

盐酸可洛派韦联合索磷布韦治疗慢性丙型肝炎的真实世界研究

A real - world study of coblopasvir hydrochloride plus sofosbuvir for chronic hepatitis C

临床与基础
桥接研究

Clinical and Basic
Bridging Research

吴尊格¹, 邓威¹, 杨智娟²,
肖楚俐¹, 郭伟芳¹, 李一帆¹,
韩焕钦¹

(1. 广东医科大学附属医院 感染医学中心 肝病专科, 广东 湛江 524000; 2. 茂名市人民医院 感染内科, 广东 茂名 525000)

WU Zun - ge¹, DENG Wei¹,
YANG Zhi - juan², XIAO Chu - li¹,
GUO Wei - fang¹, LI Yi - fan¹,
HAN Huan - qin¹

(1. Division of Hepatology, Center for Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China; 2. Department of Infectious Diseases, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, Guangdong Province, China)

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金资助项目(2022A1515220083); 广东省湛江市科技计划基金资助项目(2022B01152); 广东医科大学青年培育基金资助项目(GDMUQ2022025)

作者简介: 吴尊格(2000 -), 男, 硕士研究生, 主要从事传染性疾病方面的工作及研究

通信作者: 韩焕钦, 教授, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13828291023
E - mail: huanqinhan@126.com

摘要:目的 评价盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片 12 周疗程在慢性丙型肝炎(CHC)中的疗效与安全性。方法 本院就诊接受盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片 12 周治疗方案的 CHC 患者纳入为研究对象, 所有患者接受盐酸可洛派韦胶囊(60 mg)以及索磷布韦片(400 mg)口服, 每日 1 次, 持续 12 周, 部分基因 3b 型患者联合利巴韦林片(< 75 kg 者 1 000 mg · d⁻¹, ≥ 75 kg 者 1 200 mg · d⁻¹), 持续 12 周。治疗前以及治疗后完善丙型肝炎病毒(HCV)核糖核酸及相关实验室指标检查, 观察所有患者 12 周持续病毒学应答(SVR12)率, 比较治疗前和治疗后肝功能、肾功能的变化并进行安全性评价。结果 共纳入 110 例 CHC 患者。治疗后, SVR12 率为 97.27% (107 例/110 例), 其中失代偿期肝硬化患者 SVR12 率为 93.33% (14 例/15 例), 基因 3b 型患者 SVR12 率为 92.86% (13 例/14 例), 合并中重度肾功能不全患者 SVR12 率为 87.50% (7 例/8 例), 联合利巴韦林治疗的基因 3b 型患者 SVR12 率为 83.33% (5 例/6 例)。患者治疗前与治疗后的丙氨酸氨基转移酶分别为 58.70 (31.85, 100.45) 和 20.60 (13.30, 31.33) U · L⁻¹, 天门冬氨酸氨基转移酶分别为 52.75 (28.68, 82.13) 和 23.30 (17.78, 33.73) U · L⁻¹, 总胆红素分别为 13.90 (9.60, 20.25) 和 11.70 (8.78, 18.85) μmol · L⁻¹, 白蛋白分别为 42.80 (38.10, 45.30) 和 45.10 (42.13, 46.73) g · L⁻¹, 治疗后的上述指标与治疗前比较, 在统计学上差异均有统计学意义(P < 0.05, P < 0.001)。患者治疗前与治疗后的估算肾小球滤过率分别为 102.09 (87.66, 108.68) 和 99.23 (84.00, 104.28) mL · min⁻¹, 在统计学上差异无统计学意义(P > 0.05)。患者药物不良反应主要有乏力(6.36%)、食欲减退(4.55%)、腹胀(1.82%)、腹痛(1.82%), 总体药物不良反应发生率为 10.91% (12 例/110 例), 其中失代偿期肝硬化患者药物不良反应发生率为 13.33% (2 例/15 例)。均无严重药物不良反应发生。结论 盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片 12 周方案在真实世界 CHC 患者中, 对包括基因 3b 型、合并失代偿期肝硬化或中重度肾功能不全在内的患者, 疗效良好, 安全性高。

关键词: 盐酸可洛派韦胶囊; 索磷布韦片; 利巴韦林片; 慢性丙型肝炎; 失代偿期肝硬化; 基因 3b 型

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.002

中图分类号: R512.6 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)09-1210-06

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of a 12 - week regimen of coblopasvir hydrochloride capsules combined with sofosbuvir tablets in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** CHC patients who visited our hospital and received a 12 - week regimen of coblopasvir hydrochloride capsules combined with sofosbuvir

