

索磷布韦/维帕他韦联合或不联合利巴韦林治疗基因3型慢性丙型肝炎病毒感染者的疗效及安全性：一项真实世界研究

贺秋风, 胡蓉, 曾义岚, 毛创杰, 康信通, 杨启, 李萍 (成都市公共卫生临床医疗中心 肝病科, 成都 610066)

摘要: **目的** 评估索磷布韦/维帕他韦 (sofosbuvir/velpatasvir, SOF/VEL) 联合或不联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 治疗基因3型慢性丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染者的有效性及安全性。 **方法** 以2018年12月至2020年1月至成都市公共卫生临床医疗中心就诊的84例基因3型慢性HCV感染者为研究对象, 其中慢性丙型肝炎56例, 代偿期肝硬化17例, 失代偿期肝硬化11例。根据患者病情予以SOF/VEL联合或不联合RBV抗病毒治疗12~24周, 检测患者基线、治疗4周、治疗结束时以及治疗结束后12周肝功能 [丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB)]、肾功能 [尿素、肌酐 (creatinine, Cr)] 和血常规 [白细胞 (white blood cell, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 和血小板 (platelet, PLT)] 等指标, 检测基线和治疗结束后12周的肝硬度值。同时详细记录患者在治疗期间的不良事件。主要结局指标为治疗结束后12周的持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 和治疗中不良事件的发生情况。 **结果** 共80例患者 (95.2%) 达到SVR12, 其中慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者的SVR12分别为100% (56/56)、94.1% (16/17) 和72.7% (8/11), 差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。慢性丙型肝炎组、代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者治疗结束后12周肝硬度值均较基线显著降低 [$(6.7 \pm 0.7) \text{ kPa}$ vs $(7.4 \pm 1.1) \text{ kPa}$, $(17.8 \pm 3.1) \text{ kPa}$ vs $(25.9 \pm 3.4) \text{ kPa}$, $(23.0 \pm 4.5) \text{ kPa}$ vs $(31.0 \pm 4.9) \text{ kPa}$; P 均 < 0.001]。3组患者治疗后ALT和AST均较基线显著降低 (P 均 < 0.05), 尿素、Cr、WBC和PLT差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者治疗后ALB较基线显著升高, HGB较基线显著降低 (P 均 < 0.05)。84例患者总体不良事件发生率为13.1% (11/84), 其中慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者不良事件发生率分别为8.9% (5/56)、11.8% (2/17) 和36.4% (4/11), 差异无统计学意义 ($P = 0.055$), 常见的不良事件包括疲劳、头痛和贫血等, 无严重不良事件发生, 无因不良事件导致的治疗中止。 **结论** 应用SOF/VEL联合或不联合RBV方案治疗基因3型慢性HCV感染者具有较高的SVR12, 不良事件发生率较低, 疗效显著, 安全性良好。

关键词: 肝炎病毒, 丙型, 慢性; 基因3型; 索磷布韦/维帕他韦; 利巴韦林; 有效性; 安全性

Efficacy and safety of Sofosbuvir/Velpatasvir with or without ribavirin in treatment of patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 infection: a real-world study

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.01.002

基金项目: 四川省科技基础条件平台项目 (2017TJPT0013)

通讯作者: 胡蓉 Email: 13008195899@163.com

He Qiufeng, Hu Rong, Zeng Yilan, Mao Chuangjie, Kang Xintong, Yang Qi, Li Ping (*Department of Hepatology, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu, 610066, China*)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) with or without ribavirin (RBV) in treatment of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 3 infection. **Methods** A total of 84 patients with chronic HCV genotype 3 infection from December 2018 to January 2020 in Public Health Clinical Center of Chengdu were selected. Among them, 56 cases were with chronic hepatitis C, 17 cases were with compensated cirrhosis and 11 cases were with decompensated cirrhosis. The patients were given SOF/VEL with or without RBV antiviral therapy for 12~24 weeks according to their conditions. Liver function [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil) and albumin (ALB)], renal function [urea and creatinine (Cr)] and routine blood indexes [white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB) and platelet (PLT)] of patients were detected at baseline, 4 weeks of treatment, at the end of treatment and 12 weeks after the end of treatment. Liver stiffness value of patients were detected at baseline and 12 weeks after the end of treatment. The occurrence of adverse events during the treatment were recorded in detail. The primary outcome measures were the sustained virological response (SVR) 12 weeks post-treatment and adverse events during the treatment. **Results** A total of 80 patients (95.2%) achieved SVR12, the SVR12 rates of patients in chronic hepatitis C group, compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group were 100% (56/56), 94.1% (16/17) and 72.7% (8/11), respectively, the difference was statistically significant ($P = 0.003$). The liver stiffness values of patients in chronic hepatitis C group, compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group after treatment were significantly lower than those at baseline [(6.7 ± 0.7) kPa vs (7.4 ± 1.1) kPa, (17.8 ± 3.1) kPa vs (25.9 ± 3.4) kPa, (23.0 ± 4.5) kPa vs (31.0 ± 4.9) kPa; all $P < 0.001$]. The ALT and AST levels of patients in three groups after treatment were significantly lower than those at baseline (all $P < 0.05$), and there were no statistically significant differences in urea, Cr, WBC and PLT (all $P > 0.05$). Compared with those at baseline, the ALB level of patients in compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group increased significantly and HGB decreased significantly (all $P < 0.05$). The overall incidence of adverse events of the 84 patients was 13.1% (11/84), the incidence of adverse events in chronic hepatitis C group, compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group were 8.9% (5/56), 11.8% (2/17) and 36.4% (4/11), respectively, the difference was not statistically significant ($P = 0.055$). The most common AE were fatigue, headache and anemia, no serious AE occurred, and no treatment was discontinued due to AE. **Conclusions** The application of SOF/VEL with or without RBV in treatment of patients with chronic HCV genotype 3 infection has higher SVR12, lower incidence of AE, with significant efficacy and good safety.

