

# DAAs 时代丙肝治疗的问题与挑战

陈国凤

〔作者简介〕 陈国凤,主任医师,博士生导师。中国人民解放军第 302 医院肝硬化诊疗二中心主任。从事传染病临床工作 30 年,对各型慢性肝病、肝纤维化、肝硬化的诊断、鉴别诊断和治疗积累了丰富的经验。发表论文 40 余篇,其中 SCI 论文 6 篇。主编专业书籍 2 部,参编 10 部。获全军医疗成果二等奖 1 项、三等奖 4 项。现任全军科学委员会营养学专委会副主任委员、中国肝炎防治基金会专家委员会委员、中央首长保健会诊专家、中华医学会肝病学会分会肝纤维化学组委员。国家自然科学基金、浙江省自然科学基金资助项目评审专家。

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.001

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C virus, CHC)的治疗经历了普通干扰素,普通干扰素+利巴韦林,聚乙二醇化干扰素+利巴韦林(pegylated interferon+Ribavirin, PR),疗程也是从 3~6 个月再到 12 个月,经过优化治疗策略(responder guideline therapy, RGT),停药 24 周后持续病毒学应答(sustained viral responder, SVR)率从 10% 左右上升到 55%,尤其是在中国,由于将近 80% 的中国人 IL28B 基因多态性为 CC 型,对干扰素疗法应答良好。基因 1 型 CHC 患者经 PR 联合抗病毒治疗,SVR 率将近 80%<sup>[1,2]</sup>。

但是,由于干扰素的不良反应使部分患者不能耐受,肝硬化失代偿期或某些严重全身疾病为干扰素禁忌证,既往治疗不应答及停药后复发的患者仍不在少数。2011 年开始,有了第 1 代直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs),为 HCV 非结构蛋白 NS3/4 蛋白酶抑制剂,Boceprevir(BOC)和 Telaprevir(TEL)。BOC 或 TEL 与 PR 联合使用可以使既往 PR

治疗无应答的患者 SVR 率达到 50%~75%。2014 年以后,多种 DAAs 药物陆续上市,治疗 CHC 的 SVR 上升到 95% 左右,也使 CHC 治疗逐渐过渡到无干扰素、无利巴韦林的 DAAs 药物联合治疗方案,而且疗程也从 48 周缩短至 12 周。可以说,慢性 HCV 感染的治疗已经进入到 DAAs 时代<sup>[3-9]</sup>。本文将对 DAAs 时代 CHC 治疗现状及存在的问题进行讨论。

## 一、DAAs 药物临床应用数据

目前 DAAs 药物的研发仍然是针对 HCV 的非结构蛋白设计的,如 NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 抑制剂、NS5B 核苷类和非核苷类聚合酶抑制剂。第 1 代蛋白酶抑制剂 Boceprevir 和 Telaprevir 由于需要与 PR 联合治疗,疗程长、不良反应多、且 SVR 虽然较 PR 疗法高,但仍不能满足需求。目前的临床治疗方案也是 2~3 种作用不同位点的 DAAs 抑制剂联合应用,SVR 在 95% 左右。常见的治疗方案见表 1。

表 1 不同 HCV 基因型非肝硬化患者用药方案一览表<sup>[3,7-15]</sup>

| 基因分型 | NS3/4A 蛋白酶抑制剂 | NS5A 抑制剂    | NS5B 核苷类聚合酶抑制剂 | NS5B 非核苷类聚合酶抑制剂 | 利巴韦林 | 疗程(周) | SVR12(%)  |
|------|---------------|-------------|----------------|-----------------|------|-------|-----------|
| 1    | Simeprevir    | Ledipasvir  | Sofosbuvir     | dasabuvir       | 利巴韦林 | 8~12  | 95        |
|      |               |             | Sofosbuvir     |                 |      | 12    | 95        |
|      |               | Daclatasvir | Sofosbuvir     |                 |      | 12    | 95        |
|      | Partaprevir/r | Ombitasvir  |                |                 |      | 12    | 95        |
|      | Grazoprevir   | Elbasvir    |                |                 |      | 12    | 92,99*    |
| 2    |               | Daclatasvir | Sofosbuvir     |                 | 利巴韦林 | 12    | 95        |
|      |               |             | Sofosbuvir     |                 |      | 12    | 90        |
| 3    | Grazoprevir   | Daclatasvir |                |                 |      | 12    | 96#       |
| 4    |               | Elbasvir    |                |                 |      | 12    | 100(n=18) |
| 5    |               | Daclatasvir | Sofosbuvir     |                 |      | 12    |           |
| 6    | Grazoprevir   | Elbasvir    |                |                 |      |       | 80(n=10)  |

