

抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代?

颜学兵

颜学兵, 徐州医学院附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

颜学兵, 教授, 博士生导师, 医学博士, 主要从事肝炎方面的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81371867
江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033
江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117
江苏省“六大人才高峰”项目基金资助项目, No. 2011-WS-068

作者贡献分布: 本文由颜学兵独立完成.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2016-01-04
修回日期: 2016-01-31
接受日期: 2016-02-22
在线出版日期: 2016-05-08

Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy?

Xue-Bing Yan

Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Key Medical Talent Cultivation Program, No. RC2011117; the Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2016-01-04
Revised: 2016-01-31
Accepted: 2016-02-22
Published online: 2016-05-08

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver diseases. Direct-acting antiviral (DAA) agents undoubtedly bring hope for patients who cannot tolerate or are not suitable for interferon therapy. There have been six foreign guidelines for anti-HCV therapy in 2014, and in October this year, China also updated its guideline for the diagnosis and treatment of HCV infection. In this paper I review the current status and future perspectives of HCV treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Direct-acting antiviral agent; Protease inhibitors; Polymerase inhibitors

Yan XB. Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1943>

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致慢性肝脏疾病的原因之一. 直接抗病毒(direct-acting antiviral, DAA)药物的问世无疑给不能耐受或不适合干扰素治疗的患者带来了希望. 2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而

背景资料

鉴于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 随着抗HCV新的药物陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

同行评议者

孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 龔作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研发前沿

由于直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)运用仍然存在一些问题,加之国内对于治疗方案还不够熟悉,如果指导不正确,可能会给患者以后的治疗带来众多问题,如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药问题。

2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南。本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一简要概述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 直接抗病毒药物; 蛋白酶抑制剂; 聚合酶抑制剂

核心提示: 直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)为不愿意或不能耐受聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗的患者开辟了新的途径,对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂,由于DAA运用仍然存在一些问题,如果指导不正确,可能会给患者的治疗带来众多问题。

颜学兵. 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代? 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1943>

0 引言

由于全球尚无针对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的疫苗,欧美国家HCV感染相对于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)多,因此,研制针对HCV的直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)是国外许多著名制药公司的投注热点之一。登录<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>网站,可见几乎每周1次HCV研制药更新公告。鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速,针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速^[1,2]。2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南^[3-8],而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治指南^[9]。国内学者也及时对指南进行了解读和分析^[10-15]。随着抗HCV新的药物陆续上市,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂。

1 抗HCV的治疗从非特异性走向特异性治疗时代

在针对HCV复制特异性靶点的DAA上市以前,抗HCV的治疗是聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)和利巴韦林(Ribavirin, RBV),即PR的标准化治疗(standard of care, SOC)^[16,17]。由于SOC中PR具

有免疫调节和抗病毒作用,对其他多种病毒也有一定的作用,故相对于采用DAA的抗HCV治疗方案,PR治疗方案可以说是非特异性治疗。2014-01-16的NEJM上发表了两项评估全口服药物联合治疗HCV感染安全性和有效性的非盲开放II期临床试验表明,即便不使用干扰素,也能够获得较高的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率^[18,19],故DAA药物显示了良好的应用前景^[20-23]。我们认为DAA称为STAT-C(specifically targeted antiviral therapy for HCV)比较合适,其含义为特异性靶向抗HCV治疗药物^[24-26],此类药物主要用于抗HCV的治疗^[27]。早期在筛选抗HCV药物分为两类:蛋白酶抑制剂及HCV蛋白酶抑制剂(protease inhibitor for HCV, POR-IH)、聚合酶抑制剂及HCV聚合酶抑制剂(polymerase inhibitor for HCV, POL-IH)。之所以部分前面冠以HCV,其含义是此类DAA只对HCV起作用,而不加以HCV限制的聚合酶或蛋白酶,对于其他病毒的聚合酶和复制酶也有一定的作用。部分在研和上市的蛋白酶抑制剂对其他病毒也有一定的抑制作用,如蛋白酶抑制剂的增敏剂Ritonavir(R),在抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)治疗中也有运用,抗HCV的药物Sofosbuvir有研究报道可用于有免疫功能障碍的戊型肝炎患者的抗病毒治疗。

