

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250612

盐酸可洛派韦联合索磷布韦治疗基因3型HCV感染者的效果及安全性分析

张映媛¹, 木 唤¹, 许丹青¹, 牟春燕¹, 王远珍², 刘春云¹, 李卫昆¹, 刘 立¹

1 昆明市第三人民医院云南省传染病临床医学中心, 昆明 650041

2 大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000

通信作者: 刘立, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

摘要: 目的 分析我国西南地区直接抗病毒药物盐酸可洛派韦/索磷布韦(CLP/SOF)方案单用或联合利巴韦林(RBV)治疗基因3型HCV感染者的病毒学应答率、肝功能恢复情况、肝硬度(LSM)改善以及药物不良反应,为临床用药提供参考。方法 选取2022年1月—2023年12月于昆明市第三人民医院就诊的基因3型HCV感染者98例。根据治疗方式分为CLP/SOF联合RBV组($n=55$)和CLP/SOF单用组($n=43$)。观察治疗过程中4周快速病毒学应答(RVR4)、持续病毒学应答(SVR)、既往治疗经历、基础疾病、实验室和影像学指标,以及治疗期间的不良反应情况。疗程均为12周,停药后随访12周。正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验。非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;同组不同时间点比较采用Friedman检验,进一步两两比较采用Bonferroni法对 P 值进行校正。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher检验。应用单因素和多因素Logistic回归分析SVR12的影响因素。**结果** 治疗前,CLP/SOF联合RBV组和CLP/SOF单用组患者的LSM、TBil、GGT、HCV基因分型及是否合并肝硬化和代偿情况比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。98例基因3型HCV感染者RVR4率为81.6%,SVR12率为93.9%。其中HCV 3a型患者的RVR4率为84.44%,SVR12率为97.78%;3b型的RVR4率为79.25%,SVR12率为90.57%。无肝癌和有肝癌患者的RVR4率和SVR12率比较、无HIV和合并HIV感染者的RVR4率比较、初治和经治患者的SVR12率比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。单因素Logistic回归分析显示,治疗史、高血压、肝细胞癌、腹水、Alb和PLT是SVR12的影响因素(P 值均 <0.05);多因素Logistic回归分析显示,肝细胞癌是SVR12的独立影响因素($OR=0.034, 95\%CI: 0.002 \sim 0.666, P=0.026$)。基因3型HCV感染者在经CLP/SOF联合RBV或CLP/SOF单用治疗后,肝功能中TBil、GGT、ALT水平呈逐渐下降趋势(P 值均 <0.05),Alb水平呈逐渐升高趋势($P<0.05$)。肾功能中尿素氮和肌酐水平治疗前后差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。合并肝硬化患者与未合并肝硬化患者经治疗12周后,两组LSM较基线水平平均显著降低(P 值均 <0.05)。98例基因3型HCV感染者中,9例在抗病毒治疗结束12周时检测HCV RNA阳性,2例为治疗过程中无应答,4例为病毒学突破,3例为复发。所有患者治疗中不良事件总发生率为17.35%。**结论** CLP/SOF单用或联合RBV治疗基因3型HCV感染者有较高的SVR率,患者用药期间耐受性良好,药物安全性较高,值得被临床推广。

关键词: 丙型肝炎, 慢性; 基因3型; 盐酸可洛派韦; 索磷布韦; 治疗结果**基金项目:** 佑安专科联盟科研专项基金(LM202014)

Efficacy and safety of cobloparvir hydrochloride combined with sofosbuvir in treatment of patients with genotype 3 hepatitis C virus infection

ZHANG Yingyuan¹, MU Huan¹, XU Danqing¹, MOU Chunyan¹, WANG Yuanzhen², LIU Chunyun¹, LI Weikun¹, LIU Li¹

1. Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China; 2. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

