

慢性丙型肝炎抗病毒治疗的历史和未来

宁 钢, 林潮双

宁钢, 林潮双, 中山大学附属第三医院感染病科 广东省肝脏疾病研究重点实验室 广东省广州市 510630

林潮双, 主任医师, 博士生导师, 主要从事丙型肝炎、乙型肝炎等的研究。

广州市科技计划基金资助项目, No. 1561000155
中山大学临床医学研究5010计划基金资助项目, No. 2010011
高等学校学科创新引智计划(111项目)基金资助项目, No. B12003

作者贡献分布: 本文由宁钢与林潮双共同完成。

通讯作者: 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 510630, 广东省广州市天河区天河路600号, 中山大学附属第三医院感染病科。
linchaoshuang@126.com
电话: 020-85253008

收稿日期: 2016-02-12
修回日期: 2016-02-23
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-05-18

History and future of antiviral therapy of chronic hepatitis C

Gang Ning, Chao-Shuang Lin

Gang Ning, Chao-Shuang Lin, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University; Guangdong Key Laboratory of Liver Disease Research, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: Guangzhou Science and Technology Plan Funded, No. 1561000155; Sun Yat-Sen University in Clinical Medical Research 5001 Plan Fund, No. 2010011; Institutions of Higher Learning Discipline Innovation Program (111 Program) Exchanging and Funded, No. B12003

Correspondence to: Chao-Shuang Lin, Chief Physician, Department of Infectious Disease, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, 600 Tianhe Road, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. linchaoshuang@126.com

Received: 2016-02-12
Revised: 2016-02-23
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-05-18

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection often leads to chronic diseases, and antiviral therapy is an important way to prevent chronic hepatitis C from progressing to end-stage liver disease. Up to now, hepatitis C antiviral therapy has successively experienced eras of interferon monotherapy, interferon and ribavirin combination therapy, and combination therapy of pegylated-interferon (PEG-IFN) and ribavirin. Now we are entering into a new era of direct-acting antiviral agents (DAAs). Just like acquired immune deficiency syndrome (AIDS) cocktails, combination therapy consists of two or more antiviral agents. DAAs will be the primary antiviral therapy for hepatitis C in the future for their better tolerance, lower drug resistance, higher sustained virological response and shorter treatment course. In this article, we review the history and future of antiviral therapy of HCV infection.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Antiviral therapy; Interferon; Direct-acting antiviral agents

Ning G, Lin CS. History and future of antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2117-2130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2117>

■背景资料

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 抗病毒治疗先后经历了干扰素(interferon, IFN)单药治疗, 普通IFN与利巴韦林(Ribavirin, RBV)联合治疗以及聚乙二醇干扰素(pegylated-interferon, PEG-IFN)与RBV联合治疗的时期, 目前正在进入直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)抗病毒治疗的新时代。

■同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

■ 研发前沿

2011年以来, 针对CHC病毒生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的许多小分子化合物迅速发展, 而且明显提高了抗病毒治疗的效果, 给CHC患者带来了福音。

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染慢性化率高, 抗病毒治疗是阻止慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)进展为终末期肝病的重要手段。至今, CHC抗病毒治疗先后经历了干扰素单药治疗、普通干扰素与利巴韦林(ribavirin, RBV)联合治疗以及聚乙二醇干扰素与RBV联合治疗的时期, 目前正进入直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗的新时代。与艾滋病的鸡尾酒疗法相似, 未来CHC抗病毒治疗将以联合治疗为主, 这些药物耐受性好, 耐药率低, 治愈率高, 而且可以显著缩短疗程。本文将就CHC抗病毒治疗的历史和未来进行简要综述。

© 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; 抗病毒治疗; 干扰素; 直接抗病毒药物

核心提示: 丙型肝炎病毒感染容易慢性化, 引起肝纤维化, 进展为肝硬化甚至肝癌。干扰素和直接抗病毒药物是抗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)治疗最主要的药物。未来CHC抗病毒治疗将以直接抗病毒药物二联、三联或四联联合治疗为主, 这些复合制剂应用前景光明。

宁钢, 林潮双. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗的历史和未来. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2117-2130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2117>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是严重威胁人类健康的世界公共卫生问题之一。据世界卫生组织报告, 全世界HCV的感染率约为2.8%, 大约有1.85亿人感染HCV, 每年由HCV感染导致的死亡病例约为35万^[1,2]。HCV感染具有隐匿性, 不少感染者并不知晓感染途径, 因此确切的HCV感染率还不清楚。我国是HCV感染低流行区, 2006年全国血清流行病学调查显示, 1-59岁人群抗-HCV流行率为0.43%, 加上高危人群以及高发地区的HCV感染者, 全国大约有1000万HCV感染者, 诊治情况仍然十分严峻。

HCV共有6个基因型(genotypes, GT)^[3]。HCV 1b和2a是我国较为常见的基因型, 其中以1b型为主(56.8%), 其次为2型(24.1%)和3型(9.1%), 未发现基因4型和5型, 6型相对较少(6.3%)。人

感染HCV后55%-85%转化为慢性, 20年后将有5%-15%慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者发展为肝硬化, 肝硬化失代偿年发生率为3%-4%, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)年发生率为2%-4%。如肝硬化发展为失代偿, 10年生存率仅为25%; 如发展为HCC, 死亡的可能性为33%^[4]。HCV感染后的疾病发生发展与HCV的活跃复制密切相关, 清除体内病毒可以有效改善肝脏炎症、抑制肝纤维化从而防止病情进展。抗病毒治疗有助于减缓或终止肝纤维化和/或肝硬化的发生, 降低肝癌的发生率, 是治疗CHC最重要的手段和关键措施。目前干扰素(interferon, IFN)联合利巴韦林(Ribavirin, RBV)仍是我国治疗CHC的主要方法, 普通IFN治疗CHC的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率低, 聚乙二醇干扰素(pegylated-interferon, PEG-IFN)的问世, 使CHC的治疗取得了一大进展, 其疗效明显优于普通IFN, 给大多数CHC患者带来了福音, 但IFN治疗存在明显的不良反应。2011年以来针对HCV生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)发展迅速, 在临床研究中展现出诱人的前景: DAAs不仅能明显提高抗病毒的疗效, 且不良反应小, 疗程短。本文拟就HCV抗病毒治疗的历史和未来, 从IFN抗病毒治疗的成就和局限性以及口服抗病毒药的前景和方向作一介绍。

1 IFN抗CHC病毒治疗的成就和局限性

1.1 普通IFN联合RBV治疗CHC的疗效和局限性 IFN治疗CHC可追溯到20世纪80年代。1986年, 美国Hoofnagle等^[5]首次报告应用基因工程IFN治疗慢性非甲非乙型肝炎, 这是IFN治疗CHC的重要里程碑, 为以后IFN治疗CHC奠定了基础。1989年, Davis等^[6]和Di Bisceglie等^[7]进行了关于基因工程IFN治疗CHC的大规模多中心随机对照临床研究, 结果表明IFN可有效治疗CHC, 且呈剂量依赖性。1993年, Saracco等^[8]对比了不同疗程(24 wk vs 48 wk)IFN治疗CHC的临床效果, 并以HCV RNA和抗-HCV抗体监测疗效。研究显示, 长疗程(48 wk)IFN的治疗效果优于短疗程(24 wk), 而且丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)的变化与血清中病毒的清除相关, 但抗-HCV抗体在治疗前后无

变化, 不可作为疗效的考核指标. 随后Reichard等^[9,10]也相继报告了IFN治疗CHC的有效性.