2 在研和上市的抗HCV的DAA主要靶点

理论上针对HCV复制的任一环节都是研制抗HCV药物的靶点,包括HCV入侵的受体、复制过程中的蛋白酶、聚合酶、装配过程所需的蛋白质。在研和上市的DAA的主要是包括三类,即NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂^[28-31]。

2.1 NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂 NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂,此类药物的多以previr结尾。非结构蛋白NS3(p-70)是HCV多聚蛋白剪切产物,为丝氨酸蛋白酶。由于NS3/4A蛋白酶在HCV多聚蛋白加工成熟和RNA复制中所起的重要作用,故抑制NS3/4A活性即可阻断HCV复制、翻译和翻译后多聚蛋白的加工成熟^[32,33]。此类药物由于基本结构及作用的靶点相似或相同,在步入II或III期时名称中多以previr结尾,正式上市后更名为其商品名。因

为此区编码的蛋白具有蛋白酶的功能, 故针对此区的DAA也称为蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)^[34].

在研和上市的POR-IH的药物共有11种. 以单一药物上市的DAA药物中针此类最多, 有4种: Boceprevir(BOC)、Telaprevir(TVR)、Simeprevir(SMV)加1种Ritonavir同类药物的增效剂(在抗HIV中得到运用)和在日本上市的Asunaprevir(ASV), 还有Ciluprevir、Faldaprevir、Vaniprevir、Sovaprevir(ACH-1625)[研制过程中曾经因为丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高而一度终止临床试验, 但最终于2014-06-16得到解禁得以继续研究]、MK-5172. 其中Ciluprevir的靶标是唯一的针对NS2/3蛋白酶. 没有上市和在研的POR-IH多属于第二代的蛋白酶抑制剂.

POR-IH可以分为两代, 第一代蛋白酶共价抑制剂, 又称线性酮酰胺类衍生物, 包括已上市的TVR和BOC; 现在主要研制的为线性或大环类蛋白酶非共价抑制剂, 包括SMV等. 两代POR-IH由于作用的靶点相同, 即线性抑制剂和环状抑制剂均结合于NS3活性中心, 两代间具有相同的耐药变异基础, 因此, 两类抑制剂之间存在交叉耐药.

所有这一类的药物主要是治疗HCV的GT 1、4, 最早用于治疗GT 1, 后来可以用于治疗GT 4. 由于HCV的NS3/4A在不同基因型(genotype, GT)之间的差异较大并容易变异, 且HCV对此区的变异具有一定的适应能力, 因而此区的变异对于HCV的存活影响相对于其他区变异小, 上述原因, 此类的DAA药物具有单独运用时HCV容易发生变异耐药^[35-37], 与其他药物之间的相互作用多, 故以后美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)再批准单一此类DAA药物上市的可能性不大, 多会出现针对不同靶点的DAA的固定组合治疗方案(fixed dosage combination therapy, FDC). 凡是含有此类DAA药物联合的治疗方案主要用于治疗GT 1、4、5、6.

2.2 针对NS5A蛋白抑制剂 针对NS5A蛋白抑制剂多以asvir结尾因为NS5A编码的蛋白具体功能不清楚, 编码蛋白没有酶活性, 故针对此区的设计的DAA称为NS5A蛋白抑制剂(protein inhibitor), 多以asvir后缀. 有研究提示NS5A具有抗肝细胞凋亡作用, 在NS5A第2209-2248 aa

为含有干扰素敏感决定区域(ISDR), 目前设计针对此区的DAA主要作用于NS5A的N端, 具体机制不清楚. 可以分为第一代和第二代, 第二代(second generation或second wave)相对于第一代的可以用于除GT 1型外的其他GT, 即具有泛基因型(pan-genotype)作用药物较多. 将来此区可能有更多的泛基因型药物上市.