Corresponding author: LIU Li, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of the direct-acting antiviral agents coblopassvir hydrochloride/sofosbuvir (CLP/SOF) regimen used alone or in combination with ribavirin (RBV) in the treatment of patients with genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection in terms of virologic response rate, liver function recovery, improvement in liver stiffness measurement (LSM), and adverse drug reactions, and to provide a reference for clinical medication. **Methods** A total of 98 patients with genotype 3 HCV infection who attended The Third People's Hospital of Kunming from January 2022 to December 2023 were enrolled, and according to the treatment method, the patients were divided into CLP/SOF+RBV treatment group with 55 patients and CLP/SOF treatment group with 43 patients. The patients were observed in terms of rapid virologic response at week 4 (RVR4), sustained virologic response (SVR), previous treatment experience, underlying diseases, laboratory and imaging indicators, and adverse reactions during treatment. The course of treatment was 12 weeks, and the patients were followed up for 12 weeks after drug withdrawal. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the Friedman test was used for comparison within each group at different time points, and the Bonferroni method was used for further comparison and correction of *P* value; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. The univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to investigate the influencing factors for SVR12. **Results** Before treatment, there were significant differences between the CLP/SOF+RBV treatment group and the CLP/SOF treatment group in terms of LSM, total bilirubin (TBil), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), HCV genotype, and the presence or absence of liver cirrhosis and compensation (all $P < 0.05$). The 98 patients with genotype 3 HCV infection had an RVR4 rate of 81.6% and an SVR12 rate of 93.9%. The patients with genotype 3a HCV infection had an RVR4 rate of 84.44% and an SVR12 rate of 97.78%, while the patients with genotype 3b HCV infection had an RVR4 rate of 79.25% and an SVR12 rate of 90.57%. There were significant differences in RVR4 and SVR12 rates between the patients without hepatocellular carcinoma and those with hepatocellular carcinoma, there was a significant difference in RVR4 rate between the patients without HIV infection and those with HIV infection, and there was a significant difference in SVR12 rate between the previously untreated patients and the treatment-experienced patients (all $P < 0.05$). The univariate Logistic regression analysis showed that treatment history, hypertension, hepatocellular carcinoma, ascites, albumin (Alb), and platelet count were influencing factors for SVR12 (all $P < 0.05$), and the multivariate Logistic regression analysis showed that hepatocellular carcinoma (odds ratio=0.034, 95% confidence interval: 0.002—0.666, $P=0.026$) was an independent influencing factor for SVR12. After treatment with CLP/SOF combined with RBV or CLP/SOF alone, the patients with genotype 3 HCV infection showed gradual reductions in the liver function parameters of TBil, GGT, and alanine aminotransferase (all $P < 0.05$) and a gradual increase in the level of Alb ($P < 0.05$). As for renal function, there were no significant changes in blood urea nitrogen and creatinine after treatment ($P > 0.05$). For the patients with or without liver cirrhosis, there was a significant reduction in LSM from baseline after treatment for 12 weeks ($P < 0.05$). Among the 98 patients with genotype 3 HCV infection, 9 tested positive for HCV-RNA at 12 weeks after treatment, 2 showed no response during treatment, 4 showed virologic breakthrough, and 3 experienced recurrence. The overall incidence rate of adverse events during treatment was 17.35% for all patients. **Conclusion** CLP/SOF alone or in combination with RBV has a relatively high SVR rate in the treatment of genotype 3 HCV infection, with good tolerability and safety in patients during treatment, and therefore, it holds promise for clinical application.

Key words: Hepatitis C, Chronic; Genotype 3; Coblopassvir; Sofosbuvir; Treatment Outcome

Research funding: Research Special Fund of You'an Vocational Alliance (LM202014)

慢性丙型肝炎(CHC)是由HCV感染引起的传染性肝病,通过血液、破损皮肤黏膜及性接触传播,人群普遍易感,是全球性的健康问题^[1]。HCV目前至少分为6种基因型,我国西南地区以基因3型较为多见,该基因型HCV感染者极易发展为失代偿期肝硬化和肝细胞癌

(HCC),且病毒学应答率低于其他基因型患者。近年来,随着多种直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的相继上市,显著提高了CHC患者持续病毒学应答(sustained virological response, SVR),且疗程短,不良反应少,其中索磷布韦/维帕他韦(sofosbuvir/

velpatasvir, SOF/VEL)为常用的泛基因型治疗方案^[2]。盐酸可洛派韦(cobloparvir, CLP)是我国近年来自主研发的DAA,为NS5A抑制剂,CLP/SOF方案在Ⅲ期临床试验中显示出较好的疗效和安全性。然而,西南地区基因3型HCV感染者采用该治疗方案的有效性和安全性的相关研究数据甚少。本研究针对此类特殊人群,采用CLP/SOF单用或联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗,分析其疗效和安全性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2022年1月—2023年12月于昆明市第三人民医院就诊的基因3型HCV感染者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)血清HCV抗体阳性,基线HCV RNA阳性;(3)病程 ≥ 6 个月;(4)基因3型慢性HCV感染者(包括CHC、代偿期肝硬化及失代偿期肝硬化患者、合并HCC患者、合并HIV患者);(5)无论既往是否接受过聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合RBV(PR)方案治疗或其他DAA治疗的经治患者。肝硬化诊断需达到以下标准中至少1项:(1)肝活检纤维化分期4期;(2)肝硬度值(LSM) >12.5 kPa;(3)临床、内镜、影像和实验室检查提示肝硬化伴或不伴门静脉高压^[3]。排除标准:(1)非基因3型HCV感染者,或混合基因型感染者;(2)患有急性心肌梗死、急性脑梗死、心脏病等未得到有效控制者;(3)正在或可能使用胺碘酮者;(4)器官移植者;(5)儿童、妊娠、哺乳期妇女;(6)过敏体质或对本研究用药过敏者;(7)有精神疾病者。

