

# 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎肝硬化患者的疗效观察

程丹颖 刘晓民 欧蔚妮 庄立伟 邢卉春 成军

**【摘要】目的** 观察直接作用抗病毒药物(DAAs)治疗丙型肝炎肝硬化患者的疗效和安全性。

**方法** 回顾性分析2015年1月至2016年1月于本院就诊并使用DAAs抗病毒治疗的丙型肝炎肝硬化患者的临床特点及治疗方案,观察治疗过程中丙型肝炎病毒(HCV)RNA、肝功能、安全性指标及不良反应。**结果** 24例患者中,男性10例,女性14例,年龄43~77岁,平均年龄为(56.38 ± 8.99)岁,代偿期、失代偿期肝硬化各12例,干扰素经治患者(停药复发/干扰素不耐受)18例。HCV RNA基因分型1b型20例,2a型2例,3b型2例,HCV RNA载量为 $1.63 \times 10^3 \sim 2.72 \times 10^7$  IU/ml。治疗方案为索非布韦(SOF)+达卡他韦(DCV)+利巴韦林(RBV)患者4例、SOF+DCV治疗患者6例、SOF+雷迪帕韦(LDV)+RBV治疗患者5例、SOF+LDV治疗患者7例、SOF+RBV治疗患者2例。除1例失代偿期丙型肝炎肝硬化患者在治疗过程中因消化道出血死亡外,其余23例患者均完成了治疗,并且均已停药随访24周以上,所有患者均获得快速病毒学应答(RVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR),22例(95.65%)患者获得持续病毒学应答(SVR)。抗病毒治疗后肝功能改善,丙氨酸氨基转移酶(ALT)下降( $t = 4.90, P < 0.001$ ),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)下降( $t = 4.24, P < 0.001$ ),胆碱酯酶(CHE)升高( $t = 2.30, P = 0.03$ ),甲胎蛋白(AFP)下降( $Z = 2.43, P = 0.02$ ),Child-Pugh评分下降( $Z = 2.06, P = 0.04$ );肾功能无减退。不良反应主要表现为乏力者5例、头晕者2例、头痛者1例、发热者1例、腹泻者1例、皮疹者2例,以上不适症状均为一过性,自行缓解,不影响治疗。**结论** DAAs治疗我国丙型肝炎肝硬化患者疗效和安全性良好;对失代偿期肝硬化的远期疗效待观察。

**【关键词】** 肝炎, 丙型; 肝硬化; 直接抗病毒药物; 疗效; 安全性

**Clinical efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with HCV-related liver cirrhosis** Cheng Danying, Liu Xiaomin, Ou Weini, Zhuang Liwei, Xing Huichun, Cheng Jun. Hepatology Diseases Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xing Huichun, Email: huichunxing@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of direct-acting antiviral agents (DAAs) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver cirrhosis. **Methods** The clinical characteristics and treatment protocols of patients with HCV-related liver cirrhosis in our hospital from January 2015 to January 2016 were analyzed by descriptive method. HCV RNA, liver function, safety and adverse reactions were observed during treatment, respectively. **Results** Total of 24 cases including 10 male and 14 female were collected. The patients were aged 43-77 years old, and the mean age was (56.38 ± 8.99) years old. There were 12 cases with compensated and decompensated cirrhosis, respectively. There were 18 patients with interferon via treated (recurrence of drug withdrawal or could not tolerate). There were 20 cases with genotype 1b, 2 cases with genotype 2a and 2 cases with genotype 3b. HCV RNA ranged from  $1.63 \times 10^3$  to  $2.72 \times 10^7$  IU/ml. All patients were treated with DAAs, among whom 4 were treated with sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) + ribavirin (RBV), 6 patients treated with SOF + DCV, 5 patients treated with SOF + ledipasvir (LDV) + RBV, 7

