

基因 3 型丙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗进展

王鑫¹⁾, 王辉¹⁾, 尧颖¹⁾, 刘立²⁾, 高建鹏²⁾

(1) 昆明医科大学附属延安医院消化内科, 云南昆明 650051; 2) 大理大学第六附属医院, 云南昆明 650200)

[摘要] 丙型肝炎是一种持续的肝脏病毒感染, 若不及时治疗, 可发展为失代偿性肝硬化和肝细胞癌。全球至少存在 6 种不同的丙型肝炎病毒的基因遗传变异型及各种亚型。其中基因 3 型是第二常见的。根据测定持续病毒学反应率, 可发现基因 1、2、4、5 及 6 型的感染者在使用基于直接作用抗病毒药物的治疗方案后比使用基于聚乙二醇干扰素的较老的治疗方案后恢复程度更好, 而基因 3 型感染者恢复效果较差。基因 3 型丙型肝炎病毒是一种具有相对侵袭性的基因型, 与严重肝损伤、肝纤维化、肝脂肪变性和致癌风险密切相关。因此, 针对基因 3 型感染者的治疗方案更为迫切需求。

[关键词] 丙型肝炎病毒; 基因 3 型; 抗病毒治疗; 持续病毒学应答率

[中图分类号] R512.6+3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0157-04

Genotype 3 Hepatitis C Virus Infection and Antiviral Therapy

WANG Xin¹⁾, WANG Hui¹⁾, YAO Ying¹⁾, LIU Li²⁾, GAO Jian-peng²⁾

(1) Dept. of Gastroenterology, Yan'an affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051; 2) The 6th Affiliated Hospital of Dali University, Kunming Yunnan 650200, China)

[Abstract] Hepatitis C is a persistent viral infection of the liver. If left untreated, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma can develop. There are at least 6 different genetic variants and subtypes of HCV in the world, among them genotype 3 is the second most common. According to the measurement of sustained virologic response rates, patients with genotype 1, 2, 4, 5, and 6 showed better recovery after treatment with a direct-acting antiviral drug than with an older treatment regimen based on pegylated interferon, while those with genotype 3 showed poorer outcomes. Genotype 3 hepatitis C virus (HCV) is a relatively invasive genotype that is closely associated with the risk of severe liver damage, fibrosis, steatosis and cancer. Therefore, the treatment for people with genotype 3 infection is more pressing in clinical practice.

[Key words] Hepatitis C virus; Genotype 3; Antiviral therapy; Sustained virological response rate

与感染其他基因型 (genotype, GT) 的丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 不同, 感染 GT3 患者的肝病加速进展的风险增加。虽然早期使用免疫调节剂治疗可产生一定的持续病毒学应答率 (sustained virological response, SVR), 但在直接作用抗病毒药物 (direct action antiviral, DAA) 飞速发展的时代, GT3 患者有了更多的治疗方案可供选

择。本文将对 GT3 丙型肝炎病毒感染治疗进展进行概述, 重点讨论感染 GT3 患者的应答率, 以及抗病毒治疗的潜在问题。

1 HCV 基因 3 型丙型肝炎病毒感染

据统计, 全球人口中有 1% 慢性丙型肝炎病毒

[收稿日期] 2020-12-24

[作者简介] 王鑫 (1987~), 男, 黑龙江哈尔滨人, 在读硕士研究生, 主要研究领域为消化胃肠道肿瘤及肝病生物治疗。

[通信作者] 高建鹏, E-mail: gaojianpengkm@163.com

感染者^[1]。每年,将近 40 万人死于 HCV 及相关并发症,如失代偿性肝硬化和肝细胞癌等。虽然 HCV 感染的发病率在发达国家明显下降,但在未来几年,因 HCV 感染继发肝病而导致的死亡将继续增加。