1.2 治疗方法 所有HCV感染者均采用CLP(60 mg)口服,每日1次;SOF(400 mg)口服,每日1次。基因3b型和基因3a型失代偿期肝硬化患者采用CLP/SOF联合RBV治疗方案,RBV口服,10~15 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,治疗12周。其中部分患者因无法耐受RBV而采用CLP/SOF单独治疗。疗程均为12周,停药后随访12周。

1.3 疗效观察 (1)4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)SVR12:治疗结束12周时血清HCV RNA低于检测下限。分别于治疗前,治疗开始后第4周、第12周,以及停药后的第12周采集患者的检查指标,主要包括:(1)一般资料:性别、年龄、既往治疗经历、基础疾病等;(2)实验室及影像学指标:HCV RNA、基因分型、LSM、ALT、AST、TBil、Alb、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、凝血酶原活动度(PTA),以及治疗期间的不良反应情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;同组不同时间点比较采用Friedman检验,进一步两两比较采用Bonferroni法对 P 值进行校正。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher检验。应用单因素和多因素Logistic回归分析SVR12的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入98例基因3型HCV感染者,其中男65例,女33例,平均年龄(52.15 \pm 8.47)岁。初治患者71例,经治患者27例;合并高血压者22例,合并糖尿病患者22例,合并肾病患者7例;有饮酒史患者28例;基因3a型HCV感染者45例,3b型53例;肝硬化患者39例,其中21例为失代偿期肝硬化;HCC患者8例;腹水患者24例,HIV感染者17例。根据治疗方案分为CLP/SOF联合RBV组55例和CLP/SOF单用组43例,两组患者基线指标比较,LSM、TBil、GGT、HCV基因分型及是否合并肝硬化和代偿情况的差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

2.2 病毒学应答分析 98例基因3型HCV感染者RVR4率为81.6%(80/98),SVR12率为93.9%(92/98)。其中3a型的RVR4率为84.44%,SVR12率为97.78%;3b型的RVR4率为79.25%,SVR12率为90.57%,两种基因型的应答率比较,差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。无HCC和有HCC患者的RVR4率和SVR12率比较、无HIV和有HIV感染者的RVR4率比较、初治和经治患者的SVR12率比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表2)。

2.3 HCV感染者SVR12的影响因素分析 单因素Logistic回归分析结果显示,治疗史、高血压、HCC、腹水、Alb和PLT是SVR12的影响因素(P 值均 <0.05)(表3)。多因素Logistic回归分析结果显示,HCC是SVR12的独立影响因素($OR=0.034,95\%CI:0.002\sim 0.666,P=0.026$)。

2.4 抗病毒治疗对肝功能和肾功能的影响 基因3型HCV感染者在经CLP/SOF联合RBV或CLP/SOF单用治疗后,肝功能中TBil、GGT、ALT水平呈逐渐下降趋势(P 值均 <0.05),Alb水平呈逐渐升高趋势($P<0.05$)。肾功能中BUN和Cr水平治疗前后差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表4)。

2.5 基因3型HCV感染者使用CLP/SOF联合RBV或CLP/SOF单用治疗前后LSM比较 合并肝硬化患者与未合

表1 基因3型HCV感染者的一般资料比较

Table 1 General information comparison of genotype 3 HCV infected individuals

项目	合计 (n=98)	CLP/SOF联合RBV组 (n=55)	CLP/SOF单用组 (n=43)	统计值	P值
男/女(例)	65/33	39/16	26/17	$\chi^2=1.179$	0.278
年龄(岁)	52.15±8.47	52.56±7.42	51.73±9.73	$t=0.523$	0.602
治疗情况(初治/经治,例)	71/27	38/17	33/10	$\chi^2=0.708$	0.400
合并高血压(否/是,例)	76/22	41/14	35/8	$\chi^2=0.650$	0.420
合并糖尿病(否/是,例)	76/22	40/15	36/7	$\chi^2=1.675$	0.196
合并肾病(否/是,例)	91/7	50/5	41/2	$\chi^2=0.717$	0.397
饮酒史(无/有,例)	70/28	39/16	31/12	$\chi^2=0.017$	0.898
HCV基因分型(3a/3b,例)	45/53	5/50	40/3	$\chi^2=68.459$	<0.001
是否失代偿(否/是,例)	77/21	39/16	38/5	$\chi^2=4.371$	0.037
合并HCC(否/是,例)	90/8	50/5	40/3	$\chi^2=0.144$	0.704
腹水(无/有,例)	74/24	38/17	36/7	$\chi^2=2.793$	0.095
合并肝硬化(否/是,例)	59/39	28/27	31/12	$\chi^2=4.520$	0.033
合并HIV感染(否/是,例)	81/17	45/10	36/7	$\chi^2=0.016$	0.805
WBC($\times 10^9/L$)	5.19±1.78	5.10±1.70	5.31±1.89	$t=-0.573$	0.568
Hb(g/L)	144.35±28.28	147.15±28.71	140.77±27.65	$t=1.109$	0.270
PLT($\times 10^{12}/L$)	160.09±70.81	150.98±61.57	171.74±80.36	$t=-1.449$	0.151
PTA(%)	78.15(60.33~87.40)	72.40(59.40~85.40)	83.20(63.80~92.50)	$Z=-1.672$	0.095
BUN(mmol/L)	5.06(4.10~6.25)	4.99(4.16~6.47)	5.16(3.93~6.12)	$Z=-0.730$	0.465
Cr($\mu\text{mol/L}$)	64.50(52.50~87.50)	65.00(55.00~90.00)	63.00(49.00~85.00)	$Z=-0.766$	0.443
LSM(kPa)	8.90(6.50~13.43)	10.50(6.80~15.20)	8.50(6.50~11.50)	$Z=-2.285$	0.022
TBil($\mu\text{mol/L}$)	32.70(17.63~44.25)	35.60(19.50~47.20)	25.20(16.90~36.40)	$Z=-2.162$	0.031
ALT(U/L)	93.50(51.70~185.00)	108.00(63.00~165.00)	86.00(42.00~185.00)	$Z=-1.074$	0.283
GGT(U/L)	95.60(45.65~171.05)	120.30(69.00~233.50)	61.00(35.50~142.00)	$Z=-2.925$	0.003
Alb(g/L)	38.85(34.10~41.20)	38.30(33.50~40.60)	40.10(34.70~41.70)	$Z=-1.640$	0.101
HCV RNA(\log_{10} IU/mL)	6.10(5.45~6.64)	6.11(5.43~6.65)	5.99(5.56~6.63)	$Z=-0.175$	0.861