虽然IFN治疗CHC取得了一定进展, 但单独应用IFN治疗CHC效果并不理想, 于是研究者开始尝试联合治疗. 1994年, Brilanti等^[11]第一次研究IFN和RBV联合治疗CHC的疗效. 20例CHC患者随机接受IFN和RBV联合治疗或单用IFN治疗, 结果表明, 联合治疗组HCV-RNA转阴率高于单用IFN治疗组, 随访9 mo, 联合治疗组仅1例患者复发, 而单用IFN组全部复发. 这一研究结果提示了IFN和RBV联合治疗可缩短IFN的疗程, 提高SVR率. 随后, Schvarcz等^[12]的研究也证明了这一点, IFN与RBV联合治疗明显提高了治疗效果. 从此, CHC的治疗进入了IFN和RBV联合治疗的时代.

普通IFN是治疗慢性CHC的基本药物, 但是, 普通IFN的药动学特点使其治疗CHC的疗效明显受限. HCV在感染的肝细胞内快速复制, 每天至少复制出 10^{10} - 10^{12} 个拷贝的HCV, 病毒在血清中的平均半衰期为2.7-7.2 h, 而IFN皮下注射后其血浆半衰期仅为4-8 h, 且用药24 h后, 血中即测不到, 通常2次用药间期血浆药物浓度会降到很低水平, 造成治疗期间的很长时间内达不到有效生物效应浓度, 从而影响治疗效果. 因此, IFN治疗CHC的总体疗效并不令人满意. 单用IFN治疗, SVR仅约10%, 且治疗后复发很普遍^[13]. IFN和RBV联合治疗可使SVR提高至约为40%. 文献报道^[14]IFN和RBV联合治疗6-12 mo, 大约40%-50%的患者获得SVR, 而单用IFN治疗的患者SVR率仅为15%-25%, 在感染HCV GT1型的患者中, 联合治疗和单药治疗的SVR都低于30%. 增加IFN剂量或给药次数可使治疗期间HCV RNA阴转率有所提高, 但停药、减量或减少用药次数后, 大多数患者会复发, 持续病毒学应答率并未显著提高, 且由于不良反应的发生率和治疗费用增加, 患者对治疗的依从性更低.

1.2 PEG-IFN联合RBV治疗CHC的疗效和局限性 PEG-IFN和RBV联合治疗是2011年之前CHC抗病毒治疗的标准方案, 也是全世界推荐的标准治疗方法, 采用这种方法治疗CHC, SVR约为70%. PEG-IFN联合RBV的治疗疗程具有基因型特异性, 病毒的基因型和病毒负荷与疗效密切相关. PEG-IFN和RBV二联疗法在GT2、GT3型HCV感染者中SVR率达

70%-80%, 而在其他基因型HCV感染者中SVR率为45%-60%. Manns等^[15]在一项有511例慢性CHC患者参加的临床随机对照试验中发现, 患者接受PEG-IFN联合RBV治疗48 wk后, 总SVR为54%. 其中GT1型患者SVR率可达42%, 而GT2、GT3型患者有81%获得了SVR. Fried等^[16]的研究发现, 采用PEG-IFNa-2a或PEG-IFNa-2b联合RBV治疗疗效相当, 治疗48 wk SVR达56%(其中GT1型SVR为46%, 非GT1型SVR为76%). 此外, 几组大样本、多中心的II期及III期临床研究资料显示: PEG-IFN单用或PEG-IFN和RBV联用治疗CHC, SVR明显高于普通IFN或普通IFN联用RBV治疗. 然而余兰辉等^[17]对CHC患者5年的随访研究结果表明, 患者经PEG-IFN联合RBV治疗后复发率为29.7%(11/37), 普通IFN联合RBV治疗复发率为89.7%(35/39), 两者比较差异有统计学意义. 进一步的回顾性调查发现, 普通IFN联合RBV组存在疗程或剂量不足的情况, 增加了复发的风险. 此外, PEG-IFN仍然有很大的不良反应, 22%-65%的患者曾经历流感样症状、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、乏力、抑郁、自身免疫病及甲状腺功能障碍的不良反应等. 即使是控制很好的临床试验, 也有9%-15%的患者因为严重的不良反应终止治疗.

2 口服DAAs的前景和方向

虽然PEG-IFN联合RBV仍然是我国目前治疗HCV的标准方案, 然而仍有相当一部分患者不能治愈或无法耐受该治疗方案. 2011年以来, 针对HCV生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的小分子化合物迅速发展, 明显提高了疗效, 这些药物统一命名为抗HCV的DAAs, 主要包括非结构蛋白(non-structural)NS 3/4A蛋白酶抑制剂(PI)、NS5A抑制剂和NS5B核苷与非核苷聚合酶抑制剂等. 综合评价这几类DAAs药物的疗效, 包括耐药谱、对所有基因型HCV的抗病毒效力、不良反应、药物间相互作用, NS5B核苷抑制剂为最理想的DAAs药物. 目前上市或在研的药物如表1, 2所示, 以下将简要介绍.

2.1 NS3/4A蛋白酶抑制剂 NS3具有蛋白酶活性, 参与病毒多聚蛋白前体的切割. NS3蛋白还具有螺旋酶活性, 参与解旋HCV RNA分子, 以协助RNA复制, NS4的功能尚不清楚.

■ 相关报道

CHC抗病毒治疗正进入DAAs抗病毒治疗的新时代, 目前中国、美国、欧洲等国家的相关指南都已对DAAs的使用以及检测作了规范和推荐.

■ 创新盘点

DAA虽然抗病毒治疗效果很好, 但单用容易产生耐药. 两种或三种DAA联合治疗不仅耐受性好, 耐药率低, 治愈率高, 而且可以大大缩短疗程.