通过利用高通量深度测序技术可以对 HCV 基因型进行明确的划分。基因型 1、2 和 3 分布广泛,GT1 占全球 HCV 感染的 44%,其次是 GT3,约 25%^[1]。不同基因型的分布主要取决于地理位置,在中欧,大多数 HCV 感染为 GT1;在南亚主要为 GT3^[2];在我国,GT3 感染仅次于 GT1b 和 GT2a,尤其是西南地区,GT3 型比例超过 5%,其中 GT3b 流行率超过 GT3a。GT3a 亚型的传播可能与人口迁移和注射药物有关^[2-3]。与其他基因型相比,肝硬化患者在感染 HCV GT3 后肝纤维化进展加快、肝脂肪变性和发生肝细胞癌的风险明显增加。

2 基因 3 型丙型肝炎抗病毒治疗

自第一种免疫调节药物获得批准并使用以来,慢性丙型肝炎病毒患者的治疗方案发生了显著变化。干扰素为主的抗病毒治疗方案主要为聚乙二醇干扰素联合利巴韦林。然而,该方案的 SVR 较低,并且有药物相关不良事件发生。

近年来,随着 DAA 的上市和临床应用,丙肝 SVR 率明显提高,且药物毒性下降,治疗时间缩短、耐受性得到改善,同时避免因使用干扰素而产生的副作用。在 DAA 治疗方案中,不同 HCV 基因型的感染,首选的治疗方案不同。虽然目前泛基因型的治疗方案的广泛应用,但是正确的基因分型能够指导患者选择最优的治疗方案,同时节省医疗费用和提高疗效^[4]。

2.1 直接作用抗病毒药物之前的治疗

重组人干扰素- α 是第一个用作于 HCV 感染抗病毒治疗的免疫调节剂。在我国,聚乙二醇干扰素- α 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 的 PR 治疗早期被应用于 HCV 抗病毒治疗,持续治疗 24 周^[5]。根据患者基线水平,如胰岛素抵抗、代谢综合征、重度肝纤维化或肝硬化和年龄等给予患者不同剂量的利巴韦林,不同基因型患者应答指导治疗的策略不同。早期一项 PR 治疗中发现,随着干扰素剂量的增加,SVR 率得到提高 (GT1 为 34%~42%,GT2/3 为 80%~82%)。虽然 GT2/3 SVR 率明显高于 GT1,但 GT3 与 GT2 相比 SVR 率

较低 (GT3, SVR 79%;GT2, SVR 93%),考虑可能是因为 GT3 感染者存在较高水平的脂肪变性^[6]。

虽然使用干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎病毒可提高患者 SVR 率,但 PR 治疗同时存在一定的副作用,如抑郁、疲劳、流感样症状和溶血性贫血等。而且应用 PR 治疗有绝对禁忌症 (如自身免疫性疾病等)、相对禁忌症 (如未控制的甲状腺疾病和大龄等),以及影响生活质量^[5]。

2.2 直接作用抗病毒药物的治疗

2.2.1 第一代直接作用抗病毒治疗 索磷布韦 (sofosbuvir, SOF) 是 HCV NS5B 聚合酶核苷酸类似物抑制剂。研究表明^[6],SOF 联合 RBV 使用 12 周对感染 GT2 和 GT3 患者产生了相似的体外效力。在治疗没有肝硬化的 GT3 患者中,SVR 56%与使用干扰素联合 RBV 方案治疗 24 周观察到的 SVR63%相近,但是,SOF/RBV 的不良事件发生率更低。在治疗合并肝硬化患者中 SVR 达到 47%。若延长非肝硬化 GT3 患者治疗时间至 24 周,则 SVR 得到了全面提升。

