

# 丙型肝炎病毒耐药相关变异 对直接抗病毒药物疗效的影响

全敏, 邢卉春 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

**摘要:** 随着直接抗病毒药物的不断更新与广泛应用, 慢性丙型肝炎的治愈率显著提高。丙型肝炎病毒耐药相关变异直接影响抗病毒疗效和获得病毒学治愈的机会, 已越来越受到关注。本文就丙型肝炎病毒耐药相关变异对直接抗病毒药物疗效的影响进行综述, 以便更好地治疗丙型肝炎。

**关键词:** 肝炎病毒, 丙型; 直接抗病毒药物; 耐药相关变异

## Effects of hepatitis C virus resistance associated variants on the efficacy of direct-acting antiviral agents

QUAN Min, XING Hui-chun (Department of Hepatology Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Along with the continuous renewal and wide use of direct-acting antiviral agents, the cure rate of chronic hepatitis C improved obviously. However, the resistance associated variants as well as their rapid emergence during incomplete drug-pressure greatly affect treatment outcome and the chances of virological cure. In this paper, the effects of drug resistance of hepatitis C virus on the efficacy of direct-acting antiviral agents were reviewed to facilitate better treatment on hepatitis C.

**Key words:** Hepatitis C virus; Direct-acting antiviral agents; Resistance associated variants

直接抗病毒药 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 治疗慢性丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染可获得较高的病毒学持续应答率 (sustained virologic response, SVR)。但仍有部分患者未获得有效应答或在停药后复发。DAAs治疗慢性HCV感染失败的因素除与患者肝纤维化严重、基线病毒载量高有关外, 与基线或治疗中HCV存在耐药相关变异 (resistance associated variants, RAVs) 也密切相关。本文就DAAs的RAVs相关问题进行综述。

### 1 DAAs 耐药相关变异概述

HCV基因组为单股正链RNA, 全长约9600个碱基。其基因组分为结构区和非结构区。非结构蛋白区包括NS2、NS3、NS4和NS5区, 可编码功能蛋白, 分别为蛋白酶 (NS2、NS3和NS4区)、RNA依赖的RNA聚合酶 (NS5B区)、NS5A蛋白 (参与HCV复制、组装及病毒颗粒的释放, 是HCV复制不可或缺的环节)<sup>[1]</sup>。这些蛋白在病毒复制中发挥关键作用, 目前已知的DAAs作用关键靶点分别是NS3/4、NS5A及NS5B。HCV是高复制的RNA病毒 (每日产生和清除 $10^{10} \sim 10^{13}$ 病毒颗粒), 在病毒复

制过程中由于RNA依赖的RNA聚合酶的保真性较低 (平均每次复制就产生 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ 错配率/碱基), 使得在HCV感染期间, 患者体内可同时存在多种高度多样化的HCV变异群体 (即准种)<sup>[1]</sup>。部分准种的变异发生在DAAs作用靶点上, 与DAAs相关的NS3、NS5A及NS5B在不同基因型、基因亚型间或同一基因型、基因亚型内不同病毒株间存在异质性, 其中能够引起DAAs疗效降低的氨基酸多态性称为RAVs。1个RAV是通过1个或多个耐药相关置换 (resistance-associated substitutions, RASs) 来命名的, 氨基酸的替换会对体内或体外的DAAs治疗效果产生不利影响。在定义RAS前, 需先确定HCV基因型、基因亚型、HCV蛋白及氨基酸位点。以Y93H为例, 每个RAS (Y93H) 以涉及的氨基酸首字母 (Y) 命名, 然后是野生株该氨基酸所在的位置 (93), 第2个字母以实际测序分析中的氨基酸命名 (H), 由于HCV准种的特性, 部分患者会同时感染多种变异株, 在同一位点存在多种氨基酸耐药 (如: Y93Y/H/M)。这种耐药相关变异可在初次使用DAAs治疗前就存在 (称为预存耐药相关变异), 也可经抗病毒治疗后, 在药物压力的选择下而出现。不同DAAs的耐药基因屏障 (病毒变异和逃避药物选择作用的一种临界概率, 反映耐药发生

