

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250912

盐酸可洛派韦和索磷布韦联合或不联合利巴韦林治疗慢性HCV感染者的效果和安全性分析

牟春燕, 许丹青, 木 唤, 张江艳, 常丽仙, 何愿强, 张映媛, 李卫昆, 张秀灵, 何西亮, 彭 琴, 刘 立
昆明市第三人民医院云南省传染病临床医学中心, 昆明 650041

通信作者: 李卫昆, 2173456174@qq.com (ORCID: 0009-0007-4632-0877); 张映媛, 1017536500@qq.com (ORCID: 0000-0003-2813-3113)

摘要: 目的 评估真实世界中以盐酸可洛派韦和索磷布韦为基础的治疗方案对慢性HCV感染者的治疗效果、影响因素及安全性。方法 选取2021年9月—2024年5月在昆明市第三人民医院就诊的253例患者,其中丙型肝炎代偿期肝硬化患者86例(CLC组),慢性丙型肝炎患者167例(CHC组)。使用盐酸可洛派韦(60 mg)和索磷布韦(400 mg)联合或不联合利巴韦林片治疗12周,停药后随访12周。主要评估治疗结束后12周持续病毒学应答(SVR12)率和安全性,其次评估治疗4周、治疗12周、停药12周时肝功能、肾功能、血常规、肝硬度值(LSM)的变化。计量资料两组间比较采用成组 t 检验和Mann-Whitney U 检验;多组间比较采用Friedman检验,组内两两比较采用Bonferroni法。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析SVR的影响因素。结果 253例慢性HCV感染者的平均年龄(49.38±8.65)岁,男151例(59.7%),33.99%($n=86$)合并肝硬化,25.69%($n=65$)合并高血压,10.67%($n=27$)合并HIV,8.70%($n=22$)合并糖尿病,3.95%($n=10$)合并肝细胞癌,1.98%($n=5$)合并慢性乙型肝炎,7.91%($n=20$)为经治患者。基因型分布:1型2.77%($n=7$)、2型12.65%($n=32$)、3型66.01%($n=167$)、6型16.60%($n=42$)、基因型不详1.98%($n=5$)。患者总体SVR12率为92.09%,CLC组SVR12率为93.02%,CHC组SVR12率为91.02%。多因素Logistic分析结果显示,年龄($OR=1.086$, 95% CI : 1.007~1.170, $P=0.032$)、HCC($OR=9.178$, 95% CI : 1.722~48.912, $P=0.009$)是SVR的独立影响因素。与基线相比,治疗12周后CLC组ALT($\chi^2=107.103$)、AST($\chi^2=90.602$)、LSM($\chi^2=42.235$),CHC组TBil($\chi^2=15.113$)、ALT($\chi^2=202.237$)、AST($\chi^2=161.193$)、LSM($\chi^2=37.606$)水平均下降,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。严重不良反应事件发生率为1.58%,均未停药,积极对症处理后缓解。全部不良事件的发生率为23.72%,乏力(17.39%)和恶心(2.37%)最常见,在2周内消失或对症处理后可逐渐缓解。结论 盐酸可洛派韦和索磷布韦联合或不联合利巴韦林治疗慢性HCV感染有较好的效果和安全性。

关键词: 丙型肝炎, 慢性; 盐酸可洛派韦; 索磷布韦; 利巴韦林; 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 coblopasvir hydrochloride capsules/sofosbuvir tablets with or without ribavirin tablets in treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection

MOU Chunyan, XU Danqing, MU Huan, ZHANG Jiangyan, CHANG Lixian, HE Yuanqiang, ZHANG Yingyuan, LI Weikun, ZHANG Xiuling, HE Xiliang, PENG Qin, LIU Li

Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China

Corresponding authors: LI Weikun, 2173456174@qq.com (ORCID: 0009-0007-4632-0877); ZHANG Yingyuan, 1017536500@qq.com (ORCID: 0000-0003-2813-3113)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy, influencing factors, and safety of a treatment regimen based on coblopasvir hydrochloride capsules/sofosbuvir tablets in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in a real-world setting. **Methods** A total of 253 patients who attended The Third People's Hospital of Kunming from September 1, 2021 to May

