

# Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗 1~6基因型慢性丙型肝炎和丙型肝炎 肝硬化患者疗效及安全性Meta分析

庄立伟, 纪世博, 张雨, 赵莹莹, 全敏, 李炜, 李贵, 程丹颖, 段英, 欧蔚妮, 邢卉春, 王笑梅 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝三科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗1~6基因型慢性丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者的疗效及安全性。方法 以“Sofosbuvir”、“Velpatasvir”及“HCV”等为检索词, 检索2015年1月至2018年8月在Medline、PubMed、CNKI全文数据库及万方数据库等公开发表的中、英文文献。采用 $Q$ 检验法分析研究间的异质性, 对纳入文献进行质量评价及数据提取, 采用STATA 15.1统计软件进行Meta分析。结果 依据标准共纳入文献8篇, 共计患者2040例。Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗1~6基因型HCV感染(包括失代偿期肝硬化患者、初/经治患者)效果较好, 总SVR12为96.35% (95%CI: 94.43%~98.26%)。因不良反应终止治疗者9例 (0.3%, 95%CI: 0.0%~0.6%), 发生严重不良反应60例 (2.4%, 95%CI: 1.2%~3.6%), 病死6例 (1.5%, 95%CI: 0.2%~2.8%)。普通不良反应中常见头痛 [515例 (23.1%), 95%CI: 19.1%~27.1%]、乏力 [443例 (21.7%), 95%CI: 19.4%~24.0%]、恶心 [243例 (11.5%), 95%CI: 9.1%~13.8%]、鼻咽炎 [140例 (8.7%), 95%CI: 5.7%~11.7%]及腹泻 [119例 (7.0%), 95%CI: 5.7%~8.2%]等。实验室指标异常发生率较低, 主要为高胆红素血症 [9例 (3.4%), 95%CI: 0.1%~10.6%]、淋巴细胞减少 [24例 (1.0%), 95%CI: 0.1%~1.9%]、血红蛋白降低 [15例 (1.0%), 95%CI: 0.2%~2.1%]及高血糖 [8例 (1.0%), 95%CI: 0.1%~2.0%]。结论 Sofosbuvir联合Velpatasvir抗HCV治疗具有泛基因活性, 可覆盖1~6基因型患者, SVR12较高, 不良反应较少。

**关键词:** Sofosbuvir; Velpatasvir; 肝炎病毒, 丙型; 疗效; 安全性

## Efficacy and safety of Sofosbuvir combined with Velpatasvir in treatment of chronic hepatitis C and hepatitis C related liver cirrhosis patients with genotype 1~6: a Meta-analysis

ZHUANG Li-wei, JI Shi-bo, ZHANG Yu, ZHAO Ying-ying, QUAN Min, LI Wei, LI Ben, CHENG Dan-ying, DUAN Ying, OU Wei-ni, XING Hui-chun, WANG Xiao-mei (Department of the 3<sup>rd</sup> Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medicine University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of Sofosbuvir combined with Velpatasvir in treatment of chronic hepatitis C and hepatitis C related liver cirrhosis patients with genotype 1~6. **Methods** A literature search with terms of “Sofosbuvir and Velpatasvir, HCV” was performed across Medline, PubMed, CNKI and WanFang Data from January 2015 to August 2018.  $Q$  test was used to analyze the heterogeneity between the studies. The quality evaluation and data extraction of the included literature were carried out and STATA 15.1 was used to perform a Meta-analysis. **Results** According to the criteria, a total of 8 articles were included in the literature, with a total of 2040 patients. Sofosbuvir combined with Velpatasvir was effective in the treatment of HCV infection with genotype 1~6 (including decompensated cirrhotic patients, initial/menstrual patients). The total rate of sustained virologic response at week 12 (SVR12) was 96.35%

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.02.006

基金项目: “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治 (2018ZX10302206-003-006); 北京市医院管理局扬帆计划 (XMLX201837); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目 (XXT26); 吴阶平基金会 (LD-WJPMF-103-17001); 北京地坛医院内科研基金启航计划 (DTQH201611)