的难易程度)不一,受多因素影响,如HCV基因型及亚型、DAAs效价和药代动力学、DAAs与作用靶点的亲和力及患者的依从性等。出现RAVs可能会使患者对DAAs抗病毒治疗的应答不佳或疗程结束停药后复发,而成为难治性患者。因此,需高度关注DAAs的RAVs,适时优化或挽救治疗方可使更多患者获益。

## 2 不同作用靶点 DAAs 耐药相关变异

不同HCV基因型或亚型和应用不同作用靶点DAAs产生的RAVs各不相同,主要包括以下几个方面。

**2.1 NS3/4A 蛋白酶抑制剂耐药相关变异** NS3/4A 丝氨酸蛋白酶为非共价结合的二聚体,包括催化亚基 NS3 及其活化亚基 NS4A。NS3/4A 蛋白酶的底物结合沟槽较浅,靶向于 NS3/4A 蛋白酶的 DAAs 与之结合较疏松,常需与酶上的多个辅助结合位点相互作用才能保证紧密结合。这些辅助结合位点的变异均会使病毒产生耐药性,故 NS3/4A 蛋白酶抑制剂耐药屏障较低,第一代 NS3/4A 蛋白酶抑制剂因此已被淘汰,第二代 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的抗病毒活性有所提高,但耐药屏障仍较低,基因 3 型 HCV 仍是难治愈的基因型,可能原因是一些激活位点的多态性(R123T-I132L-D168Q)<sup>[1]</sup>。已报道的 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的 RAVs 包括 Q80K、V36A/M、T54A/S、R155K/T、A156S/T 和 D168N。Q80K 是 HCV 基因 1a 型 NS3 区最常见的 RAVs 位点,基线检出率为 19%~48%<sup>[2]</sup>。体外研究显示,存在 Q80K 可使西米匹韦(simeprevir, SMV)的抗病毒作用降低 10 倍<sup>[2,3]</sup>。在 SMV 联合聚乙二醇干扰素+利巴韦林的临床研究中,基线存在 Q80K 者较未存在者的 SVR 率显著降低(分别为 58%、84%)<sup>[2,4]</sup>,预存 Q80K 也可显著降低 SMV 联合索非布韦(sofosbuvir, SOF)的疗效<sup>[2,3]</sup>。然而,在中国 HCV 基因 1a 型患者流行率较低,相关 Q80K 的发生率也较低。有研究<sup>[4]</sup>发现,我国慢性丙型肝炎患者 NS3/4A 蛋白酶抑制剂存在预存耐药, HCV 1b 型变异率为 38.33% (23/60), 2a 型为 100% (14/14), 6a 型为 100% (88/88), 1b 型和 2a 型、1b 型和 6a 型组间变异率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 不同 HCV 基因型同一个位点的变异频率不同: V36L 变异在 HCV 2a 型较 1b 型和 6a 型高( $P < 0.05$ ), Q80K 变异在 HCV 6a 型较 1b 型和 2a 型高( $P < 0.05$ ), HCV 2a 型 A156S 变异率较 1b 型和 6a 型高, 1b 型又较 6a 型高( $P < 0.05$ ), 该研究中出现的耐药位点以可导致低至中度耐药的变异位点为主,

但仍可能出现高度耐药的 A156 及 R155 变异位点。

**2.2 NS5A 抑制剂耐药相关变异** NS5A 是一种高度磷酸化的非结构蛋白,有 3 个不同的结构域, I 区、II 区(分别为氨基酸 1~213 及 250~342,参与 HCV RNA 的复制)和 III 区(氨基酸 356~447,参与 HCV 组装过程)<sup>[6]</sup>。NS5A 抑制剂是目前抗病毒效果最好 DAAs,但已上市的 NS5A 抑制剂最大的缺点是易出现耐药相关变异,且 RAVs 适应性较强,与野生株相比有较高的竞争力,可长期存在<sup>[5]</sup>,属于中、低耐药屏障;即将上市的第二代 NS5A 抑制剂的耐药屏障有望有所改善。

