

• 综述 •

直接作用抗病毒药物治疗丙型肝炎病毒感染相关肝脏疾病的疗效分析

侯惠玉 邓志华

摘要:全世界目前约有 3% 的人群感染丙型肝炎病毒(HCV),每年因丙型肝炎肝硬化及肝细胞癌(HCC)死亡的患者可达 35 万。20 世纪 80 年代治疗丙型肝炎的药物主要为干扰素,但其不良反应多、耐受性差,且仅有 6% 的病毒学应答率。近年来直接作用抗病毒药物(DAA)的应用大大提高了 HCV 相关肝脏疾病的疗效,有效率可达 80%~90%。该文主要对 DAA 治疗 HCV 相关肝硬化及肝移植后病毒复发患者的疗效作一综述。

关键词:丙型肝炎病毒;直接作用抗病毒药物;肝硬化;肝移植后病毒复发

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.002

丙型肝炎病毒(HCV)感染是导致终末期肝脏疾病和肝细胞癌(HCC)的主要原因之一,约 20% 的慢性丙型肝炎患者会进展为肝硬化,这个过程通常需要几十年,一旦确诊为肝硬化,将很快进展为失代偿期肝脏疾病及 HCC^[1]。近年研发的直接作用抗病毒药物(DAA)可靶向作用于 HCV 复制所必需的非结构蛋白,该类药物既缩短了治疗周期,也具有较高的安全性^[2-3],使得近 5 年来针对慢性丙型肝炎的治疗策略发生了革命性变化;随着高疗效、耐受性好的无干扰素口服治疗方案的改进,慢性丙型肝炎患者有了更多的治疗选择^[4]。新一代 DAA 如索非布韦(Sofosbuvir)、西米普韦(Simeprevir)、达卡他韦(Daclatasvir)、雷迪帕韦(Ledipasvir)以及一种以帕利瑞韦(Paritaprevir)、利托那韦(Ritonavir)和奥比他韦(Ombitasvir)为成分的组合制剂联合达萨布韦(Dasabuvir)构成的复方制剂的获准上市,使得 HCV 的治疗变得更加简单易行。临床研究报道这些药物的应答率可达 90% 以上^[5]。有研究证实,索非布韦联合雷迪帕韦/达卡他韦加或不加利巴韦林治疗代偿期肝硬化患者 12 周或 24 周的持续病毒学应答(SVR)率可达 90% 以上。目前关于 DAA 治疗失代偿期肝硬化的相关报道有限,但索非布韦/雷迪帕韦的早期研究表明,在失代偿期肝硬化患者的治疗中,DAA 也同样具有较高的 SVR 率和较少的不良反应^[6]。本文主要对 DAA 治疗 HCV 相关肝硬化及肝移植后病毒复发患者的疗效作一综述。

1 DAA 与代偿期丙型肝炎肝硬化

DAA 治疗代偿期丙型肝炎肝硬化患者具有较

高的 SVR 率。Poordad 等^[7]进行了一项Ⅲ期随机非盲的多中心 TURQUOISE-II 临床试验,受试者为 380 例 HCV 基因 1 型、Child-Pugh A5~A6 级的代偿期肝硬化成人患者,随机分为 2 组,分别给予 DAA(奥比他韦、达萨布韦)联合利巴韦林治疗 12 周及 24 周,观察疗效和安全性。研究结果显示该不含干扰素的联合治疗方案具有显著的疗效,接受 12 周和 24 周治疗患者的 SVR12(治疗结束后 12 周的 SVR)率和 SVR24(治疗结束后 24 周的 SVR)率分别为 91.8%、95.9%。研究还表明,轻度(F0~F2)和中度(F3~F4)肝硬化患者的 SVR12 率差异无统计学意义。该方案除具有较高的 SVR 率外,还有较高的安全性和可耐受性,对失代偿期丙型肝炎肝硬化患者同样适用^[8]。

两项Ⅲ期临床研究 ION-1 和 ION-2 评估了索非布韦联合雷迪帕韦加或不加利巴韦林的疗效,分别纳入了 865 例和 440 例丙型肝炎患者,ION-1 组有 16% 的肝硬化患者,ION-2 组有 20%,研究结果表明有无肝硬化患者的 SVR12 率差异无统计学意义,且治疗 24 周后所有肝硬化患者均达到了 SVR,证实了无干扰素的 DAA 联合治疗方案对丙型肝炎肝硬化患者有确切的疗效^[9]。COSMOS 研究评估了索非布韦联合西米普韦加或不加利巴韦林的疗效,得出了相似的结论^[10]。