\*. HCV1a 92%,1b99%;#. 非肝硬化患者 SVR12 为 96%,肝硬化患者 SVR12 仅 63%

## 二、影响 DAAs 治疗效果的因素分析

DAAs 治疗 HCV 感染的 SVR 率达 95% 左右,但还没有达到 100%,而且如果是肝硬化患者等特殊人群还达不到 95% 水平。分析影响 SVR 的因素可能有以下几个方面。

1. 重度肝纤维化和肝硬化:肝硬化失代偿期,尤其是 Child-Pugh C 级 (CP-C) 患者,是干扰素为基础治疗方案的绝对禁忌证,CP-B 为相对禁忌证,在无干扰素的 DAAs 方案中,肝硬化患者的耐受性是比较好的。Aqel 等<sup>[13]</sup>对 119 名 HCV 基因 1 型肝硬化患者 (CP-B 占 30%,82% 为经治患者) 进行疗程 12 周的 SIM+SOOF 治疗,SVR12 为 78% (92/118),治疗前 MELD 评分与获得 SVR 率呈负相关,即肝硬化病情较重,MELD 评分高者则 SVR 率较低。而基线病毒载量、既往抗病毒治疗、是否加用 RBV 及 HCV1a 或 1b 型与 SVR 率无明显相关。大多数取得 SVR 的患者 MELD 评分稳定或者好转。耐受性好,不良反应轻微。Saxena 等<sup>[14]</sup>应用 SIM+SOOF 治疗 HCV 肝硬化患者,并对 Child-Pugh (CP)-B/C 和 CP-A 级患者进行比较。160 名基因 1 型丙肝肝硬化患者 (CP)-B/C 占 35%,CP-A 占 64%,基线 MELD 平均 9 分,给予 SIM+SOOF 治疗 12 周,对于年龄、CP 分级、MELD 评分 (终末期肝病模型评分) 等指标进行评估。结果 CP-B/C 患者 SVR12 为 73%,而 CP-A 为 91% ( $P < 0.01$ )。与 CP-A 患者比较,CP B/C 患者在治疗终止率、由于不良反应住院率、因感染抗生素使用率和肝病的失代偿事件发生率均明显增多 ( $P < 0.01$ )。多因素分析显示,CP-B/C 是不能获得 SVR12 的独立预测因素 (OR = 0.27)。而与未接受 SIM+SOOF 治疗的 (CP)-B/C 肝硬化患者比较,上述安全事件的发生率相当。提示 CP-C 级肝硬化患者,基线 TBIL  $> 1.3$  UNL,或者有肝性脑病存在,均为失代偿事件的高发人群,应列为 SIM+SOOF 治疗禁忌证。对 CP-C 级肝硬化患者是否可以从 DAAs 治疗中受益,还需要开展进一步研究。当然,对肝硬化患者的研究也有不一致的结论。Zeuzem 等<sup>[15]</sup>设计了多中心的随机、盲法、安慰剂对照试验评价 Grazoprevir (NS3/4A 蛋白酶抑制剂)/Elbasvir (NS5A 抑制剂) 联合疗法在基因 1、4、6 型有或无肝硬化的初治患者 491 例,其中 382 例 (91%) 为基因 1 型,92 (22%) 有肝硬化。试验组 316 例给予 Grazoprevir 100mg/Elbasvir 50mg 复合制剂,12 周,口服 1 次/日。结果 299/316 (95%) 达成 SVR12,其中,1a 型 144/157