表 1 HCV的基因组、蛋白降解产物、相应的直接抗病毒药物作用靶点以及药物特点

直接抗病毒药物类别	名称	特点
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Telaprevir、Boceprevir、Simeprevir、Asunaprevir、Paritaprevir、Grazoprevir、Faldaprevir、Danoprevir、Vaniprevir(MK7009)	强力、有限基因覆盖、低基因屏障
NS5A抑制剂	Daclatasvir、Ledipasvir、Ombitasvir(ABT-267)、Elbasvir、Velpatasvir(GS-5816)、MK-4782	强力、多基因覆盖、低基因屏障
NS5B核苷(酸)抑制剂	Sofosbuvir、Mericitabine、VX-135	中至高强力、基因全覆盖、高基因屏障
NS5B非核苷抑制剂	Dasabuvir(ABT-333)、BMS-791325、GS-9669	中等力度、有限基因覆盖、低基因屏障

HCV: 丙型肝炎病毒.

NS3/4A蛋白酶抑制剂靶向作用NS3/4A丝氨酸蛋白酶, 进而抑制HCV RNA复制. 目前获批上市的NS3/4A蛋白酶抑制剂主要有第一代蛋白酶抑制剂特拉匹韦(Telaprevir, TVR)和博赛匹韦(Boceprevir, BOC), 以及第二代蛋白酶抑制剂西米普韦(Simeprevir, SMV)、阿孙普韦(Asunaprevir)、帕利瑞韦(Paritaprevir, ABT-450)、Grazoprevir(MK-5172), 其他在研究的主要有Faldaprevir(FDV)、Danoprevir(DNV)以及Vaniprevir(MK7009).

2.1.1 第一代NS3/4A蛋白酶抑制剂: 第一代蛋白酶抑制剂主要有TVR和BOC, 最初设计用于联合PEG-IFN及RBV抗HCV GT1型病毒治疗. 2011年, 默沙东公司推出了第一个丙型肝炎DAA-BOC. 临床研究^[18-21]表明, TVR或BOC联合PEG-IFN、RBV治疗可以将抗GT1型病毒标准疗法的SVR从45%提升至65%-75%. 然而与PEG-IFN联合RBV治疗方案相比, 联合TVR或BOC治疗其不良反应都更加常见和严重, 如BOC治疗时会出现贫血和味觉障碍; TVR治疗时会出现贫血、皮疹、瘙痒等. 此外, TVR和BOC可作为细胞色素P450酶系统CYP3A4的底物和抑制剂, 使其与某些抗逆转录病毒药物、免疫抑制剂及其他药物具有相互作用, 从而限制了蛋白酶抑制剂在正在服用这些特定药物的患者或准备接受实体器官移植或HIV-HCV共同感染的患者中的使用. 另外, TVR和BOC的耐药也是不容忽视的问题, 研究发现TVR的耐药相关位点主要有T54A、V36M/A、A156S/V/T以及R155K/T^[22], BOC已报道的耐

药位点有R155、V36、V170、T54、A156和V55A等^[23].

2.1.2 第二代NS3/4A蛋白酶抑制剂: 与第一代蛋白酶抑制剂一样, 第二代蛋白酶抑制剂最初也是设计用于联合PEG-IFN及RBV抗HCV GT1型病毒治疗, 后来研究发现第二代蛋白酶抑制剂也可用于其他基因型的治疗, 如GT2、GT4、GT5和GT6型. 与第一代蛋白酶抑制剂相比, 第二代蛋白酶抑制剂使用更加方便, 且药物毒性以及与其他药物相互作用的可能性更小.

SMV于2013年获食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准与PEG-IFN及RBV联合用于GT1和GT4型HCV病毒治疗. QUEST I 和Quest II等^[24]三期临床研究表明, 785例未经治疗的GT1型HCV患者随机接受SMV或安慰剂与PEG-IFN、RBV联合治疗12 wk后, 依据应答情况继续PEG-IFN联合RBV治疗12-36 wk, 结果SMV组SVR为80%, 安慰剂组为50%. 在ASPIRE三期临床研究中, 462例经治GT1型HCV患者随机接受SMV或安慰剂治疗12、24或48 wk, 同时给予PEG-IFN和RBV联合治疗48 wk. 结果表明, 与安慰剂组对比, SMV组SVR明显提高(61%-80% vs 23%), 而在既往有复发、部分应答和无应答的患者中, SMV组与安慰剂组的SVR分别为77%-89% vs 37%、48%-86% vs 9%和38%-59% vs 19%; 既往治疗无应答的肝硬化患者SVR仅为31%^[25]. 在PROMISE研究中, 393例既往有复发的GT1型HCV患者, 随机接受SMV或者安慰剂

表 2 2015年美国、欧盟及部分亚太国家批准上市的治疗CHC药物

药物类型	名称	规格	用量	年份/国家	公司
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Simeprevir	150 mg, 胶囊	1粒 qd (早上服用)	2013年/ 美国	梅迪伟/强生 (Olysio)
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Asunaprevir	100 mg, 胶囊	1粒 bid (早晚上服用)	2014年/ 日本	施贵宝 (Sunvepra)
NS5A抑制剂	Daclatasvir	30/60 mg, 片剂	1片 qd (早上服用)	2014年/ 日本, 欧洲	施贵宝 (Daklinza)
NS5B聚合酶核苷(酸)抑制剂	Sofosbuvir	400 mg, 片剂	1片 qd (早上服用)	2013年/ 美国	吉利德 (Sovaldi)
NS5B聚合酶核苷(酸)抑制剂/NS5A抑制剂	Sofosbuvir/ Ledipasvir	400 mg Sofosbuvir, 90 mg Ledipasvir, 片剂	1片 qd (早上服用)	2014年/ 美国	吉利德 (Harvoni复方制剂)
NS3/4A蛋白酶抑制剂/NS5A抑制剂/CYP3A4强力抑制剂	Paritaprevir/ Ombitasvir/ Ritonavir	75 mg Paritaprevir, 12.5 mg ombitasvir, 50 mg Ritonavir, 片剂	2片 qd (早上服用)	2014年/ 美国	艾伯维 (Technivie)
NS5B聚合酶非核苷(酸)抑制剂/NS5A抑制剂	Dasabuvir	250 mg, 片剂	1片 bid (早晚上服用)	2014年/ 美国	艾伯维 (Viekira Pak组合装)

应用要点

与艾滋病的鸡尾酒疗法相似, 未来CHC抗病毒治疗将以二联、三联或四联联合治疗为主, 这些复合制剂应用前景光明。

CHC: 慢性丙型肝炎。

同时联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk, 此后根据应答情况继续12-36 wk的PEG-IFN联合RBV治疗, SMV组和安慰剂组SVR分别为79%和37%^[26]。临床研究报告, SMV可导致发生率较低的轻度高胆红素血症和光敏反应。