Key words: Hepatitis C virus, chronic; Genotype 3; Sofosbuvir / Velpatasvir; Ribavirin; Efficacy; Safety

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染引起的传染性肝病, 主要通过血液、破损的皮肤黏膜及性接触传播, 呈全球性流行, 人群普遍易感。HCV感染极易慢性化, HCV感染人群中慢性化患者比例可高达70%~80%^[1]。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计, 2015年全球约有7100万慢性HCV感染者, 其

中约39.9万人死于HCV相关肝硬化及肝细胞癌等, 基于我国流行病学数据估计国内HCV感染者有1000万左右, 为HCV相对流行国家^[2,3]。HCV目前至少分为6大基因型, 我国以1b型和2a型为主, 其次为3型, 4型、5型和6型少见, 基因3型慢性丙型肝炎患者尤其是合并失代偿期肝硬化者, 病毒学应答率低于其他基因型患者^[4,5]。丙型肝炎抗病毒治疗目的是尽早

清除HCV, 获得治愈, 减轻HCV相关肝损伤和肝外表现, 改善长期生存率, 治疗终点是获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR), 即治疗结束后12周或24周采用高灵敏试剂检测不出HCV RNA^[6]。

长期以来, 丙型肝炎标准治疗方案是聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV), 以干扰素为基础的方案治疗周期长、不良反应多、耐受性差及应答率低, 且失代偿期肝硬化患者禁用干扰素, 这些在很大程度上限制了传统治疗方案的主导地位。近年来, 诸多直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)相继上市, 能显著提高SVR, 且疗程更短, 不良反应更少, 无干扰素的全口服DAA时代已然到来^[7,8]。我国于2018年5月批准索磷布韦/维帕他韦(sofosbuvir/velpatasvir, SOF/VEL)用于治疗泛基因型HCV感染, 然而国内相关报道极为有限, 本研究旨在真实世界中评估SOF/VEL治疗基因3型慢性HCV感染者的有效性及安全性, 以期临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年12月至2020年1月于成都市公共卫生临床医疗中心就诊的基因3型慢性HCV感染者(包括慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者)为研究对象。纳入标准: ①血清HCV抗体阳性, 基线HCV RNA阳性; ②病程≥6个月; ③HCV基因分型为3型; ④年龄≥18岁; ⑤无SOF/VEL使用禁忌。排除标准: ①儿童、妊娠、哺乳期妇女; ②患有严重心脏疾病, 正在或可能使用胺碘酮者; ③非基因3型HCV感染者, 或混合基因型感染者; ④恶性肿瘤患者; ⑤对SOF/VEL相关成分过敏者。参与本研究的所有患者在开始治疗前均签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准(2016Y-10)。

1.2 研究方法 本研究是一项开放性、观察性、多队列研究, 参照《2018年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见》^[6]并结合本地区具体情况, 本研究对受试者中的慢性丙型肝炎和3a型代偿期肝硬化患者建议单用SOF/VEL(400 mg/100 mg, 每日1次)治疗12周; 3b型代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者建议SOF/VEL(400 mg/100 mg, 每日1次)联合RBV[10~15 mg/(kg·d)]治疗12周, 有RBV使用禁忌的失代偿期肝硬化患者建议单用SOF/VEL(400 mg/100 mg, 每日1次)治疗24周。

1.3 观察指标和检测方法 收集患者在基线、治疗4周、治疗结束时及治疗结束后12周的相关数

据, 主要包括①一般资料: 性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)和基础疾病等; ②HCV RNA: 采用雅培Abbott Real Time HCV试剂盒[实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法]检测HCV RNA载量, 检测下限为12 IU/ml; ③基因分型: 采用泰普HCV基因分型检测试剂盒(PCR荧光探针法)评估HCV基因分型及亚型; ④肝硬度值: 采用Echosen肝脏瞬时弹性超声成像仪检测肝硬度值, 其正常值下限为7.3 kPa; ⑤肝功能和肾功能: 采用全自动生化分析仪(日立LST008)检测丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、尿素和肌酐(creatinine, Cr)等; ⑥血常规: 采用全自动血球仪(BC6900富士NX500i)检测白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)和血小板(platelet, PLT)等; ⑦不良事件发生情况, 包括实验室检测异常等。