达拉他韦 (daclatasvir, DCV) 与 SOF 联合使用,每日一次,持续治疗 12 或 24 周,是首个口服 DAA 的治疗方案,在感染 GT1、GT2 及 GT3 的非肝硬化患者中使用该方案疗效可达到 SVR98%。研究表明,与含有干扰素和 / 或 NS3 蛋白酶抑制剂的方案相比,早期使用 SOF/DCV 具有良好的安全性和较低的药物间的相互作用^[7]。对于 HIV/HCV 合并感染、失代偿性肝病或肝移植后患者等难治疗的患者,建议首先应用该治疗方案^[8-9];对于晚期肝硬化或肝移植后复发的 GT3 患者,SOF/DCV+RBV 也是有效的治疗方法。

2.2.2 第二代直接作用抗病毒治疗 格佐普韦 (Grazoprevir) 是第一个被报道的用于治疗 GT3 的 NS3/4A 酶复合物抑制剂。在 GT3 感染患者的临床 1 期剂量递增的研究中^[10],经治后 HCV RNA 有下降的趋势。初治时,感染 GT3 的非肝硬化患者给予安全但非最佳剂量的 Grazoprevir,并联合 Elbasvir 和 RBV 治疗 12 周,只有 45%达到 SVR^[11]。该方案的 SVR 与 SOF/DCV 治疗方案相比较差,因此不作为一种治疗 GT3 的方案。

第二代不含 SOF 的方案,包括强效泛基因型 NS5A 抑制剂哌仑他韦 (pibrentasvir, PIB) 联合 NS3 抑制剂格拉卡匹韦 (glecaprevir, GLE)。曾有 II 期临床报道,基线为 NS5A RASs A30K 或 Y93H 的非肝硬化且为初治的 GT3 患者在使用 GLE/PIB 方案治疗 8 周后均达到 SVR。GLE/PIB 可

应用于合并肾功能损害的 GT3 患者得到治疗, 均有疗效。严重肾功能损害或终末期肾病患者不能应用基于 SOF 的治疗方案, 因为在这些患者中, 经肾清除的 SOF 非活性代谢物显著升高^[12]进而加重肾损害。有数据表明, 治疗合并肾损害的 GT3 初治者和经干扰素治疗的 GT3 患者, 无论有无肝硬化, 用 RBV、DCV 或 VEL 联合全剂量的 SOF 方案治疗 12 或 24 周, 效果良好。少数有肾功能损害的 GT3b 患者在采用 SOF 为基础的治疗方案后实现了 SVR。GLE/PIB 治疗肝硬化 GT3 患者的真实世界疗效数据较少。因此, 在肝硬化患者中目前还不推荐使用 GLE/PIB 方案。

2.3 直接作用抗病毒治疗 HCV 基因 3 型失败后的再治疗

对于未使用 NS5A 药物治疗方案的 GT3 患者, 治疗失败后再治疗的方案选择有限; 对于先前接受过 NS3 蛋白酶和 / 或 NS5A 抑制剂治疗的患者, 不推荐使用 GLE/PIB 进行再治疗; 对于使用其他未经批准 NS5A 药物治疗的患者, SOF/VEL 加上下一代 NS3 蛋白酶抑制剂伏西瑞韦 (voxilaprevir, VOX) 是目前获得批准的再治疗选择^[13]。

2.4 除 GT3a 外, 其他 GT3 亚型治疗

迄今为止, 大多数研究评估了美国和欧洲流行的丙型肝炎病毒感染 GT3a 患者的 SVR^[14]。有关 HCV GT3b 患者的 SVR 率的真实世界数据有限, 使用 DAA 治疗 GT3b 患者的数据也较少。在亚洲进行的一项开放研究中, 在没有肝硬化和有肝硬化的 GT3b 患者中, 接受 12 周的 SOF 联合维帕他韦 (velpatasvir, VEL) 治疗后, 分别只有 89% (25/28) 和 50% (7/14) 达到 SVR^[15]。在一项来自印度研究中^[16], 4 名感染 GT3b 的患者实现了 SVR。真实世界数据表明, SOF/VEL 和 SOF/DCV/RBV 治疗 GT3b 效果不同, 且印度和我国之间的 SVR 率存在差异性。