并肝硬化患者经治疗后,两组LSM较基线水平平均显著降低(P 值均 <0.05)(表5)。

2.6 治疗失败患者的临床特征 98例基因3型HCV感染者中,9例在抗病毒治疗结束12周时检测HCV RNA阳性,2例为治疗过程中无应答,4例为病毒学突破,3例为复发。治疗失败患者的具体临床特征见表6。

2.7 不良事件发生情况 98例基因3型HCV感染患者应用CLP/SOF联合RBV或CLP/SOF单用治疗方案的不良事件总发生率为17.35%,其中常见不良事件包括乏力、头痛、头晕、失眠、瘙痒、皮疹、腹痛和恶心等(表7)。与治疗相关的不良事件大多程度较轻,未影响抗病毒治疗,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。

3 讨论

基因3b型为HCV中的“难治性基因型”,病毒复发、进展至失代偿期肝硬化和HCC的风险极高,治疗目的是

尽早清除HCV,获得治愈,减轻HCV相关肝损伤,改善预后,治疗终点是获得SVR。PR方案是早期CHC抗病毒的主要治疗方案,但治疗周期长、不良反应多、耐受性差,且PEG-IFN存在较多禁忌证,限制了世界卫生组织提出的“消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标进程^[1]。随着多种DAA的泛基因型治疗方案应用至临床,现已取代传统的PR方案。DAA主要通过剪切HCV多聚蛋白,作用于HCV复制周期,阻断HCV RNA复制,从而发挥抗病毒作用,其主要包括NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A和NS5B聚合酶抑制剂。有失代偿期肝硬化病史者,不推荐使用含NS3/4A蛋白酶抑制剂的方案,故NS5A联合NS5B聚合酶抑制剂成为CHC患者的一线治疗方案^[4-5]。

CLP是我国研制的NS5A抑制剂,SOF为传统经典的NS5B抑制剂,两者联合抗病毒方案的Ⅲ期临床研究表明,CLP/SOF对HCV基因3型的SVR12率为90%,其中3a亚型SVR12率和3b亚型SVR12率较为相近(分别为91%和89%);排除3例依从性差的患者后,对基因3型患

者进一步行敏感性分析,结果显示SVR12率达到96%^[6]。张伟等^[7]对12周CLP/SOF治疗CHC的效果和安全性进行了分析,发现101例患者治疗12周时HCV RNA均阴

转,SVR12率为100%,其中13例肝硬化、19例基因3型、3例复治患者均获得SVR12。本研究显示,98例基因3型HCV感染者的RVR4率为81.6%,SVR12率为93.9%。其

表2 不同特征的HCV感染者RVR4和SVR12比较
Table 2 Compares RVR4 and SVR12 of HCV infected individuals with different characteristics

项目	例数	RVR4		SVR12	
		应答率 [例(%)]	P值	应答率 [例(%)]	P值
治疗史			>0.05		0.047
初治	71	58(81.69)		69(97.18)	
经治	27	22(81.48)		23(85.19)	
基因分型			0.508		0.214
3a型	45	38(84.44)		44(97.78)	
3b型	53	42(79.25)		48(90.57)	
联合RBV			0.637		0.226
未联合	43	35(81.40)		42(97.67)	
联合	55	45(81.82)		50(90.91)	
肝硬化代偿情况			0.528		0.606
代偿期	77	65(84.42)		73(94.81)	
失代偿期	21	15(71.43)		19(90.48)	
HCC			0.018		<0.001
无	90	77(85.56)		88(97.78)	
有	8	3(37.50)		4(50.00)	
合并HIV感染			0.014		0.722
无	81	70(86.42)		76(93.83)	
有	17	10(58.82)		16(94.12)	