1.4 评价指标

1.4.1 主要评价指标 ①SVR12: 治疗结束后12周HCV RNA低于检测下限(12 IU/ml); ②不良事件发生情况。

1.4.2 次要评价指标 ①4周快速病毒学应答(rapid virological response, RVR): 治疗4周HCV RNA低于检测下限; ②治疗结束时病毒学应答(end of treatment virological response, ETVR): 治疗结束时HCV RNA低于检测下限; ③肝硬度值变化情况; ④肝功能、肾功能、血常规等指标变化情况。

1.5 统计学处理 应用SPSS 22.0进行统计学分析。年龄、HCV RNA、肝硬度值、TBil、ALB、尿素、Cr、WBC、HGB和PLT为正态分布的计量资料, ALT和AST经对数转换后符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 同组间不同时间点的比较采用重复测量方差分析, 组内两两比较采用LSD-*t*检验。性别、联合RBV、3b基因型、SVR12、RVR、ETVR及不良事件发生率为计数资料, 以例数和百分数表示, 其中性别采用Pearson χ^2 检验, 不同治疗方案的SVR12、RVR、ETVR以及不同基因型的RVR采用连续校正 χ^2 检验, 其余均采用Fisher检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 多组计数资料两两比较时, 采用Bonferroni法对 P 值进行校正, 校正后以 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入84例基因3型慢性HCV

感染者,均完成了12~24周抗病毒治疗,且均完成治疗结束后的12周随访,无退出或脱落者。本研究中男性49例(58.3%),女性35例(41.7%),年龄(45.3 ± 9.1)岁,慢性丙型肝炎56例(66.7%),代偿期肝硬化17例(20.2%),失代偿期肝硬化11例(13.1%)。HCV 3b基因型70例(83.3%),HCV 3a基因型14例(16.7%),见表1。初治患者78例(92.9%),经治患者6例(7.1%),经治患者中4例既往使用过PegIFN + RBV,2例曾服用过印度版“吉三代”(复方索非布韦维帕他韦片)。本研究中54例(64.3%)单用SOF/VEL治疗,30例(35.7%)应用SOF/VEL + RBV的联合治疗,82例(97.6%)疗程为12周,2例(2.4%)疗程为24周。7例合并HBV感染(5例患者HBV DNA阳性,其中4例服用恩替卡韦抗HBV治疗,1例服用替诺福韦酯

抗HBV治疗,2例HBV DNA低于检测下限,未使用抗HBV药物),1例合并人类免疫缺陷病毒感染(正在接受高效抗逆转录病毒治疗),5例合并高血压,4例合并糖尿病。

2.2 病毒学应答 84例患者总体SVR12为95.2%(80/84),RVR为86.9%(73/84),ETVR为96.4%(81/84),见表2。未达到SVR12的患者共4例,均为HCV基因3b型,其中3例为失代偿期肝硬化患者(2例未联合RBV),1例为代偿期肝硬化患者(未联合RBV)。复发患者1例,为基因3b型HCV相关失代偿期肝硬化患者,未联合RBV治疗。以SOF/VEL为基础的方案治疗基因3型慢性丙型肝炎和代偿期肝硬化患者的病毒学应答率高,在失代偿期肝硬化患者中的疗效略差。

2.3 不良事件 84例患者总体不良事件发生率为

表1 慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化基因3型慢性HCV感染者的一般资料

项目	慢性丙型肝炎(56例)	代偿期肝硬化(17例)	失代偿期肝硬化(11例)	统计量值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	44.3 \pm 8.8	45.5 \pm 10.4	50.2 \pm 7.4	$F = 1.957$	0.148
男性[例(%)]	32(57.1)	9(52.9)	8(72.7)	$\chi^2 = 1.174$	0.556
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.8 \pm 2.1	23.2 \pm 2.7	21.1 \pm 1.8	$F = 3.496$	0.035
联合RBV[例(%)]	8(14.3)	13(76.5)	9(81.8)	-	< 0.001
3b基因型[例(%)]	45(80.4)	15(88.2)	10(90.9)	-	0.741
HCV RNA($\bar{x} \pm s$,lg IU/ml)	6.1 \pm 1.0	5.7 \pm 0.9	6.3 \pm 1.3	$F = 2.066$	0.133

注:两两比较时,BMI采用LSD- t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,联合RBV采用Bonferroni法对 P 值进行校正,校正后以 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义;慢性丙型肝炎组与代偿期肝硬化组相比,BMI $t = -7.293$ 、 $P = 0.468$,联合RBV $\chi^2 = 21.669$ 、 $P < 0.001$;慢性丙型肝炎组与失代偿期肝硬化组相比,BMI $t = 2.350$ 、 $P = 0.021$,联合RBV $\chi^2 = 18.721$ 、 $P < 0.001$;代偿期肝硬化组与失代偿期肝硬化组相比,BMI $t = 2.525$ 、 $P = 0.014$,联合RBV $\chi^2 = 0.000$ 、 $P = 1.000$;-为Fisher检验,无具体统计量值。

表2 SOF/VEL联合或不联合RBV治疗基因3型慢性HCV感染者的病毒学应答[例(%)]