31, 2024 were enrolled, among whom there were 86 patients with compensated liver cirrhosis (CLC group) and 167 patients with chronic hepatitis C (CHC group). The patients were treated with coblopassvir hydrochloride capsules (60 mg)/sofosbuvir tablets (400 mg) with or without ribavirin tablets for 12 weeks, and they were followed up for 12 weeks after drug withdrawal. The primary outcome measures were the rate of sustained virologic response at week 12 after treatment (SVR12) and safety, and the secondary outcome measures were the changes in liver function, renal function, blood routine, and liver stiffness measurements (LSM) after 4 weeks of treatment, after 12 weeks of treatment, and at 12 weeks after drug withdrawal. The independent-samples *t* test and the Mann-Whitney *U* test were used for comparison of continuous data between two groups, and the Friedman test was used for comparison between multiple groups, while the Bonferroni method was used for paired comparison within each group; the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. The Logistic analysis was used to investigate related influencing factors. **Results** The 253 patients with chronic HCV infection had a mean age of 49.38±8.65 years, and there were 151 male patients (59.7%). Of all patients, 33.99% (86/253) had liver cirrhosis, 25.69% (65/253) had hypertension, 10.67% (27/253) had HIV infection, 8.70% (22/253) had diabetes, 3.95% (10/253) had liver cancer, 1.98% (5/253) had chronic hepatitis B, and 7.91% (20/253) were treatment-experienced patients. As for genotype distribution, 2.77% (7/253) had genotype 1, 12.65% (32/253) had genotype 2, 66.01% (167/253) had genotype 3, 16.60% (42/253) had genotype 6, and 1.98% (5/253) had unknown genotype. The patients had an overall SVR12 rate of 92.09%, with an SVR12 rate of 93.02% in the CLC group and 91.02% in the CHC group. The multivariate logistic regression analysis showed that age (odds ratio [OR]=1.086, 95% confidence interval [CI]: 1.007—1.170, *P*=0.032) and HCC (OR=9.178, 95%CI: 1.722—48.912, *P*=0.009) were independent influencing factors for sustained virologic response. Compared with baseline data, the CLC group had significant reductions in alanine aminotransferase (ALT) ($\chi^2=107.103$, *P*<0.05), aspartate aminotransferase (AST) ($\chi^2=90.602$, *P*<0.05), and LSM ($\chi^2=42.235$, *P*<0.05) after 12 weeks of treatment, while the CHC group had significant reductions in total bilirubin ($\chi^2=15.113$, *P*<0.05), ALT ($\chi^2=202.237$, *P*<0.05), AST ($\chi^2=161.193$, *P*<0.05), and LSM ($\chi^2=37.606$, *P*<0.05). The incidence rate of serious adverse events was 1.58%, and none of the patients withdrew from drug therapy; the patients with such events were relieved after active symptomatic treatment. The incidence rate of all adverse events was 23.72%, among which fatigue (17.39%) and nausea (2.37%) were the most common adverse events, and these events often disappeared within 2 weeks or were gradually relieved after symptomatic treatment. **Conclusion** Coblopassvir hydrochloride capsules/sofosbuvir tablets with or without ribavirin tablets has good efficacy and safety in the treatment of chronic HCV infection.

Key words: Hepatitis C, Chronic; Coblopassvir Hydrochloride; Sofosbuvir; Ribavirin; Treatment Outcome

Research funding: Scientific Research Special Fund of YouAn College Union (LM202014)

HCV感染是目前全球性的公共卫生问题,根据2022年世界卫生组织报告,全球约有5 800万慢性HCV感染者,每年约有150万新发感染病例^[1]。根据Polaris Observatory HCV Collaborators发布的数据,2020年我国HCV感染者约948.7万^[2]。丙型肝炎是由HCV感染所致,慢性丙型肝炎(CHC)可导致肝脏慢性炎症坏死和肝纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)^[3-4]。抗病毒治疗可以有效改善患者临床转归^[5-6]。自2011年以来,随着第一代直接抗病毒药物(DAA)的研发及临床应用^[7],持续病毒学应答(SVR)率达到90%,安全性高,已逐步取代传统的聚乙二醇干扰素联合利巴韦林(PR)方案,使丙型肝炎治疗进入DAA时代^[8]。DAA通过特异性作用于HCV复制周期,从而阻断HCV RNA的复制过程,进而发挥抗病毒作用,主要包括NS3/4A蛋白

酶抑制剂、NS5A抑制剂、NS5B聚合酶抑制剂等^[9]。目前我国使用的DAA主要为进口药物。盐酸可洛派韦(60 mg)是我国自主研发的国家一类创新药,为第二代NS5A抑制剂。而索磷布韦片(400 mg)是首仿丙型肝炎治疗基石药物,是NS5B聚合酶抑制剂。盐酸可洛派韦联合索磷布韦12周方案在Ⅲ期临床试验中显示出较好的有效性和安全性,但目前该方案的真实世界研究数据较少。因此,本研究回顾性收集盐酸可洛派韦和索磷布韦联合或不联合利巴韦林抗病毒治疗12周的慢性HCV感染者的数据,探讨该药物治疗的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2021年9月—2024年5月在昆明市第三人民医院接受盐酸可洛派韦胶囊(60 mg)和

索磷布韦片(400 mg)联合或不联合利巴韦林片抗病毒治疗12周的慢性HCV感染者。根据是否合并肝硬化分为代偿期肝硬化(compensated liver cirrhosis, CLC)组和CHC组。

1.2 纳入标准 (1)年龄 ≥ 16 岁;(2)血清抗-HCV阳性和HCV RNA阳性超过6个月,或者6个月前有流行病学史;(3)HCV基因分型为基因1~6型;(4)初次治疗患者;经治患者(PR经治后复发的患者和DAA治疗的患者);(5)丙型肝炎CLC患者,肝硬化的诊断符合《肝硬化诊治指南》^[10]。

1.3 排除标准 (1)处于妊娠或哺乳期妇女;(2)合并甲型、戊型肝炎病毒感染;(3)器官移植者;(4)同时患急性脑梗死、严重高血压、心肌梗死、心脏病等心脑血管病患者;(5)严重精神病患者;(6)使用免疫抑制剂的患者。

1.4 治疗方法 对于CHC和CLC患者,给予盐酸可洛派韦胶囊(60 mg)1次/d,1片/次;索磷布韦片(400 mg)1次/d,1片/次;针对基因3型或经治等难治性丙型肝炎患者,加用利巴韦林片(体质量 < 70 kg者1 000 mg/d, ≥ 70 kg者1 200 mg/d),并根据肝肾功能调整剂量(200~1 200 mg/d),分2~3次/d口服。如有利巴韦林禁忌证或者利巴韦林无法耐受者,则不联合利巴韦林治疗。疗程均为12周,停药后随访12周。

