

索非布韦联合达卡他韦治疗慢性丙型肝炎的临床观察

华丹丹, 高文军, 高齐明, 张倩华 (广东省中山市第二人民医院肝病科, 广东中山 528400)

摘要: **目的** 观察索非布韦(SOF)联合达卡他韦(DCV)治疗慢性丙型肝炎的治疗效果。**方法** 100例慢性丙型肝炎患者随机分为SD组(40例)和PR组(60例)。SD组采用SOF联合DCV治疗, PR组采用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗。观察并比较两组治疗后肝功能、HCV-RNA转阴率、病毒学应答率及不良反应等指标。**结果** 与治疗4周比较, 治疗48周后两组的丙氨酸转氨酶、门冬氨酸转氨酶及总胆红素异常发生率明显降低, 且以SD组更为显著($P<0.05$); 治疗12周, SD组非I型HCV-RNA转阴率高于PR组($P<0.05$); SD组不良反应发生率明显低于PR组($P<0.05$)。**结论** SOF联合DCV方案可有效改善慢性丙型肝炎患者肝功能, 降低不良反应。

关键词: 丙型肝炎; 索非布韦; 达卡他韦; 干扰素

中图分类号: R 978.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)05-0542-03

Clinical observation of sofosbuvir and daclatasvir for chronic hepatitis C

HUA Dan-dan, GAO Wen-jun, GAO Qi-ming, ZHANG Qian-hua (Department of Hepatology, The Second People's Hospital of Zhongshan city, Zhongshan 528400, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of sofosbuvir (SOF) and daclatasvir (DCV) for chronic hepatitis C (CHC). **Methods** A total of 100 CHC cases were randomized to SD ($n=40$) and PR ($n=60$) groups, and respectively treated with SOF plus DCV and pegylated interferon plus ribavirin. Liver function, HCV-RNA negative rate, virological response rate and adverse reactions were observed after therapy. **Results** The incidence of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) abnormality was decreased in 2 groups after 48-week treatment, especially in SD group ($P<0.05$). The negative rate of non-type I HCV-RNA was higher in SD group than in PR group after 12-week treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was lower in SD group than in PR group ($P<0.05$). **Conclusion** Combined use of SOF and DCV can improve the liver function and reduce the adverse reactions in patients with CHC.

Key words: hepatitis C; sofosbuvir; daclatasvir; interferon

慢性丙型肝炎(CHC)是由丙型肝炎病毒(HCV)慢性感染所致的病毒性肝炎, 起病隐匿, 严重危害人类健康。研究证实, CHC已成为导致肝脏炎症坏死、纤维化及相关肝脏疾病进展的最主要因素, 采用有效的抗病毒治疗措施阻断HCV感染是治疗相关肝脏疾病进展的最重要手段。临床针对HCV抗病毒治疗以聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV)为CHC标准治疗, 其持续病毒学应答(SVR)率低^[1]。近年来, HCV的直接抗病毒药物(DAA)普遍被认为具有抗病毒效应强、疗程短、不良反应发生率低及患者治疗依从性好等优势, 有望成为HCV抗病毒治疗一线用药。然而, DAA药物价格昂贵, 在肝

功能失代偿或肝移植等难治患者疗效均有待考察, 能否取代Peg-IFN/RBV成为临床一线抗HCV病毒药物仍然存在较大的争议。因此, 本研究旨在比较DAA药物的代表药索非布韦(SOF)联合新一代高度选择性的HCV NS5A抑制剂达卡他韦(DCV)与Peg-IFN/RBV治疗CHC的临床疗效及不良反应。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

以2014年6月至2016年6月期间在我院肝病科门诊经检查确诊为慢性丙型肝炎并接受治疗的100例患者为研究对象。入选标准: (1)均符合世界卫生组织发布的首份《丙型肝炎防治指南》中的慢性丙型肝炎诊断标准; (2)血清ALT ≤ 400 U/L; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)均为未接受过抗病毒治疗的初治患者。排除标准: (1)处于孕期和哺乳期者; (2)治疗前接受过抗病毒或免疫抑制剂治疗者; (3)合并患有其他病毒

基金项目: 广东省中山市卫生计生局医学科研项目
(No.2016J119)

收稿日期: 2017-03-27; **修订日期:** 2017-06-05

作者简介: 华丹丹(1982-), 女, 本科, 主治医师。

(HBV、HIV等)感染者或其他原因所致的肝病;(4)合并患有严重恶性肿瘤、未控制的甲状腺疾病、糖尿病、精神疾病或心脏病者。随机分为SD组和PR组。SD组40例,男23例,女17例;年龄18~81岁,平均 (53.2 ± 3.9) 岁。PR组60例,男34例,女26例;年龄18~80岁,平均 (52.8 ± 3.1) 岁。两组的性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