目前在临床观察中与 NS5A 抑制剂相关报道最多的耐药位点为 Y93H。NS5A-RAVs 病毒株的稳定性相对较高,在感染者体内可持续较长时间或永久存在<sup>[6]</sup>。复杂的 NS5A-RAVs 与复杂的 NS3-RAVs 具有同样的模式,较单纯 RAVs 具有更高的耐药性,在治疗失败的患者中常可检测到<sup>[7]</sup>。就我国最为常见的 HCV 基因 1b 型来说,临床相关 RAVs 主要发生于 NS5A 区,基线可有 11%~23% 的预存 RAVs<sup>[1,8]</sup>,而在 DAAs 治疗失败者中可高达 50%<sup>[9]</sup>。Etsuko 等<sup>[8]</sup>研究表明基线存在 NS5A 区 Y93H 突变与基因 1b 型患者接受达卡他韦/阿那匹韦(daclatasvir/asunaprevir)治疗过程中发生病毒学突破有关。研究<sup>[9]</sup>表明,在应用达卡他韦联合索非布韦治疗基因 3 型 HCV 感染者时,应检测基线 NS5A 耐药基因,无基线耐药患者 12 周 SVR 率可达 92%,而存在基线耐药患者 12 周 SVR 率仅为 54%;另一项研究显示在无肝硬化但存在 Y93H 耐药基因的患者中 12 周 SVR 率为 67%<sup>[10]</sup>。以上研究均表明,NS5A 耐药基因可影响初治有肝硬化患者或经治无肝硬化患者的疗效,因此,推荐该部分人群治疗前接受 NS5A 基线耐药检测<sup>[11]</sup>。尽管维帕他韦与前几代 NS5A 抑制剂相比,其耐药谱更完善,但在 HCV 基因 3 型感染者中 Y93H 变异株仍存在较高的耐药性。ASTRAL-3 期研究显示,在应用索非布韦/维帕他韦(sofosbuvir/velpatasvir)治疗中,无 NS5A 耐药者的 12 周 SVR 率可达 97%,而存在维帕他韦特异性耐药(A30H/K、L31F/M 及 Y93H)者 12 周 SVR 率仅为 88%,4 例治疗失败者中,3 例为 Y93H 耐药,1 例为 A30K 耐药。对于经治的肝硬化患者,如存在 Y93H 耐药,应联用利巴韦林,对于不能联合利巴韦林者,应延长疗程至 24 周<sup>[11]</sup>。

HCV 1a 亚型 NS5A 的 RAVs 主要发生在氨基酸 N-末端 M28T、Q30H/R、L31M 和 Y93H/N 位点变异以及基因 1b 亚型的 L31M 和 Y93H,均与 NS5A 抑制剂的耐

药有关,尤其对于基因1a亚型,仅出现单位点变异就可使药物敏感性显著下降,且NS5A-RAVs病毒株可在治疗失败的患者体内存在长达两年之久<sup>[12]</sup>,对后续治疗可能产生一定影响。因此,在治疗过程中需提高标准化检测,初始即选择强效、泛基因型和耐药屏障高的NS5A抑制剂,降低治疗失败的风险。

**2.3 NS5B 聚合酶抑制剂耐药相关变异** NS5B 是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶,该酶是右手构象结构,含有掌区及指区,其中 1 个位点是可与核苷酸结合的催化活性中心,另外 4 个位点是与酶构象有关的变构位点,不能与核苷酸结合。该靶点的 DAAs 主要有核苷类聚合酶抑制剂[nucleos(t)ide inhibitory, NI, 如 sofosbuvir、SOF]和非核苷类聚合酶抑制剂[non-nucleos(t)ide inhibitory, NNI, 如 dasabuvir, DSV]。非核苷类聚合酶抑制剂通过与酶表面的变构位点结合,改变酶的空间构象,抑制 NS5B 聚合酶的催化活性,从而抑制病毒的复制。与 NI 相比,NNI 耐药屏障较低,易发生耐药。RAVs 主要涉及的氨基酸位点包括 C316Y、M414 T/V、Y448C/H、A553T/V、G554S、S556G/N、G558R 和 D559G。基因 1 型患者中基线 RAVs 检出率较低(0.2%~3.1%),但基因 1b 型患者中 C316N 自然发生率可高达 10.9%~35.6%<sup>[13]</sup>。体外研究显示 DSV 对 C316N 变异株的抗病毒活性降低 5 倍<sup>[14]</sup>,但对其他聚合酶抑制剂耐药变异(包括 S282T、M423T、P495A、P495S 及 V499A)的病毒株仍有较好的抗病毒活性<sup>[12]</sup>。整体而言,S55G 是目前在 DSV 治疗失败患者中观察到的最普遍的耐药位点<sup>[15]</sup>。