合并CHB患者均使用核苷(酸)类似物(恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、艾米替诺福韦片)抗病毒治疗。合并HIV感染者给予标准的高效抗逆转录病毒疗法治疗,如果使用非核苷类逆转录酶抑制剂则进行调整。

1.5 疗效和安全性观察 观察基线、治疗4周、治疗12周和停药后随访12周的HCV RNA载量、TBil、ALT、AST、肌酐(Cr)、WBC、血小板、肝硬度值(LSM)等指标。SVR12定义为治疗结束后随访12周时血清HCV RNA低于检测下限。观察在治疗和随访过程中不良事件的发生情况。

1.6 统计学方法 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Friedman检验,并采用Bonferroni法进行组内两两比较。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析SVR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 共纳入患者253例,年龄16~72岁,平均(49.38 \pm 8.65)岁,男151例(59.68%),女102例(40.32%)。CLC组86例,CHC组167例。65例(25.69%)患者合并高血压,

27例(10.67%)患者合并HIV感染,22例(8.70%)患者合并糖尿病,10例(3.95%)患者合并HCC,5例(1.98%)患者合并CHB。经治患者有20例(7.91%),其中7例(2.77%)既往接受PR方案治疗,13例(5.14%)接受DAA治疗。基因1型7例(2.77%)、基因2型32例(12.65%)、基因3型167例(66.01%,其中基因3a型62例、基因3b型105例)、基因6型42例(16.60%)、基因型不详5例(1.98%)。

两组患者的性别($\chi^2=5.506$)、年龄($t=-3.987$)、高血压($\chi^2=4.400$)、糖尿病($\chi^2=6.765$)、HCC($\chi^2=14.556$)、利巴韦林($\chi^2=7.242$)、HCV RNA($Z=-2.038$)、TBil($Z=-5.188$)、AST($Z=-5.289$)、WBC($Z=-2.542$)、PLT($Z=-6.229$)、LSM($Z=-6.404$)比较差异均具有统计学意义(P 值均 < 0.05)(表1)。

2.2 病毒学应答 253例患者的4周快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)率为96.44%(244/253),其中CLC组的RVR率为96.51%(83/86),CHC组的RVR率为96.41%(161/167)。253例患者SVR12率为92.09%(233/253),CLC组SVR12率为93.02%(80/86),CHC组SVR12率为91.02%(152/167)。基因1型、基因2型、基因型不详的患者SVR12率均为100.00%;基因3型SVR12率为91.02%(其中基因3a型SVR12率为96.82%、基因3b型SVR12率为87.50%)、基因6型SVR12率为85.71%。总体和各组的SVR12率见图1。

在CLC组中,基因1型、基因2型、基因6型、基因型不详的患者SVR12率均为100.00%;基因3a型为94.12%、基因3b型为88.89%(图2)。在CHC组中,基因1型、基因2型的患者SVR12率均为100.00%;基因3a型为97.82%、基因3b型为86.44%、基因6型为82.35%(图3)。

2.3 单因素和多因素Logistic分析SVR的影响因素 单因素Logistic分析结果显示,年龄、HCC、经治、饮酒史、糖尿病是SVR的影响因素(P 值均 < 0.05);进一步多因素Logistic分析结果显示,年龄、HCC是SVR的独立影响因素(P 值均 < 0.05)(表2)。

2.4 治疗失败患者的特征 253例患者中,有20例(7.91%)未获得SVR12。其中,19例(95.00%)为复发,1例(5.00%)为部分病毒学应答。6例(30.00%)合并肝硬化、5例(25.00%)合并HCC、3例(15.00%)合并HIV。3b型12例(60.00%)、3a型2例(10.00%)、6n型6例(30.00%)(表3)。

2.5 生化学应答的变化 与基线相比,CHC组和CLC组患者治疗4、12周的ALT、AST水平均明显下降(P 值均 < 0.05)。在停药12周时,两组患者的ALT水平、CLC组的AST水平较治疗4、12周均上升(P 值均 < 0.05),与基线比

表1 253例患者基线资料
Table 1 Baseline data of 253 patients

项目	合计(n=253)	CHC组(n=167)	CLC组(n=86)	统计值	P值
男/女(例)	151/102	91/76	60/26	$\chi^2=5.506$	0.019
年龄(岁)	49.38±8.65	47.87±8.75	52.31±7.68	$t=-3.987$	<0.001
高血压(否/是,例)	188/65	131/36	57/29	$\chi^2=4.400$	0.036
糖尿病(否/是,例)	231/22	158/9	73/13	$\chi^2=6.765$	0.009
HIV感染(否/是,例)	226/27	148/19	78/8	$\chi^2=0.256$	0.613
HBV感染(否/是,例)	248/5	166/1	82/4	$\chi^2=2.948$	0.086
HCC(否/是,例)	243/10	165/1	77/9	$\chi^2=14.556$	<0.001
治疗史(初治/经治,例)	233/20	155/12	78/8	$\chi^2=0.349$	0.554
利巴韦林(未联合/联合,例)	112/141	84/83	28/58	$\chi^2=7.242$	0.007
基因型(1/2/3/6/不详,例)	7/32/167/42/5	5/21/105/34/2	2/11/62/8/3	$\chi^2=12.393$	0.300
HCV RNA(log ₁₀ IU/mL)	5.97(5.11 ~ 6.56)	6.08(5.18 ~ 6.65)	5.79(4.95 ~ 6.26)	$Z=-2.038$	0.042
TBil(μmol/L)	14.90(11.15 ~ 20.20)	13.50(10.00 ~ 17.60)	18.10(13.10 ~ 26.65)	$Z=-5.188$	<0.001
ALT(U/L)	56(35 ~ 100)	51(32 ~ 93)	72(42 ~ 114)	$Z=-2.678$	0.007
AST(U/L)	51(33 ~ 87)	40(28 ~ 71)	68(48 ~ 100)	$Z=-5.289$	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	175(117 ~ 225)	191(139 ~ 235)	123(78 ~ 184)	$Z=-6.229$	<0.001
Hb(g/L)	151±23	153±19	148±29	$t=1.387$	0.168
WBC(×10 ⁹ /L)	5.24(4.29 ~ 6.43)	5.46(4.41 ~ 6.55)	5.03(3.62 ~ 6.17)	$Z=-2.542$	0.011
Cr(μmol/L)	59(49 ~ 71)	60(50 ~ 71)	58(48 ~ 75)	$Z=-0.652$	0.514
尿酸(μmol/L)	339±92	341±91	335±94	$t=0.482$	0.631
LSM(kPa)	11.70(7.85 ~ 17.99)	9.80(6.70 ~ 14.40)	15.95(11.27 ~ 27.82)	$Z=-6.404$	<0.001