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.005

基金项目: 吴阶平医学基金会肝病医学部肝硬化门脉高压并发症科研项目(No. LDWJPMF-MMGY-2016002); 北京市中医药科技项目(No. JJ2014-25); 北京市医管局项目(No. DFL2015170, No. ZYLX201402)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通信作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

patients treated with SOF + LDV, and 2 patients treated with SOF + RBV. There were 23 patients who completed the treatment and followed for 24 weeks after drug withdrawal while one patient was died of gastrointestinal bleeding during the treatment. All patients achieved rapid virological response (RVR) and end treatment virological response (ETVR). There were 22 (95.65%) patients achieved sustained virologic response (SVR). Liver function were improved after treatment with decreased alanine aminotransferase (ALT) ( $t = 4.90, P < 0.001$ ) and aspartate amino transferase (AST) ( $t = 4.24, P < 0.001$ ). While cholinesterase (CHE) was increased ( $t = 2.30, P = 0.03$ ), alphafetoprotein (AFP) ( $Z = 2.43, P = 0.02$ ) and Child-Pugh score ( $Z = 2.06, P = 0.04$ ) were decreased, with significant differences. No significant change of renal function was found. Only slight adverse reactions such as fatigue (5 patients), dizziness (2 patients), headache (1 patient), fever (1 patient), diarrhea (1 patient) and skin rash (2 patients) were observed during treatment. These discomforts were transient and alleviated by oneself, which not affected the treatment. **Conclusions** DAAs were effective and safe in treatment of patients with HCV-related liver cirrhosis. The long-term therapeutic efficacy need to be furtherly evaluated for decompensated liver cirrhosis.

**【Key words】** Chronic hepatitis C; Liver cirrhosis; Direct-acting antiviral agents; Clinical efficacy; Safety

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者一旦进展至肝硬化尤其是失代偿期大多难以耐受干扰素的不良反应, 给丙型肝炎的治疗带来了极大的挑战和困难。随着抗丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的直接作用抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 的不断开发上市, 治疗丙型肝炎的无干扰素方案逐步成为可能, 也为丙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗带来新的希望。本研究观察24例丙型肝炎肝硬化患者应用DAAs治疗的过程, 总结其疗效和安全性, 以积累经验, 指导更多的患者安全、有效地用药, 现报道如下。

即抗病毒治疗结束时HCV RNA低于检测下限, 以及持续病毒学应答 (sustained virologic response, SVR) 即抗病毒疗程结束后24周时血清HCV RNA低于检测线的患者比例。

### 三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料呈正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前后差异性比较采用自身配对  $t$  检验; 计量资料呈非正态分布者以中位数和四分位数间距表示, 治疗前后差异性比较采用自身配对 Wilcoxon 秩和检验。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2015年1月至2016年1月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊, 并使用DAAs抗病毒治疗的丙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 进行回顾性分析。丙型肝炎肝硬化诊断按2015年中国丙型肝炎防治指南标准<sup>[1]</sup>。

### 二、观察指标

观察抗病毒治疗前、后血清HCV RNA载量, 了解病毒学应答情况。监测治疗中血常规、肝功能、肾功能、甲胎蛋白等指标, 观察药物不良反应。HCV RNA载量采用RT-PCR法, 以罗氏Cobas全自动核酸分析仪及配套试剂检测, 最低检测下限为15 IU/ml。观察达到快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR) 即抗病毒治疗后4周时血清HCV RNA低于检测下限、治疗结束时病毒学应答 (end treatment virological response, ETVR)

## 结 果

### 一、一般资料

共纳入丙型肝炎肝硬化患者24例, 其中男性10例, 女性14例, 年龄43~77岁, 平均年龄为 ( $56.38 \pm 8.99$ ) 岁。代偿期、失代偿期肝硬化各12例, 初治患者6例, 干扰素经治患者 (停药复发/干扰素不耐受) 18例。HCV RNA基因分型1b型患者20例, 2a型患者2例, 3b型患者2例, HCV RNA载量为  $1.63 \times 10^3 \sim 2.72 \times 10^7$  IU/ml。合并糖尿病患者5例, 合并高血压患者4例, 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗塞、痛风、甲状腺功能亢进症患者各1例。治疗方案为索非布韦 (sofosbuvir, SOF) + 达卡他韦 (daclatasvir, DCV) + 利巴韦林 (ribavirin, RBV) 患者4例、SOF + DCV治疗患者6例、SOF + 雷迪帕韦 (ledipasvir, LDV) + RBV治疗患者5例、SOF + LDV治疗患者7例、SOF + RBV治疗患者2例, 疗程12周或24周 (根据HCV RNA病