SD组患者每天口服400 mg索非布韦(印度NATCO),60 mg达卡他韦(印度NATCO),普通肝炎者服用12周,肝硬化或肝硬度值 >7.0 kPa者联合利巴韦林(牡丹江灵泰药业股份有限公司,国药准字H19999128)治疗时程为48周。PR组接受聚乙二醇长效干扰素 $\alpha-2a$ (瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司,进口药品注册证号:S20120049;S20120050)180 g,皮下注射,1次/周,同时每日口服3次0.3 g的利巴韦林,治疗时程为48周。两组治疗前均予检测HCV-RNA定量,并确定基因型,治疗结束后随访24周后,观察两组的治疗效果和不良反应。

1.3 观察指标及判断方法

治疗4、12、24及48周,观察两组肝功能、HCV-RNA转阴率、病毒学应答率及不良反应等指标。HCV-RNA基因型检测:采用上海罗氏丙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒,用逆转录巢式PCR法扩增HCV-NS5B区段,纯化测序PCR产物后,与Genbank标准株全基因序列比对,确定HCV基因型,基因型分别为Ia、Ib及非I型;肝功能检测采用全自动生化分析仪。疗效判断:4周时HCV-RNA定量检测不到为快速病毒学应答(RVR);12周时HCV-RNA定量检测小于最低检测限或降低幅度 ≥ 2 个log10为早期病毒学应答(EVR);结束时定性检测为阴性或定量检测 $<$ 最低检测限为治疗结束时病毒学应答(ETVR);治疗结束随访24周时,定性检测阴性或定量检测 $<$ 最低检测限为持续病毒学应答(SVR);治疗结束时定性检测为阴性或定量检测小于最低检测限,但停药后变为阳性为复发。

1.4 统计学处理

所有数据均用SPSS19.0统计软件处理,计量资料和计数资料分别以均数 $\pm$ 标准差和百分比(%)表示,并分别用 t 检验和 χ^2 检验法进行比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组用药后的肝功能比较

与治疗4周比较,治疗48周后两组丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)及总胆红素(TBIL)异常发生率明显降低,且以SD组更为显著($P<0.05$)。见表1。

表1 两组用药后的肝功能比较 例(%)

组别	n	时间	ALT异常	AST异常	TBIL异常
SD组	40	4周	10(25.0)	10(25.0)	16(40.0)
		12周	8(20.0)	9(22.5)	14(35.0)
		24周	8(20.0)	7(17.5)	9(22.5)
		48周	2(5.0) ^a	3(7.5) ^a	4(10.0) ^a
PR组	60	4周	25(41.7)	26(43.3)	28(46.7)
		12周	22(36.7)	24(40.0)	26(43.3)
		24周	18(30.0)	20(33.3)	23(38.3)
		48周	11(18.3) ^a	12(20.0) ^a	14(23.3) ^a

与同组治疗4周时比较:^a $P<0.05$ 。

2.2 两组不同基因型HCV-RNA阴转率比较

治疗12周,SD组非I型HCV-RNA的转阴率高于PR组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者不同基因型HCV-RNA阴转率 例(%)

组别	基因型	n	12周	24周	48周
SD组	I型	18	17(94.4)	17(94.4)	17(94.4)
	非I型	22	22(100.0) ^a	21(95.4)	21(95.4)
PR组	I型	26	18(69.2)	22(84.6)	22(84.6)
	非I型	34	26(76.5)	30(88.2)	30(88.2)

与PR组同基因型、同时间段比较:^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者用药后病毒学应答率比较

SD组用药后的病毒学应答率均略高于PR组,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组用药后病毒学应答率比较 例(%)

组别	n	RVR	EVR	ETVR	SVR24
SD组	40	34(85.0)	38(95.0)	38(95.0)	39(97.5)
PR组	60	45(75.0)	52(86.7)	52(86.7)	51(85.0)

两组比较均 $P>0.05$ 。

2.4 两组患者用药后的不良反应比较

两组均无患者因不良反应而终止治疗。SD组有3例肝硬化或肝硬度值 >7.0 kPa,联合利巴韦林治疗者出现轻度贫血症,其不良反应发生率为7.5%。PR组用药后的不良反应以精神障碍、疲劳、头疼、恶心以及出现贫血症或血细胞减少症为主,共18例