(92%),1b 型 129/131 (99%),4 型 18/18 (100%),6 型 8/10 (80%)。有肝硬化 68/70 (97%),无肝硬化 231/246 (94%)。安全性好,最常见不良反应为头痛 (17%)、乏力 (16%)、恶心 (9%)。可见,对肝硬化的患者研究相对较少,得出的结论也不完全一致。多数研究结果,肝硬化患者应用 DAAs 治疗 SVR 率低于非肝硬化患者,失代偿期患者低于代偿期肝硬化者。失代偿期肝硬化 SVR 低于其他人群,其原因不是很清楚。Reiberger 等<sup>[16]</sup>研究提示,门静脉高压可能改变了药物摄取、分布和代谢,影响了药代动力学。测量肝静脉压力梯度增高,可作为不能获得 SVR 的独立预测因素。Liu 等<sup>[17]</sup>研究显示,由于肝窦内压力增高,肝内阻力增加,降低了 T 淋巴细胞的化学趋向性,也降低了 T 淋巴细胞与感染 HCV 的肝细胞之间的相互作用,这种相互作用对清除 HCV 是至关重要的。

2. 病毒变异在治疗失败中的作用:Reddy 等<sup>[12]</sup>应用 Ledipasvir/Sofosbuvir 治疗 513 名 HCV 基因 1 型的慢性肝炎及代偿期肝硬化患者,总 SVR12 为 96%,但是基线有 NS5A 耐药相关变异 (NS5A RAVs: 包括 K24R、M28T、Q30H/R、P32L、L31F/I/MH58D、A92T 和 Y93H/F/S 位点) 的患者不加利巴韦林 SVR12 仅 87% (40/46),加利巴韦林 12 周疗程时 SVR12 为 94% (32/34),疗程 24 周时 SVR12 可达 100% (14/14),提示 NS5A RAVs 存在降低 SVR 率,该组人群似乎需要加用利巴韦林并且疗程延长至 24 周。Zeuzem 等<sup>[15]</sup>在 Grazoprevir/Elbasvir 联合疗法的研究中对 154 名基因 1a 和 130 名基因 1b 患者进行序列测定,发现基因 1a 型 HCV 感染者基线时存在 NS5A RAVs 占 12% (19/154),该类患者 SVR12 仅 58% (11/19)。基因 1b 型基线时 NS5A RAVs 占 14%,SVR12 为 94% (17/18)。基线时无 RAVs 者 SVR12 分别为 100% 和 99%。基线时 NS3/4A RAVs 在 1a 和 1b 型中检出率分别为 57% 和 19%,对 SVR 影响似乎不明显。DAAs 类抗病毒药物中,除 NS5B 核苷抑制剂外,大多数耐药基因屏障较低,同一家族的化合物交叉耐药性明显。一些耐药变异在确定的基因型中以天然多态性存在,这就要求在推荐某种抗病毒药物之前进行基线耐药性检测。例如,Q80K 多态性在基因型 1a 中比较常见 (19%~48%),并且与 SIM 耐药性相关。类似的,NS5A 抑制剂耐药的关键变异 L31M 和 Y93H,在 NS5A 基因型 1 型序列中比较常见 (6%~12%)。这些多态性的显现可能与 DAAs 基础上联合干扰素及利巴韦林治疗下干扰素

反应不佳相关。但是对于大多数无干扰素的 DAA 治疗方案与先前存在的耐药变异的关系尚未明确,需要进一步研究<sup>[18,19]</sup>。虽然 NS5B 核苷类集合酶抑制剂 SOF 不易发生耐药,但也开始有证据显示某些位点的病毒变异可以导致对 SOF 耐药<sup>[19,20]</sup>。

3. 治疗疗程影响:更短疗程治愈 HCV 感染的探索性研究 Reddy 等<sup>[12]</sup>应用 Ledipasvir/ Sofosbuvir 治疗 513 名 HCV 基因 1 型的慢性肝炎及代偿期肝硬化患者,提示基线有 NS5A RAVs 的患者,需要加用利巴韦林并且疗程延长至 24 周。非肝硬化的初治或经治 CHC 患者经 8 周治疗清除 HCV 疗效与 12 周相当<sup>[11,21]</sup>。Kohli 等<sup>[22]</sup>在 SOF + LDV 基础上加另一种 NS3/4A 蛋白酶抑制剂(GS9669, GS9451)3 种药物联合治疗 HCV 基因 1 型初治非肝硬化患者治疗 6 周,两组分别取得 95% (19/20) 的 SVR12, 对照组 SOF + LDV 治疗 12 周 SVR12 100% (20/20)。不良反应轻微。但 Kattakuzhy 等<sup>[23]</sup>对于已有重度肝纤维化的 HCV 感染患者(病理检查或 FibroSure 联合 AST - 血小板比指数判定肝纤维化级别为 3 ~ 4 级),应用 LDV 90mg/SOF 400mg + GS - 9451 80mg (NS3/4A 蛋白酶抑制剂)治疗 6 周,SVR12 仅为 76% (38/50)。肝硬化或者重度肝纤维化仍然是短疗程治疗取得高 SVR 率的障碍。