表3 单因素Logistic回归分析HCV感染者SVR12的影响因素

Table 3 Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of SVR12 in HCV infected individuals

项目	β 值	P值	OR	95%CI
性别	-0.016	0.985	0.984	0.171 ~ 5.671
年龄	-0.079	0.182	0.924	0.822 ~ 1.038
治疗史	1.792	0.046	6.000	1.030 ~ 34.936
基因分型	-1.522	0.172	0.218	0.025 ~ 1.941
联合RBV	-1.435	0.198	0.238	0.027 ~ 2.119
高血压	-2.107	0.020	0.122	0.021 ~ 0.717
糖尿病	-1.346	0.116	0.260	0.049 ~ 1.394
肾病	-1.053	0.370	0.349	0.035 ~ 3.483
饮酒史	-0.986	0.246	0.373	0.071 ~ 1.972
肝硬化	0.297	0.739	1.345	0.234 ~ 7.725
代偿情况	-0.653	0.470	0.521	0.089 ~ 3.059
HCC	-3.784	0.001	0.023	0.003 ~ 0.163
腹水	-2.955	0.009	0.052	0.006 ~ 0.472
合并HIV感染	-0.051	0.981	0.974	0.106 ~ 8.943
PLT	0.028	0.011	1.029	1.007 ~ 1.051
PTA	0.017	0.439	1.017	0.974 ~ 1.062
LSM	0.058	0.533	1.060	0.882 ~ 1.274
TBil	-0.038	0.149	0.963	0.914 ~ 1.014
ALT	0.001	0.776	1.001	0.993 ~ 1.010
GGT	-0.002	0.255	0.998	0.994 ~ 1.002
Alb	0.177	0.026	1.193	1.022 ~ 1.394

表4 基因3型HCV感染者抗病毒治疗前后肝功能、肾功能变化

Table 4 Changes in liver and kidney function in genotype 3 HCV infected individuals before and after antiviral treatment

指标	基线	治疗4周	治疗12周	治疗结束12周	χ^2 值	P值
TBil(μ mol/L)	32.70 (17.63 ~ 44.25)	19.85 (14.95 ~ 28.46) ¹⁾	16.40 (12.56 ~ 20.95) ¹⁾²⁾	13.30 (11.60 ~ 16.40) ¹⁾²⁾³⁾	206.293	<0.001
ALT(U/L)	93.50 (51.70 ~ 185.00)	47.50 (35.00 ~ 95.25) ¹⁾	36.00 (26.00 ~ 55.00) ¹⁾²⁾	35.00 (25.75 ~ 45.00) ¹⁾²⁾	163.864	<0.001
GGT(U/L)	95.60 (45.65 ~ 171.05)	54.90 (35.88 ~ 93.95) ¹⁾	44.00 (35.00 ~ 65.50) ¹⁾²⁾	29.50 (25.00 ~ 37.25) ¹⁾²⁾³⁾	204.524	<0.001
Alb(g/L)	38.85 (34.10 ~ 41.20)	40.10 (36.46 ~ 41.20) ¹⁾	40.40 (37.03 ~ 42.10) ¹⁾²⁾	41.25 (39.50 ~ 42.60) ¹⁾²⁾	107.587	<0.001
BUN(mmol/L)	5.06(4.10 ~ 6.25)	5.16(3.82 ~ 6.45)	5.07(4.16 ~ 6.48)	5.03(3.93 ~ 6.33)	4.268	0.234
Cr(μ mol/L)	64.50(52.50 ~ 87.50)	65.00(51.75 ~ 87.50)	62.50(51.75 ~ 81.25)	62.00(51.00 ~ 77.50)	3.611	0.307

注:与基线比较,1)P<0.05;与治疗4周比较,2)P<0.05;与治疗12周比较,3)P<0.05。

表5 基因3型HCV感染者抗病毒治疗前后LSM比较

Table 5 Comparison of LSM before and after antiviral treatment in genotype 3 HCV infected individuals

时间点	未合并肝硬化(n=59)	合并肝硬化(n=39)
基线LSM(kPa)	6.80(6.30 ~ 8.50)	14.50(12.10 ~ 19.20)
治疗12周LSM(kPa)	6.20(5.30 ~ 7.10)	10.80(10.40 ~ 15.40)
Z值	-6.287	-5.429
P值	<0.001	<0.001