通讯作者: 王笑梅 Email: drwangxm@163.com

(95%CI: 94.43%~98.26%). There were 9 cases (0.3%, 95%CI: 0.0%~0.6%) who discontinued treatment due to adverse events, 60 cases (2.4%, 95%CI: 1.2%~3.6%) had serious adverse events and 6 cases (1.5%, 95%CI: 0.2%~2.8%) died. The most common adverse events were headache [515 cases (23.1%), 95%CI: 19.1%~27.1%], fatigue [443 cases (21.7%), 95%CI: 19.4%~24.0%], nausea [243 cases (11.5%), 95%CI: 9.1%~13.8%], nasopharyngitis [140 cases (8.7%), 95%CI: 5.7%~11.7%] and diarrhea [119 cases (7.0%), 95%CI: 5.7%~8.2%]. The rate of hematologic events was low, mainly including hyperbilirubinemia [9 cases (3.4%), 95%CI: 0.1%~10.6%], lymphocytes [24 cases (1.0%), 95%CI: 0.1%~1.9%], hemoglobin decrease [15 cases (1.0%), 95%CI: 0.2%~2.1%] and hyperglycemia [8 cases (1.0%), 95%CI: 0.1%~2.0%].

**Conclusions** Sofosbuvir combined with Velpatasvir anti-HCV therapy had pan-genic antiviral ability in treatment of hepatitis C and hepatitis C related liver cirrhosis patients, which could achieve genotype 1~6 achieved a high rate of SVR12 and a little adverse events.

**Key words:** Sofosbuvir; Velpatasvir; Hepatitis C virus; Efficacy; Safety

据WHO数据,全球已有超过1.3亿人感染HCV。目前已报道的HCV有7个基因型和67个基因亚型<sup>[1]</sup>。其中,基因1型HCV全球分布最广,约占46%,3型约占30%,2型、4型和6型共占23%,5型<1%<sup>[2]</sup>,7型目前仅在个别患者中分离出<sup>[3]</sup>。不同国家和地区流行的病毒基因分型不同,用药也有差异。近几年,直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)发展迅速,但具有泛基因型抗病毒活性的DAA较少。Sofosbuvir(SOF)是病毒复制所必需的HCV NS5B RNA聚合酶核苷类似物抑制剂,在细胞内代谢为有药理活性的尿嘧啶核苷三磷酸类似物GS-461203,通过RNA聚合酶掺入HCV RNA链中,终止其延伸。Velpatasvir(VEL)是HCV NS5A抑制剂,具有泛基因抗病毒活性<sup>[4,5]</sup>。Sofosbuvir联合Velpatasvir对成人6种基因型HCV慢性感染、伴或不伴肝硬化患者均有治疗作用,获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)优先审评,于2016年6月被批准应用。药物相互作用研究显示, Sofosbuvir与Velpatasvir间无显著相互作用<sup>[6]</sup>,且均可每日服用1次<sup>[7]</sup>。近年来, Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗HCV感染的研究陆续完成,本研究将对其疗效及安全性进行Meta分析。

## 1 资料与方法

**1.1 材料来源及检索策略** 以Sofosbuvir、Velpatasvir、GS-5816、HCV或hepatitis C为英文主题词,以索非布韦、索非布韦、索磷布韦、维帕他韦、丙型肝炎或丙肝、慢性丙型肝炎、丙型病毒性肝炎为中文主题词,计算机检索2015年1月至2018年8月在Medline、PubMed、CNKI全文数据库及万方数据库等公开发表的中、英文文献。

**1.2 文献纳入标准** 研究对象(population):慢性

丙型肝炎/肝硬化患者(基因1~6型、初治或经治、有或无肝硬化);干预措施(intervention): Sofosbuvir(400 mg, 每日1次)联合Velpatasvir(100 mg, 每日1次);对比措施(comparison): 无需对比;结局指标(outcome): 疗效指标有12周持续病毒学应答(sustained virologic response at week 12, SVR12)率、复发(relapse)、反弹(rebound)及突破(breakout),安全性指标包括治疗不良反应、实验室检测指标。研究设计(study design): 随机临床试验。