### 三、坚持 RGT (根据应答指导治疗) 原则重要性

应用 DAAs 治疗慢性 HCV 感染的研究很多,经 12 周和 24 周疗程比较疗效相当,甚至在非肝硬化的 1b 型患者 8 周疗程与 12 周疗程 SVR 率相当,更短疗程治疗,如 Donaldson 等<sup>[20]</sup>应用 3 种作用位点不同的 DAAs 药物联合治疗 HCV 基因 1 型非肝硬化患者取得高达 95% 的 SVR 率,但更多的短疗程研究结果均不满意。分析这些短疗程临床研究方案,有一个共同特点就是都没有按照 RGT 原则治疗。以干扰素为基础的抗病毒治疗证明,遵循 RGT 治疗原则可以提高 SVR 率。George Lau 等与北京 302 医院合作对于基因 1b 型非肝硬化的 CHC 初治患者,应用 3 种 DAAs 药物联合治疗,并经 RGT 策略,即服药 48h HCVRNA 达到小于 500IU/ml 的患者给予 3 周疗程治疗,符合 3 周治疗方案 18 名患者分为 3 组(SOF/LDV + ASV, SOF + DCV + SMV, SOF + DCV + ASV),结果 SVR12 均为 100%,可见 RGT 策略是在现有的 DAAs 药物短疗程治疗方案取得高 SVR 率的关键。

进一步缩短疗程的探索和意义,短疗程治疗方案的意义:①在目前情况下,短疗程最大的意义就是节

省经费,目前 DAAs 治疗方案多以 SOF 为基础,而该药的费用十分昂贵(每片 1000 美元,每天 1 片,疗程 12 周),即便是欧美国家,如果没有医保报销,能用得起药的患者也是十分有限的;②减少药物不良反应,DAAs 药物虽然不良反应少,但头疼、乏力等还是比较常见的,疗程短就意味着不良反应少;③如果患者为肝硬化失代偿期,或者合并全身其他系统需要持续治疗的疾病,联合 DAAs 治疗增加了发生药物相互作用的风险(drug - drug interaction, DDI);④病毒耐药问题,疗程越长,发生病毒变异耐药的风险越高。

### 四、中国治愈丙肝面临的问题与挑战

中国慢性 HCV 感染者 1000 万,估计就诊的人数不足 20 万(2%),目前 HCV 感染可选择方案越来越多,治疗效果越来越好,所以,加大宣传力度,加强筛查,鼓励患者就诊,大幅度减少 HCV 感染者及感染风险。严重肝纤维化及肝硬化患者,HCV 被清除后,还不能完全阻止肝纤维化及肝硬化进展,甚至部分患者仍会发生肝细胞癌,所以,对于已经取得 SRV 的患者,仍需要定期复查,尤其是排查肝细胞癌的发生。

国外的研究已证明,对于各型 HCV 感染者均可以通过 DAAs 治疗达到病毒清除。可以预计,今后更短疗程、泛基因型的 DAAs 治疗,以及靶向药物(host - targeted agents (HTAs) 治疗可以实现抗病毒治疗 SVR 达到 100% 目标。国内目前还没有进口或生产 DAAs 药物,在进口药物价格昂贵、正规药物可及性方面还有很多问题,预计在不远的将来,中国丙肝患者也可以每天一片药,不出 2 ~ 3 个月,花费 1 万 ~ 2 万,彻底消灭掉病毒<sup>[3,9]</sup>。