表6 9例治疗失败患者的临床特征

Table 6 Characteristics of nine patients with failed treatment

病例编号	性别	年龄(岁)	HCV基因型	RBV	治疗史	HIV	肝硬化	失代偿	HCC	腹水
1	女	63	3b	未联合	初治	无	无	无	有	有
2	女	40	3b	联合	经治	有	无	无	无	无
3	男	60	3b	联合	经治	无	无	无	有	有
4	男	67	3b	联合	经治	无	无	无	有	有
5	女	60	3a	未联合	经治	无	有	有	无	有
6	男	56	3b	联合	经治	无	有	有	无	有
7	男	56	3b	联合	经治	无	有	有	有	有
8	男	54	3b	联合	初治	无	有	有	无	有
9	男	62	3b	联合	经治	无	有	有	无	有

表7 治疗过程中的不良反应发生情况

Table 7 Adverse reactions during treatment

组别	例数	乏力 [例(%)]	头痛 [例(%)]	头晕 [例(%)]	失眠 [例(%)]	瘙痒 [例(%)]	皮疹 [例(%)]	腹痛 [例(%)]	恶心 [例(%)]	不良事件 总发生率 [例(%)]
未合并肝硬化	59	4(6.78)	5(8.47)	3(5.08)	4(6.78)	3(5.08)	2(3.39)	1(1.69)	2(3.39)	7(11.86)
合并肝硬化	39	4(10.26)	4(10.26)	3(7.69)	2(5.13)	4(10.26)	1(2.56)	4(10.26)	3(7.69)	10(25.64)
合计	98	8(8.16)	9(9.18)	6(6.12)	6(6.12)	7(7.14)	3(3.06)	5(5.10)	5(5.10)	17(17.35)

中基因3a型的RVR4率为84.44%,SVR12率为97.78%;基因3b型的RVR4率为79.25%,SVR12率为90.57%。这与Ⅲ期临床试验基因3型患者SVR12率为96%的结果相近^[6]。一项关于CLP的Ⅱ期临床研究结果显示,在参与研究的110例受试者中,有7例3型HCV感染者全部获得SVR12,随后的Ⅲ期临床试验进一步证实,相较于VEL/SOF方案,CLP/SOF方案治疗基因3型HCV感染者的SVR12率更高^[8]。可见CLP可能在HCV基因3型患者中具有一定的优势。

本研究发现,无HCC和合并HCC的基因3型HCV感染者RVR4率和SVR12率比较、无HIV和合并HIV感染者的RVR4率比较、初治和经治患者的SVR12率比较,均存在统计学差异。其中经治患者的SVR12率为85.19%,3b亚型感染者的SVR12率为90.57%,失代偿期肝硬化患者的SVR12率为90.48%,表明CLP/SOF对于上述三类特殊人群的病毒应答率均表现出较高优势。本研究中有9例治疗失败的患者,其中2例为治疗过程中无应答,4例为病毒学突破,3例为复发。单因素Logistic分析结果显示,治疗史、高血压、HCC、腹水、Alb和PLT对基因3型HCV感染者SVR12存在影响,其中HCC是基因3型HCV感染者SVR12的独立影响因素。已有多篇报道指出,基因3型对NS5A抑制剂有天然抗性,与其他基因型相比,尤其是3b亚型和失代偿期肝硬化患者对DAA的病毒应答较差^[9-11]。HCV与HIV因传播途径相同,两种

病毒合并感染现象较为普遍。Lapa等^[12]研究发现,无论患者是HIV/HCV合并感染还是HCV单独感染,与DAA治疗失败均无关联。本研究中,基因3型HCV合并HIV感染者因存在免疫缺陷,RVR4可能受到较大影响,但随着患者治疗过程中建立了良好的耐受性,HCV是否合并HIV其SVR12并无明显差异。失代偿期肝硬化患者因门静脉压力升高、门体静脉分流、脾功能亢进及肝脏合成修复功能下降,导致腹水形成、Alb和PLT水平降低,改变了抗病毒药物在体内的吸收与代谢,同时长期炎症反应致免疫损伤,从而影响对治疗药物的应答及耐受性^[13-14]。HCC患者治疗失败通常与治疗复发、治疗中病毒学突破及HCV产生耐药相关,DAA治疗后是否获得SVR对HCC的发生有显著影响^[15-16]。有研究发现,HCV基因3型是终末期肝病、HCC相关死亡的独立危险因素,对于基因3型既往治疗无效或复发,尤其是合并失代偿期肝硬化和HCC的患者,再次使用DAA治疗,患者的SVR率仍低于初治患者,针对此类特殊人群,可能需DAA联合RBV并延长治疗时间至24周^[17-18]。

CLP的代谢途径主要是通过胆汁-粪便排出,不建议在中度或重度肝功能损伤(Child-Pugh B或C级)患者中使用该药物^[6]。本研究中98例基因3型HCV感染者中有21例为失代偿期肝硬化,经CLP/SOF联合或不联合RBV治疗后,随着HCV的清除和持续应答,无论处于CHC、肝硬化代偿期还是失代偿期,基因3型慢性HCV感染者的