**1.3 文献剔除标准** ①试验设计描述不清,存在诊断及疗效判定标准不统一,样本资料交代不清楚,文献未评估SVR12者;②文献提供的数据不充分,无法进行分析;③非Sofosbuvir 400 mg 1次/d、Velpatasvir 100 mg 1次/d联合治疗;④非全文和非中文或英文文献。符合上述任一条者均排除。

**1.4 文献质量评价** 随机对照研究质量评价依据Jadad评分法:①是否真正随机分配到治疗组或对照组(随机方法描述正确的计2分;作者叙述为随机的计1分);②是否采用盲法(患者和试验者双盲且叙述其方法的计2分;作者叙述为双盲的计1分;非盲法的计0分);③是否描述退出标准及退出原因(描述1分;未描述0分);总分最高为5分,3分以上为高质量研究,1~2分为低质量研究。

**1.5 统计学处理** 采用Stata 15.1软件进行统计学分析。选择SVR12作为研究指标,通过森林图对各项研究进行分析。异质性分析采用 $Q$ 检验,采用随机效应模型(REM)分析。 $I^2=0$ 表示各研究是同质来源, $I^2>56\%$ 提示研究间存在异质性, $I^2<31\%$ 则认为各研究是同质的<sup>[8]</sup>。

## 2 结果

**2.1 文献筛选结果** 通过计算机共检索出Sofosbuvir

联合 Velpatasvir 治疗慢性丙型肝炎相关文献 359 篇，其中临床研究 11 篇，阅读全文并根据排除标准筛选，最终纳入 8 篇英文文献<sup>[9-16]</sup>，共计 2040 例患者（图 1），均为 RCT 研究。

2.2 文献基本情况及质量评价 依据标准共选入文献 8 篇，累计患者 2040 例，各研究基本特征如表 1 所示。采用 Jadad 质量记分法进行质量评价。各研究一般情况及质量评价结果见表 1。

2.3 异质性分析及森林图 异质性分析显示， $I^2 = 84.9\%$ ， $P < 0.05$ ，提示各研究存在异质性，采用随机效应模型。因纳入研究数  $< 10$ ，未进行 Meta 回归分析，未进行发表偏倚分析。Sofosbuvir、Velpatasvir 治疗 IL-28B GT 1 ~ 6 型慢性丙型肝炎 /

肝硬化患者总 SVR12 为 96.35%（95%CI：94.43% ~ 98.26%）。Curry 等<sup>[13]</sup> 研究中以失代偿期肝硬化患者为研究对象，SVR12 为 83.33%（95%CI：75.63% ~ 91.03%），低于总 SVR12。见图 2。

2.4 基因型亚组分析 按基因型进行亚组分析，基因型 1a、1b、2、3、4、5、6 型 SVR12 分别为 96.02%（95%CI：91.78% ~ 98.78%）、95.42%（95%CI：89.45% ~ 98.99%）、99.35%（95%CI：98.03% ~ 99.93%）、91.22%（95%CI：84.42% ~ 96.02%）、99.18%（95%CI：97.28% ~ 99.96%）、96.02%（95%CI：87.21% ~ 99.83%）、99.09%（95%CI：94.77% ~ 99.80%），基因 3 型疗效稍差，总 SVR12 为 96.59%（95%CI：94.77% ~ 97.89%），见图 3。