与第一代蛋白酶抑制剂一样, SMV也存在耐药。NS3 Q80K多态型可在体外对SMV产生耐药, 从而使其疗效下降, 而NS3 Q80K多态型在GT1a型患者中常见, 研究^[24]表明基线存在Q80K多态型GT1a型患者, 其SVR仅为58%, 与安慰剂组相似。因此, 对于GT1型患者应常规筛查Q80K。此外, SMV还会引起药物疹和非结合胆红素的升高, 其发生率分别为10%-20%和5%-10%^[26]。对于存在Q80K的GT1型患者, SMV治疗效果不佳, 而与NS5B抑制剂索非布韦(Sofosbuvir, GS-7977)合用可能是一种不错的选择。COSMOS二期临床研究纳入了186例包括初治患者、经治无应答且有低纤维化水平(F0-F2)或晚期肝纤维化(F3-F4)的GT1型患者, 接受SMV和GS-7977, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk。中期分析提示, 治疗12 wk与24 wk效果相当, 联合或者不联合RBV治疗其SVR也相当, 更可喜的是低纤维化水平的经治无应答者治疗12 wk后SVR为79%-96%, 经治无应答且有晚期肝纤维化的患者治疗24 wk后SVR为96%-100%^[27]。

Asunaprevir于2014年在日本上市。在一项IIa期双盲研究中, 47例未经治疗的GT1型HCV患者随机接受安慰剂、Asunaprevir 400 mg、Asunaprevir 600 mg或SMV 1200 mg并同时接受PEG-IFN和RBV联合治疗48 wk, 治疗结束SVR24分别为46%、83%、83%和92%^[28]。另外在一项IIa期临床随机开放研究^[29]中, 101例经治无应答的GT1型患者接受Asunaprevir与NS5A抑制剂达卡他韦(Daclatasvir, Daklinza), 联合或不联合PEG-IFN和/或RBV治疗24wk, Asunaprevir联合Daclatasvir治疗的SVR12为65%-78%, 联合PEG-IFN和RBV治疗后SVR12可达95%。在Asunaprevir联合Daclatasvir二联治疗基础上, Everson等^[30]进一步探究了Asunaprevir、Daclatasvir和NS5B非核苷类抑制剂BMS-791325三联疗法治疗初治的GT1型患者, 66例接受该三联疗法治疗12 wk后, SVR12可达92%。

ABT-450、HIV蛋白酶和细胞色素P450抑制剂Ritonavir、NS5A抑制剂Ombitasvir(ABT-267)联合制剂Technivie在2014年被美国FDA批准用于治疗GT4型患者; ABT-450、HIV蛋白酶和细胞色素P450抑制剂Ritonavir、NS5A抑制剂Ombitasvir(ABT-267)以及NS5B非核苷类抑制剂达萨布韦(Dasabuvir, ABT-333)联合制剂Viekira Pak也在2014年被美国FDA批准用于治

■名词解释

持续病毒学应答 (SVR): 在完成治疗并停药后 (IFN 治疗停药 24 wk, 直接抗病毒药治疗停药治疗 12 wk), 采用高精方法检测不到 HCV RNA (或 HCV RNA 定量检测小于最低检测值); 复发 (relapse): 治疗结束时, 采用高精方法检测不到 HCV RNA (或 HCV RNA 定量检测小于最低检测值, 但在停止治疗后 (IFN 治疗停药 24 wk, 直接抗病毒药治疗停药治疗 12 wk) 的随访中, HCV RNA 再次出现。

疗 GT1 型患者. PEARL-I 研究纳入 135 例无肝硬化的 GT4 患者, 91 例接收 Technivie 与 RBV 联合治疗 12 wk, 44 例患者接收 Technivie 治疗 12 wk. 初治者 ($n = 42$) 及既往经 PEG-IFN 联合 RBV 治疗失败的经治者 ($n = 49$) 接受 Technivie 联合 RBV 治疗 12 wk, SVR12 为 100%; 接受 Technivie 单药治疗的初治者, SVR12 达到 91%^[31]. 在 SAPPHERE-I 研究中, 636 例无肝硬化初治的 GT1 型患者, 接受 Viekira Pak 和 RBV 治疗 12 wk, SVR12 达 96%^[32]. SAPPHERE-II 研究共纳入 394 例经治无肝硬化 GT1 型患者, 接受相同方案治疗 12 wk 后, SVR12 为 96%, 且在既往治疗无应答患者中, SVR12 也可达 95%^[33]. 在此基础上, PEARL-III 和 PEARL-IV 研究评估了 RBV 对 Viekira Pak 的必要性^[34]. PEARL-III 研究纳入 419 例初治无肝硬化 GT1b 型患者, 接受 Viekira Pak 联合或者不联合 RBV 治疗 12wk, 联合 RBV 组 SVR12 为 99.5%, 不联合组 SVR12 为 99%; PEARL-IV 研究纳入 305 例初治无肝硬化 GT1a 型患者, 接受 Viekira Pak 联合或者不联合 RBV 治疗 12 wk, 联合 RBV 组 SVR12 为 97%, 不联合组 SVR12 为 90%, 由此推荐 GT1a 型患者使用 3D/r 联合 RBV 治疗, 而对于 GT1b 型患者, 使用 Viekira Pak 可不必联合 RBV. TURQUOISE-II 研究探索了 Viekira Pak 联合 RBV 治疗合并肝硬化的 GT1 型患者的疗效. 380 例患者接受 3D/r 联合 RBV 治疗 12 或 24 wk, 治疗 12 wk SVR 为 92%, 而治疗 24 wk SVR 为 96%, SVR 在治疗 12 wk 和 24 wk 组之间差异无显著性^[35].

MK-5172 与 NS5A 抑制剂 Elbasvir (MK-8742) 的组合制剂 Zepatier 于 2016-01 被美国 FDA 批准用于治疗 GT1 型和 GT4 型患者. C-EDGE 和 C-EDGE CO-IFN 研究共纳入 218 例初治 GT1 型、GT4 型和 GT6 型患者 (其中部分患者伴有肝硬化, 部分为 HIV 共感染者), 接受 MK-5172/MK-8742 治疗 12 wk, 总 SVR12 为 96%, 其中 35 例肝硬化患者都获得了 SVR12^[36]. C-SURFER 研究探讨 MK-5172/MK-8742 治疗伴有严重肾功能不全的 GT1 型患者, 224 例患者接受 MK-5172/MK-8742 治疗 12 wk 后, SVR12 达到 96%^[37]. C-SALVAGE II 期临床研究 MK-5172/MK-8742 治疗以往接受包含 DAAs 治疗方案未获得 SVR 的 GT1 型患者的疗效, 79 例患者接受 MK-5172/MK-8742 联合 RBV 治疗 12 wk, 总 SVR12 达到 96.2%, 其中肝硬化患者

SVR12 为 94.1%, 基线存在对 NS3 和 NS5A 抑制剂敏感性下降的耐药相关变体的患者 SVR12 也达到 91.2%^[38].