组别	例数	SVR12	RVR	ETVR
疾病类型				
慢性丙型肝炎	56	56(100)	52(92.9)	56(100)
代偿期肝硬化	17	16(94.1)	14(82.4)	16(94.1)
失代偿期肝硬化	11	8(72.7)	7(63.6)	9(81.8)
统计量值		-	-	-
P值		0.003	0.023	0.019
治疗方案				
SOF/VEL	54	51(94.4)	45(83.3)	51(94.4)
SOF/VEL + RBV	30	29(96.7)	28(93.3)	30(100)
统计量值		0.000	0.930	0.492
P值		1.000	0.335	0.483
基因型				
3a	14	14(100)	13(92.9)	14(100)
3b	70	66(94.3)	60(85.7)	67(95.7)
统计量值		-	0.084	-
P值		1.000	0.772	1.000

注:两两比较时,采用Bonferroni法对 P 值进行校正,校正后以 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义;慢性丙型肝炎组与代偿期肝硬化组相比,SVR12 $P = 0.233$,RVR $\chi^2 = 0.669$ 、 $P = 0.413$,ETVR $\chi^2 = 0.405$ 、 $P = 0.525$;慢性丙型肝炎组与失代偿期肝硬化组相比,SVR12 $P = 0.003$,RVR $\chi^2 = 4.946$ 、 $P = 0.026$,ETVR $\chi^2 = 5.156$ 、 $P = 0.023$;代偿期肝硬化组与失代偿期肝硬化组相比,SVR12 $\chi^2 = 1.054$ 、 $P = 0.305$,RVR $\chi^2 = 0.449$ 、 $P = 0.503$,ETVR $\chi^2 = 0.162$ 、 $P = 0.688$;-为采用Fisher检验,无具体统计量值,其余均为连续校正 χ^2 值。

13.1% (11/84), 其中慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者总体不良事件发生率分别为8.9%、11.8%和36.4%, 差异无统计学意义 ($P = 0.055$)。常见不良事件包括乏力、头痛、贫血、肝功能损伤、皮疹和腹泻等, 与治疗相关的不良事件大多程度较轻, 不影响抗病毒治疗, 无严重不良事件或病死等情况发生, 无因不良事件导致治疗中止情况, 见表3。

2.4 肝硬度值 慢性丙型肝炎、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者治疗结束后12周肝硬度值均显著低于基线, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表4。

2.5 肝功能、肾功能和血常规 慢性丙型肝炎患者经抗病毒治疗后ALT、AST和TBil均较基线水平显著降低 (P 均 < 0.05), ALB、肾功能指标(尿素、Cr)及血常规指标(WBC、HGB、PLT)差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表5。代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者经过抗病毒治疗, ALT、AST较基线水平显著降低, ALB较基线水平显著升高 (P 均 < 0.05), TBil、肾功能(尿素、Cr)及血常规(WBC、PLT)差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 两组患者HGB水平均较基线显著降低 (P 均 < 0.05), 见表6、表7。

表3 SOF/VEL 联合或不联合 RBV 治疗基因3型慢性HCV感染者的不良事件[例(%)]

组别	例数	贫血	肝功能损伤或加重	乏力	头痛	皮疹	腹泻	任何不良事件
慢性丙型肝炎	56	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.9)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (8.9)
代偿期肝硬化	17	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0)	2 (11.8)
失代偿期肝硬化	11	4 (36.4)	3 (27.3)	3 (27.3)	2 (18.2)	0 (0)	1 (9.1)	4 (36.4)
P 值		0.013	0.019	0.187	0.103	0.258	0.285	0.055

注: 两两比较时, 采用 Bonferroni 法对 P 值进行校正, 校正后以 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义; 慢性丙型肝炎组与代偿期肝硬化组相比, 贫血 $P = 1.000$, 肝功能损伤或加重 $P = 0.230$; 慢性丙型肝炎组与失代偿期肝硬化组相比, 贫血 $\chi^2 = 6.424$, $P = 0.011$, 肝功能损伤或加重 $P = 0.028$; 代偿期肝硬化组与失代偿期肝硬化组相比, 贫血 $P = 0.062$, 肝功能损伤或加重 $P = 0.353$; 3 组间比较采用 Fisher 检验, 无具体统计量值。

表4 SOF/VEL 联合或不联合 RBV 治疗基因3型慢性HCV感染者治疗前后肝硬度值 ($\bar{x} \pm s$, kPa)