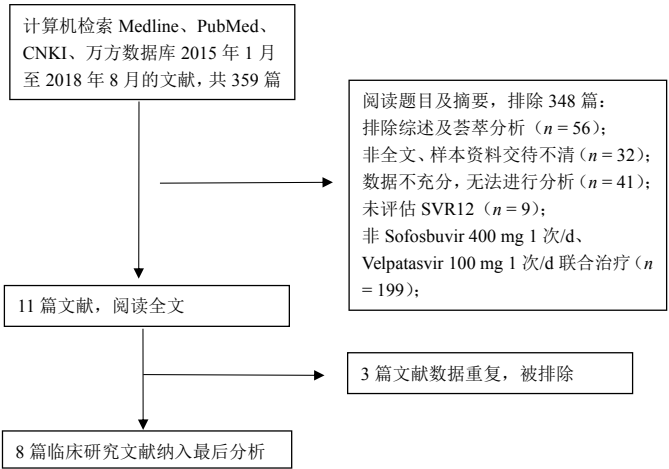


图 1 文献筛选流程图

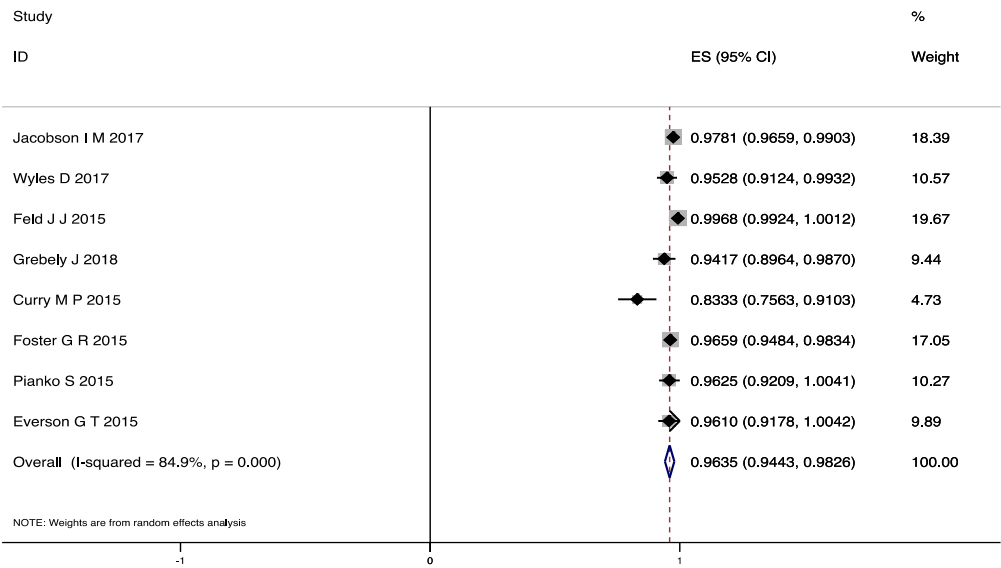


图 2 Sofosbuvir 联合 Velpatasvir 治疗丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者的 SVR12 森林图

2.5 敏感性分析 逐个排除各研究后, 纳入研究的SVR12 估计值在总 SVR12 95%CI 内, 提示研究结果稳定, 见图 4。

2.6 不良反应 9 例患者因不良反应终止治疗 (0.3%, 95%CI: 0.0% ~ 0.6%), 共发生严重不良反应 60 例 (2.4%, 95%CI: 1.2% ~ 3.6%), 病死 6 例 (1.5%, 95%CI: 0.2% ~ 2.8%)。普通不良反应中常见头痛 [515 例 (23.1%), 95%CI: 19.1% ~ 27.1%]、乏力 [443 例 (21.7%), 95%CI: 19.4% ~ 24.0%]、恶

心 [243 例 (11.5%), 95%CI: 9.1% ~ 13.8%]、鼻咽炎 [140 例 (8.7%), 95%CI: 5.7% ~ 11.7%]、腹泻 [119 例 (7.0%), 95%CI: 5.7% ~ 8.2%] 等。实验室检查相关不良反应发生率较低, 常见高胆红素血症 [9 例 (3.4%), 95%CI: 0.1% ~ 10.6%]、淋巴细胞减少 [24 例 (1.0%), 95%CI: 0.1% ~ 1.9%]、血红蛋白降低 [15 例 (1.0%), 95%CI: 0.2% ~ 2.1%] 及高血糖 [8 例 (1.0%), 95%CI: 0.1% ~ 2.0%]。见表 2。