Manns 等^[11]的一项关于 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂联合 HCV NS5A 抑制剂治疗 HCV 基因 1b 型丙型肝炎患者疗效的研究,纳入了 203 例初治、205 例干扰素无应答、235 例不适合干扰素或干扰素不耐受的 HCV 基因 1b 型患者,3 组中代偿期肝硬化患者的比例分别为 16%、31%、47%。均给予 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂阿那匹韦

(Asunaprevir)联合 HCV NS5A 抑制剂达卡他韦治疗 24 周,结果显示初治组的 SVR 率(90%)略高于其他两组(分别为 90%、82%),有无肝硬化患者的 SVR 率相近(84%、85%),与分组无关。

DAA 治疗达到 SVR 或病毒学治愈后,病毒已被彻底杀灭,在肝细胞中检测不到病毒,丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)可终生持续正常。肝脏弹性成像技术显示,早期肝硬化患者治疗结束数月后肝脏硬度可下降,而晚期肝硬化患者在治疗初期达到 SVR 后肝脏硬度即可显著下降。腹部超声显示治疗结束后不规则的肝脏轮廓会变得较规则,门脉高压症患者的门静脉直径和脾脏体积可缩小,肝门部肿大的淋巴结消失。在某种情况下,患者还可获得肝硬化的逆转。此外,DAA 治疗可使进展到肝脏疾病的较严重阶段如 HCC、失代偿期肝脏疾病(腹水、黄疸、食管胃底静脉曲张破裂、肝性脑病)的风险显著降低,生存率升高,肝脏相关性死亡率明显下降^[9]。

2 DAA 与失代偿期丙型肝炎肝硬化

HCV 相关的失代偿期肝硬化可危及生命,5 年平均生存率仅为 50%^[12]。以往治疗晚期肝硬化的方案为聚乙二醇干扰素联合利巴韦林,但该治疗方案的 SVR 率仅为 20%,且不良反应较多^[13]。最新一代 DAA 如索非布韦、西米普韦、达卡他韦、雷迪帕韦以及由帕利瑞韦、利托那韦、奥比他韦及达萨布韦组成的复合制剂的问世,使得丙型肝炎肝硬化的治疗变得简单易行。有临床研究表明这些药物的 SVR 率可达 90%以上^[14]。DAA 的不良反应少,比干扰素具有更好的耐受性,可用于治疗老年患者及合并其他疾病(如白血病或血小板减少症)的患者^[15]。

Forns 等^[16]的一项研究纳入了 50 例丙型肝炎肝硬化患者,一部分为门脉高压症(Child-Pugh A 级)患者,一部分为肝硬化失代偿期(Child-Pugh B 级)患者,HCV 基因型 1~4 型患者均包含在内。给予索非布韦联合利巴韦林治疗 48 周,结果显示总的 SVR12 率为 72%,Child-Pugh A 级患者为 78%,Child-Pugh B 级患者为 68%。该研究还显示,38% 的患者肝静脉压力梯度下降 $>10\%$,24% 的患者下降 $>20\%$,且治疗方案有较好的耐受性,仅有少数患者因药物不良反应而终止治疗。

Manns 等^[17]的研究纳入了 HCV 基因 1 或 4 型、Child-Pugh B 或 Child-Pugh C 级失代偿期丙型肝炎肝硬化患者共 160 例,给予索非布韦、雷迪帕韦

联合利巴韦林治疗 12 周或 24 周。研究结果显示基因 1 型患者的 SVR 率可达 85%~88%,且与治疗时间的长短无关;基因 4 型患者的 SVR 率与治疗时间呈正相关,治疗 12 周及 24 周的 SVR 率分别为 57%、86%。该研究还表明给予失代偿期肝硬化患者索非布韦、雷迪帕韦联合利巴韦林治疗后,MELD 评分及 Child-Pugh 评分均有所下降。Poordad 等^[18]的 III 期临床研究纳入了 60 例 HCV 基因 1~4 型失代偿期丙型肝炎肝硬化患者,给予索非布韦、达卡他韦联合利巴韦林治疗。结果显示 Child-Pugh A、B、C 级患者的 SVR 率分别为 92%、94%、56%,HCV 基因 1~4 型患者的 SVR 率分别为 GT1a 76%、GT1b 100%、GT2 80%、GT3 83%、GT4 100%。此研究表明该抗病毒治疗方案在不同的 Child-Pugh 分级以及不同的基因型患者中均有较高的 SVR 率,确切的结论仍需大样本临床试验来证实。