TbIL、GGT、ALT、Alb和LSM水平均有显著改善,可见CLP/SOF对于基因3型患者在肝功能恢复和改善肝纤维化程度方面具有较好的疗效和一定的安全性。由于SOF的主要代谢产物大部分经肾脏排泄,因此在肾损伤人群中,这些代谢产物的血药浓度相对较高,可能会进一步加重不同程度的肾功能损伤风险^[19]。CLP的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验显示,在合并轻度肾功能不全的无肝硬化患者中不需要调整剂量^[6,8],而对于合并中度/重度肾功能不全的患者,尚未评估CLP的安全性和疗效,相关研究较少。本研究中98例基因3型患者中有7例合并慢性肾病,在使用CLP/SOF治疗前后BUN和Cr并未发生明显改变,提示该治疗方案对患者肾脏安全性较好,此结果与张伟等^[7]研究结果一致。

DAA的总体安全性良好^[20]。本研究显示,98例基因3型HCV感染者使用CLP/SOF联合或不联合RBV治疗的不良事件总发生率为17.35%,其中常见不良事件包括乏力、头痛、头晕、失眠、瘙痒、皮疹、腹痛、恶心等,研究中纳入高血压、糖尿病、慢性肾病等需要长期服用降压、降糖、降脂、改善肾功能等用药人群,在治疗过程中相关的不良事件大多程度较轻,治疗结束后上述情况均得到改善,表明CLP/SOF具有较为良好的药物耐受性,这与既往研究相一致^[6-7]。

本研究也存在一定的局限性。首先,研究人群局限于我国西南地区,缺乏其他地区或亚洲其他国家等不同人种的数据,未来需要进一步扩大地区范围进行研究;其次,经治患者在治疗前没有对基线病毒变异或NS5A等相关耐药指标进行检测^[21];最后,本研究为回顾性研究,可能存在回忆偏倚,观察时间较短,后期需随诊到治疗结束24周或36周,甚至更长时间,对于特殊患者还需要大样本、多中心、前瞻性研究。

综上所述,本研究表明,CLP/SOF单用或联合RBV治疗对基因3型HCV感染者有较高的SVR率,患者用药期间耐受性良好,药物安全性较高。对HCV感染者而言,HCV RNA的免疫应答仅仅是第一步,后续对肝脏炎症控制、肝纤维化改善和HCC防治,则需要更长期的治疗和随访观察。

伦理学声明: 本研究方案于2024年1月31日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批,批号:KSL2024013005。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张映媛、刘立负责课题设计;张映媛负责资料分析,撰写论文;木唤负责查找文献;许丹青、牟春

燕、王远珍、李卫昆参与收集数据;刘立、刘春云负责拟定写作思路,修改论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
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(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
- [2] HUSA P, SNOPOKOVÁ S, HUSA ML P. Current hepatitis C therapy [J]. *Cas Lek Cesk*, 2022, 161(2): 90-93.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [4] BERNAL LA, SOTI V. Hepatitis C virus: Insights into its history, treatment, challenges, and future directions[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43924. DOI: 10.7759/cureus.43924.
- [5] YI CH, BAIR MJ, WANG JH, et al. Improvement of patient-reported outcomes in patients achieving sustained virologic response with direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(4): 643-650. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.04.011.
- [6] GAO YH, KONG F, LI GM, et al. Cobopasvir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in China: A single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11): 2685-2693. DOI: 10.1111/liv.14633.
- [7] ZHANG W, ZHAI S, DU H, et al. Efficacy and safety of the 12-week sofosbuvir-cobopasvir regimen in treatment of chronic hepatitis C [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(3): 539-545. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.009.
张伟, 翟嵩, 杜虹, 等. 12周索磷布韦联合可洛派韦治疗慢性丙型肝炎的效果和安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(3): 539-545. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.009.
- [8] RAO HY, SONG GJ, LI GM, et al. Safety and efficacy of cobopasvir and sofosbuvir in patients with genotypes 1, 2, 3 and 6 HCV infections without or with compensated cirrhosis[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(1): 45-51. DOI: 10.1111/jvh.13208.
- [9] SHARAFI H, GHALAMKARI S, HASSANSHAHI A, et al. Pooled prevalence of NS5A resistance-associated substitutions in chronic HCV genotype 3 infection: A study based on deposited sequences in GenBank[J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(7): 1072-1079. DOI: 10.1089/mdr.2018.0358.
- [10] ELSHEIKH MEA, MCCLURE CP, TARR AW, et al. Sero-reactivity to three distinct regions within the hepatitis C virus alternative reading frame protein (ARFP/core+1) in patients with chronic HCV genotype-3 infection[J]. *J Gen Virol*, 2022, 103(3): 001727. DOI: 10.1099/jgv.0.001727.
- [11] ULLAH A, YU XJ, ODENTHAL M, et al. Circulating microRNA-122 in HCV cirrhotic patients with high frequency of genotype 3[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0268526. DOI: 10.1371/journal.pone.0268526.
- [12] LAPA D, DEL PORTO P, MINOSSE C, et al. Clinical relevance of torque teno virus (TTV) in HIV/HCV coinfecting and HCV mono-infected patients treated with direct-acting antiviral therapy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2092. DOI: 10.3390/jcm10102092.
- [13] AN J, PARK DA, KO MJ, et al. Direct-acting antivirals for HCV treatment in decompensated liver cirrhosis patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(9): 1517. DOI: 10.3390/jpm12091517.