核苷类聚合酶抑制剂可作为聚合酶的底物,与细胞内三磷酸核苷竞争性地插入到新产生的核苷酸链中,终止核苷酸链的延伸而抑制病毒复制。该酶的活性中心非常保守,不易变异,因此,NI 具有较高的耐药屏障<sup>[16]</sup>,目前尚未发现自然存在的针对 SOF 的 RAVs<sup>[17]</sup>。体外复制系统中的研究发现,针对 SOF 耐药的变异包括 S282T、L159F 及 E341D, S282T 在所有基因型中均可存在,主要在 G1a 及 G1b 基因型中<sup>[1]</sup>,但临床病例中很少能检测到<sup>[18]</sup>。虽然有报道提示 L159F、C316N 与 V321A 可能与治疗失败有关<sup>[17]</sup>,但其总体发生率是较低的<sup>[19]</sup>。

### 3 DAAs 耐药相关变异带来的临床问题

**3.1 RAVs 对 DAAs 抗 HCV 疗效的影响** 存在 RAVs 可能对临床应用 DAAs 治疗 HCV 感染带来不利影响。ASPIRE 研究显示基因型为 1a 且存在 Q80K 变异的患者,采用西米匹韦(Simeprevir) 100 mg 治疗,其 SVR 率仅为 22%,而未携带该变异位点的患者 SVR

率为 70%<sup>[20]</sup>,提示 Q80K 的存在会影响西米匹韦的抗 HCV 疗效,基线存在 Q80K 变异者不推荐采用含有西米匹韦的治疗方案。L31M 和 Y93H 变异可降低某些 NS5A 抑制剂的抗病毒活性,在达卡他韦/阿那匹韦(Daclatasvir/Asunaprevir)联合治疗 HCV 感染的研究中,基线时存在 L31M 和 Y93H 变异的患者持续病毒应答 SVR 率仅为 43%,显著低于无预存耐药相关变异的患者(87%)<sup>[8]</sup>。存在 NS5A-RAVs 还可使格佐普韦/艾尔巴韦(Grazoprevir/Elbasvir)、索菲布韦/雷迪帕韦(Sofosbuvir/Ledipasvir)或索菲布韦/维帕他韦(Sofosbuvir/Velpatasvir)的 SVR 较无变异者分别下降 5 倍<sup>[21]</sup>和 9%<sup>[2]</sup>。研究表明,NS5A RAVs 对 LDV/SOF 治疗基因 1a 型患者的疗效有不利影响,基线 SVR12 率更低(76% vs 97%)<sup>[21]</sup>,即使基线 RAS 有 > 100 倍的耐药改变,加用或不用利巴韦林延长治疗至 24 周后均会获得更高的 SVR 率<sup>[22]</sup>。S282T 是所有基因型针对 SOF-RAS 的主要位点<sup>[23]</sup>,但其发生率很低,据临床报道仅有 1% 的 SOF-失败者<sup>[24]</sup>,对抗病毒治疗中 SVR 的影响有限。

**3.2 针对耐药相关变异的临床对策** 由于不同种类 DAAs 耐药的 RAVs 谱不同,DAAs 联合治疗可增加耐药屏障,降低 RAVs 的发生,因此目前临床使用的 DAAs 方案均是两个或两个以上不同靶点药物的联合,但联合用药也会增加患者的经济负担;目前以 NS5A 抑制剂为基础的治疗方案治愈率较高,然而,当该治疗方案失败后,NS5A RASs 会频繁出现。在应用雷迪帕韦、艾尔巴韦或奥比帕利等药物治疗失败的患者中,超过 90% 的患者会出现 NS5A 耐药突变,且这种突变会持续较长时间(86% 雷迪帕韦方案治疗失败的患者 96 周后仍可检测到这种突变<sup>[12]</sup>),对于采用以 NS5A 为基础的抗病毒治疗方案治疗失败的患者,因选择有限且支持数据的不足,再治疗时间及治疗用药的选择十分困难,对此类患者进行耐药检测更具指导意义。