表 1 纳入文献的基本资料

纳入文献	发表时间	名称	样本量 (例)	设计方法	人种/地区	基因型
Jacobson IM <sup>[9]</sup>	2017	POLARIS-2/3	549	3期、多中心、随机、开放、对照	白、黑、亚洲、其他	1a、1b、2、3、4、6
Wyles D <sup>[10]</sup>	2017	ASTRAL-5	106	3期、开放、单目标	白、黑、亚洲、其他	1a、1b、2、3、4
Feld JJ <sup>[11]</sup>	2015	ASTRAL-1	624	3期、双盲、多中心、安慰剂对照	白、黑、亚洲、其他	1a、1b、2、4、5、6
Grebely J <sup>[12]&amp;</sup>	2018	SIMPLIFY	103	4期、多中心、开放、单目标	加拿大、美国、欧洲、澳大利亚	1a、1b、2、3、4
Curry MP <sup>[13]</sup>	2015	ASTRAL-4	90	3期、开放、多中心、随机、对照	白、黑、亚洲、其他	1a、1b、2、3、4、6
Foster GR <sup>[14]</sup>	2015	ASTRAL-2、3	411	3期、随机、开放、对照	白、黑、亚洲、其他	2、3
Pianko S <sup>[15]</sup>	2015	NCT01909804	80	2期、随机、开放	白、黑	1、3
Everson GT <sup>[16]</sup>	2015	NCT01858766	77	2期、随机、开放	白、黑、亚洲、其他	1a、1b、2、3、4、5、6

纳入文献	IL-28B基因型 (例, %)			初治/经治 (例)	肝硬化 (例)	合并感染
	CC	CT	TT			
Jacobson IM <sup>[9]</sup>	188 (34)	289 (53)	72 (13)	417/132	193	无
Wyles D <sup>[10]</sup>	24 (23)	52 (49)	30 (28)	75/31	19	HIV
Feld JJ <sup>[11]</sup>	186 (30)	339 (54)	94 (15)	423/201	121	无
Grebely J <sup>[12]&amp;</sup>	-	-	-	103@/0	9	无
Curry MP <sup>[13]</sup>	-	20 (22)	51 (57)	90*/0	失代偿期	无
Foster GR <sup>[14]</sup>	-	160 (39)	209 (51)	321/90	99	无
Pianko S <sup>[15]</sup>	-	22 (28)	-	0/80\$	26 (GT3)	无
Everson GT <sup>[16]</sup>	-	31 (40)	-	77/0	0	无

纳入文献	HCV RNA ( $\pm$ s, log <sub>10</sub> IU/ml)	病毒学失败 (例)			Jadad评分
		复发	突破	反弹	
Jacobson IM <sup>[9]</sup>	6.25 $\pm$ 0.65	4	0	1	3
Wyles D <sup>[10]</sup>	6.3 $\pm$ 1.2	2	0	-	3
Feld JJ <sup>[11]</sup>	6.3 $\pm$ 0.66	2	-	-	4
Grebely J <sup>[12]&amp;</sup>	6.1 $\pm$ 0.7	0	0	0 <sup>#</sup>	3
Curry MP <sup>[13]</sup>	6.0 $\pm$ 0.5	11	-	-	3
Foster GR <sup>[14]</sup>	6.35 $\pm$ 0.75	11	-	-	3
Pianko S <sup>[15]</sup>	6.47 $\pm$ 0.63	3	-	-	3
Everson GT <sup>[16]</sup>	6.33 $\pm$ 0.77	2	-	-	3

注: & 该研究选择的患者在治疗前 6 个月内均有静脉注射史; # 有 1 人再感染 HCV; @ 指患者未使用过 NS5A; \* 指患者未用过 NS5A 或 NSSB 抑制剂; \$ 为干扰素或 NS3/4A 蛋白酶抑制剂经治; “-” 为无相关数据。