- [14] RIDRUEJO E, PIÑERO F, MENDIZABAL M, et al. Decompensated cirrhosis and liver transplantation negatively impact in DAA treatment response: Real-world experience from HCV-LALREAN cohort [J]. J Med Virol, 2020, 92(12): 3545-3555. DOI: 10.1002/jmv.26383.
- [15] KUMADA T, TOYODA H, YASUDA S, et al. Comparison of the prognosis of decompensated cirrhosis in patients with and without eradication of hepatitis C virus [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(2): 1001-1013. DOI: 10.1007/s40121-021-00441-7.
- [16] YANG YQ, SHANG J, LU CZ, et al. Influencing factors for direct-acting antiviral therapy failure in treatment of hepatitis C [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(5): 1059-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.016.
杨宇晴, 尚佳, 卢诚震, 等. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎失败的影响因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1059-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.016.
- [17] FAROOQ HZ, JAMES M, ABBOTT J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review [J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(4): 1596-1612. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i4.1596.
- [18] KOZUKA R, TAMORI A, ENOMOTO M, et al. Risk factors for liver-related and non-liver-related mortality following a sustained virological response after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection in a real-world cohort [J]. J Viral Hepat, 2023, 30(5): 374-385. DOI: 10.1111/jvh.13795.
- [19] MOUSTAFA AH, PASHA HF, ABAS MA, et al. The ameliorating role of sofosbuvir and daclatasvir on thioacetamide-induced kidney injury in adult albino rats [J]. Anat Cell Biol, 2023, 56(1): 109-121. DOI: 10.5115/acb.22.200.
- [20] ZENG H, LI L, HOU Z, et al. Direct-acting antiviral in the treatment of chronic hepatitis C: Bonuses and challenges [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(7): 892-902. DOI: 10.7150/ijms.43079.
- [21] POLYAK SJ, CRISPE IN, BAUMERT TF. Liver abnormalities after elimination of HCV infection: Persistent epigenetic and immunological perturbations post-cure [J]. Pathogens, 2021, 10(1): 44. DOI: 10.3390/pathogens10010044.

收稿日期: 2024-10-08; 录用日期: 2024-10-30

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG YY, MU H, XU DQ, et al. Efficacy and safety of coblopassvir hydrochloride combined with sofosbuvir in treatment of patients with genotype 3 hepatitis C virus infection [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1075-1082.
张映媛, 木唤, 许丹青, 等. 盐酸可洛派韦联合索磷布韦治疗基因3型HCV感染者的效果及安全性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1075-1082.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology Research | 辅助经导管动脉化疗栓塞术未能提升真正根治性切除后高危复发肝细胞癌患者的生存率: 一项目标试验模拟研究

不同国家的指南对术后辅助经导管动脉化疗栓塞术(TACE)的疗效存在争议, 尚未明确最佳获益人群。2025年6月, 广西医科大学附属肿瘤医院钟鉴宏教授团队在 *Hepatology Research* 发表一项目标试验模拟研究, 纳入根治性切除(均符合中国肝癌分期方案定义的根治性切除标准)术后的HCC患者, 发现术后TACE治疗可以显著改善HCC患者的无瘤生存率和总生存率。然而, 排除术后数字减影血管造影(DSA)检查存在肿瘤染色影(即真正达到根治性切除)的HCC患者后, 再次进行分析发现, 辅助性TACE并未能显著提高患者的生存预后。而那些存在肿瘤染色影的HCC患者接受术后治疗性TACE则能显著提高无瘤生存率和总生存率。逆概率加权(IPTW)与倾向性评分匹配(PSM)之后的队列分析也得到相似的结果。

因此, 真正达到根治性切除的高危复发HCC患者接受辅助TACE或许不能显著改善患者生存情况。辅助TACE可能只是起到了诊断而不是治疗的作用。该研究强调了DSA检测残肝存在微小病灶的有效性, 可以帮助指导肝切除术后的辅助治疗决策。

摘译自 SU JY, HUANG DJ, LIU SP, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after truly curative resection does not improve survival of patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: A target trial emulation study [J]. *Hepatology Res*, 2025. DOI: 10.1111/hepr.14219. [Online ahead of print]

(广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科 苏家勇 钟鉴宏 报道)