Marcellin 等^[39]研究表明, 237 例初治 GT1 型 HCV 患者接受 Danoprevir 与 PEG-IFN 和 RBV 联合治疗 12 wk 后再继续 PEG-IFN 和 RBV 联合治疗 12-36 wk, SVR24 为 68%-85%. 在治疗过程中, 有 4 例患者出现了可逆的 4 级转氨酶升高.

MK7009 在一项 II 期临床随机研究中, 94 例 GT1 型初治 HCV 患者接受 MK7009 与 PEG-IFN 和 RBV 治疗 4wk 后继续 44 wk PEG-IFN 和 RBV 治疗, SVR24 为 61%-84%, 但是恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不良反应更常见^[40].

2.2 NS5A 抑制剂 NS5A 蛋白可以与多种宿主细胞中的蛋白相互作用, 对病毒的组装和复制起重要作用. NS5A 抑制剂在皮摩尔浓度下即具有很强的抗病毒作用, 且不良反应很小, 没有明显的和已知药物的相互作用. 目前已经上市或正在研究的 NS5A 抑制剂主要有 Daclatasvir、雷迪帕韦 (Ledipasvir)、ABT-267、维帕他韦 (Velpatasvir, GS-5816) 和 MK-4782 等.

2.2.1 Daclatasvir: 于 2014-06 获批欧洲和日本上市. COMMAND-1 和 COMMAND-2/3 研究探讨了 Daclatasvir (百时美施贵宝公司) 联合 IFN 及 RBV 治疗 HCV 的效果^[41,42]. COMMAND-1 研究共纳入 395 例 GT1 型初治 HCV 患者, 接受 Daclatasvir、PEG-IFN 及 RBV 治疗 24-48 wk, 总的 SVR 为 58%-87%, 其中 GT1a 型患者 SVR 为 58%-60%, GT1b 型患者 SVR 为 78%-87%; COMMAND-2/3 研究共纳入 151 例 GT2、GT3 型初治 HCV 患者, 接受 Daclatasvir、PEG-IFN 及 RBV 治疗 12-24wk, GT2 型患者 SVR 为 83%-88%, GT3 型患者 SVR 为 69%-70%, 进一步分析表明 GT2、GT3 型患者可以只接受 12-16 wk 治疗. Daclatasvir 联合 PEG-IFN 及 RBV 治疗 HCV 的效果不太令人满意, 与 GS-7977 联用却前景可人. Sulkowski 等^[43]研究发现, 211 例 CHC 患者接受 Daclatasvir 及 GS-7977, 联合或不联合 RBV 治疗 24 wk, 167 例 GT1 型患者 SVR12 为 98%, 其中 41 例经 Telaprevir 或 BOC 治疗未获得 SVR 的患者有 40 例获得 SVR12; 而治疗 24 wk 后, 44 例 GT2 型和 GT3 型患者其 SVR12 为 93%; 此外 GT1a 型和 GT1b 型患者治疗 12 wk 后, 其 SVR12 可分别达 98% 和 100%, 而且具有 CC 和非 CC

IL28B基因型的患者其SVR12也可分别达93%和98%。近期, ALLY-1研究探索了Daclatasvir、GS-7977, 联合RBV治疗进展期肝硬化或肝移植后复发的HCV感染者的效果。该研究纳入60例进展期肝硬化和53例肝移植后复发患者, 结果表明在肝硬化患者中, GT 1、2、3和4型HCV患者的SVR12分别为82%、80%、83%和100%, Child-Pugh A或B级患者的SVR12(93%)高于C级患者(56%)。在移植受者中, GT1和3型HCV患者的SVR12分别为95%和91%, 移植前后短期中断治疗的3例患者也获得了SVR12^[44]。

2.2.2 Ledipasvir: II期临床LONESTAR-1研究^[45]表明, 60例初治无肝硬化GT1型患者随机接受GS-7977和Ledipasvir治疗8 wk, 联合或不联合RBV, 或接受GS-7977和Ledipasvir治疗12 wk, 总的SVR12可达95%-100%。此外, LONESTAR研究纳入40例对联合蛋白酶抑制剂治疗无应答的GT1型患者, 其中22例伴有肝硬化, 随机接受GS-7977-Ledipasvir治疗12 wk, 联合或不联合RBV, 不联合组SVR12为95%, 联合组SVR12为100%^[46]。III期临床ION-1研究共纳入865例初治GT1型患者, 接受GS-7977和Ledipasvir, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk, SVR达97%以上^[47]。在另一III期临床ION-2研究^[48]中, 440例经治GT1型患者接受GS-7977和Ledipasvir, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk, 总的SVR可达94%以上。

2.2.3 Velpatasvir: 与Ledipasvir类似, Velpatasvir和GS-7977联用效果奇佳, 而且可用于所有基因型患者。一系列的研究发现, 接受Velpatasvir和GS-7977治疗12-24 wk, 甚至短至8 wk, 联合或不联合RBV, 对于GT1a型和GT1b型患者, SVR12可分别达到98%和99%; 对于GT2型、GT4型、GT5和GT6型的患者, SVR12可分别达到99%、100%、97%和100%, 而对于GT3型患者, 总SVR12可达到95%, 其中初治无肝硬化患者SVR12为98%, 初治有肝硬化患者SVR12为93%, 复治无肝硬化患者SVR12为91%, 复治有肝硬化患者SVR12为89%^[49-52], 这或许意味着采用Velpatasvir和GS-7977治疗CHC患者可以不用再检查基因型了。

2.3 NS5B抑制剂 NS5B具有RNA依赖的RNA聚合酶活性, 参与HCV基因组复制。目前主要有两种NS5B抑制剂: 一种是核苷(酸)抑制剂, 如GS-7977、Mericitabine、VX-135, 通过与酶

的活性位点结合从而终止未成熟的RNA链合成; 另一种是非核苷抑制剂, 如BMS-791325、ABT-333、GS-9669, 通过结合于酶的活性位点外引起其构象改变, 从而抑制RNA多聚酶的活性。NS5B抑制剂具有泛基因型活性, 而且毒性和药物相互作用很小, 目前并未表现出线粒体毒性作用。

2.3.1 GS-7977: GS-7977是第一个被批准上市的NS5B抑制剂。FDA于2013-12-06正式批准美国吉利德(Gilead)公司的Sovaldi(GS-7977)用于慢性HCV感染患者的治疗。GS-7977也是首个用于治疗某些类型HCV感染而无需同时使用IFN的有效且安全的药物。II期临床PROTON研究探索GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗GT1型患者的效果, 结果表明, GT1型患者接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk, 继续PEG-IFN及RBV治疗12-36 wk, SVR可达91%^[53]。在此基础上, II期临床ATOMIC研究继续探索PEG-IFN联合RBV序贯治疗的必要性。332例初治GT1患者接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12或24 wk, 或接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk后继续PEG-IFN联合RBV治疗12 wk, SVR24分别为89%(77%-96%)、89%(82%-94%)和87%(81%-92%), 而且进一步分析表明这三组SVR24并没有差异^[54]。在PROTON和ATOMIC研究的基础上, III期临床NEUTRINO研究继续探索GS-7977联合PEG-IFN及RBV治疗GT1、GT4、GT5或GT6型患者12 wk的效果。在327例患者中, 90%的患者可获得SVR, 其中54例肝硬化患者中也有80%获得SVR^[55]。另外, LONESTAR-2研究探索GS-7977联合PEG-IFN及RBV治疗GT2、GT3型患者12 wk后的效果, 47例患者有89%的患者可获得SVR, 其中伴有肝硬化GT3型患者中也有83%获得SVR^[56]。