一项英国国家卫生服务中心的研究纳入了 235 例 HCV 基因 1 型及 189 例基因 3 型失代偿期丙型肝炎肝硬化患者(Child-Pugh 评分 >7),包含了初治患者、聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗失败的患者,给予索非布韦联合雷迪帕韦或达卡他韦加或不加利巴韦林治疗,结果显示索非布韦、雷迪帕韦加或不加利巴韦林及索非布韦、达卡他韦联合利巴韦林这 3 种方案对于基因 1 型患者的疗效较好,索非布韦联合达卡他韦对于基因 3 型患者的疗效较好。此外,超过 40% 的患者的 MELD 评分降低了 2% 以上,肝功能有所改善^[19]。

II 期临床研究分析了对 HCV 基因 1 或 4 型的失代偿期肝硬化患者应用索非布韦、达卡他韦联合西米普韦治疗 12 周的疗效。结果显示所有患者均达到 SVR4 且治疗耐受性良好。此外,药代动力学显示西米普韦在 Child-Pugh B 级患者体内的代谢过程与 Child-Pugh A 级患者相似,因此该方案可用于失代偿期肝硬化患者的治疗^[20]。

尽管上述研究仍处于初级阶段,但已表明 DAA 可延长肝硬化患者的预期寿命。今后需要大样本的病例对照研究来进一步明确 DAA 对失代偿期丙型肝炎肝硬化患者的短期及长期疗效。待研究结果成熟后,失代偿期丙型肝炎肝硬化患者的治疗应实现个体化,将患者年龄、病毒基因型、肝脏疾病严重程度以及并发症考虑在内,制定相应的治疗方案^[21]。

3 DAA 与肝移植后丙型肝炎复发

有研究表明,丙型肝炎肝硬化经肝移植后未接

受抗病毒治疗的患者,与其他类型肝移植患者相比,肝移植后 5 年内再次肝硬化者的比例高达 25%,且长期生存率降低 25%^[22]。因此,接受肝移植的患者需密切监测 HCV。目前标准治疗方案聚乙二醇干扰素联合利巴韦林在肝移植后丙型肝炎复发患者中仅有 30%~40% 的 SVR 率。此外,包含干扰素的治疗方案在肝移植后接受免疫抑制剂治疗的患者中有明显的不良反应,极有可能导致抗病毒治疗的终止。新型强效 DAA 的上市使得肝移植患者 HCV 的彻底清除变得可行,有研究表明以索非布韦为基础的 DAA 治疗方案对该群体的治疗起到了主导作用^[23]。

最初适合于肝移植患者的 DAA 治疗方案为索非布韦、雷迪帕韦联合利巴韦林,于 2014 年由 Sulkowski 等^[24]在美国肝病学会上提出,其研究纳入了肝移植后轻度肝纤维化患者(F0~F3)及代偿期肝硬化患者(Child-Pugh A 级),随机分为 2 组,分别给予索非布韦、雷迪帕韦联合利巴韦林治疗 12 周及 24 周,总的 SVR 率可达 96%,Child-Pugh B 和 Child-Pugh C 级肝硬化患者的 SVR 率分别为 85%及 65%。Brown 等^[25]的研究分析了 DAA 对于 HCV 基因 1 型肝移植后丙型肝炎复发患者的疗效,给予索非布韦、西米普韦加或不加利巴韦林治疗 4 周,结果显示治疗结束后 90% 的患者达到了 SVR。Mantry 等^[26]的研究给予 HCV 基因 1 型非肝硬化肝移植后患者帕利瑞韦/利托那韦、奥比他韦、达萨布韦联合利巴韦林治疗 24 周,最终 SVR 率高达 97%。Thuluvath 等^[27]的 III 期临床研究纳入了 53 例 HCV 基因 1、3、6 型肝移植后丙型肝炎复发的患者(基因 1 型占 77%,基因 3 型占 21%,基因 6 型占 2%),在试验开始前有 30% 患者的 METAVIR 评分达到了 F4,给予达卡他韦、索非布韦联合利巴韦林治疗 12 周,结果显示 94% 患者获得了 SVR12。