GT3b 在我国, 尤其是西南地区流行^[17], 比 GT3a 更占优势。GT3b 患者中, 纤维化程度较重患者经 DAA 治疗后 SVR 并不如预期的高。特别是 SOF/VEL 的 3 期临床的数据显示, SOF/VEL 治疗基因 1、2、6 型 SVR 率均在 95% 以上, 但 GT3b 患者 SVR 率仅 87%, 进一步分析提高 GT3b 患者 SVR 率十分必要。

3 小结

目前 HCV GT3 的 DAA 治疗按获得批准顺序依次为 SOF/RBV、SOF/DCV ± RBV、SOF/VEL ± RBV、PIB/GLE 和 SOF/VEL/VOX。这些方案在治疗 GT3 患者时影响 SVR 率的因素包括治疗前患者肝硬化程度和基线状态等, 以及不同的地区的差异和感染 GT3 亚型不同。PIB/GLE 应用于治疗合并肾损害的 GT3 患者疗效较好但应用治疗数据尚且不足。真实世界的研究数据表明, 以 SOF 为基础的治疗方案是可行的, 尤其是对于不能使用 PIB/PRE 的失代偿性肝硬化患者。GT3 NS5A 药物治疗失败的再治疗患者的方案选择则相对有限。尽管不同的研究中已经报道了 SOF/VEL/VOX 的高 SVR 率, 但有数据表明该方案需要对患者进行进一步评估。需要来自全球更多的晚期肝病 GT3 患者和高水平 DAA RASs 的真实世界治疗数据, 这将会推动 HCV GT3 抗病毒治疗的未来发展。

[参考文献]

- [1] The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotypedistribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3):161-176.
- [2] Messina J P, Humphreys I, Flaxman et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):77-87.
- [3] Hedskog C, Parhy B, Chang S, et al. Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes—further expanding HCV classification[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(3):1-9.
- [4] 张莉娟, 刘炳华, 马翠华, 等. 《2018 年世界卫生组织慢性 HCV 感染的管理和治疗指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10):2121-2123.
- [5] 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 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):906-923.
- [6] Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(6):993-999.
- [6] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection [J]. *N Engl J*

- Med, 2013, 368(20):1878–1887.
- [7] Sulkowski M S, Gardiner D F, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(3):211–221.
- [8] Wyles D L, Ruane P J, Sulkowski M S, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1 [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8):714–725.
- [9] Poordad F, Schiff E R, Vierling J M, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence [J]. *Hepatology*, 2016, 63(5):1493–505.
- [10] Yeh W W, Fraser I P, Jumes P, et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of multiple ascending doses of elbasvir or grazoprevir in participants infected with hepatitis C virus genotype-1 or -3 [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(5):704–718.
- [11] Gane E, Nahass R, Luketic V, et al. Efficacy of 12 or 18 weeks of elbasvir plus grazoprevir with ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 3-infected patients [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(10):895–899.
- [12] Kirby B J, Symonds W T, Kearney B P, Mathias A A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor-sofosbuvir [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(7):677–690.
- [13] Bourlière M, Gordon S C, Flamm S L, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22):2134–2146.
- [14] Bagaglio S, Messina E, Hasson H, et al. Geographic distribution of HCV-GT3 subtypes and naturally occurring resistance associated substitutions [J]. *Viruses*, 2019, 11(2):E148.
- [15] Wei L, Lim S G, Xie Q, et al. Sofosbuvir + velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 4(2):127–134.
- [16] Mehta V, Mahajan R, Midha V, et al. Impact of direct acting antiviral therapy for treatment of hepatitis C genotypes 1, 3 and 4: A real life experience from india [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 8(1):7–14.
- [17] Wei L, Omata M, Lim Y S, et al. HCV phylogenetic signature and prevalence of pretreatment NS5A and NS5B NI-Resistance associated substitutions in HCV-infected patients in mainland China [J]. *Antiviral Res*, 2018, 158(3):178–184.