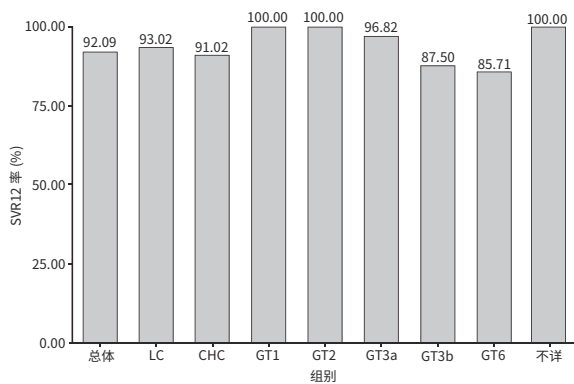


图1 总体和各组的SVR12率

Figure 1 Overall and group SVR12 rates

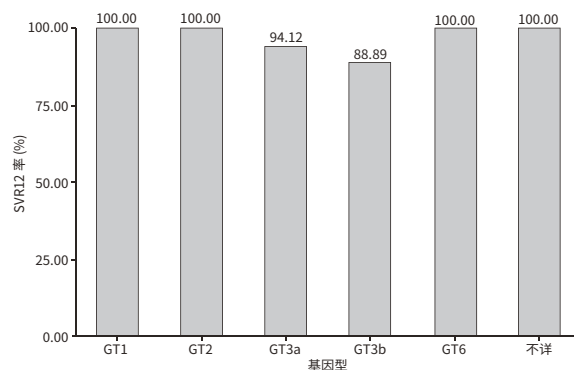


图2 CLC组各基因型SVR12率

Figure 2 SVR12 rate of each genotype in CLC group

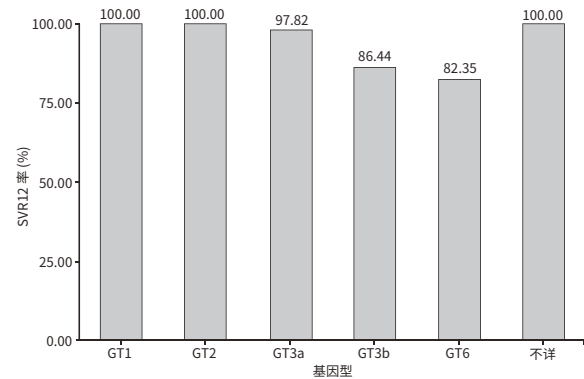


图3 CHC组各基因型的SVR12率

Figure 3 SVR12 rate of each genotype in CHC group

较则均明显下降(P 值均 <0.05)。CHC组患者的TBil水平,在治疗4周与基线比较、治疗12周与治疗4周比较、停药12周与治疗12周比较中差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。CLC组患者的TBil水平,在停药12周与基线、治疗4周比较中差异均有统计学意义(P 值均 <0.05) (表4)。

2.6 肝脏LSM的变化 与基线比较,CLC组治疗4周与停药12周时LSM明显下降,与治疗12周比较,停药12周时LSM明显下降(P 值均 <0.05);CHC组在基线、治疗4周与治疗12周时LSM均明显高于停药12周(P 值均 <0.05) (表5)。

表2 单因素和多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Single factor and multifactor Logistic analysis

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
女性	0.782(0.301 ~ 2.033)	0.614		
年龄(岁)	1.101(1.035 ~ 1.171)	0.002	1.086(1.007 ~ 1.170)	0.032
肝硬化(否/是)	1.050(0.403 ~ 2.736)	0.921		
HCC(否/是)	15.200(3.959 ~ 58.351)	<0.001	9.178(1.722 ~ 48.912)	0.009
治疗史(初治/经治)	3.391(1.014 ~ 11.343)	0.048		
利巴韦林(未联合/联合)	1.523(0.587 ~ 3.957)	0.387		
饮酒史(否/是)	3.456(1.121 ~ 10.651)	0.031		
糖尿病(否/是)	4.235(1.373 ~ 13.060)	0.012		
高血压(否/是)	2.058(0.802 ~ 5.286)	0.134		
HIV感染(否/是)	1.537(0.420 ~ 5.628)	0.516		
WBC($\times 10^9/L$)	0.978(0.771 ~ 1.242)	0.858		
PLT($\times 10^9/L$)	0.994(0.987 ~ 1.001)	0.087		
Hb(g/L)	0.992(0.973 ~ 1.011)	0.420		
TBil($\mu\text{mol/L}$)	0.971(0.915 ~ 1.031)	0.337		
ALT(U/L)	1.002(0.995 ~ 1.008)	0.647		
GGT(U/L)	1.000(0.998 ~ 1.003)	0.824		
Cr($\mu\text{mol/L}$)	1.006(0.993 ~ 1.020)	0.346		
HCV RNA(\log_{10} IU/mL)	1.408(0.908 ~ 2.184)	0.127		
LSM(kPa)	1.010(0.972 ~ 1.050)	0.610		
AFP(ng/mL)	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.855		