在研和上市的9种, 分别为Daclatasvir (DCV, BMS-790052)、MK-8742、Ledipasvir (GS-5885)、ACH-3102、IDX719、Samatasvir、GS-5816、Ombitasvir(ABT-267)、MK-5172, 其中DCV为第一个被FDA批准上市的NS5A抑制剂. 虽然对于DCV药物之间的相互作用还不甚明了, 但DCV也是CYP3A4的底物, 也是P-gp的底物和抑制剂, 在HIV感染者接受Atazanavir/Ritonavir需减量至30 mg/d, 而接受Efavirenz治疗时需增至90 mg/d.

2.3 针对NS5B的药物 针对NS5B的药物, 多以buvir结尾. NS5B区为HCV复制聚合酶, 由于其对HCV复制过程至关重要, 此区的变异对于HCV的存活影响极高, 故HCV对此区的变异具有较低的适应能力, 且此区在HCV不同GT之间的差异较低, 因而是理想的设计“广谱”的抗HCV-DAA的靶点. 针对此区的抗HCV药物具有多种对多种GT都具有效果, 但针对此区药物设计较为困难、不良反应较多, 故药物研制过程中被终止的也较多. 如R801、JTK003、XTL-2125、HCV-796、NM283(Valopicitabine)、R1626、GSK625433. 针对此区的DAA可以分为两类: 核苷(酸)类和非核苷类聚合酶抑制剂, 多以buvir结尾.

核苷类抑制剂通过直接针对聚合酶的活性部位, 模拟NS5B聚合酶的天然底物, 与聚合酶活性位点(高度保守)结合, 对不同GT的HCV活性相同, 基因耐药屏障高, 而非核苷类抑制剂主要针对活性部位之外的位点发挥作用, 改变NS5B聚合酶的构造, 使之丧失功能或与聚合酶的多个变构酶位点之一结合, 导致酶构象改变. 核苷(酸)类具有抗HCV效果较好, 但不良反应相对于非核苷类药物较多, 非核苷类抗病毒效果较差, 但不良反应较低, 对不同GT的HCV活性不同, 基因耐药屏障低.

此类药物约有10种, 其中核苷类有: Sofosbuvir(SOF)、VX-135、IDX-20963以及ACH-3422; 非核苷类: ABT-333、Deleobuvir、

■ 相关报道

研制针对HCV的DAA是国外许多著名制药公司的投注热点之一. 鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南. 多种DAA的产生为患者提供了新的治疗方案.

■ 创新盘点

DAA种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

BMS-791325、PPI-383、GS-9669及TMC-647055. 目前以单一制剂形式上市的此区DAA药物有SOF. SOF属于核苷酸类似物。

SOF能特异性抑制HCV RNA的合成, 为尿嘧啶核苷酸类似物. SOF结构特点是尿嘧啶五糖上带有F基团, 类似于曾经在南韩上市的抗HBV的克拉夫定. 由于体外完成了在体内较难完成的首次磷酸化并在体外完成了酯化, 从而有利于其吸收并相对快速特异性到达肝脏, 在肝细胞内能迅速完成其余的2次磷酸化, 形成3磷酸核苷酸, 模拟体内正常的尿嘧啶核苷酸, 可以竞争性抑制HCV RNA聚合酶, 结合到HCV RNA复制链, 而导致复制链终止. 在HBV直接抗病毒药物如核苷类似物中, 有胞嘧啶、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和腺嘌呤的类似物, 而没有尿嘧啶的类似物, 是由于HBV属于DNA类病毒, 而HCV属于RNA病毒, 这可能是早期尝试嘧啶类似物如NM283(Valopicitabine)失败的重要原因。