### 参考文献

- 1 魏来. 慢性丙型肝炎病毒感染:中国的现状和转折[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(9): 681 - 684
- 2 Liang TJ, Ghany M G. Current and future therapies for hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(20): 1907 - 1917
- 3 陈国风, 李冰. 慢性丙型肝炎病毒感染治疗进展及展望[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(10): 1 - 4
- 4 Poordad F, McConne JJR, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1195 - 1206
- 5 Jacobson IM, McHutchison JG, Dushieiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(25): 2405 - 2416
- 6 Im GY, Dieterich DT. Direct - acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2012, 8(11): 727 - 765

(下转第 7 页)

- 15 Beltran M, Puig I, Pena C, *et al.* A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1 – induced epithelial – mesenchymal transition [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6): 756 – 769
- 16 Yap KL, Li S, Munoz – Cabello AM, *et al.* Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662 – 674
- 17 Shen L, Chen L, Wang Y, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial – mesenchymal transition in lung cancer[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1):101 – 108
- 18 Haemmerle M, Gutschner T. Long non – coding RNAs in cancer and development: where do we go from here? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):1395 – 1405
- 19 Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, *et al.* Long non – coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43):4577 – 4587
- 20 Li CH, Chen Y. Targeting long non – coding RNAs in cancers: progress and prospects[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8):1895 – 1910

- 21 Qiu MT, Hu JW, Yin R, *et al.* Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2):613 – 620
- 22 Qi P, Du X. The long non – coding RNAs, a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(2):155 – 165
- 23 Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, *et al.* Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT – 1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8): 742 – 749
- 24 Yang C, Li X, Wang Y, *et al.* Long non – coding RNA UCA1regulated cell cycle distribution via CREB through PI3 – K dependent pathway in bladder carcinoma cells[J]. *Gene*, 2012, 496(1): 8 – 16
- 25 Li L, Feng T, Lian Y, *et al.* Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis [J]. *P Nat Acad Sci*, 2009, 106(31): 12956 – 12961

(收稿日期:2015 – 10 – 01)

(修回日期:2015 – 10 – 09)

(上接第 3 页)

- 7 Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20):1878 – 1887
- 8 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, *et al.* Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21): 1993 – 2001
- 9 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5):1176 – 1192
- 10 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez – Torres M, *et al.* Dacatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(3):211 – 221
- 11 Kowdley KV, Gordon ST, Reddy KR, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(20):1879 – 1888
- 12 Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis[J]. *Hepatology*, 2015,62(1):79 – 86
- 13 Aql BA, Pungpapong S, Leise M, *et al.* Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat Hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015,62(4):1004 – 1012
- 14 Saxena V, Nyberg L, Pauly M, *et al.* Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C – infected patients with compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015,62(3):715 – 725
- 15 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy R, *et al.* Grazoprevir – elbasvir combination therapy for treatment – naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection[J]. *Ann Intern Med*, 2015,163(1):1 – 13

- 16 Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, *et al.* Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011,9(7): 602 – 608
- 17 Liu C, Zhu H, Tu Z, *et al.* CD81 T – cell interaction with HCV replicon cells: evidence for both cytokine – and cell – mediated antiviral activity[J]. *Hepatology*, 2003,37(6):1335 – 1342
- 18 Poveda E, Wyles DL, Mena A, *et al.* Update on hepatitis C virus resistance to direct – acting antiviral agents[J]. *Antivir Re*, 2014,108(4): 181 – 191
- 19 Svarovskaia ES, Dvory – Sobol H, Parkin N, *et al.* Infrequent development of resistance in genotype 1 – 6 hepatitis C virus – infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2014,59(12):1666 – 1674
- 20 Donaldson EF, Harrington PR, O’Rear JJ, *et al.* Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):56 – 65
- 21 O’Brien TR, Feld JJ, Kottlil S, *et al.* No scientific basis to restrict 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir to patients with HCV RNA <6000000 IU/ml[J]. *Hepatology*,2016,63(1):28 – 30
- 22 Kohli A, Osinusi A, Sims Z, *et al.* Virological response after 6 week triple – drug regimens for hepatitis C: a proof – of – concept phase 2A cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 385(9973):1107 – 1113
- 23 Kattakuzhy S, Wilson E, Sidharthan S, *et al.* Moderate sustained virologic response rates with 6 – week combination directly acting anti – hepatitis C virus therapy in patients with advanced liver disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2016,62(4):440 – 447

(收稿日期:2015 – 01 – 25)

(修回日期:2015 – 01 – 26)