表3 20例未取得SVR12患者特征
Table 3 20 cases without SVR12 patient characteristics obtained

编号	性别	年龄(岁)	基因型	诊断	复治	联合治疗	吸毒史
1	男	54	3b	CHC	否	利巴韦林	有
2	女	57	6n	CHC	否	无	无
3	男	46	6n	CHC	否	无	有
4	男	50	3b	CHC	否	利巴韦林	有
5	女	60	6n	CHC	否	无	无
6	男	49	6n	CHC	否	无	无
7	女	65	3a	CLC、HCC	否	利巴韦林	无
8	女	59	6n	CHC	否	无	有
9	女	55	3b	CLC、HCC	是	利巴韦林	有
10	女	49	3b	CHC、HIV感染	否	无	有
11	男	43	3b	CHC、HIV感染	否	无	有
12	男	68	3a	CHC	否	利巴韦林	不详
13	男	49	3b	CHC、HIV感染	否	利巴韦林	有
14	女	63	3b	CLC、HCC	否	利巴韦林	有
15	女	47	6n	CHC	是	利巴韦林	有
16	女	54	3b	CHC	否	利巴韦林	有
17	女	65	3b	CHC	是	利巴韦林	有
18	女	58	3b	CLC	是	利巴韦林	有
19	女	53	3b	CLC、HCC	否	利巴韦林	有
20	女	59	3b	CLC、HCC	否	利巴韦林	有

表4 两组患者治疗前后生化指标比较

Table 4 Comparison of biochemical indicators before and after treatment in the two groups

项目	例数	基线	治疗4周	治疗12周	停药12周	χ^2 值	P值
TBil($\mu\text{mol/L}$)							
CHC组	167	13.50(10.00 ~ 17.60)	15.70(11.60 ~ 19.90) ¹⁾	13.10(10.20 ~ 17.69) ²⁾	15.31(14.82 ~ 16.03) ³⁾	20.879	<0.001
CLC组	86	18.10(13.10 ~ 26.65)	18.54(14.53 ~ 25.78)	17.80(13.94 ~ 23.12)	15.39(14.44 ~ 16.34) ¹⁾²⁾	15.705	0.001
ALT(U/L)							
CHC组	167	51.00(32.00 ~ 93.00)	19.00(14.00 ~ 26.00) ¹⁾	18.00(14.00 ~ 23.00) ¹⁾	31.81(30.83 ~ 32.60) ¹⁾²⁾³⁾	263.638	<0.001
CLC组	86	71.50(41.75 ~ 113.50)	24.00(18.00 ~ 34.00) ¹⁾	24.00(19.00 ~ 34.11) ¹⁾	32.02(29.45 ~ 33.64) ¹⁾²⁾³⁾	123.074	<0.001
AST(U/L)							
CHC组	167	40.00(28.00 ~ 71.00)	24.00(20.00 ~ 29.00) ¹⁾	23.00(20.00 ~ 27.00) ¹⁾	37.22(35.76 ~ 37.90) ²⁾³⁾	240.098	<0.001
CLC组	86	68.00(48.00 ~ 100.25)	30.00(24.74 ~ 40.25) ¹⁾	30.00(25.00 ~ 39.75) ¹⁾	37.13(35.54 ~ 38.15) ¹⁾²⁾³⁾	108.391	<0.001

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

表5 两组患者治疗前后肝脏LSM比较

Table 5 Comparison of liver LSM before and after treatment in the two groups

组别	例数	基线	治疗4周	治疗12周	停药12周	χ^2 值	P值
CLC组	167	14.65(11.95 ~ 20.35)	12.67(12.08 ~ 13.12) ¹⁾	12.97(11.68 ~ 14.07) ²⁾	12.64(10.76 ~ 13.76) ¹⁾	42.235	<0.001
CHC组	86	13.68(6.90 ~ 14.76) ²⁾	12.37(11.99 ~ 12.72) ²⁾	11.90(10.53 ~ 12.98) ²⁾	11.06(9.83 ~ 12.45)	37.606	<0.001

注:1)与基线比较, $P<0.05$;2)与停药12周比较, $P<0.05$ 。

2.7 肾功能和血常规的变化 与基线比较,CHC组治疗4周、治疗12周时的PLT水平明显升高,停药12周时明显降低(P 值均 <0.05);与治疗4周相比,CHC组治疗12周、停药12周时PLT水平均明显降低(P 值均 <0.05)。与基线比较,CLC组治疗12周时PLT水平明显升高($P<0.05$);与治疗12周比较,CLC组停药12周时Cr明显降低($P<0.05$)(表6)。

2.8 安全性和耐受性 大部分患者抗病毒的过程中耐受性良好,不良反应较小,未出现因不良反应而中断治疗的病例。不良反应的总发生率为23.72%(60/253),出现严重不良反应4例(1.58%),表现为严重溶血性贫血