毒基因型、既往治疗史、目前疾病状态、是否联合应用RBV, 参照指南推荐意见而定)。

## 二、治疗过程及疗效

除1例失代偿期丙型肝炎肝硬化患者在治疗过程中因消化道出血死亡外, 其余患者均完成了治疗疗程并停药随访24周以上。观察23例患者治疗过程中HCV RNA病毒学应答、生化学应答、安全性指标及不良反应。

病毒学应答: 抗病毒治疗1周时1例(4.35%)患者HCV RNA低于检测下限, 2周时9例(39.13%)患者HCV RNA低于检测下限, 4周时23例患者100%均获得RVR。抗病毒治疗结束时23例患者均获得ETVR, 但1例患者在疗程结束时很快出现复发, 抗病毒疗程结束后24周时22例(95.65%)患者获得SVR。

生化学应答: 治疗结束后12周患者肝功能改善, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)较治疗前下降, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)较前下降, 差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ); 抗病毒治疗后胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)升高, 甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)下降, Child-Pugh评分下降, 差异均具有统计学意义(见表1)。

## 三、不良反应和药物相互作用

治疗前、治疗结束后12周监测血常规、肾功能等指标, 基本均在正常值范围(见表1)。治疗

过程中仅部分患者出现轻微不良反应, 主要表现为乏力5例、头晕者2例、头痛者1例、发热者1例、腹泻者1例、皮疹者2例, 均可耐受, 不影响患者完成疗程, 无需对症处理。本研究中DAAs与基础病用药之间无显著相互作用。

## 讨 论

全球HCV感染率约为3%, 每年新增丙型肝炎患者约3.5万<sup>[2]</sup>。HCV感染后20至30年将有30%的患者发展为肝硬化, 一旦发生肝硬化, 每年约1%~7%发生肝细胞癌。失代偿期肝硬化和肝细胞癌是慢性HCV感染者的主要死亡原因。因此, 及早发现并给予积极有效的抗病毒治疗是改善慢性HCV感染者预后的关键, 尤其是存在进展性纤维化甚至肝硬化的患者更需要尽早进行规范的抗病毒治疗<sup>[3-4]</sup>。研究结果显示, 有效的抗病毒治疗可延缓肝硬化进展、降低肝功能失代偿及HCC的发生率, 提高生活质量, 改善患者预后<sup>[5-7]</sup>。

PegIFN联合应用RBV(简称PR方案)曾经是治疗CHC的标准治疗方案<sup>[8-9]</sup>, 基因1型HCV感染者SVR率超过66%, 基因2、3型者SVR率在80%以上<sup>[10-11]</sup>。但PR方案不良反应较严重, 丙型肝炎肝硬化患者对PR方案的耐受性降低, 且SVR率较低, 仅约30%<sup>[12]</sup>。CHC患者症状隐匿, 不易引起重视, 且在我国目前对HCV感染的筛查力度还不够, 部