SOF为核苷酸类似物, 分类上属于第二代核苷类似物, 抗HBV的第1代: LAM、LdT、ETV, 第2代: ADV和TDF. 两代之间的区别: 第1代靶向性较差、用量较大、引起全身不良反应较多; 第2代靶向性较强、用量相对较小、肝外浓度低, 对其他脏器不良反应低. 非常有意思的SOF也有抗HBV核苷酸类似物ADV、TDF相似的不良反应, 具有一定的肾毒性. 一般患者1次/d, 400 mg(one tablet), 但在严重的肾功能不全, 在GFR<30 mL/(min•1.73 m²)或者终末期肾病患者由于明显影响了SOF代谢(相当于正常人20倍暴露剂量), 故SOF没有合适的推荐治疗剂量. SOF不是通过P450代谢, 不是OATP的底物, 为P-gp和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物而不是他们的抑制剂, 故与POR-IH如TVR、BOC及SMV相比具有与其他药物之间相互作用较小的优点. 由于SOF在肝脏的浓度相对于核苷类似物高, 有其优点, 有效浓度高, 但可能会有类似ADV使用后部分患者HBV DNA阴转, 而ALT有波动或轻度升高的不良反应。

非核苷类似物聚合酶抑制剂的目前主要以FDC的形式上市, 如Viekira Pak(Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir)中Dasabuvir. 没有非核苷类聚合酶抑制Dasabuvir与其他靶点及联合PR的治疗方案。

2.4 不同药物上市的时间顺序及方式 最早上市的DAA的靶点是NS3/4A, 随后为NS5B, 最后上市的NS5A, 早期的抗HCV的DAA多以单一药物上市, 且多以突破性药物(breakthrough, BT)的新药申请上市(new drug application, NDA)药物上市, 因为以BTD的DAA在完成III期临床试验后可以以绿色通道的方式向FDA申请NDA上市, 一般NDA要等待2.5年才能获得批准上市, 而以BTD的NDA可以很快批准上市, 而且价格可以定价较高, 这可能是Sofosbuvir每片成本价1美元, 而每片可以卖到1000美元的原因之一. 实际上随着SOF上市后抗HCV已经步入DAA的后时代, 短期内不会有单一抗病毒效果优于SOF药物上市, 也不会有其他新的一类DAA上市, 只是探索在基本结构加以改进和不同靶点组合的优化而已。

由于抗HCV本身容易变异, 任何一类的DAA单一用药效果较差, 也容易导致耐药, 且多数药物不能减量运用和间断用药, 一旦耐药一般不主张再次运用, 故以后抗HCV的DAA以单一药物形式上市的可能性不大, 而多以联合形式出现^[38-42]. 即使以单一药物形式上市后, 也要以FDC的方式被用于抗HCV治疗. 即如同抗HIV的鸡尾酒的方式被用于抗HCV治疗。

至全球目前以单一形式上市的药物共有TVR、BOC、SMV、ASV、DCV和SOF, 随后主要是以FDC形式再上市药物. 2014年FDA批准了第一种抗HCV复合片剂Harvoni, 即Ledipasvir联合Sofosbuvir用于治疗GT 1患者^[43], 也是第一个批准的无需联合PR抗HCV方案. 2014-12, 第二种复合药物Viekira Pak(Ombitasvir、Paritaprevir及Ritonavir tablets与Dasabuvir片组合包装)也如期上市^[44-46]. Viekira Pak用于治疗HCV GT 1感染患者, 也包括肝硬化的患者. Viekira Pak可以与或不与RBV一起使用, 但不推荐用于肝硬化失代偿期. Viekira Pak的推荐剂量是2片/d Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir. Viekira Pak是第一款以BTD资格获得FDA批准的新药, 其安全性及有效性仍需临床认证. 在研的II和III的抗HCV治疗方案中多以FDC的为主。