和严重皮疹。在CHC组和CLC组患者中的严重不良反应发生率分别为0.60%(1/167)和3.49%(3/86)($\chi^2=1.472$, $P=0.225$)。主要发生在治疗8周以内,均未停药,积极对症处理后缓解。

出现频次最多的不良反应是乏力(17.39%),在CLC组和CHC组的发生率分别为16.28%和22.16%($\chi^2=1.218$, $P=0.270$);其次是恶心(2.37%),在CLC组和CHC组的发生率分别为4.65%(4/86)和1.20%(2/167)($\chi^2=1.623$, $P=0.203$)。上述不良反应持续时间短暂,在2周内消失或对症处理后可逐渐缓解。具体不良反应见表7。

表6 两组患者治疗前后肾功能和血常规的指标比较

Table 6 Changes in renal function and blood routine before and after treatment in the two groups

项目	例数	基线	治疗4周	治疗12周	停药12周	χ^2 值	P值
PLT($\times 10^9/L$)							
CHC组	167	191.00 (139.00 ~ 235.00)	207.45 (161.85 ~ 258.00) ¹⁾	206.00 (163.00 ~ 245.00) ¹⁾²⁾	164.07 (162.38 ~ 166.33) ¹⁾²⁾³⁾	56.674	<0.001
CLC组	86	123.00 (78.00 ~ 184.00)	139.95 (102.00 ~ 190.86)	144.50 (106.79 ~ 190.75) ¹⁾	162.64 (141.00 ~ 165.56)	10.924	0.012
WBC($\times 10^9/L$)							
CHC组	167	5.46(4.41 ~ 6.55)	5.69(4.99 ~ 6.47)	5.63(4.84 ~ 6.44)	5.60(5.31 ~ 5.92)	5.538	0.136
CLC组	86	5.03(3.62 ~ 6.17)	5.54(4.24 ~ 6.85)	5.41(4.16 ~ 6.92)	5.55(5.23 ~ 5.97)	7.498	0.058
Cr($\mu\text{mol/L}$)							
CHC组	167	60.00(50.00 ~ 71.00)	59.50(52.35 ~ 70.00)	62.00(53.00 ~ 69.40)	60.59(59.66 ~ 61.36)	1.897	0.594
CLC组	86	58.00(46.75 ~ 75.25)	57.93(49.75 ~ 69.25)	63.00(52.46 ~ 76.71)	60.78(58.99 ~ 61.81) ³⁾	12.988	0.005

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

表7 服药及随访期间的不良事件
Table 7 Adverse events during medication and follow-up period

不良事件	总体(n=253)	CHC组(n=167)	CLC组(n=86)
死亡[例(%)]	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
乏力[例(%)]	44(17.39)	37(22.16)	14(16.28)
恶心[例(%)]	6(2.37)	2(1.20)	4(4.65)
头晕[例(%)]	4(1.58)	3(1.80)	1(1.16)
皮疹[例(%)]	3(1.19)	1(0.60)	2(2.33)
皮肤瘙痒[例(%)]	1(0.40)	1(0.60)	0(0.00)
溶血性贫血[例(%)]	1(0.40)	0(0.00)	1(1.16)
头痛[例(%)]	1(0.40)	0(0.00)	1(1.16)

3 讨论

本研究所纳入患者以HCV基因3型167例(66.01%)感染为主,另有基因6型42例(6n型31例、6a型4例、6k型3例、6e型1例、6v型1例、6xa型1例、6xe型1例),基因2型32例,基因1型7例和未分型5例,符合云南地区丙型肝炎基因型的分布数据^[11]。基因1型患者较少,考虑与绝大多数基因1型患者使用基因特异性的DAA药物,如艾尔巴韦格拉瑞韦和来迪派韦索磷布韦抗病毒治疗有关。

在本研究中HCV基因3型患者SVR12率为91.02%,与既往研究结果相似^[12]。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亚型患者,对DAA应答较差,通常病情进展较快,易发展为HCC^[13-14]。本研究中,基因3b型患者SVR12率偏低(CHC组86.44%,CLC组88.89%),显著低于同类研究报道的93%~97%^[15]。分析基因3型HCV的NS5A区耐药相关突变可能影响疗效^[16],而本研究均未进行耐药检查。笔者团队将在下一步研究中开展NS5A区预存耐药相关突变的检测,以验证这一假说。此外,基因3b型复发的比例最高,对此可酌情延长疗程或联用利巴韦林治疗。总体上,基因6型患者SVR12率仅为85.71%,其中,CLC组为100.00%,CHC组为82.35%,而有研究者使用索磷布韦维帕他韦或索磷布韦等治疗基因6型,SVR12率为100%^[17-18],分析其研究对象均以基因6a型占多数,而本研究以基因6n型为主。缅甸的真实世界研究发现,丙型肝炎患者基因6型抗病毒治疗失败的原因与肝硬化有关^[19]。而本研究中治疗失败的基因6n型并不伴有肝硬化,其失败的原因值得进一步探讨。基因6型目前已知共有32种亚型(表示为6a~6xh),是一个亚型丰富、遗传多样性高的基因型,基因6型较非6型患者发生HCC的风险高,且合并肝硬化者更易进展为HCC^[18,20]。本研究中,基因6型患者SVR12率偏低,亦可能与基线耐药