时间	慢性丙型肝炎 (56例)	代偿期肝硬化 (17例)	失代偿期肝硬化 (11例)
基线	7.4 \pm 1.1	25.9 \pm 3.4	31.0 \pm 4.9
治疗结束后12周	6.7 \pm 0.7	17.8 \pm 3.1	23.0 \pm 4.5
t 值	6.160	15.040	4.779
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表5 SOF/VEL 联合或不联合 RBV 治疗基因3型慢性丙型肝炎患者肝功能、肾功能和血常规 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	基线	治疗4周	治疗结束	治疗结束后12周	F 值	P 值
ALT (U/L)	87.5 \pm 51.1	40.6 \pm 24.6	25.3 \pm 10.4	23.5 \pm 7.6	148.459	< 0.001
AST (U/L)	67.5 \pm 39.3	33.5 \pm 16.9	23.6 \pm 9.2	21.6 \pm 8.4	143.393	< 0.001
TBil (μ mol/L)	12.4 \pm 5.5	13.1 \pm 5.8	11.1 \pm 5.1	10.2 \pm 4.0	6.944	< 0.001
ALB (g/L)	44.5 \pm 4.0	44.9 \pm 3.1	45.2 \pm 2.4	45.0 \pm 2.4	0.550	0.650
尿素 (mmol/L)	5.0 \pm 1.0	4.9 \pm 0.9	4.9 \pm 1.1	5.1 \pm 1.0	0.967	0.415
Cr (μ mol/L)	69.2 \pm 13.2	69.0 \pm 15.1	70.0 \pm 15.3	72.6 \pm 14.9	2.467	0.064
WBC ($\times 10^9/L$)	6.2 \pm 1.6	6.4 \pm 1.6	6.6 \pm 1.5	6.4 \pm 2.1	1.714	0.175
HGB (g/L)	146.6 \pm 11.6	144.9 \pm 12.9	143.6 \pm 12.0	144.1 \pm 12.9	1.983	0.119
PLT ($\times 10^9/L$)	199.4 \pm 49.0	198.5 \pm 48.1	201.9 \pm 54.1	197.7 \pm 47.2	0.564	0.641

注: ALT 丙氨酸氨基转移酶, AST 天门冬氨酸氨基转移酶, TBil 总胆红素, ALB 白蛋白, Cr 肌酐, WBC 白细胞计数, HGB 血红蛋白, PLT 血小板计数;

与基线相比, 治疗4周 ALT $t = 12.817$, $P < 0.001$, AST $t = 14.609$, $P < 0.001$, TBil $t = -0.887$, $P = 0.379$, 治疗结束 ALT $t = 1.890$, $P < 0.001$, AST $t = 16.610$, $P < 0.001$, TBil $t = 1.685$, $P = 0.098$, 治疗结束后12周 ALT $t = 1.619$, $P < 0.001$, AST $t = 15.706$, $P < 0.001$, TBil $t = 3.244$, $P = 0.002$;

与治疗4周相比, 治疗结束 ALT $t = 0.589$, $P < 0.001$, AST $t = 6.160$, $P < 0.001$, TBil $t = 2.747$, $P = 0.008$, 治疗结束后12周 ALT $t = 0.594$, $P < 0.001$, AST $t = 5.824$, $P < 0.001$, TBil $t = 4.429$, $P < 0.001$;

与治疗结束相比, 治疗结束后12周 ALT $t = 0.865$, $P = 0.387$, AST $t = 1.833$, $P = 0.071$, TBil $t = 0.164$, $P = 0.106$ 。

表6 SOF/VEL 联合或不联合 RBV 治疗基因3型代偿期肝硬化患者肝功能、肾功能和血常规 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	基线	治疗4周	治疗结束	治疗结束后12周	F值	P值
ALT (U/L)	76.5 ± 50.5	35.7 ± 20.9	28.3 ± 12.2	26.8 ± 11.2	17.295	< 0.001
AST (U/L)	64.0 ± 37.3	31.1 ± 14.0	25.1 ± 11.2	24.3 ± 11.3	31.165	< 0.001
TBil (μmol/L)	19.5 ± 7.8	17.9 ± 5.0	14.7 ± 6.0	13.2 ± 5.0	2.618	0.092
ALB (g/L)	40.5 ± 5.0	41.2 ± 4.1	42.3 ± 4.7	43.0 ± 4.5	7.890	0.002
尿素 (mmol/L)	5.1 ± 1.1	4.8 ± 1.1	5.0 ± 1.2	5.4 ± 1.2	1.801	0.160
Cr (μmol/L)	66.2 ± 13.6	66.5 ± 17.1	68.1 ± 17.2	71.3 ± 17.3	1.865	0.148
WBC ($\times 10^9/L$)	4.3 ± 1.4	4.5 ± 1.2	4.6 ± 1.4	4.7 ± 1.2	0.749	0.541
HGB (g/L)	141.6 ± 15.4	135.7 ± 13.5	132.6 ± 14.2	134.3 ± 17.6	4.834	0.005
PLT ($\times 10^9/L$)	167.3 ± 39.1	170.1 ± 40.7	173.5 ± 47.2	171.9 ± 44.2	1.147	0.340

注: ALT 丙氨酸氨基转移酶, AST 天门冬氨酸氨基转移酶, TBil 总胆红素, ALB 白蛋白, Cr 肌酐, WBC 白细胞计数, HGB 血红蛋白, PLT 血小板计数;

与基线相比, 治疗4周 ALT $t=4.755$ 、 $P<0.001$, AST $t=5.432$ 、 $P<0.001$, ALB $t=-2.948$ 、 $P=0.010$, HGB $t=3.301$ 、 $P=0.005$, 治疗结束 ALT $t=4.642$ 、 $P<0.001$, AST $t=8.064$ 、 $P<0.001$, ALB $t=-3.412$ 、 $P=0.004$, HGB $t=4.063$ 、 $P=0.001$, 治疗结束后12周 ALT $t=5.429$ 、 $P<0.001$, AST $t=7.792$ 、 $P<0.001$, ALB $t=-4.573$ 、 $P<0.001$, HGB $t=2.325$ 、 $P=0.034$;

