

索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎肝硬化 肝硬化的抗病毒疗效及其对患者肝纤维化的影响

张怀斌

【摘要】目的 探讨索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎肝硬化肝硬化的抗病毒疗效及其对患者肝纤维化的影响。**方法** 选取2018年6月至2019年6月辽宁省盘锦市传染病医院收治的丙型肝炎肝硬化患者30例作为研究对象,依据肝硬化Child-Pugh分级分为对照组与观察组,各15例。对照组为A级肝硬化代偿期患者,观察组为B、C级肝硬化失代偿期患者。两组患者接受索非布韦-维帕他韦治疗,比较两组患者丙型肝炎病毒(HCV)-RNA转阴情况、病毒学应答情况、治疗前后肝纤维化标志物水平,并记录不良反应发生情况。**结果** 两组患者治疗第4、12、24周时HCV-RNA转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组早期病毒学应答(EVR)率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗完成时病毒学应答(ETVR)、持续病毒学应答(SVR)率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组PCⅢ、HA水平降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率6.67%(1/15)与对照组20.00%(3/35)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 针对丙型肝炎肝硬化使用索非布韦-维帕他韦治疗,可有效提升患者的HCV-RNA转阴率,降低肝纤维化标志物水平,且药物安全性较高。

【关键词】 丙型肝炎;肝硬化;索非布韦-维帕他韦;病毒学应答

【中图分类号】 R575.2; R975

【文献标识码】 A

Antiviral Effect of Sofibuprovir and Vipatavir in the Treatment of Hepatitis C Cirrhosis and Its Effect on the Patients with Liver Fibrosis

ZHANG Huai-Bin

The Second Department of Infectious Diseases, Panjin Infectious Diseases Hospital of Liaoning Province, Panjin 124000, China

【Abstract】Objective To explore the anti-virus effects of sofibuprovir - vepatavir in patients with hepatitis C cirrhosis and liver fibrosis. **Methods** Thirty patients with hepatitis C cirrhosis treated in Panjin Infectious Diseases Hospital of Liaoning Province from June 2018 to June 2019 were selected as the research objects and were divided into a control group and an observation group according to the child Pugh classification of cirrhosis, with fifteen cases in each group. The patients in the control group were in the compensatory stage of Grade A cirrhosis, and the patients in the observation group were in the decompensated stage of grade B and C cirrhosis. We compared the two groups of patients with HCV-RNA negative, virological response, the level of liver fibrosis markers before and after treatment, and recorded the occurrence of adverse reactions. **Results** There was no significant difference in HCV-RNA negative rate between the two groups at 4th, 12th and 24th week, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the virological response of EVR period in the observation group was higher than that in the control group and the difference was not statistically significant ($P<0.05$); there were no the difference in ETVR and SVR rate in the two groups after treatment ($P>0.05$); there was no significant difference in the levels of hyaluronic acid (HA) and type Ⅲ procollagen (PCⅢ) between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, the levels of PCⅢ and HA in the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group was 6.67% (1/15) compared with 20.00% (3/35) in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of virus Hepatitis C Cirrhosis, Sufebuvir and vepatavir can effectively improve the negative rate of HCV-RNA, reduce the level of liver fibrosis markers in patients with hepatitis C cirrhosis, and the drug safety is high.

【Key words】 Hepatitis C cirrhosis; Sofibovir vepatavir; HCV-RNA turning negative; Virological response