表1 抗病毒治疗前后入组患者的指标水平

| 指标   | 抗病毒治疗前                  | 抗病毒治疗后                  | 统计量        | $P$ 值     |
|--|-------------------------|-------------------------|------------|-----------|
| ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)                         | 84.75 $\pm$ 58.04       | 21.41 $\pm$ 12.89       | $t = 4.90$ | $< 0.001$ |
| AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)                         | 83.02 $\pm$ 61.24       | 28.10 $\pm$ 12.95       | $t = 4.24$ | $< 0.001$ |
| TBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )         | 21.00 $\pm$ 10.64       | 20.99 $\pm$ 12.57       | $t = 0.00$ | 0.99      |
| ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                         | 39.75 $\pm$ 7.17        | 40.93 $\pm$ 5.72        | $t = 1.24$ | 0.23      |
| CHE ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)                         | 5 455.41 $\pm$ 2 416.12 | 6 202.23 $\pm$ 2 203.60 | $t = 2.30$ | 0.03      |
| PT ( $\bar{x} \pm s$ , s)                            | 14.04 $\pm$ 2.65        | 13.40 $\pm$ 1.63        | $t = 1.27$ | 0.24      |
| PTA ( $\bar{x} \pm s$ , %)                           | 72.47 $\pm$ 14.92       | 77.34 $\pm$ 13.16       | $t = 1.56$ | 0.16      |
| CR ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )           | 62.71 $\pm$ 19.15       | 63.26 $\pm$ 17.70       | $t = 0.29$ | 0.78      |
| eGFR ( $\bar{x} \pm s$ , ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 104.00 $\pm$ 27.49      | 102.76 $\pm$ 25.31      | $t = 0.44$ | 0.67      |
| WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )            | 4.71 $\pm$ 1.78         | 5.25 $\pm$ 2.09         | $t = 2.17$ | 0.04      |
| HB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                          | 133.52 $\pm$ 20.42      | 136.35 $\pm$ 19.25      | $t = 1.08$ | 0.29      |
| PLT ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )            | 106.56 $\pm$ 58.10      | 111.68 $\pm$ 60.78      | $t = 1.14$ | 0.27      |
| AFP (ng/ml) <sup>a</sup>                             | 13.80 (7.95~17.65)      | 5.10 (2.70~6.90)        | $Z = 2.43$ | 0.02      |
| Child评分 <sup>a</sup>                                 | 6 (5~7)                 | 5 (5~6)                 | $Z = 2.06$ | 0.04      |

注: <sup>a</sup>: 计量资料呈非正态分布者以中位数和四分位数间距表示

分患者到医院就诊时已进展为丙型肝炎肝硬化,往往对PR方案疗效欠佳,风险较大。我国丙型肝炎防治指南及专家共识多将失代偿期丙型肝炎肝硬化列为PR方案抗病毒治疗的绝对禁忌证<sup>[1, 8]</sup>。近年来,针对不同靶点的DAAs得到了迅速发展,这些药物包括NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5B核苷酸抑制剂、NS5B非核苷酸抑制剂以及NS5A蛋白酶抑制剂,代表药物分别为SMV、SOF、DCV以及LDV<sup>[13-14]</sup>。DAAs在欧美国家已经成为标准一线治疗并且已显示出理想疗效。SOF为基础的联合方案治疗CHC患者SVR率高达90%~95%,在肝硬化患者中也获得良好的疗效<sup>[15-19]</sup>。此外,DAAs疗程短、耐受性好,不良反应发生率<sup>[20-21]</sup>。欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)发布的《丙型肝炎治疗指南》中明确指出,由HCV感染引起的代偿期或失代偿期肝硬化患者应考虑治疗;有明显肝纤维化或肝硬化(METAVIR评分F3~F4期)的患者应优先治疗;失代偿期肝硬化患者(Child-Pugh B级和C级)应尽快使用不含干扰素的方案治疗<sup>[22-23]</sup>。

2017年以前虽然DAAs未在中国批准上市,但部分患者通过海外就医等途径可获得这些药物。目前DAAs已经在中国正式上市,如何指导安全、有效用药成为临床医生需要面临的新课题。本研究所观察的24例丙型肝炎肝硬化患者中,代偿期、失代偿期肝硬化各12例。过去失代偿期丙型肝炎肝硬化患者往往难以耐受PR方案而失去抗病毒治疗机会,DAAs的出现对于这部分人群更具实际意义<sup>[24]</sup>。本研究的丙型肝炎肝硬化患者HCV基因型以1b型为主(83.3%),所采用的DAA治疗方案均为2015年中国指南及EASL指南推荐的DAAs治疗方案<sup>[1, 22]</sup>。1例失代偿期肝硬化患者在治疗过程中死亡,死亡原因为肝硬化并发症(消化道出血),与用药无关。其余23例患者均获得RVR和ETVR,22例患者获得SVR,1例患者(基因3b型、干扰素经治)在停药后复发。本研究中丙型肝炎肝硬化患者使用DAAs抗病毒治疗SVR率达95.65%,与国外数据一致<sup>[15-19, 22-23]</sup>,但本研究病例数较少,还需要扩大样本量,加强随访进一步研究。随着HCV RNA的清除,这些患者的肝功能均有所恢复,表现为ALT和AST下降,提示肝脏炎症减轻;CHE较前升高,Child-Pugh评分较前下降,提示肝脏储备功能呈恢复趋势。DAAs治疗过程中患者耐受性良好,监测