与治疗4周相比, 治疗结束 ALT $t=1.571$ 、 $P=0.134$, AST $t=2.213$ 、 $P=0.042$, ALB $t=-2.440$ 、 $P=0.270$, HGB $t=1.820$ 、 $P=0.008$, 治疗结束后12周 ALT $t=1.833$ 、 $P=0.086$, AST $t=2.306$ 、 $P=0.035$, ALB $t=-2.065$ 、 $P=0.056$, HGB $t=0.443$ 、 $P=0.664$;

与治疗结束相比, 治疗结束后12周 ALT $t=4.400$ 、 $P=0.669$, AST $t=0.539$ 、 $P=0.600$, ALB $t=-0.762$ 、 $P=0.458$, HGB $t=-0.595$ 、 $P=0.560$ 。

表7 SOF/VEL 联合或不联合 RBV 治疗基因3型失代偿期肝硬化患者肝功能、肾功能和血常规 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	基线	治疗4周	治疗结束	治疗结束后12周	F值	P值
ALT (U/L)	60.6 ± 38.9	38.6 ± 31.3	31.7 ± 19.2	24.5 ± 20.0	21.982	< 0.001
AST (U/L)	68.1 ± 46.0	40.1 ± 14.0	32.7 ± 13.8	27.9 ± 15.0	15.795	< 0.001
TBil (μmol/L)	16.9 ± 7.5	18.1 ± 8.6	16.3 ± 7.9	14.7 ± 7.7	1.140	0.349
ALB (g/L)	35.5 ± 3.6	34.8 ± 2.3	36.1 ± 2.2	38.6 ± 2.6	7.147	0.001
尿素 (mmol/L)	6.3 ± 3.1	5.6 ± 2.4	5.5 ± 2.4	5.8 ± 2.1	1.442	0.301
Cr (μmol/L)	76.3 ± 23.5	74.3 ± 16.7	75.2 ± 14.4	79.1 ± 19.1	2.341	0.149
WBC ($\times 10^9/L$)	3.3 ± 0.9	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.5	3.4 ± 0.8	2.039	0.130
HGB (g/L)	131.1 ± 13.5	117.6 ± 12.7	112.4 ± 13.3	112.9 ± 13.4	16.191	< 0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	67.1 ± 17.9	70.1 ± 25.7	69.8 ± 23.7	73.7 ± 29.7	0.266	0.848

注: ALT 丙氨酸氨基转移酶, AST 天门冬氨酸氨基转移酶, TBil 总胆红素, ALB 白蛋白, Cr 肌酐, WBC 白细胞计数, HGB 血红蛋白, PLT 血小板计数;

与基线相比, 治疗4周 ALT $t=56.400$ 、 $P<0.001$, AST $t=3.341$ 、 $P=0.008$, ALB $t=0.623$ 、 $P=0.547$, HGB $t=3.897$ 、 $P=0.003$, 治疗结束 ALT $t=5.254$ 、 $P<0.001$, AST $t=4.667$ 、 $P=0.001$, ALB $t=-0.671$ 、 $P=0.517$, HGB $t=4.355$ 、 $P=0.001$, 治疗结束后12周 ALT $t=10.371$ 、 $P<0.001$, AST $t=7.817$ 、 $P<0.001$, ALB $t=3.138$ 、 $P=0.011$, HGB $t=4.656$ 、 $P=0.001$;

与治疗4周相比, 治疗结束 ALT $t=0.944$ 、 $P=0.365$, AST $t=1.686$ 、 $P=0.124$, ALB $t=-1.536$ 、 $P=0.156$, HGB $t=2.466$ 、 $P=0.033$, 治疗结束后12周 ALT $t=2.805$ 、 $P=0.016$, AST $t=3.584$ 、 $P=0.005$, ALB $t=-5.035$ 、 $P=0.001$, HGB $t=2.332$ 、 $P=0.042$;

与治疗结束相比, 治疗结束后12周 ALT $t=1.975$ 、 $P=0.007$, AST $t=1.359$ 、 $P=0.203$, ALB $t=-3.934$ 、 $P=0.003$, HGB $t=-0.365$ 、 $P=0.722$ 。

3 讨论

DAA问世前, 丙型肝炎的标准治疗方案为 PegIFN联合RBV (PR方案), 病毒学应答率较低, SVR为52%~80%^[9-11], 不良事件发生率高, 耐受性差, 治疗周期长, 且干扰素存在较多禁忌证, 如失代偿期肝硬化、精神分裂症、严重抑郁症、未控制的自身免疫性疾病等, 诸多因素的存在使这部分患者失去了抗病毒治疗机会^[12]。DAA主要通过特异性作用于HCV复制周期, 阻断HCV RNA复制而发挥抗病毒作用, 包括NS3/4A蛋白酶抑制剂、

NS5A抑制剂、NS5B聚合酶抑制剂等^[13]。自2011年第1代NS3/4A蛋白酶抑制剂Telaprevir和Boceprevir上市以来, DAA不断更新换代, 迅速发展, 我国已进入无干扰素的全口服DAA时代。SOF/VEL为NS5B聚合酶抑制剂/NS5A抑制剂组成的复合制剂, 包括400 mg SOF和100 mg VEL, 属于泛基因型抗病毒药物, 一项全球性III期临床试验表明, SOF/VEL方案在基因1型、2型、4型、5型、6型慢性丙型肝炎和代偿期肝硬化患者中的SVR12为97%~100%, 在基因3型慢性丙型肝炎和代偿期肝硬化患者中