2017 年 AASLD 指南推荐对无肝硬化的 HCV 患者应推迟再治疗,对于需要应用已有药物再治疗的患者,无 NS5A RASs 者,可采用索菲布韦+1 种 NSTA 抑制剂(雷迪帕韦或韦帕他韦)+利巴韦林治疗 24 周;存在 NS5A RASs 但无 NS3 蛋白酶 PI RASs (特别是 80K) 者,建议应用西米匹韦+索菲布韦+利巴韦林治疗 24 周。解决耐药问题对提高 HCV 抗病毒治愈率至关重要,联合利巴韦林可克服 NS5A RAVs 带来的负面效应,如在一项应用雷迪帕韦/索菲布韦(Ledipasvir/SOF)治疗基因 1 型代偿期肝硬化患者 24 周的 2 期、3

期临床研究中,联合利巴韦林可使12周SVR率由85%提高到100%<sup>[23]</sup>。在另一项DCV/SOF治疗肝硬化或晚期纤维化患者的研究中,联合利巴韦林也可显著提高存在NS5A RAVs患者的SVR率<sup>[24]</sup>。

DAA间的联合用药及DAAs联合利巴韦林是HCV耐药后抗病毒治疗的两种选择,然而这两种选择所带来的经济负担及不良反应使其不能成为研究人员期待的最佳选择,我们期待有更强抗病毒活性及更高耐药基因屏障的新DAAs出现,希望在药物进入临床前已避开初始耐药的屏障。

**3.3 RAVs 检测相关问题** 现有的抗HCV的DAAs方案,其有效率多数在90%以上,虽然基线预存耐药变异或治疗期间产生的耐药变异可能对某些抗病毒治疗方案的SVR产生影响,但发生率相对较低,且由于当前耐药检测方法及评价标准尚未统一规范,因此在开始抗病毒治疗前,多数指南并未推荐先进行耐药变异的普遍筛查。但基线时预存NS5A或NS3的RAVs(L31M、Y93H或Q80K),其分别会影响达卡他韦/阿那匹韦(DCV/Asunaprevir, ASV)方案或含有西米匹韦方案的SVR率,因此在拟选用此类方案前应该了解患者是否预存NS5A或NS3的RAVs。HCV耐药相关变异在不同实验室检测的敏感性不同<sup>[17]</sup>。目前的检测方法<sup>[25-27]</sup>主要包括:①表型耐药研究:即测定抑制病毒复制所需的药物浓度(如EC50或EC90);②DNA测序:包括PCR产物直接测序、克隆测序及新一代深度测序等方法。这些方法部分灵敏度较低且深度测序的截断值亦未标准化<sup>[28]</sup>。因此,DAAs治疗前如何评估预存耐药、存在预存耐药位点的患者如何选择治疗以及耐药导致DAAs治疗方案失败的患者如何进行挽救仍需在今后的临床实践中积累更多经验。

#### 4 总结

HCV耐药对DAAs治疗失败来说较普遍,天然耐药和临床条件(高病毒载量、肝硬化、IFN治疗失败)在某种程度上构成了特殊基因型(基因1a和3型)抗病毒治疗失败的主要原因。在这种情况下,一些特殊的基线NS4和NS5A RASs具有重要的临床意义。由于目前推荐的一线治疗方案中均有NS5A抑制剂,所以NS5A RASs是目前影响临床治疗的主要耐药因素,治疗失败的患者通常是对此类DAAs产生耐药。由于NS5A RASs对健康的影响最小,可能会无限期地持续下去,并且可能会影响传统NS5A抑制剂的再治疗,HCV耐药问题需更多的临床观察以提高DAAs的治愈率,降低复发率。