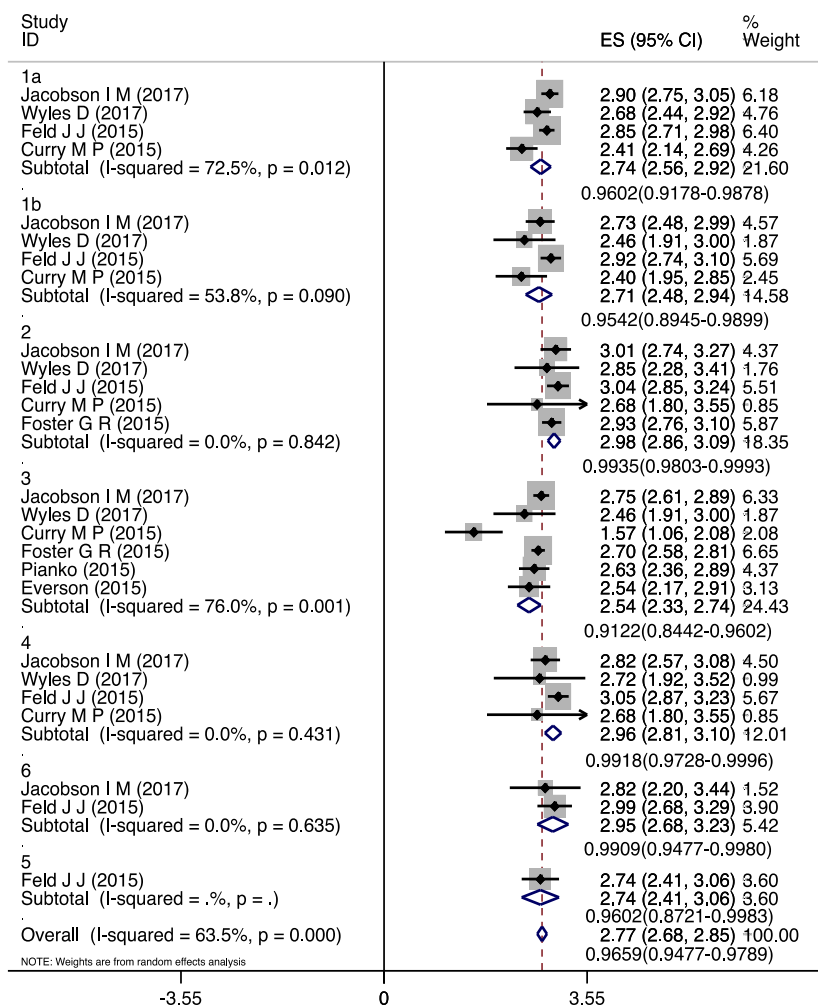


图3 基因型亚组分析森林图

注：由于部分研究  $r = 1$ ，数据进行 Freeman-Tukey 双重反正弦转换；各组汇总效应数据在各组后再次转回

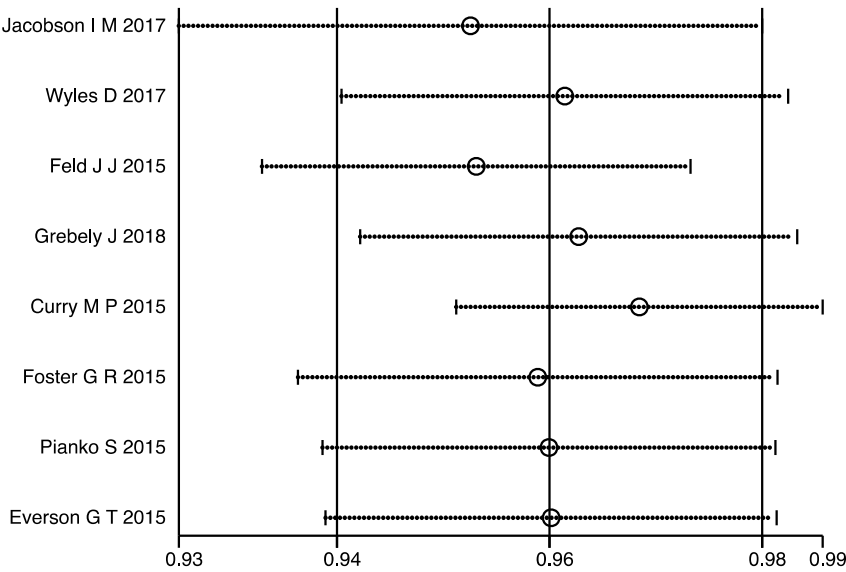


图4 敏感性分析图

表2 治疗相关不良反应

不良反应	发生率 (%)	95% CI (%)	不良反应	发生率 (%)	95% CI (%)
任何不良反应			眩晕	0.25	-
因不良反应终止治疗	0.3	0.0~0.6	贫血	0.20	-
严重不良反应	2.4	1.2~3.6	呼吸困难	0.20	-
死亡	1.5	0.2~2.8	便秘	0.29	-
普通不良反应			实验室检验异常		
头痛	23.1	19.1~27.1	血红蛋白 < 10 g/dl	1.0	0.2~2.1
乏力	21.7	19.4~24.0	淋巴细胞 < 500/mm <sup>3</sup>	1.0	0.1~1.9
腹泻	7.0	5.7~8.2	中性粒细胞 < 750/mm <sup>3</sup>	0.7	0.2~1.1
恶心	11.5	9.1~13.8	血小板 < 50000/mm <sup>3</sup>	0.6	0.2~1.4
虚弱	6.2	4.8~7.5	白细胞 < 1500/mm <sup>3</sup>	1.3	0.3~2.8
失眠	6.7	5.1~8.3	肌酸激酶 > 10 × ULN	0.5	0.1~1.1
背痛	3.7	2.3~5.1	血糖 > 250 mg/dl	1.0	0.1~2.0
关节痛	5.8	4.6~7.0	脂肪酶 > 3 × ULN	0.7	0.1~1.4
腹痛	6.8	0.4~13.9	血TBil > 2.5 × ULN	3.4	0.1~10.6
肌肉痉挛	2.6	1.4~3.8	INR-PT > 2.0 × ULN	0.05	-
呕吐	1.7	0.7~2.7	ALT > 5 × ULN	0.10	-
皮疹	3.4	0.6~6.2	AST > 5 × ULN	0.05	-
肌痛	3.4	2.1~4.8	血钠 < 125 mEq/L	0.10	-