的SVR12为91%;SOF/VEL+RBV方案在基因1型、2型、4型失代偿期肝硬化患者中的SVR12为94%~100%,在基因3型失代偿期肝硬化患者中的SVR12为85%^[14]。我国流行病学数据显示,西南地区基因3型HCV感染率远高于全国平均水平^[15],而国内关于以SOF/VEL为基础方案治疗基因3型慢性HCV感染者的相关研究较为有限。

本研究表明,以SOF/VEL为基础,联合或不联合RBV方案在基因3型慢性丙型肝炎和代偿期肝硬化患者中具有较高的SVR12,分别为100%和94.1%,在失代偿期肝硬化患者中为72.7%,低于相关报道^[16],考虑与本研究纳入失代偿期肝硬化患者数量较少有关。以SOF/VEL为基础的方案可快速降低基因3型慢性HCV感染者的病毒载量,总体RVR为86.9%,治疗结束时多数患者(96.4%)已获得完全病毒学清除。有研究表明,与其他基因型相比,基因3型HCV感染者,尤其是3b亚型和失代偿期肝硬化患者对DAA应答较差,而这类患者通常病情进展快,易发展为肝细胞癌^[17,18],对于这类“难治性”患者应给予更多关注。本研究中共4例患者未获得SVR12,均为HCV基因3b型,其中3例为失代偿期肝硬化患者,1例为代偿期肝硬化患者,未获得SVR12的患者中有3例未联合RBV,提示对于部分难治性患者,如失代偿期肝硬化患者、HCV基因3b亚型患者,加用RBV可提高疗效,这一结论已在相关研究^[19,20]中得到证实。一项来自俄罗斯和瑞典的多中心临床研究共纳入117例慢性HCV感染者,年龄44(18~71)岁,其中基因3型占29%,应用SOF/VEL方案治疗12周SVR12为97%^[21];Esteban等^[22]的队列研究共纳入204例基因3型代偿期丙型肝炎肝硬化患者,年龄(51±7.4)岁,其中SOF/VEL单药治疗101例,SOF/VEL联合RBV治疗103例,总体SVR12为94%,单药治疗组和联合治疗组患者的SVR12分别为91%和96%。以上研究表明,SOF/VEL方案治疗基因3型慢性HCV感染者疗效确切,加用RBV能提高病毒学应答率。我国《丙型肝炎防治指南(2019年版)》^[23]明确提出,应用SOF/VEL方案抗HCV治疗时,针对基因3型代偿期肝硬化或3b型患者可考虑加用RBV,失代偿期肝硬化患者建议联合RBV治疗12周,若存在RBV使用禁忌证,则建议延长疗程至24周。本研究应用SOF/VEL联合RBV方案治疗的8例失代偿期肝硬化患者均取得了SVR12,表明即使在DAA时代,RBV仍具有不可忽视的地位。

本研究表明随着治疗的进行,各组患者的肝硬

度值、ALT、AST等肝脏炎症和肝纤维化程度指标均有显著改善,提示随着HCV的快速清除,对于基因3型慢性HCV感染者,无论处于慢性肝炎、代偿期肝硬化还是失代偿期肝硬化阶段,强力有效的抗病毒治疗可改善病情,延缓疾病进展,这与相关文献报道^[24-26]一致。对于代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者,随着HCV的清除,ALB水平亦有显著改善,提示抗病毒治疗有利于肝脏合成功能的恢复,这一现象在慢性丙型肝炎患者中并不明显,考虑可能与这类患者大多存在肝脏代谢功能异常,而合成功能维持正常有关。

本研究中失代偿期肝硬化患者不良事件发生率为36.4%,显著高于慢性丙型肝炎(8.9%)和代偿期肝硬化患者(11.8%)。常见的不良事件主要包括乏力、头痛、贫血、肝功能损伤、皮疹和腹泻等,这些大多与使用RBV相关,但程度较轻,耐受性好,无严重不良事件发生,没有因不良事件而导致治疗中止的情况。有研究表明,SOF可能对心脏产生不利影响,应用SOF抗HCV治疗可能出现心肌酶学异常、严重心动过缓和传导阻滞等,这大多与患者使用胺碘酮相关,但机制尚未明确^[27]。Caldeira等^[28]的Meta分析共纳入6项关于SOF与心脏不良反应相关的随机对照试验,结果表明以SOF为基础的方案并未增加心脏不良反应的发生率,但证据总体质量较低。本研究未纳入合并严重心脏疾病、正在或可能使用胺碘酮的患者,亦是出于安全性考虑。总之,在DAA应用过程中,应密切监测任何不良事件的发生,必要时采取干预措施。