有关,有待进一步深入研究。

本研究中,治疗失败的患者20例,可能与基线合并症(肝硬化、HIV感染)比例高有关。研究表明,肝硬化患者肝脏微循环改变可能降低DAA药物的渗透性,而HIV共感染可通过慢性免疫激活削弱病毒清除能力^[21-24]。此外,20例经治患者中再次治疗失败患者有4例,治愈率为80.00%。一项国外研究中,DAA初始治疗失败后重新治疗的治愈率约为85.00%^[25],国内相关研究数据为100.00%^[26-27],同时其他研究者使用索磷布韦联合盐酸可洛派韦抗病毒治疗经治患者的重新治愈率为100%,可能与该研究的经治患者比例较少有关^[15]。

多因素Logistic回归分析显示,HCC和年龄是慢性HCV感染者获得SVR的独立影响因素。一项来自中国台湾地区的研究表明,与未合并HCC的患者相比,丙型肝炎接受DAA抗病毒治疗合并HCC的患者SVR率低,且HCC处于活动期时抗病毒治疗后复发风险更高^[28-29],本研究的结果与其一致;年龄较大的患者更可能因免疫系统功能下降、合并症增加或肝纤维化程度较高而影响治疗效果。国外一项研究亦表明,年龄是影响SVR12率的显著因素之一^[30]。

本研究中,患者治疗4周后肝功能指标(TBil、ALT、AST)出现好转,表明盐酸可洛派韦和索磷布韦联合或不联合利巴韦林治疗丙型肝炎患者的肝功能明显改善,与其他DAA药物研究结果类似^[31]。研究还发现,抗病毒治疗期间,随着病毒载量的下降,LSM显著降低,提示持续抗病毒治疗可改善肝纤维化程度。

关于盐酸可洛派韦的安全性,本研究中大多数病例耐受性较好。最常见的不良反应为乏力,程度轻微,在2周内消失或对症处理后可逐渐缓解。与盐酸可洛派韦Ⅲ期临床试验^[12]不良反应报告情况相似。抗病毒治疗后Cr水平有所波动,但均在正常范围,提示该治疗方案对肾脏功能影响较小,安全性较好。

本研究存在一定的局限性:(1)单中心回顾性研究可能导致选择偏倚,下一步应开展多中心前瞻性研究;(2)未检测基线耐药,后期拟开展基线耐药的检测;(3)观察时间较短,未进一步观察SVR24,特别是复治患者,可能需要更长时间的观察;(4)样本量较少,未来需进一步增加样本量。

综上所述,以盐酸可洛派韦和索磷布韦为基础的国产创新药物,联合或不联合利巴韦林的方案,在CHC和CLC患者中具有较高的SVR12率和生化学应答率,患者肝纤维化指标显著改善,且安全性良好。该方案尤其适用于资源有限地区及基因3型高流行区。

伦理学声明:本研究方案于2024年12月16日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批,批号:KSL202412160001,所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:牟春燕、刘立负责课题设计;牟春燕负责资料分析和撰写论文;张映媛、许丹青、木唤、张江艳、常丽仙、何愿强、李卫昆、张秀灵、何西亮、彭琴参与收集数据;牟春燕、张映媛、刘立负责修改论文;刘立负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: Actions for impact[R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 396-415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- [3] RAY RB, RAY R. Hepatitis C virus manipulates humans as its favorite host for a long-term relationship[J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 889-900. DOI: 10.1002/hep.30214.
- [4] POORDAD F, SEDGHI S, POCKROS PJ, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with low-dose ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1a infection without cirrhosis[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(8): 1027-1030. DOI: 10.1111/jvh.13109.
- [5] LI WC, LIANG J, AN JH, et al. Geographic distribution of HCV genotypes and efficacy of direct-acting antivirals in chronic HCV-infected patients in north and NorthEast China: A real-world multicenter study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 2022: 7395506. DOI: 10.1155/2022/7395506.
- [6] HE N, FENG G, HAO S, et al. The impact of direct-acting antivirals on quality of life in patients with hepatitis C virus infection: A meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4): 100705. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100705.
- [7] MOHD HANAFIAH K, GROEGER J, FLAXMAN AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1333-1342. DOI: 10.1002/hep.26141.
- [8] TOWNSHEND-BULSON L, ROIK E, BARBOUR Y, et al. The Alaska Native/American Indian experience of hepatitis C treatment with sofosbuvir-based direct-acting antivirals[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0260970. DOI: 10.1371/journal.pone.0260970.
- [9] 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. DOI: 10.2174/1389557517666170913111930.
- [10] 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. 中华医学会肝病学分会. 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.
- [11] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infections Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines 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. 中华医学会肝病学分会, 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.
- [12] 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.
- [13] PAN CQ, PARK AJ, PARK JS. New perspectives in hepatocellular carcinoma surveillance after hepatitis C virus eradication[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2024, 12: goae085. DOI: 10.1093/gastro/goae085.
- [14] WU N, RAO HY, YANG WB, et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 253-261. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000629. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.009.
- [15] 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.
- [16] SHAO YL, XIA XS. Drug-resistance gene mutations and therapeutic drugs of the hepatitis C virus[J]. *Chin J Virol*, 2022, 38(5): 1214-1224. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004124. 邵榆岚, 夏雪山. 丙型肝炎病毒治疗药物与耐药基因突变[J]. *病毒学报*, 2022, 38(5): 1214-1224. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004124.
- [17] YE XT, XU S, ZHANG SG, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in the treatment of patients with genotype 3 and 6 chronic hepatitis C[J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2023, 53(8): 662-666. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2023.08.009. 叶晓婷, 徐霜, 张盛果, 等. 索磷布韦维帕他韦治疗基因3型和6型慢性丙型肝炎患者的疗效和安全性[J]. *温州医科大学学报*, 2023, 53(8): 662-666. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2023.08.009.
- [18] TANG Q. Clinical sofosbuvir-based therapies achieved satisfactory virological response in chinese with genotypes 3 and 6 infection: a real world experience[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2021. 唐巧. 索磷布韦为基础的治疗方案在HCV基因3型、6型患者中的有效性及安全性的真实世界研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [19] HLAING NT, MITRANI RA, AUNG ST, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(11): 927-935. DOI: 10.1111/jvh.12721.
- [20] HUANG JN, JIANG JN, LIANG DD, et al. Epidemiological features and antiviral response of genotype 6 chronic hepatitis C[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(4): 793-797. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.011. 黄锦妮, 江建宁, 梁丹丹, 等. 基因6型慢性丙型肝炎的流行病学特征及

