因严重不良事件入院治疗:1例合并CKD(肾移植术后)的代偿期肝硬化患者采用OBV/PTV/r+DSV治疗方案1周后肝功能迅速发展至失代偿,遂改用SOF+LDV方案,治疗期间患者服用的抗排异药物(环孢素、西罗莫司)与DAAs相互作用导致血药浓度上升,血肌酐升高,eGFR降低(≥ 3 级),抗排异药物剂量减半后患者肾功能逐渐恢复;1例失代偿期肝硬化患者采用SOF+VEL+RBV治疗1周后出现血红蛋白下降,停用RBV后血红蛋白逐渐回升;1例合并CKD的失代偿期患者采用SOF+VEL+RBV治疗1周后出现肌酐升高,eGFR降低,停用RBV后患者肾功能逐渐恢复;1例乙-丙重叠感染的代偿期肝硬化患者(HBsAg阴性,HBcAb阳性,HBsAb低于检测下限)于结束DAAs治疗第10周出现HBV再激活,予以恩替卡韦(entecavir, ETV)抗HBV治疗后患者HBV DNA转阴。其余患者未作特殊处理,异常指标均在治疗及随访期间自行缓解。

3 讨论

目前,慢性HCV感染者采用泛基因型DAAs治疗方案治疗,SVR率可达到90%以上,因此被推荐为抗HCV治疗的首选方案^[6]。在我国,DAAs药物上市较晚,各地区患者药物的可获得性以及经济负担有明显差异,且我国HCV感染以基因1b型为主,因此基因1b型特异性DAAs治疗方案应用仍较多。本文研究了真实世界中基因1b型慢性HCV感染者采用多种不同抗病毒方案的临床疗效以及安全性,结果显示泛基因型或基因特异型DAAs治疗方案均可实现较高的SVR和良好的安全性。

本研究中,采用泛基因型方案(SOF+VEL \pm RBV、SOF+DCV \pm RBV、GLE+PIB)SVR率 $>98.6\%$,基因1b型特异性方案(SOF+LDV \pm RBV、OBV/PTV/r+DSV、ASV+DCV、ERB+GZR、DNU/r \pm PR)SVR率为100.0%。伴随着HCV的有效抑制和清除,患者肝功能明显改善,治疗结束时226例患者总体ALT、AST及TBil复常率均 $>90.0\%$ (91.2%、93.4%、94.7%),提示肝脏炎症得到控制,仅在含有PR(DNU/r+PR)的方案中,治疗结束时ALT复常率较低(69.2%),考虑与干扰素不良反应有关,因该方案疗程较传统的PR方案缩短(12周,48周),停用干扰素后,各项指标逐渐恢复

正常。

本研究采用APRI对患者肝纤维化程度进行评估,APRI是国际公认的肝纤维化无创诊断模型,能较为准确地反映丙型肝炎患者肝组织纤维化水平^[6,7]。226例患者治疗前后APRI中位水平分别是0.54和0.32,治疗结束时总体APRI较基线显著下降($P<0.001$)。其中肝硬化患者治疗前后APRI指数也明显下降(1.62、0.77, $P=0.001$)。提示DAA治疗获得病毒学应答后患者肝组织学纤维化程度得以减轻,对改善预后具有重要意义。采用SOF+DCV±RBV、GLE/PIB以及DENV/r+PR方案患者APRI下降无统计学意义,可能与以上方案样本量较小有关。

耐药相关替代突变(RASs)的发生是影响抗HCV疗效的重要因素,NS3/4A、NS5A、NS5B的DAA靶点都可能出现替代突变,影响DAA治疗的敏感性,导致治疗失败,RASs检测对抗病毒方案的制订有指导作用。文献报道NS5A(L31,Y93)基因易发生RASs,亚洲患者突变率为14%~21%^[8]。本研究中,83例患者进行RASs检测,耐药突变率16.9%(14/83),与文献报道一致,耐药突变患者治疗后SVR率92.9%(13/14),1例无应答者系SOF经治患者,NS5A(L31M/V,Y93H)突变,本次采用SOF+VEL+RBV方案治疗24周后仍未实现SVR。该患者对延长DAA疗程与联合RBV提高抗病毒疗效的措施^[6,9]均无应答。研究发现,对“SOF+NS5A抑制剂”方案无应答的患者采用GLE/PIB治疗后SVR率高达90%^[10],可作为该患者下一步治疗的备选方案。值得注意的是,NS5A(L31,Y93)基因突变可导致ASV+DCV抗病毒疗效降低^[6],本研究中3例发生耐药突变的患者未更改治疗方案继续ASV+DCV治疗,均成功实现SVR12。提示我们,在基层医院和无检测RASs条件的地区,如无其他DAA可选择时,基因1b型HCV感染者仍可选用ASV+DCV方案治疗,其具有临床使用价值。

研究中143例未行RASs检测的患者分别采用了SOF+LDV±RBV、SOF+DCV±RBV、GLE+PIB、OBV/PTV/r+DSV、EBR+GZR以及DENV/r+PR方案治疗,其SVR率为100.0%。根据已完成RASs检测患者的耐药率(16.9%)推测,未行RASs检测的患者中可能也有相当数量的RASs存在,但使用以上方案的患者均成功实现病毒学应答,说明NS5A基因RASs对以上方案的抗病毒疗效影响较小,对不能进行RASs检测的医院和患者有指导意义。