由患者治疗前后血常规数据分析可知,代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者治疗后HGB较基线降低,而在慢性丙型肝炎患者中无显著变化,考虑与肝硬化患者中联用RBV的比例高于慢性丙型肝炎患者有关。通过对所有患者治疗前后WBC、PLT、尿素、Cr等数据进行分析可观察到,SOF/VEL联合或不联合RBV方案对患者肾功能、WBC和PLT等影响不大。SOF主要经过肾脏代谢,国外研究表明,即使合并不同程度的肾功能损伤,应用SOF仍是安全的^[29,30],这与本研究观察到的SOF/VEL具有较高的肾脏安全性一致。

综上,本研究表明以SOF/VEL为基础的方案治疗基因3型慢性HCV感染者疗效确切,安全性良好,对于失代偿期肝硬化或HCV基因3b型患者,联合RBV可提高病毒学应答率。当前的真实世界研究表明,SOF/VEL联合或不联合RBV的方案适用于基因3型慢性HCV感染者的抗病毒治疗。

参考文献

- [1] LAVANCHY D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(2): 107-115.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [3] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9): 888-891.
- [4] CHEN Y, YU C, YIN X, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes circulating in Mainland China[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(11): e95.
- [5] WEI L, LIM S G, XIE Q, et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(2): 127-134.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 461-511.
- [7] 梁静, 张亚苹, 刘芳, 等. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎的效果及对肝硬度、APRI的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1263-1267.
- [8] SCHMIDT F P, ZIMMERMANN T, WENZ T, et al. Interferon- and ribavirin-free therapy with new direct acting antivirals (DAA) for chronic hepatitis C improves vascular endothelial function[J]. Int J Cardiol, 2018, 271: 296-300.
- [9] MCHUTCHISON J G, LAWITZ E J, SHIFFMAN M L, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection[J]. N Engl J Med, 2009, 361(6): 580-593.
- [10] HLAING N K, BANERJEE D, MITRANI R, et al. Hepatitis C virus therapy with peg-interferon and ribavirin in Myanmar: A resource-constrained country[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43): 9613-9622.
- [11] LI Y, WANG J, WANG J, et al. SVR rates of HCV-infected population under PEG-IFN- α /R treatment in Northwest China[J]. Virol J, 2017, 14(1): 62.
- [12] HU J H, CHANG M L, HUANG T J, et al. Comparison of compliance and efficacy of pegylated interferon α -2a and α -2b in adults with chronic hepatitis C[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(4): 205-213.
- [13] DAS D, PANDYA M. Recent advancement of direct-acting antiviral agents (DAAs) in hepatitis C therapy[J]. Mini Rev Med Chem, 2018, 18(7): 584-596.
- [14] FELD J J, JACOBSON I M, HÉZODE 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.
- [15] RAO H, WEI L, LOPEZ-TALAVERA J C, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 545-553.
- [16] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, FELD J, et al. Sofosbuvir and velpatasvir combination improves patient-reported outcomes for patients with HCV infection, without or with compensated or decompensated cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(3): 421-430.
- [17] MESSINA J P, HUMPHREYS I, FLAXMAN A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 77-87.
- [18] FATHI H, CLARK A, HILL N R, et al. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 722.
- [19] MUSHTAQ S, AKHTER T S, KHAN A, et al. Efficacy and safety of generic sofosbuvir plus daclatasvir and sofosbuvir/velpatasvir in HCV genotype 3-infected patients: real-world outcomes from Pakistan[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 550205.
- [20] ALHADDAD O, WAHB A, SABRY A, et al. Role of ribavirin in the era of direct-acting antiviral therapies of chronic hepatitis C[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(8): 817-822.
- [21] ISAKOV V, CHULANOV V, ABDURAKHMANOV D, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden[J]. Infect Dis (Lond), 2019, 51(2): 131-139.
- [22] ESTEBAN R, PINEDA J A, CALLEJA J L, et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2018, 155(4): 1120-1127.
- [23] 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, 27(12): 2670-2686.
- [24] 程丹颖, 刘晓民, 欧蔚妮, 等. 直接作用抗病毒药物治疗慢性HCV感染者的初步临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 40-44.
- [25] CURRY M P, O'LEARY J G, BZOWEJ N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2618-2628.
- [26] TAKEHARA T, SAKAMOTO N, NISHIGUCHI S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(1): 87-95.
- [27] GHEMBAZA MEL A, LOUNICI A. Bradyarrhythmia induced by amiodarone-sofosbuvir co-administration[J]. Indian J Gastroenterol, 2016, 35(4): 319-320.
- [28] CALDEIRA D, RODRIGUES F B, DUARTE M M, et al. Cardiac harms of sofosbuvir: systematic review and Meta-analysis[J]. Drug Saf, 2018, 41(1): 77-86.
- [29] MEDEIROS T, ROSÁRIO N F, SARAIVA G N, et al. Renal safety after one year of sofosbuvir-based therapy for chronic hepatitis C: A Brazilian "real-life" study[J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(5): 707-713.
- [30] SISE M E, BACKMAN E, ORTIZ G A, et al. Effect of sofosbuvir-based hepatitis C virus therapy on kidney function in patients with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(10): 1615-1623.

收稿日期: 2020-12-22

贺秋凤, 胡蓉, 曾义岚, 等. 索磷布韦/维帕他韦联合或不联合利巴韦林治疗基因3型慢性丙型肝炎病毒感染者的疗效及安全性: 一项真实世界研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 6-13.