(30.0%)出现不良反应。两组的不良反应率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

丙型肝炎在临床上为较常见的病毒性肝炎,已发展为一种世界性疾病,其早期临床症状较为轻微,随着病毒的不断增殖和进展,肝脏及其他组织的损伤将进一步严重化,可发展为肝硬化、肝癌等严重性疾病,从而威胁患者的生命健康。因此,阻断HCV在肝内的不断复制或进一步发展,有益于改善患者的预后,提高生活质量以及延长生存期。研究证实,CHC患者肝脏损害程度与HCV复制水平呈正相关^[2],因此,在治疗丙型肝炎期间防止HCV感染持续及出现并发症被视为临床上治疗HCV感染的首要目标。干扰素具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节作用,可直接或间接阻断病毒的复制,干扰素特别是聚乙二醇干扰素联合RBV目前被全世界视为CHC的标准治疗,约65%患者可取得持续病毒学应答^[3-4],其疗程与病毒载量、基因型及EVR等密切相关,但总疗效仍不乐观,对于基因1型和2型患者,获得SVR率分别不足50%和85%,且不良反应严重如骨髓抑制、诱发精神异常等^[5]。近年来,以SOF为代表的DDA药物,以HCV复制相关酶和蛋白作为靶点,是特异性靶向抗病毒治疗药物,具有直接抗病毒效应强、能广泛覆盖于不同基因组型,SVR率高、疗程短、可口服及不良反应发生率等低等优点^[6]。然而,HCV复制快且其RNA聚合酶复制精确度差,易发生变异。未用药前,DAA耐药株少量存在,随着单一口服DAAs的使用,易导致耐药株的形成。因此,《丙型肝炎指南》及专家共识,推荐联合两种或两种以上以防止病毒学突破,且可以在较高SVR率的基础之上,有效降低耐药株形成。临床研究也表明,DAA联合应用可增加多种不良反应,故是否可有选择性联合多种抗病毒药物的治疗HCV仍是今后需要深入探讨的问题^[7]。本研究使用SOF联合DCV治疗慢性肝炎的结果显示,与抗HCV病毒标准治疗相比,SOF联合DCV治疗的效果更为显著,其SVR24率高达97.5%(PR组患者SVR24率为85%),而且其化验各项指标及基因型转阴率均明显更优,这与以往报道结果^[8]相似,提示DAA药物联合DCV可有效提高抗HCV病毒的效果,可实现高的持续病毒学应答率,可降低病毒量,改善肝功能,从而减少肝硬化及肝脏相关疾病进展风险。

一直以来,药物安全问题都受到患者及处方医

生密切关注。尽管DDA药物治疗CHC的临床疗效明显优于Peg-IFN/RBV,但两者治疗产生的不良反应尚不清楚。因此,本研究同时观察了两种治疗方案的安全性,结果显示,SD组患者基本无不良反应出现,只有3例肝硬化或肝硬度值 >7.0 kPa,联合利巴韦林治疗者,发生轻度贫血症;而PR组患者用药后的不良反应以精神障碍、疲劳、头疼、恶心以及出现贫血症或血细胞减少症为主,且存在多例患者出现两种或多种这些不良反应,但未影响最终疗效,这与其他报道结果相似^[9],两组均无患者因不良反应而终止治疗。

综上所述,直接抗病毒药物SOF联合DCV治疗方案可实现高的持续病毒学应答率,可有效改善患者肝功能,缩短治疗时间,应用前景良好,与Peg-IFN/RBV标准治疗具有互补性。

参考文献:

- [1] 饶慧瑛,杨瑞峰,尚佳,等.不同疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎复发患者的疗效比较及影响因素[J].中华内科杂志,2015,54(8):699-704.
- [2] 黄毛山,王秋英,方玉才,等.379例HCV感染者丙型肝炎病毒载量与抗HCV及肝功能指标的相关性分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2014,28(4):291-293.
- [3] 龙云铸,谭英征,李丹,等.长效与短效干扰素分别联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床对比与远期疗效研究[J].肝脏,2016,21(7):554-557.
- [4] 代俊英.聚乙二醇长效干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗慢性丙型肝炎疗效观察及不良反应[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2016,16(54):78.
- [5] 苏海滨.直接抗病毒药物抗HCV治疗进展[J].传染病信息,2013,26(2):126-130.
- [6] 张伟,王九萍.直接抗病毒药物治疗丙型肝炎的安全性[J].中华传染病杂志,2017,35(1):59-61.
- [7] 孙丹辉,颜学兵.抗HCV新型直接抗病毒药物相关耐药位点研究进展[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5):534-540.
- [8] Andreone P, Colombo M G, Enejosa J V, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2): 359-365.
- [9] Narayanan S, Townsend K, Macharia T, et al. Favorable adverse event profile of sofosbuvir/ribavirin compared to boceprevir/interferon/ribavirin for treatment of hepatitis C[J]. Hepatol Int, 2014, 8(4): 560-566.