血常规、肾功能等指标均基本正常,不良反应轻,无须处理,与文献报道一致<sup>[25]</sup>。此外,DAAs为全口服方案,简化了治疗的复杂性,疗程也明显缩短,提高了患者的依从性。

综上,DAAs直接作用于病毒蛋白,临床疗效肯定,药物不良反应少,安全性良好,且服用方便,疗程也显著缩短,患者治疗过程中依从性好,为丙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗带来了新希望。DAAs治疗可有效清除HCV,改善肝脏功能,但HCV清除的持久性及病毒的清除对于失代偿期丙型肝炎肝硬化的远期疗效有待进一步观察。

### 参 考 文 献

- [1] 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(2015年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):590-607.
- [2] Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview[J]. Clin Liver Dis,2010,14(1):1-21.
- [3] 于国英,黄群,马玉秀. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(4):626-629.
- [4] 张霞霞,徐小元. 小分子化合物抗病毒治疗丙型肝炎肝硬化[J]. 实用肝病杂志,2016,19(4):398-400.
- [5] Maan R, van der Meer AJ, Hansen BE, et al. Effect of thrombocytopenia on treatment tolerability and outcome in patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis[J]. J Hepatol,2014,61(3):482-491.
- [6] Ji F, Zhang S, Deng H, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy on the risk of hepatocellular carcinoma of patients with chronic hepatitis C: further evidence in decompensation cirrhosis[J]. J Hepatol,2013,58(6):1262-1264.
- [7] Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study [J]. J Hepatol,2013,58(3):495-501.
- [8] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med,2002,347(13):975-982.
- [9] 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2009,3(3):343-352.
- [10] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med,2011,364(13):1195-1206.
- [11] 程丹颖,闫杰,赵红,等. 丙型肝炎病毒基因型和抗病毒治疗病毒学应答的相关性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(3):353-356.
- [12] Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis[J]. J Hepatol,2010,52(5):652-657.
- [13] Fontanges T. Management of treatment with direct-acting antiviral (DAA) in clinical practice[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2011,35(Suppl 2):S64-S68.

- [14] 饶慧瑛. 丙型肝炎直接抗病毒治疗研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(4):390-393.
- [15] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection [J]. *N Engl J Med*,2014,370(16):1483-1493.
- [16] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV-[J]. *N Engl J Med*,2014,370(21):1983-1992.
- [17] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection[J]. *Hepatology*,2014,59(6):2083-2091.
- [18] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med*,2013, 368(20):1878-1887.
- [19] 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-naive patients: the COSMOS randomised study[J]. *Lancet*,2014,384(9956):1756-1765.
- [20] Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, et al. Direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2014,2(1):1-6.
- [21] McQuaid T, Savini C, Seyedkazemi S. Sofosbuvir, a significant paradigm change in HCV treatment[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2015,3(1):27-35.
- [22] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. *J Hepatol*,2015, 63(1):199-236.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014[J]. *J Hepatol*,2014, 61(2):373-395.
- [24] Barsa JE, Branch AD, Schiano TD. A pleasant dilemma to have: to treat the HCV patient on the waiting list or to treat post-liver transplantation?[J]. *Clin Transplant*,2015,29(10):859-865.
- [25] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges[J]. *Gastroenterology*,2014,146(5):1176-1192.

(收稿日期: 2016-12-20)  
(本文编辑: 孙荣华)

程丹颖, 刘晓民, 欧蔚妮, 等. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎肝硬化患者的疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(6):545-549.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中藥醫學會