3 治疗方案的设计

3.1 抗HCV治疗方案 随着DAA陆续上市, 抗

表 1 现有抗HCV所有治疗方案

治疗方案	说明
PR	在不能采用DAA的国家和地区仍然是主要的抗HCV治疗方案
PR+1种DAA	PR+NS3/4A(三种药物, TVR/BOC/SMV, 主要用于治疗GT 1、4)、PR+NS5B(PR+SOF: 所有GT).
NS5B+RBV	主要是GT2、3, 但在2014年及2015年ASSLD和IDSA联合发布的指南中可以用于所有GT抗HCV治疗.
NS5B+NS3/4A ± R/RBV	起初主要用于治疗GT 1, 逐渐可以用于GT 1、4.
NS5B+NS5A	2015年EASL指南中可以用于所有GT的抗HCV治疗, 但2015年ASSLD及IDSA指南中没有提及此治疗方案.
NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	目前只批准用于治疗GT1, 如果用于治疗GT 1a, 一定要加用RBV, 而用于治疗GT 1b没有肝硬化患者不需要加用RBV.
NS3/4A+NS5A	即Viekirax: 2D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(each 12.5/75.0/50.0 mg), 目前只批准用于治疗GT 4, 国内的临床试验提示抗HCV效果较好.

HCV: 丙型肝炎病毒; DAA: 直接抗病毒药物; PR: 聚乙二醇干扰素和利巴韦林.

表 2 值得期待的治疗方案

治疗方案	说明
NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	已经在研制中
NS5B(非核苷酸类似物)+NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	在今天的ASSLD已经有研究报道

HCV的治疗方案也越来越多, 主要分为两大类, 一类是基于PR的联合一种DAA的三联疗法, 另一大类是不含IFN(IFN-free)的不同类DAA联合的治疗. 目前基于PR的联合单一DAA的方案有PR+NS3/4A靶点, 如PR+TVR/BOC/SMV: 只用于治疗GT 1、4; PR+NS5B靶点且目前只是核苷酸类似物, 如PR+SOF点: 对所有GT均可以采用此种治疗方案. 2014年EASL治疗方案中曾经有PR+NS5A治疗方案, 但2015年已经不再采用此种联合的治疗方案, 具体原因不清. 目前也没有PR联合2种DAA以上的治疗方案, 将来会不会出现这种治疗方案, 值得期待.

不含IFN的以不同靶点DAA的联合治疗, 主要基于NS5B的靶点联合治疗方案: NS5B+RBV、NS5B+NS3/4A ± R/RBV、NS5B+NS5A ± RBV及NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV, 另外也有不含NS5B的联合NS3/4A+NS5A+R/RBV. 目前共有5种不同靶点的联合, 基于NS5B的2个靶点的联合NS5B中的SOF为核苷酸类似物, 而NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV 3个靶点的联合中NS5B靶点药物Dasabuvir为非核苷酸类似物. 将来可能会

出现NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV联合, 另外, 如果出现NS5B(核苷酸类似物)+NS5B(非核苷酸类似物)联合, 理论上抗HCV效果会更好.

3.2 不同治疗方案的选择 随着治疗方案的增多, 对于治疗选择要求更高, 更为复杂, 而以前对于不同的GT治疗只有SOC, 即PR, 只是对于不同的GT治疗时间为12-72 wk长短不等, 而根据2015年EASL抗HCV治疗指南, 对于初治、经治, 有无肝硬化的初治或经治患者, 以及曾经运用过一种DAA治疗失败患者不同的GT患者的具体的治疗方案都不同. 综述现有的抗HCV所有治疗方案, 共有7大类(约10余种)的治疗方案(表1). 另列出了值得期待的治疗方案(表2), 不同的治疗方案具有一定的优缺点, 如何合理运用, 还有需要进一步研究, 在EASL及ASSLD治疗的推荐不同治疗方案. 对2014年及2015年指南进行总结分析, 2014年指南对不同GT都可以选择的治疗方案为PR+SOF和SOF+RBV, 而2015年EASL所有GT均可以采用的2种治疗方案为PR+SOF和SOF+DCV, 后一种治疗方案对于肝硬化患者最好加用RBV, 疗程12 wk, 对于不能耐受RBV或有RBV禁忌症

应用要点

本文综述了目前在研和上市的三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 及不同DAA治疗方案, 为国内学者更好地了解国外抗HCV最新指南, 并提出个人见解.