虽然PROTON、ATOMIC和NEUTRINO研究使GT1型患者SVR较单用PEG-IFN及RBV有大幅提升, 但是仍然避免不了PEG-IFN不良反应。鉴于此, POSITRON研究、FUSION研究和VALENCE研究等^[57,58]直接探索GS-7977联合RBV治疗GT2、GT3型患者的效果。GT2、GT3型患者接受GS-7977联合RBV治疗12-16 wk, 其中GT2型患者SVR可达93%-97%, 而GT3型患者SVR也有56%-85%。另一项II期临床SPARE研究探索GS-7977联合RBV治疗GT1型

同行评价

本文叙述了10余种DAAs, 介绍了依据不同基因类型的抗病毒治疗药物的选择, 内容新颖, 较为全面实用。

表 3 2016年WHO推荐CHC治疗的首选和次选方案

基因型	首选治疗方案	次选方案
基因1型	Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	Sofosbuvir/Simeprevir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/ Dasabuvir(无肝硬化12 wk, 肝硬化24 wk)
基因2型	RBV/Sofosbuvir(无肝硬化12 wk; 肝硬化16 wk)	Sofosbuvir/Daclatasvir(无论有无肝硬化都 为12 wk)
基因3型	Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk(联合RBV)]; RBV/Sofosbuvir(无肝硬化24 wk)	PEG-IFN/RBV/Sofosbuvir(肝硬化12 wk)
基因4型	Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/RBV(无肝 硬化12 wk, 肝硬化24 wk); Sofosbuvir/Simeprevir(肝硬化24 wk或12 wk (联合RBV))
基因5或6型	Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	PEG-IFN/RBV/Sofosbuvir(无论有无肝硬化 都为12 wk)

CHC: 慢性丙型肝炎; WHO: 世界卫生组织; PEG-IFN: 聚乙二醇干扰素; RBV: 利巴韦林.

患者的效果, 该研究纳入60例初治GT1型患者, 其中接受GS-7977联合RBV治疗24 wk的25例患者有68%获得SVR^[59].

尽管以上这些研究使SVR较单用PEG-IFN有很大提高, 而且其中的某些方案还可以避免PEG-IFN的不良反应, 但是效果仍然不能令人十分满意. 而前面提及的GS-7977联合NS3/4A蛋白酶抑制剂, 如SMV或NS5A抑制剂, 如Daclatasvir、Velpatasvir等则效果更好. 需要注意的是, GS-7977禁用于严重肾功能不全患者.

2.3.2 ABT-333: ABT-333是一种NS5B非核苷(酸)抑制剂, 前已述及ABT-333与Ritonavir、Ombitasvir(ABT-267)以及ABT-450组成联合制剂Viekira Pak治疗GT1a、GT1b型患者(包括伴有失代偿性肝硬化患者)的SVR可以达到97%^[32-35]. 鉴于此, 2014年Viekira Pak被美国FDA批准用于治疗GT1型患者, 其中包括初治患者、经治患者、肝硬化失代偿患者、HIV共感染者以及接受肝移植的患者. ABT-333耐受性好, 不良反应小, 但是覆盖的基因型有限, 基因屏障低, 治疗GT1a型患者时需要联合RBV.

2.4 DAAs的联合方案 直接抗病毒感染药物的研发给丙型肝炎患者带来了新的希望. 早期的研究还限于与PEG-IFN和/或RBV的联合, 如今, 抗HCV药物联合治疗的研究进展突飞猛进, 无IFN、直接作用抗病毒药物联合治疗方案的问世为CHC患者带来了福音, 丙型肝炎肝

法已迎来无IFN时代, 多种DAAs的不同联合方案已进入临床. 新的方案具有高治愈率, 很好的耐受性和高耐药屏障、良好的安全性、无不良反应或者不良反应轻微, 有可能实现适用于所有HCV基因型(1-6型)、短疗程(12 wk)、服药方便(每日、甚至每周或每月服药1次, 每次1粒药物), 表3列举了2016年4月WHO推荐CHC治疗的首选和次选方案.

2.4.1 GS-7977联合RBV方案: GS-7977联合RBV仅用于GT 2和3型CHC成人患者的治疗. 该方案不适合用于其他基因型, 尤其GT1和4型CHC成人患者的治疗. 严格意义上说, GS-7977与RBV的联合, 并非DAAs的联合方案.

2.4.2 Ledipasvir和GS-7977联合方案(Harvoni): Harvoni是Ledipasvir和GS-7977的合剂, 2014-10-10被美国FDA批准用于治疗GT1型HCV患者. Harvoni(吉利德公司)是第一个被批准用于治疗GT1型HCV患者且不需要联合IFN或RBV的全口服抗丙型肝炎方案. Harvoni既可以单药使用, 也可以和其他口服制剂如RBV联合使用. 2015-11 Harvoni获FDA批准扩大适应证, 用于GT4、5、6型HCV和HIV合并感染患者.

2.4.3 Daclatasvir和GS-7977联合方案: 2014年, Daclatasvir和GS-7977获得欧洲药管局(European Medicines Agency, EMEA)批准上市, 欧洲肝脏研究学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)在《丙型肝炎

炎治疗推荐方案》将Daclatasvir和GS-7977联合方案(欧盟组合)列入推荐, 对特别难治疗的丙型肝炎有良好疗效. 2015-07, 美国FDA批准Daclatasvir与GS-7977合并用于治疗HCV基因3型感染, 联合使用12 wk. 2015-08, 加拿大卫生部宣布批准Daclatasvir与GS-7977联合使用, 用于失代偿期肝硬化、肝移植术后和HCV/HIV-1合并感染患者的HCV感染. 该方案可用于1-6基因型HCV患者.