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2020.08.023

作者单位: 辽宁省盘锦市传染病医院传染二科, 辽宁盘锦 124000

CHINA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL ECONOMICS

慢性丙型肝炎病毒(HCV)造成,该病已成为目前全球临床医学的重点研究方向。慢性丙型肝炎随病情进展,可引起肝硬化,严重者可发展为肝癌,严重威胁患者的生命质量及生命安全^[1-2]。皮下注射聚乙二醇干扰素联合利巴韦林是临床治疗慢性丙型肝炎的主要手段,虽可一定程度上促进病情缓解,但此治疗模式可造成患者产生较多严重不良反应,且不易处理,其已被逐渐淘汰^[3]。目前,临床已广泛应用索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎肝硬化患者,该药是一种新型药物,可有效抑制病毒。鉴于此,本研究就索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎肝硬化的抗病毒疗效及其对患者肝纤维化的影响进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2019年6月辽宁省盘锦市传染病医院收治的丙型肝炎肝硬化患者30例作为研究对象,依据肝硬化Child-Pugh分级分为对照组与观察组,各15例。对照组为A级肝硬化代偿期患者,观察组为B、C级肝硬化失代偿期患者。对照组男8例,女7例;年龄26~55岁,平均(48.52±3.57)岁;病程2~11年,平均(6.39±1.74)年;手术类型:脾栓塞术7例,脾脏切除术3例。观察组男8例,女7例;年龄26~55岁,平均(59.07±3.32)岁;病程2~12年,平均(7.11±1.62)年;手术类型:脾栓塞术8例,脾脏切除术2例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。本研究已获辽宁省盘锦市传染病医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:1)符合《丙型肝炎防治指南》中丙型肝炎肝硬化诊断标准^[4];2)经病毒分型为基因1型;3)HCV-RNA阳性。排除标准:1)药物或重症肝炎;2)寄生虫或酒精性肝病;3)自身免疫性肝病。

1.3 治疗方法

两组予以口服索非布韦-维帕他韦(Gilead Sciences Ireland UC,阿根廷,注册证号H20180024,索非布韦400 mg及维帕他韦100 mg),1片/次,1次/d,持续治疗6个月。

1.4 观察指标

1)HCV-RNA转阴:分别两组患者在治疗第4、

12、24周时,抽取清晨空腹静脉血5 ml,测定HCV-RNA转阴情况。2)病毒学应答:早期病毒学应答(EVR),治疗12周后,血清HCV-RNA检查结果呈阴性;治疗完成时病毒学应答(ETVR),治疗结束时血清HCV-RNA水平低于20 IU/ml;持续病毒学应答(SVR),治疗结束随访24周血清HCV-RNA水平低于20 IU/ml。3)肝纤维化标志物:分别于治疗前、治疗6个月后抽取患者清晨空腹静脉血5 ml,测定血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PC)水平。4)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HCV-RNA转阴情况比较

两组患者治疗第4、12、24周时HCV-RNA转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者第4、12、24周时HCV-RNA转阴情况比较[例(%)]

组别	例数	第4周	第12周	第24周
对照组	15	11(73.33)	13(86.67)	15(100.00)
观察组	15	13(86.67)	14(93.33)	15(100.00)
χ^2 值		0.208	0.000	0.000
P 值		0.648	1.000	1.000

2.2 两组病毒学应答情况比较

观察组EVR率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组ETVR、SVR率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者病毒学应答情况比较[例(%)]

组别	例数	EVR	ETVR	SVR
对照组	15	9(60.00)	12(80.00)	10(66.67)
观察组	15	15(100.00)	14(93.33)	12(80.00)
χ^2 值		5.208	0.288	0.170
P 值		0.022	0.591	0.680

2.3 两组肝纤维化标志物比较

两组治疗前PC、HA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组PC、HA水平降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者肝纤维化标志物水平比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PC	HA
对照组	15		
治疗前		105.97 \pm 5.74	327.14 \pm 43.32
治疗后		51.25 \pm 3.42 ^a	141.52 \pm 23.47 ^a
观察组	15		
治疗前		106.11 \pm 5.61	326.57 \pm 43.52
治疗后		34.71 \pm 3.51 ^{ab}	95.45 \pm 8.69 ^{ab}

注:与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

2.4 两组不良反应发生情况比较

观察组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较

组别	例数	腹泻 (例)	恶心 (例)	头痛 (例)	疲乏 (例)	不良反应 [例(%)]
对照组	15	1	1	1	0	3(20.00)
观察组	15	1	0	0	0	1(6.67)
χ^2 值						0.288
P 值						0.591

3 讨论

丙型肝炎作为临床的一种常见严重疾病, 若未能及时治疗, 病死率将大幅上升^[5]。肝细胞感染 HCV 情况下, 可以 NS5B 酶为介质产生子代 RNA, 并大量扩增于其宿主细胞, 剪切活化 NS5A。利巴韦林联合干扰素的治疗可对患者造成较严重的不良反应, 且难以治疗, 目前已禁止临床使用。丙型肝炎肝硬化的病程长久, 利巴韦林联合双环醇虽可在一定程度上控制病情, 但远期疗效并不理想^[6]。因此积极探讨合理有效的治疗对患者具有积极意义。