同行评价

本文选题新颖, 逻辑清楚, 按照目前在研和上市三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 展开述评, 并阐明了目前主要的8大类抗病毒方案, 结论部分有很多个人独到的见解。

的疗程最好延长至24 wk. 对于所有GT的2014年和2015年都可以采用的治疗方案且对所有GT均有效的方案为PR+SOF, 当然是以患者适应运用IFN治疗的患者为前提条件的, 对于GT 1、4及5、6不再建议采用SOF+RBV的治疗方案。

4 结论

DAA为特异性的抗HCV药物, 为不愿意或不能耐受PR治疗的患者开辟了新的途径, 尤其是一些特殊人群提供更多的治疗方案, 但如果现有15种不同DAA联合治疗方案顺利上市, 加上已经上市6种单一DAA, DAA联合治疗方案中还有17种未上市的DAA, 对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂。目前国内没有DAA上市, 但已经有患者通过不同途径购买药物, 由于DAA运用仍然存在一些问题, 加之我们国内对于治疗方案还不够熟悉, 如果指导不正确, 可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药, DAA药物在应用过程中也出现了相关耐药问题^[28,47-49], 故结合指南的更新需要注意的几点: (1)目前有一种DAA提倡单用, 包括到目前为止体内体外证实在所有上市的DAA中耐药发生率最低的尿嘧啶(U)核苷酸类似物SOF; 即使SOF也至少需要联合RBV, 且这种治疗方法只治疗GT 2, 2015年的EASL的指南中已经不再在主张运用于其他GT的治疗; (2)2015年指南中适用于所有GT治疗方案为PR+SOF, 国内患者如果能购买到SOF, 在国内采用PR治疗未获得SVR或复发的情况下, 如果再治疗在没有PR治疗禁忌症的情况下, 比较经济再治疗方案是PR+SOF或SOF+DCV最好联合RBV; (3)如果有IFN或RBV禁忌使用的患者, 2015年对所有GT的治疗为SOF+DCV, 如果没有RBV禁忌的患者最好联合使用RBV; (4)不同类DAA与很多药物之间发生相互作用, 2015年EASL指南中分别列出6大类, 我们正在总结中, 故患者如为特殊人群, 尤其是老年人, 如果合并高血脂或采用降血脂或其他药物抗心律失常的药物尤其是如胺碘酮、 β 受体拮抗剂等患者, 在运用SOF和/或PI尤其需要注意并发症如心动过缓和CK的增高等^[50,51], 2015-08-19 FDA也第4次更新了SOVALDI的说明书, 同时FDA同时要求仍需进一步提供14

个方面的SOVALDI上市后补充研究资料; (5)目前没有针对HCV的疫苗。对于慢性HCV感染, 要彻底清除病毒, 需要依赖于细胞内的病毒清除, 同时也需要没有被病毒侵犯的细胞(主要是肝细胞)建立抗病毒状态, 即最佳的抗HCV病毒方案应该是既要含有相对特异性作用于HCV复制环节的药物, 也要含有带有免疫增强作用及非特异性的抗病毒药物(如SOC中的IFN及RBV), 理论上可能含有IFN的方案更有利于彻底控制或清除体内HCV. 故最好的治疗方案是PR+DAA的联合, 但联合一种还是两种DAA, 以及联合哪个靶点的DAA, 还值得研究。

基于上述种种因素, 且国内如能采用PR正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

5 参考文献

- 1 Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6060-6069 [PMID: 23155334 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6060]
- 2 Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1-12 [PMID: 23188091 DOI: 10.1007/s00535-012-0714-9]
- 3 American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C 2014 (EB/OL). Available from: www.hcvguidelines.org/printpdf/75
- 4 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en
- 5 European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]
- 6 European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]
- 7 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
- 8 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected

- with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]
- 9 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(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979
- 10 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 126-129
- 11 刘红虹, 罗生强. 2014年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗指南推荐意见. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 77-83
- 12 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASSLD联合发布抗HCV治疗指南解读. 华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 442-446
- 13 饶慧英, 魏来. 2015年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1008-1017
- 14 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. 国际流行病学传染病学杂志 2015; 42: 76-79
- 15 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1595-1598
- 16 Larrat S, Vallet S, David-Tchouda S, Caporossi A, Margier J, Ramière C, Scholtes C, Haïm-Boukoba S, Roque-Afonso AM, Besse B, André-Garnier E, Mohamed S, Halfon P, Pivert A, LeGuillou-Guillemette H, Abravanel F, Guivarch M, Mackiewicz V, Lada O, Mourez T, Plantier JC, Baazia Y, Alain S, Hantz S, Thibault V, Gaudy-Graffin C, Bouvet D, Mirand A, Henquell C, Gozlan J, Lagathu G, Pronier C, Velay A, Schvoerer E, Trimoulet P, Fleury H, Bouvier-Alias M, Brochet E, Duverlier G, Maylin S, Gouriou S, Pawlotsky JM, Morand P. Naturally Occurring Resistance-Associated Variants of Hepatitis C Virus Protease Inhibitors in Poor Responders to Pegylated Interferon-Ribavirin. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2195-2202 [PMID: 25926499 DOI: 10.1128/JCM.03633-14]
- 17 Kuntzen T, Timm J, Berical A, Lennon N, Berlin AM, Young SK, Lee B, Heckerman D, Carlson J, Reyor LL, Kleyman M, McMahon CM, Birch C, Schulze Zur Wiesch J, Ledlie T, Koehrsen M, Kodira C, Roberts AD, Lauer GM, Rosen HR, Bihl F, Cerny A, Spengler U, Liu Z, Kim AY, Xing Y, Schneidewind A, Madey MA, Fleckenstein JF, Park VM, Galagan JE, Nusbaum C, Walker BD, Lake-Bakaar GV, Daar ES, Jacobson IM, Gomperts ED, Edlin BR, Donfield SM, Chung RT, Talal AH, Marion T, Birren BW, Henn MR, Allen TM. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48: 1769-1778 [PMID: 19026009 DOI: 10.1002/hep.22549]
- 18 Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Liossis G, Larsen L, Khatri A, Podsadecki T, Bernstein B. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370: 222-232 [PMID: 24428468 DOI: 10.1056/NEJMoa1306227]
- 19 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineirosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasel DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221 [PMID: 24428467 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218]
- 20 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192 [PMID: 24631495 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.003]
- 21 Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i36-i46 [PMID: 22504918 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302144]
- 22 Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 508-513 [PMID: 21897228 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b87f8]
- 23 Seden K, Back D. Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: potential for drug-drug interactions. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 514-526 [PMID: 22001895 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b54dc]
- 24 Akhavan S, Schnuriger A, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Natural variability of NS3 protease in patients infected with genotype 4 hepatitis C virus (HCV): implications for antiviral treatment using specifically targeted antiviral therapy for HCV. *J Infect Dis* 2009; 200: 524-527 [PMID: 19604114 DOI: 10.1086/600893]
- 25 Thompson AJ, McHutchison JG. Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). *J Viral Hepat* 2009; 16: 377-387 [PMID: 19472445]
- 26 Coelmont L, Kaptein S, Paeshuyse J, Vliegen I, Dumont JM, Vuagniaux G, Neyts J. Debio 025, a cyclophilin binding molecule, is highly efficient in clearing hepatitis C virus (HCV) replicon-containing cells when used alone or in combination with specifically targeted antiviral therapy for HCV (STAT-C) inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 967-976 [PMID: 19104013 DOI: 10.1128/AAC.00939-08]
- 27 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 丙型肝炎直接抗病毒药物的发展现状. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 412-415
- 28 Besse B, Coste-Burel M, Bourgeois N, Feray C, Imbert-Marcille BM, André-Garnier E. Genotyping and resistance profile of hepatitis C (HCV) genotypes 1-6 by sequencing the NS3 protease region using a single optimized sensitive method. *J Virol Methods* 2012; 185: 94-100 [PMID: 22728274 DOI: 10.1016/j.jviromet.2012.06.011]
- 29 Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 47-57 [PMID: 26725897 DOI: 10.1111/liv.13027]
- 30 Schneider MD, Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C. [Treatment of hepatitis C]. *Internist*