2.4.4 Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir和ABT-333联合方案(Viekira Pak): 艾伯维(AbbVie)公司推出的全口服丙型肝炎鸡尾酒疗法, 2014-12获FDA批准用于GT1型HCV成人患者, Viekira Pak由固定剂量翁比他韦、帕利瑞韦和利托那韦的Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir(25 mg/150 mg/100 mg, 每日1次)和达萨布韦ABT-333(250 mg, 每日2次)组成. Viekira Pak仅推荐用于GT1型HCV感染者的治疗, 基因1型不同亚型的病毒感染者、有或无肝硬化的患者, 治疗方案不同. Viekira Pak组合装中的药物都要在肝脏经过药物代谢酶的作用下代谢并排出体外, 治疗期间应注意监测肝功能, 不建议失代偿性肝硬化患者(Child-Pugh分级的B和C级)使用Viekira Pak治疗. Viekira Pak中的药物不经肾脏排泄, 有肾损害的患者无须调整药物剂量.

2.4.5 Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir(Technivie)联合RBV方案: Technivie(AbbVie)是翁比他韦、帕利瑞韦和利托那韦的结合片剂. Technivie的获批, 是基于II b期PEARL-I研究的数据^[31]. 2015-07 FDA批准Technivie(Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir)联合RBV用于无肝硬化的GT4型的成年HCV患者的治疗. Technivie是一种全口服抗病毒药物, 由固定剂量ABT-450/Ritonavir(150 mg/100 mg)与Ombitasvir(25 mg)复配而成. Technivie每日口服1次, 在进餐时服药, 同时配合RBV(1000 mg或1200 mg, 根据体重质量调整, 每日2次). Technivie联合RBV疗法成为首个用于GT4型HCV的全口服、无IFN、直接作用的鸡尾酒疗法, Technivie联合RBV治疗12 wk, SVR12达100%. 需要注意的是, Technivie不推荐用于中度肝功能损害的患者(Child-Pugh B级).

2.4.6 MK-5172和MK-8742联合方案(Zepatier): 第二代蛋白酶抑制剂MK-5172与NS5A抑制剂MK-8742的组合制剂Zepatier(默克公司)于

2016-01-28被美国FDA批准用于治疗CHC的GT1型和GT4型患者. 之前, 美国FDA已经授予Zepatier可用于治疗伴有终末期肾病且正在接受透析治疗的GT1型和GT4型CHC患者突破性药物资格. 几组大样本临床研究表明对于GT1型和GT4型患者(部分患者伴有肝硬化、严重肾功能损害或合并HIV感染)采用Zepatier联合或不联合RBV治疗12-16 wk, GT1型患者SVR12达94%-97%, GT4型患者SVR12高达97%-100%.

需要注意的是, Zepatier在临床试验中, 约1%的受试者在治疗8 wk或8 wk以上时会出现ALT水平升高到正常上限的5倍多, 因此在开始治疗前及治疗期间应进行与肝脏相关的血液检查. Zepatier并不适用于肝功能为Child-Pugh B和C的患者, 且禁忌与有机阴离子转运多肽1B1/3(OATP1B1)抑制剂、强效细胞色素P450 3A(CYP3A)诱导剂以及依非韦伦等药联用. 该药不联合RBV治疗的患者报告最常见的不良事件为疲劳、头痛和恶心; 联合RBV治疗的患者, 最常见的不良事件为贫血和头痛.

2.4.7 GS-7977和Velpatasvir联合方案: 2016-01-04, 吉利德公司发布新闻, 美国FDA给予吉利德公司的最新丙型肝炎药物索非布韦+维帕他韦(GS-7977+Velpatasvir)优先审批权, 预计将于2016-06-28获得FDA批准. 这一联合方案可治愈GT1型到GT6型的所有丙型肝炎患者. 吉利德的GS-7977+Velpatasvir获得FDA优先审批权是基于2015-12发表在国际权威的《新英格兰医学杂志》的3期研究结果^[49,50,52].

3 丙型肝炎治疗展望

CHC的治疗正在发生一场革命, CHC已被认为是一种可以治愈的疾病. 对于一些难治的特殊人群, 包括DAAs/PEG-IFN- α /RBV治疗失败、无应答、合并感染HIV或HBV、尤其是基因3型HCV感染、不能耐受IFN或者有IFN禁忌证、肝硬化、移植受者以及接受阿片替代治疗等患者的治疗问题, 已经解决或接近解决, 那么, 下一步我们还应该做什么?

尽管DAAs和全口服非IFN治疗方案已经开始投入使用, 但是他也面临着诸多挑战. 其中最大的挑战就是该治疗方案的高成本严重制约了其在国内外的使用. 为了能使所有的患者都可以得到有效治疗, 我们应注重新治疗方案

案的研究与优化, 明确难治患者治疗失败的原因, 未来研究方向更应关注不同宿主、不同病毒基因型患者的治疗以及用于疗效判断的生物指标等方面. 此外, DAAs的耐药或预存耐药问题, 药物相互作用, 以及对于儿科患者和母婴垂直传播等治疗难题, 仍然有待解决, 合并严重并发症患者的抗病毒治疗尚需进一步研究.

4 结论

CHC抗病毒治疗先后经历了IFN单药治疗, 普通IFN与RBV联合治疗以及PEG-IFN与RBV联合治疗的时期, 目前正进入DAAs抗病毒治愈丙型肝炎的新时代. 类似于艾滋病的鸡尾酒疗法, 未来CHC抗病毒治疗将以二联、三联或四联联合治疗为主, 这些联合疗法耐受性好, 耐药率低, 治愈率高(SVR>95%), 而且可以大大缩短疗程. DAAs在多重耐药HCV感染或预存耐药问题, 药物相互作用, 以及难治患者治疗失败的原因、儿科患者和母婴垂直传播等治疗难题, 将可能是CHC抗病毒治疗未来需要面对的重大问题.

5 参考文献

- 1 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. *World Health Organization* 2014 [PMID: 25535634]
- 2 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342 [PMID: 23172780 DOI: 10.1002/hep.26141]
- 3 Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-327 [PMID: 24115039 DOI: 10.1002/hep.26744]
- 4 Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, Hu JT, Kao JH. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014; 60: 807-814 [PMID: 24919583 DOI: 10.1002]
- 5 Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-1578 [PMID: 3097544]
- 6 Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL. Treatment of chronic

- hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506 [PMID: 2509916]
- 7 Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506-1510 [PMID: 2509917]
- 8 Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E, Di Napoli A, Solinas A, Deplano A, Tocco A. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. *Hepatology* 1993; 18: 1300-1305 [PMID: 7694894]
- 9 Reichard O, Glaumann H, Norkrans G, Wejstål R, Fryden A, Schvarcz R, Weiland O. Histological outcome in patients with chronic hepatitis C given a 60-week interferon alfa-2b treatment course. *Liver* 1994; 14: 169-174 [PMID: 7526108]
- 10 Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Schvarcz R, Sönnernborg A, Yun ZB, Weiland O. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995; 21: 918-922 [PMID: 7705800]
- 11 Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812-817 [PMID: 7521308]
- 12 Schvarcz R, Yun ZB, Sönnernborg A, Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995; 46: 43-47 [PMID: 7623006]
- 13 EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 3-8 [PMID: 10622553]
- 14 Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-39 [PMID: 9790221]
- 15 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965 [PMID: 11583749 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5]
- 16 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982 [PMID: 12324553]
- 17 余兰辉, 林潮双, 蔡庆贤, 张晓红, 吴元凯, 赵志新, 高志良. 136例丙型肝炎患者的5年随访研究. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 823-827