消化不良	1.9	0.6~4.3	肌酐 > 3 mg/dl	0.05	-
鼻咽炎	8.7	5.7~11.7	血磷 < 1 mg/dl	0.05	-
咳嗽	4.4	2.5~6.3	尿酸 < 1.0 mg/dl	0.05	-
易怒	5.0	1.6~8.5	尿红细胞 > 75 RBC/HPF	0.10	-

注: ULN 正常值上限 (upper limit of norma); “-” 因不良反应分别只有一篇文献提供, 故无 95%CI

### 3 讨论

通过检索及筛选, 共纳入8篇文献, 均为RCT研究, Jadad评分3~4分, 包括肝炎、代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者在内的总计2040例患者, 基因型包括1~6型。其中Everson等<sup>[17]</sup>以77例1~6基因型丙型肝炎初治患者为研究对象, Pianko等<sup>[16]</sup>以80例基因1型和3型干扰素或NS3/4A蛋白酶抑制剂经治患者为研究对象, 进行2期随机对照临床实验, 结果显示SVR12均为96% (95%CI: 92%~100%)。随后, 以ASTRAL<sup>[10,11,13,14]</sup>、POLARIS<sup>[9]</sup>为代表的3期临床实验进行进一步验证。ASTRAL-1、2、3、4、5<sup>[10,11,13,14]</sup>及POLARIS-2、3<sup>[9]</sup>共选择1780例患者, 1~6基因型, 包括初治、经治及肝硬化 (包括失代偿期肝硬化) 患者, 其中Wyles等<sup>[10]</sup>研究中患者合并HIV感染。ASTRAL-1、2/3、4、5及POLARIS-2/3 SVR12分别为99.7% (95%CI: 99.2%~100%)、96.6% (95%CI: 94.8%~98.3%)、83.3% (95%CI: 75.6%~91.0%)、95.3% (95%CI: 91.2%~99.3%)及97.8% (95%CI: 96.6%~99.0%)。相比之下, Curry等<sup>[13]</sup>研究选择的是失代偿期肝硬化患者, 其