- 抗病毒疗效分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 793-797. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.011.
- [21] BOKOCH MP, XU FY, GOVINDARAJU K, et al. Serum from patients with cirrhosis undergoing liver transplantation induces permeability in human pulmonary microvascular endothelial cells ex vivo[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1412891. DOI: 10.3389/fmed.2024.1412891.
- [22] ÖZKAN A, STOLLEY DL, CRESSMAN ENK, et al. Vascularized hepatocellular carcinoma on a chip to control chemoresistance through cirrhosis, inflammation and metabolic activity[J]. Small Struct, 2023, 4(9): 2200403. DOI: 10.1002/ssstr.202200403.
- [23] BROCHADO-KITH Ó, MARTÍNEZ I, BERENQUER J, et al. HCV cure with direct-acting antivirals improves liver and immunological markers in HIV/HCV-coinfected patients[J]. Front Immunol, 2021, 12: 723196. DOI: 10.3389/fimmu.2021.723196.
- [24] AUMA AWN, SHIVE CL, KOSTADINOVA L, et al. Variable normalization of Naïve CD4⁺ lymphopenia and markers of monocyte and T cell activation over the course of direct-acting anti-viral treatment of chronic hepatitis C virus infection[J]. Viruses, 2021, 14(1): 50. DOI: 10.3390/v14010050.
- [25] PIECHA F, GÄNBLER JM, OZGA AK, et al. Treatment and re-treatment results of HCV patients in the DAA era[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232773. DOI: 10.1371/journal.pone.0232773.
- [26] ZHU MY, YU P, GE GH, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous direct-acting antiviral agent failure[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(11): 2201-2204. DOI: 10.12449/JCH241112.
朱梦莹, 俞萍, 葛国洪, 等. 索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦治疗既往直接抗病毒药物治疗失败的慢性丙型肝炎患者的有效性和安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2201-2204. DOI: 10.12449/JCH241112.
- [27] CHEN SS, YAN R, ZHOU K, et al. Efficacy of SOF/VEL/VOX retreatment in DAAs-failed chronic hepatitis C patients with different genotypes[J]. Chin J Infect Dis, 2023, 16(5): 372-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.05.006.
- 陈闪闪, 严蓉, 周克, 等. 索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦再治疗 DAAs 治疗失败的不同基因型慢性丙型肝炎患者的疗效分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(5): 372-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.05.006.
- [28] CHEN CY, HUANG CF, CHENG PN, et al. Factors associated with treatment failure of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C: A real-world nationwide hepatitis C virus registry programme in Taiwan [J]. Liver Int, 2021, 41(6): 1265-1277. DOI: 10.1111/liv.14849.
- [29] OGAWA E, TOYODA H, IIO E, et al. Hepatitis C virus cure rates are reduced in patients with active but not inactive hepatocellular carcinoma: A practice implication[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(11): 2840-2848. DOI: 10.1093/cid/ciz1160.
- [30] PATEL SV, JAYAWEEERA DT, ALTHOFF KN, et al. Real-world efficacy of direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228847. DOI: 10.1371/journal.pone.0228847.
- [31] LIU L, CHANG LX, CHEN ZY, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir alone or in combination with ribavirin in treatment of patients with genotype 3B HCV/HIV infection[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(2): 271-277. DOI: 10.12449/JCH240209.
刘立, 常丽仙, 陈智勇, 等. 索磷布韦/维帕他韦单用或联合利巴韦林治疗 3B 型 HCV/HIV 感染者的效果及安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 271-277. DOI: 10.12449/JCH240209.

收稿日期: 2025-01-22; 录用日期: 2025-02-19

本文编辑: 王莹

引证本文: MOU CY, XU DQ, MU H, et al. Efficacy and safety of coblopasvir hydrochloride capsules/sofosbuvir tablets with or without ribavirin tablets in treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1779-1787.

牟春燕, 许丹青, 木唤, 等. 盐酸可洛派韦和索磷布韦联合或不联合利巴韦林治疗慢性HCV感染者的效果和安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1779-1787.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选“吉林省高校卓越科技期刊”

2025年9月22—25日,吉林省高校科技期刊研究会第九届四次会员大会暨2025学术年会在吉林省梅河口市召开,会上公布了“2025年度吉林省高校科技期刊高质量发展建设示范案例库”遴选结果,《临床肝胆病杂志》入选“卓越科技期刊”。在学术会议单元,编辑部代表受邀作《“效率+品质”双重奏:科技期刊编辑部体系建设与制度保障》主旨报告。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年9月25日