- 18 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416 [PMID: 21696307 DOI: 10.1056/NEJMoa1012912]
- 19 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428 [PMID: 21696308 DOI: 10.1056/NEJMoa1013086]
- 20 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206 [PMID: 21449783 DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]
- 21 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217 [PMID: 21449784 DOI: 10.1056/NEJMoa1009482]
- 22 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-1838 [PMID: 19403902 DOI: 10.1056/NEJMoa0806104]
- 23 Tong X, Bogen S, Chase R, Girijavallabhan V, Guo Z, Njoroge FG, Prongay A, Saksena A, Skelton A, Xia E, Ralston R. Characterization of resistance mutations against HCV ketoamide protease inhibitors. *Antiviral Res* 2008; 77: 177-185 [PMID: 18201776 DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.11.010]
- 24 Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR. Simeprevir (TMC435) with peginterferon /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract 1122
- 25 Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 430-441.e6 [PMID: 24184810 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.058]
- 26 Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Mahadevan SO, Kalmeijer R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir (TMC435) with peginterferon /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from PROMISE, a phase III trial. *Gastroenterology* 2013; 144: S-151
- 27 Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay K, Beumont-Mauviel M, Lawitz E. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract LB-3
- 28 Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, Morris DW, Younes Z, Fried MW, Bourlière M, Hézode C, Reddy KR, Massoud O, Abrams GA, Ratzin V, He B, Eley T, Ahmad A, Cohen D, Hindes R, McPhee F, Reilly B, Mendez P, Hughes E. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon- α and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2013; 18: 885-893 [PMID: 23804631 DOI: 10.3851/]
- 29 Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, Lawitz EJ, Bourlière M, Everson GT, Marcellin P, Rodriguez-Torres M, Pol S, Serfaty L, Eley T, Huang SP, Li J, Wind-Rotolo M, Yu F, McPhee F, Grasela DM, Pasquinelli C. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 2014; 60: 490-499 [PMID: 24444658 DOI: 10.1016/j.jhep]
- 30 Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M, Loustaud-Ratti V, Rustgi V, Schwartz H, Tatum H, Marcellin P, Pol S, Thuluvath PJ, Eley T, Wang X, Huang SP, McPhee F, Wind-Rotolo M, Chung E, Pasquinelli C, Grasela DM, Gardiner DF. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014; 146: 420-429 [PMID: 24184132 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.057]
- 31 Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385: 2502-2509 [PMID: 25837829 DOI: 10.1016/S0140-6736]
- 32 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV

- with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-1603 [PMID: 24720703 DOI: 10.1056/NEJMoa1315722]
- 33 Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-1614 [PMID: 24720679 DOI: 10.1056/NEJMoa1401561]
- 34 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983-1992 [PMID: 24795200 DOI: 10.1056/NEJMoa1402338]
- 35 Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982 [PMID: 24725237 DOI: 10.1056/NEJMoa1402869]
- 36 Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL, Robertson MN, Sulkowski M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327 [PMID: 26423374 DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9]
- 37 Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545 [PMID: 26456905 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9]
- 38 Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buti M. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol* 2015; 63: 564-572 [PMID: 25895428 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.009]
- 39 Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, Lawitz E, Buggisch P, Ferenci P, Weltman M, Labriola-Tompkins E, Le Pogam S, Nájera I, Thomas D, Hooper G, Shulman NS, Zhang Y, Navarro MT, Lim CY, Brunda M, Terrault NA, Yetzer ES. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013; 145: 790-800.e3 [PMID: 23811112 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.051]
- 40 Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Yeh CT, Marcellin P, Wiedmann RT, Hwang PM, Caro L, Barnard RJ, Lee AW. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology* 2012; 56: 884-893 [PMID: 22473713 DOI: 10.1002/hep.25743]
- 41 Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat GE, Lawitz E, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros P, Bourliere M, Serfaty L, Vierling JM, Fried MW, Weiland O, Brunetto MR, Everson GT, Zeuzem S, Kwo PY, Sulkowski MS, Brau N, Wind-Rotolo M, Liu ZH, Hughes EA, Schnittman SM, Yin PD. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56: 553A-554A
- 42 Dore G, Lawitz E, Hezode C, Hezode C, Shafran S, Ramji A, Tatum H, Taliani G, Tran A, Brunetto M, Zaltron S, Strasser S, Weis N, Ghesquiere W, Lee S, Larrey D, Pol S, Harley H, George J, Fung S, De Ledinghen V, Hagens P, Cohen D, Cooney E, Noviello S, Hughes E. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study. *J Hepatology* 2013; 58: S570-S571
- 43 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hinds R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela 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]
- 44 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016; 63: 1493-1505 [PMID: 26754432 DOI: 10.1002/hep.28446]
- 45 Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk RP, De Meyer S, Luo D, Botfield M, Beumont M, Picchio G. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013; 58: 883-889 [PMID: 23321318 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.023]
- 46 Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-

- dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-523 [PMID: 24209977 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2]
- 47 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-1898 [PMID: 24725239 DOI: 10.1056/NEJMoa1402454]
- 48 Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493 [PMID: 24725238 DOI: 10.1056/NEJMoa1316366]
- 49 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Townner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617 [PMID: 26575258 DOI: 10.1056/NEJMoa1512612]
- 50 Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafraan SD, Townner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607 [PMID: 26571066 DOI: 10.1056/NEJMoa1512610]
- 51 Everson GT, Townner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etzkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, Morgan T, Chung RT, Tran TT. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 818-826 [PMID: 26551051 DOI: 10.7326/M15-1000]
- 52 Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2618-2628 [PMID: 26569658 DOI: 10.1056/NEJMoa1512614]
- 53 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, DeJesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, Darling JM, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Sulkowski MS, Bzowej NH, Hyland RH, Mo H, Lin M, Mader M, Hindes R, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Muir A. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401-408 [PMID: 23499158 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70033-1]
- 54 Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100-2107 [PMID: 23499440 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60247-0]
- 55 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887 [PMID: 23607594 DOI: 10.1056/NEJMoa1214853]
- 56 Lawitz E, Poordad F, Brainard D. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract LB-4
- 57 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-1877 [PMID: 23607593 DOI: 10.1056/NEJMoa1214854]
- 58 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001 [PMID: 24795201 DOI: 10.1056/NEJMoa1316145]
- 59 Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski

S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Sofosbuvir and

ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804-811 [PMID: 23982366 DOI: 10.1001/jama.2013.109309]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



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