上述关于 DAA 治疗肝移植后丙型肝炎复发患者的临床试验均获得了较高的 SVR 率,疗效显著优于干扰素联合利巴韦林,证实了 DAA 同样可应用于该类患者,但针对不同的病毒基因型的最佳治疗方案还需更多的大样本临床试验来确定。

迄今为止,尚无证据可证明吗替麦考酚酯、麦考酚酸、硫唑嘌呤等免疫抑制剂与雷迪帕韦、索非布韦等 DAA 有潜在的药物相互作用。基于现有数据,学者们得出了共识:建议针对 HCV 基因 1 及 4 型肝移植后丙型肝炎复发患者,给予雷迪帕韦、索

非布韦加或不加利巴韦林早期联合治疗^[28]。

4 结语

DAA 较常见的不良反应为头痛、乏力、恶心、腹泻等^[29]。在 Poordad 等^[18]的研究中出现了 7 例死亡病例,尚不确定是疾病自然发展引起的死亡还是 DAA 的不良反应导致的死亡,但研究者们不认为是药物相关性死亡,DAA 治疗丙型肝炎患者还是相对安全的。短周期、安全、高效的 DAA 为丙型肝炎患者提供了新的治疗途径,尤其是那些对于干扰素禁忌及 SVR 率较低的患者。然而,尽管 DAA 有较好的疗效,但高额的治疗费用限制了其在发展中国家的使用,目前在中国尚未广泛应用。DAA 尚处于临床试验期,希望在不久的将来 DAA 能普遍应用于中国的 HCV 感染患者。

参 考 文 献

- Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights[J]. *Hepat Med*, 2015, 7: 51-70.
- Marinho RT, Vitor S, Velosa J. Benefits of curing hepatitis C infection[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23: 85-90.
- Bijani B, Ghanei L, Kazemifar AM. A local experience of treatment response in chronic hepatitis C infection[J]. *Infez Med*, 2015, 23: 343-348.
- Nakamoto S, Kanda T, Shirasawa H, et al. Antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection with cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1133-1141.
- Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH, et al. Hepatitis C in special patient cohorts: new opportunities in decompensated liver cirrhosis, end-stage renal disease and transplant medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 18033-18053.
- Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use [J]. *J Hepatol*, 2016, 64: 234-238.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1973-1982.
- Ohkoshi S, Hirono H, Yamagiwa S. Direct antiviral agent treatment of decompensated hepatitis C virus-induced liver cirrhosis[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2015, 6: 114-119.
- Petta S, Craxi A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs? [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (Suppl 1): 4-10.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study [J]. *Lancet*, 2014, 384: 1756-1765.

- 11 Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study[J]. *Lancet*, 2014, 384: 1597-1605.
- 12 Ohkoshi S, Hirono H, Yamagiwa S. Direct antiviral agent treatment of decompensated hepatitis C virus-induced liver cirrhosis[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2015, 6: 114-119.
- 13 Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2003, 39, 389-396.
- 14 European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2015 [J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 199-236.
- 15 Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation; an open-label study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148: 100-107.
- 16 Forns X, Charlton M, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2015, 61: 1485-1494.
- 17 Manns M, Forns X, Samuel D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR 2 trial[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2015, 11(6 Suppl 3): 1-23.
- 18 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2015, 11 (6 Suppl 3): 1-23.
- 19 Foster GR, McLauchlan J, Irving W, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/ without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2015, 11(6 Suppl 3): 1-23.
- 20 Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: S3-S4.
- 21 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61: 77-87.
- 22 Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2000, 32 (4 pt 1): 852-858.
- 23 Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 1680-1686.
- 24 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 211-221.
- 25 Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2014, 10(12 Suppl 6): 1-19.
- 26 Mantry PS, Kwo P, Coakley E, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir plus ribavirin [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2014, 10(12 Suppl 6): 1-19.
- 27 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008 [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(4 Pt 2): 1003-1019.
- 28 Flamm SL, Everson GT, Charlton MR, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study [J]. *Hepatology*, 2014, 60: 320A.
- 29 Lawitz E, Poordad F. Simeprevir (SMV) plus daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and-experienced patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and decompensated liver disease: interim results from the phase I impact study[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2015, 11 (6 Suppl 3): 1-23.

(收稿日期:2016-06-12)

(本文编辑:林磊)