SVR12相对较低, 可见肝硬化严重程度对Sofosbuvir联合Velpatasvir抗病毒治疗疗效影响较大。

按基因型进行亚组分析, Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗基因型3型患者的疗效稍差 (SVR12 91.2%), 其他型均 > 95%。其中基因1a型和3型 $I^2$ 较高, 提示为异质来源。两亚组森林图均提示Curry等<sup>[13]</sup>研究异质性较高, 考虑与其所选失代偿期肝硬化患者有关。静脉注射患者较为特殊, 此类人群暴露风险高, 易再发感染。Grebely等<sup>[12]</sup>选择103例静脉注射患者进行4期临床实验, 包括1a、1b、2、3及4基因型, SVR12为94.2% (95%CI: 89.6%~98.7%), 无患者复发或反弹。干扰素治疗时期, Ge等<sup>[17]</sup>先后报道了IL-28B基因与HCV感染者预后的相关性, 对不同人种丙型肝炎患者进行基因检测后发现, IL-28B基因单核苷酸多态性与持续病毒学应答显著相关<sup>[18,19]</sup>。Hezode等<sup>[20]</sup>检测HCV NS5A耐药相关突变 (RASs) 后发现, 除在GT3a HCV感染者中发现NS5A RAS Y93H患者SVR率稍低之外, 其他基线检测到的NS5A RASs对抗病毒疗效无影响。

本研究表明, Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗1~6基因型HCV感染, 包括失代偿期肝硬化患者, 总SVR12为96.35% (95%CI: 94.43%~98.26%)。有报道了1例7基因型慢性丙型肝炎患者, 接受Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗后获得SVR12<sup>[21-23]</sup>, 提示Sofosbuvir联合Velpatasvir对7基因型HCV感染亦有效。Sofosbuvir联合Velpatasvir抗HCV治疗不良反应较少, 常见头痛、乏力、恶心、鼻咽炎及腹泻等。实验室指标异常发生率较低, 常见高胆红素血症、淋巴细胞减少、血红蛋白降低及高血糖等。

综上, Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗慢性丙型肝炎/肝硬化患者具有泛基因抗病毒活性, 可覆盖1~6基因型, 抗病毒治疗效果良好, 不良反应少。

#### 参考文献

- [1] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1):318-327.
- [2] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):77-87.
- [3] Schreiber J, McNally J, Chodavarapu K, et al. Treatment of a patient with genotype 7 hepatitis C virus infection with Sofosbuvir and Velpatasvir[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):983-985.
- [4] Cheng G, Yu M, Peng B, et al. GS-5816, a novel second generation HCV NS5A inhibitor with pre-clinical pan-genotypic antiviral activity and a high resistance barrier[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(s1):s484-s485.
- [5] Lawitz E, Freilich B, Link J, et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(12):1011-1019.
- [6] Mogalian E, German P, Brainard D, et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction between sofosbuvir (GS-7977) and GS-5885 or GS-9669 in healthy volunteers[J]. *Hepatology*, 2012, 56(4):1072-1073.
- [7] German P, Mathias AA, Pang PS, et al. Healthy volunteer first-in-human evaluation of GS-5816, a novel second generation broad-genotypic NS5A inhibitor with potential for once-daily dosing[J]. *J Hepatol*, 2013, 58:s486.
- [8] 何寒青, 陈坤. Meta分析中的异质性检验方法[J]. *中国卫生统计*, 2006, 23(6):486-490.
- [9] Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):113-122.
- [10] Wyles D, Bräu N, Kottitil S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1):6-12.
- [11] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27):2599-2607.
- [12] Grebely J, Dalgard O, Conway B, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(3):153-161.
- [13] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27):2618-2628.
- [14] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27):2608-2617.
- [15] Piako S, Flamm SL, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir plus Velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(11):809-817.
- [16] Everson GT, Townner WJ, Davis MN, et al. Sofosbuvir with Velpatasvir in treatment-naïve noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(11):818-826.
- [17] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. *Nature*, 2009, 461(7262):399-401.
- [18] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1100-1104.
- [19] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1105-1109.
- [20] Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):895-903.
- [21] Schreiber J, McNally J, Chodavarapu K, et al. Treatment of a patient with genotype 7 hepatitis C virus infection with Sofosbuvir and Velpatasvir[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):983-985.
- [22] Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Antivir Ther*, 2017, 22(5):369-379.
- [23] Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):41-45.

收稿日期: 2019-01-09

庄立伟, 纪世博, 张雨, 等. Sofosbuvir联合Velpatasvir治疗1~6基因型慢性丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者疗效及安全性Meta分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(2):30-36.