#### 参考文献

- [1] Soumana DI, Kurt YN, Ali A, et al. Molecular and dynamic mechanism underlying drug resistance in genotype 3 hepatitis C NS3/4A protease[J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(36):11850-11859.
- [2] Bae A, Sun SC, Qi X, et al. Susceptibility of treatment-naïve hepatitis C virus (HCV) clinical isolates to HCV protease inhibitors[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12):5288-52897.
- [3] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals[J]. Viruses, 2015, 7(12):6716-6729.
- [4] 李展翼, 严颖, 刘莹, 等. 慢性丙型肝炎患者NS3/4A蛋白酶抑制剂预存耐药的临床研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(3):437-441, 448.
- [5] Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(6):338-351.
- [6] Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, et al. Regulatory analysis of effects of hepatitis C virus NS5A polymorphisms on efficacy of elbasvir and grazoprevir[J]. Gastroenterology, 2017, 152(3):586-597.
- [7] Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome[J]. J Hepatol, 2017, 66(5):910-918.
- [8] Iio E, Shimada N, Abe H, et al. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1):94-103.
- [9] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study[J]. Hepatology, 2015, 61(4):1127-1135.
- [10] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+)[J]. Hepatology, 2016, 63(5):1430-1441.
- [11] Wyles DL, Luetkemeyer AF. Understanding hepatitis C virus drug resistance: clinical implications for current and future regimens[J]. Top Antivir Med, 2017, 25(3):103-109.
- [12] Wyles D, Mangia A, Cheng W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir[J]. Antivir Ther. 2017, doi: 10.3851/IMP3181. [Epub ahead of print]
- [13] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice[J]. J Hepatol, 2016, 64(2):486-504.
- [14] Kati W, Koev G, Irvin M, et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3):1505-1511.
- [15] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(9):5445-5454.
- [16] Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(12):1276-1292.
- [17] 李召, 陈志伟, 任红, 等. 丙型肝炎直接抗病毒治疗耐药相关突变的临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(3):170-174.
- [18] 陈建宏, 徐小元. 丙型肝炎直接抗病毒药物耐药相关变异的研究[J]. 传染病信息, 2016, 29(2):116-120.
- [19] Donaldson EF, Harrington PR, O'Rear JJ, et al. Clinical evidence and

- bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir[J]. *Hepatology*,2015,61(1):56-65.
- [20] McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(7):3670-3681.
- [21] Caudai C, Materazzi A, Saladini F, et al. Natural NS5A inhibitor resistance associated substitutions in hepatitis C virus genotype 1 infected patients from Italy[J]. *Clin Microbiol Infect*,2018,24(3):308.e5-308.e8.
- [22] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. Prevalence of resistance-associated substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and outcomes of treatment with ledipasvir and sofosbuvir[J]. *Gastroenterology*,2016,151(3):501-512.e1.
- [23] Xu S, Doehle B, Rajyaguru S, et al. In vitro selection of resistance to sofosbuvir in HCV replicons of genotype-1 to -6. *Antivir Ther*[J]. 2017,22(7):587-597.
- [24] Sorbo MC, Cento V, Di MVC, et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018[J]. *Drug Resist Updat*,2018,37:17-39.
- [25] Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing[J]. *Viruses*,2015,7(12):6346-6359.
- [26] Yang R, Cong X, Du S, et al. Performance comparison of the versant HCV genotype 2.0 assay (LiPA) and the abbott realtime HCV genotype II assay for detecting hepatitis C virus genotype 6[J]. *J Clin Microbiol*,2014,52(10):3685-3692.
- [27] Abe H, Hayes CN, Hiraga N, et al. A translational study of resistance emergence using sequential direct-acting antiviral agents for hepatitis C using ultra-deep sequencing[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(9):1464-1472.
- [28] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens[J]. *Gastroenterology*, 2016,151(1):70-86.

收稿日期: 2018-01-04

全敏, 邢卉春. 丙型肝炎病毒耐药相关变异对直接抗病毒药物疗效的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(3):32-36.

## • 消息 •

## 《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的肝病病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

- (1)继续医学教育(视频);
- (2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

网址:www.j-ditan.com

Email:editordt@126.com