HCV感染的持续在引起肝硬化和肝功能失代偿的同时常合并肾损伤^[6,11]。一方面,DAA治疗有利于提高失代偿期肝硬化患者的生存率^[12-16],延缓

CKD患者肾脏疾病的进展^[6,11]。另一方面,失代偿期肝硬化患者以及合并CKD的患者往往代谢功能较差且用药复杂,增加了不良事件的发生风险。本研究中,失代偿期肝硬化患者及合并CKD的患者不良事件发生率极高,为DAA治疗的安全性带来挑战。本研究中3例调整DAA方案的严重不良事件的患者均与CDK或失代偿期肝硬化有关。有研究指出,有失代偿期肝硬化、CKD以及用药复杂等情况的特殊人群,在进行DAA治疗时应严密监测生命体征和肝肾功能,必要时可监测血药浓度^[6,17]。此外,失代偿期肝硬化患者对RBV的耐受性较差,应减小起始剂量(600 mg/d),如发生不耐受的情况则立即停用RBV^[6]。

本研究中1例乙-丙重叠感染的患者在结束DAA治疗后出现HBV再激活。有研究发现HBsAg阴性的乙-丙重叠感染患者仍有发生HBV再激活的风险,且低水平HBsAb(HBsAb<12 U/ml)是发生HBV再激活的主要危险因素^[18]。2019年《慢性乙型肝炎防治指南》建议,HBsAg阴性,HBcAg阳性的HCV/HBV重叠感染患者应密切检测其HBV DNA及HBsAg定量水平,如发生HBV再激活应立即开始抗HBV治疗^[19]。

综上,本研究数据来自真实世界,结果显示基因1b型慢性HCV感染患者采用目前我国已批准上市泛基因型和基因1b型特异基因型治疗方案,均取得良好的疗效,病毒学应答率高,不良事件发生率较低,安全性良好,可显著降低患者肝脏炎症以及纤维化程度,对基层医院和患者的治疗方案选择有指导意义,在肝硬化失代偿以及合并肾功损害的特殊人群,治疗过程中安全管理仍需予以重视。

【参考文献】

- [1] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2017, S0168-8278 (17) : 32273-32280.
- [2] Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2):411-421.e4.
- [3] Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:19.
- [4] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(13):975-982.
- [5] Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C [J]. *Lan-*

- cet, 2015, 385(9973): 1124-1135.
- [6] 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(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2670-2686.
- [7] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 726-736.
- [8] Lai W, Omata M, Lim YS, *et al.* 亚洲临床试验纳入的HCV感染患者中, 基线NS5A和NS5B NI耐药相关变异的流行率[C]//第九届全国疑难及重症肝病大会论文汇编. 北京: 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组, 2017.
- [9] 程勇前, 赵平. DAA时代, 重新审视利巴韦林在难治型丙型肝炎抗病毒治疗中的地位和作用[C]//第十届全国疑难及重症肝病大会论文汇编. 江苏苏州: 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组, 2019.
- [10] Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, *et al.* Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1506-1517.e1.
- [11] Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, *et al.* Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease[J]. *Am J Kid Dis*, 2013, 61(4): 623-637.
- [12] Welzel TM, Petersen J, Herzer K, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1861-1870.
- [13] Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, *et al.* Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2): 122-132.
- [14] Modi AA, Nazario HE, Gonzales GR, *et al.* Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 1 patients including those with decompensated cirrhosis who failed prior treatment with simeprevir/sofosbuvir[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(10): 1409-1415.
- [15] Kamp WM, Sellers CM, Stein S, *et al.* Impact of direct acting antivirals on survival in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17081.
- [16] Dang H, Yeo YH, Yasuda S, *et al.* Cure with interferon free DAA is associated with increased survival in patients with HCV related HCC from both East and West[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 1910-1922.
- [17] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1855-1861.
- [18] 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.
- [19] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 24(12): 1335-1356.

(姜晓舜 编辑 2020-06-05 收稿)

※ ※ ※

· 读者 · 作者 · 编者 ·

参考文献类型及其标识

根据GB/T 3469《文献类型与文献载体代码》规定,以单字母方式标识以下参考文献类型:专著“M”、论文集(或会议录)“C”、报纸“N”、期刊“J”、学位论文“D”、报告“R”、标准“S”、专利“P”、专著及论文集集中的析出文献“A”。

对于电子文献类型的参考文献,用以下双字母作为标识:数据库(database)“DB”、计算机程序(computer program)“CP”、电子公告(electronic bulletin board)“EB”。

电子文献的载体类型及其标识:对非纸张型载体的电子文献,当被引用为参考文献时,需在参考文献类型标识中以双字母表示电子文献载体类型:磁带(magnetic tape)“MT”、磁盘(disk)“DK”、光盘(CD-ROM)“CD”、联机网络(online)“OL”,并用以下格式表示包括了文献载体类型的参考文献类型标识:[文献类型标识/载体类型标识],如[EB/OL]。

(本刊编辑部)