目前, 对 HCV 的治疗靶点为丙肝病毒 RNA 的非结构蛋白编码区, HCV 复制过程中, NS5A、NS5B 及 N3 解旋酶与其密切相关。因此, 药物治疗的目的为抑制 3 种酶的活性, 以发挥抗病毒的作用。索非布韦-维帕他韦是 Epclusa 片剂的主要成分, 索非布韦是一种核苷聚合酶抑制剂, 口服使用可避免发生因皮下注射导致的皮疹^[7-8]; 该药物可对 HCV 特异性 NS5A 蛋白酶与 HCV 蛋白活化起抑制作用^[9-10]。本研究发现, 治疗 24 周时, 两组患者的 HCV-RNA 转阴率达 100%, 提示索非布韦-维帕他韦对 HCV 的复制可起到抑制作用。但观察组在治疗第 4 周、12 周时的 HCV-RNA 转阴率高于对照组, 可见该药物对肝

硬化代偿期的效果更佳。在两组患者 EVR、ETVR、SVR 阶段, 病毒学的应答情况随着 EVR、ETVR、SVR 各个阶段到达而逐渐降低, 体现药物逐渐在机体中起效。此外在代偿或失代偿肝硬化中使用索非布韦-维帕他韦治疗, 因其具有病毒学应答疗效的差异显著的特点, 对临床进行肝硬化分级可起到一定的帮助作用; 肝硬化期间常见严重组织纤维化, 此情况下 型胶原水平降低, 型胶原水平上升。本研究结果显示, 治疗后, 两组 PC、HA 水平降低, 且观察组低于对照组, 进一步证实索非布韦-维帕他韦可有效治疗丙型肝炎肝硬化, 预防组织纤维化。此外本研究统计了两组患者的不良反应发生率, 发现观察组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义, 表明索非布韦-维帕他韦的用药安全性较高。由此可见, 索非布韦-维帕他韦用于丙型肝炎肝硬化患者, 疗效显著且安全性较高。

综上所述, 针对丙型肝炎肝硬化使用索非布韦-维帕他韦治疗, 可有效提升患者的 HCV-RNA 转阴率, 降低肝纤维化标志物水平, 且药物安全性较高。

参考文献

- [1] 刘艳华, 黎安玲, 王嘉俊. 慢性丙型肝炎患者 HCV-RNA 载量及抗-HCV 与肝功能指标相关性研究分析[J]. 当代医学, 2019, 25(18): 123-124.
- [2] 张琼方, 张大志. 基于索磷布韦的丙型肝炎治疗方案在中国的价值和应用潜力[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 233-237.
- [3] 赵宝生, 董金玲, 谢放, 等. 丙型肝炎肝硬化患者生存状况的影响因素研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2): 334-336.
- [4] 中华医学会肝病分会, 中华医学会传染病与寄生虫病分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.
- [5] 李清元, 李振燕, 滕彦玲. 慢性丙型肝炎患者自身抗体与 HCV-RNA 检测结果的分析比较[J]. 当代医学, 2019, 25(14): 113-115.
- [6] 魏来, 王琴. 直接抗病毒药物时代慢性丙型肝炎的治疗: 不同方案选择的考虑[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(10): 577-586.
- [7] 湛梦茹, 周蒙. 索非布韦/雷迪帕韦联合治疗肝移植术后 HCV 再感染患者的有效性及安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1852.
- [8] 王威, 夏辉, 李兵, 等. 索非布韦联合达卡他韦对丙型肝炎肝硬化与慢性丙肝疗效[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(1): 18-21.
- [9] 米色日黎, 白浪. 索磷布韦/维帕他韦在丙型肝炎抗病毒治疗中的应用进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(5): 289-292.
- [10] 陈立, 张欣欣. 直接抗病毒药物治疗时代慢性丙型肝炎的简化治疗策略[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(10): 587-589.

(收稿日期: 2020-03-26)