- (Berl) 2015; 56: 391-405 [PMID: 25762008 DOI: 10.1007/s00108-015-3667-2]
- 31 Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, Jiang X, Miyamura T, Wu S, Yokosuka O. Direct-acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 1-6 [PMID: 26356295 DOI: 10.14218/JCTH.2013.00025]
- 32 Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi T, Shimizu M, Mukae H, Toyoda K, Hotta T, Uchiumi T, Hayashi J. Impact of HCV kinetics on treatment outcome differs by the type of real-time HCV assay in NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy. *Antiviral Res* 2016; 126: 35-42 [PMID: 26692214 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.001]
- 33 Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther* 2012; 34: 1857-1882 [PMID: 22951253 DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.011]
- 34 Maasoumy B, Hunyady B, Calvaruso V, Makara M, Vermehren J, Haragh A, Susser S, Bremer B, Cloherty G, Manns MP, Craxi A, Wedemeyer H, Sarrazin C. Performance of two HCV RNA assays during protease inhibitor-based triple therapy in patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis. *PLoS One* 2014; 9: e110857 [PMID: 25389779 DOI: 10.1371/journal.pone.0110857]
- 35 Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, Adiwijaya BS, Lin C, Kwong AD, Kieffer TL. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J Infect Dis* 2008; 198: 800-807 [PMID: 18637752 DOI: 10.1086/591141]
- 36 Vallet S, Viron F, Henquell C, Le Guillou-Guillemette H, Lagathu G, Abravanel F, Trimoulet P, Soussan P, Schvoerer E, Rosenberg A, Gouriou S, Colson P, Izopet J, Payan C. NS3 protease polymorphism and natural resistance to protease inhibitors in French patients infected with HCV genotypes 1-5. *Antivir Ther* 2011; 16: 1093-1102 [PMID: 22024525]
- 37 Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Füller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011; 52: 321-327 [PMID: 21924672 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.08.015]
- 38 Zeuli JD, Adie SK, Rizza SA, Temesgen Z. Asunaprevir plus daclatasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2015; 51: 629-643 [PMID: 26744738 DOI: 10.1358/dot.2015.51.11.2414528]
- 39 Kahveci AM, Tahan V. Daclatasvir plus sofosbuvir regimen sheds promising light on future hepatitis C virus genotype 3 therapies. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 89-90 [PMID: 26728866 DOI: 10.5152/tjg]
- 40 Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26803446 DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0]
- 41 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
- 42 Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 358-364 [PMID: 26770924 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.358]
- 43 Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75: 675-685 [PMID: 25837989 DOI: 10.1007/s40265-015-0381-2]
- 44 Smith MA, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6083-6094 [PMID: 26622169 DOI: 10.2147/DDDT.S80226]
- 45 Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, Morillas RM, Hall C, Mobashery N, Redman R, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Hézode C. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149: 971-980.e1 [PMID: 26170136 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.001]
- 46 Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. 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. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365.e1 [PMID: 24818763 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.045]
- 47 Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014; 105: 64-71 [PMID: 24583028 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.011]
- 48 Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges AM, Dorrian JL, De Meyer S, Takemoto D, Dondero E, Kwong AD, Picchio G, Kieffer TL. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naïve patients prior to treatment. *J Virol* 2013; 87: 1544-1553 [PMID: 23152524 DOI: 10.1128/JVI.02294-12]
- 49 Gaudieri S, Rauch A, Pfafferott K, Barnes E, Cheng W, McCaughan G, Shackel N, Jeffrey GP, Mollison L, Baker R, Furrer H, Günthard HF, Freitas E, Humphreys I, Klenerman P, Mallal S, James I, Roberts S, Nolan D, Lucas M. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy.

- Hepatology 2009; 49: 1069-1082 [PMID: 19263475 DOI: 10.1002/hep.22773]
- 50 Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015; 149: 1315-1317 [PMID: 26416328 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.031]
- 51 Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, Duclos-Vallée JC, Algalarrondo V. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380.e1 [PMID: 26253303 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.051]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