tablets were enrolled as the study subjects. All patients received oral coblopasvir hydrochloride capsules (60 mg) and sofosbuvir tablets (400 mg) once daily for 12 weeks. Some patients with genotype 3b additionally received ribavirin tablets for 12 weeks at a dose of $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for those weighing $< 75\ \text{kg}$ and $1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for those weighing $\geq 75\ \text{kg}$. Hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid and relevant laboratory indicators were measured before and after treatment. The sustained virological response at 12 weeks post-treatment (SVR12) rate was observed in all patients. Changes in liver and renal function before and after treatment were compared, and safety was evaluated. **Results** A total of 110 CHC patients were enrolled. After treatment, 97.27% (107 cases/110 cases) of patients achieved SVR12. Specifically, the SVR12 rate was 93.33% (14 cases/15 cases) in patients with decompensated cirrhosis, 92.86% (13 cases/14 cases) in patients with genotype 3b CHC, 87.50% (7 cases/8 cases) in patients with moderate-to-severe renal impairment, and 83.33% (5 cases/6 cases) in genotype 3b patients receiving ribavirin combination therapy. The alanine aminotransferase levels before and after treatment were 58.70 (31.85, 100.45) and 20.60 (13.30, 31.33) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the aspartate aminotransferase levels were 52.75 (28.68, 82.13) and 23.30 (17.78, 33.73) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the total bilirubin levels were 13.90 (9.60, 20.25) and 11.70 (8.78, 18.85) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the albumin levels were 42.80 (38.10, 45.30) and 45.10 (42.13, 46.73) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. After treatment, the aforementioned indicators showed statistically significant differences compared to before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.001$). The estimated glomerular filtration rates before and after treatment were 102.09 (87.66, 108.68) and 99.23 (84.00, 104.28) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The main adverse drug reactions were fatigue (6.36%), decreased appetite (4.55%), abdominal distension (1.82%) and abdominal pain (1.82%). The overall incidence of adverse drug reactions was 10.91% (12 cases/110 cases), and the incidence in patients with decompensated cirrhosis was 13.33% (2 cases/15 cases). No serious adverse drug reaction occurred. **Conclusion** The 12-week regimen of coblopasvir hydrochloride capsules combined with sofosbuvir tablets demonstrated favorable efficacy and high safety in real-world CHC patients, including those with genotype 3b, decompensated cirrhosis, or moderate-to-severe renal impairment.

Key words: coblopasvir hydrochloride capsule; sofosbuvir tablet; ribavirin tablet; chronic hepatitis C; decompensated cirrhosis; genotype 3b

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 是肝硬化与肝癌发生的重要原因,已成为全球重大公共卫生问题之一^[1]。在华南地区,丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 基因 3 型及 6 型占比超过全国平均水平,基因型分布更具多样性^[2]。实现精准诊断以及有效抗病毒治疗是减少 HCV 相关肝硬化及肝癌发生的重要措施。近年来,基于直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的泛基因型治疗方案成为 CHC 患者的一线抗病毒治疗方案^[3-4]。盐酸可洛派韦是中国自主研发新一代非结构蛋白 (non-structure protein, NS)5A 抑制剂。Ⅲ期临床试验中,盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片 12 周方案治疗 CHC 显示出较好的疗效与安全性^[5],目前,在指南中推荐用于治疗 HCV 基因 1-6 型感染者^[3]。然而,该方案尚未确定失代偿期肝硬化 (Child-Pugh 评分为 B 或 C 级) 及中重度肾功能不全 [估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$]

CHC 患者的疗效以及安全性,联合利巴韦林片能否增加疗效也需进一步研究。因此,本真实世界研究的主要目的是进一步评估盐酸可洛派韦胶囊/索磷布韦片单用或联合利巴韦林片 12 周方案治疗 CHC 患者的疗效以及安全性。

材料、对象与方法

1 病例收集

2023 年 5 月至 2025 年 6 月以广东医科大学附属医院和茂名市人民医院就诊的 CHC 患者纳入为研究对象。本研究经广东医科大学附属临床科研伦理委员会审核通过 (伦理批号: PJKT2025-209)。

诊断与入选标准 符合《中国丙型肝炎防治指南 (2022 版)》^[3] 中关于丙型肝炎的诊断标准。① 年龄 ≥ 18 岁; ② 基线检测血清抗丙型肝炎病毒抗体阳性, 且 HCV 核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 阳性的患

者,无论既往有无丙型肝炎治疗史。

排除标准 ①存在 DAAs 治疗禁忌证者;②在治疗期间失访或变更 DAAs 方案的患者。

2 药品、试剂与仪器

盐酸可洛派韦胶囊,规格:每粒 60 mg,批号:0230615,批准文号:国药准字 H20200001、索磷布韦片,规格:每片 400 mg,批号:0230509,批准文号:国药准字 H20203108,均由北京凯因格领生物技术有限公司生产;利巴韦林片,规格:每片 100 mg,批号:230602,批准文号:国药准字 H10950323,广东华南药业集团有限公司生产。

XN-3000 全自动血球分析仪,日本希森美康公司产品;STA-R Evolution 全自动凝血分析仪,法国思塔高公司产品;cobos8000 全自动生化分析仪,瑞士罗氏诊断公司产品;SLAN-96P 全自动医用聚合酶链式反应分析系统;上海宏石医疗公司产品。

3 分组与治疗方法

用队列法收集患者临床资料,比较患者治疗前与治疗各指标的变化。所有患者接受盐酸可洛派韦胶囊 60 mg 以及索磷布韦片 400 mg 口服,每日 1 次,持续 12 周;部分基因型为 3b 型的患者联合利巴韦林片(< 75 kg 者 $1\ 000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, ≥ 75 kg 者 $1\ 200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),持续 12 周(根据基线病情、肝硬化情况、既往抗 HCV 治疗史及临床评估结果确定是否联合利巴韦林片治疗)。

治疗前,收集患者的临床资料,通过肝无创纤维化检查、影像学检查及临床资料综合检查判定患者是否存在肝硬化。治疗后,治疗结束时及治疗结束后随访 12 周时,复查 HCV RNA 及相关实验室指标,并评价治疗方案安全性。

4 观察指标与疗效判定

12 周持续病毒学应答(12-week sustained virological response, SVR12)率 治疗结束后,随访 12 周,复测患者血清 HCV RNA 水平低于检测下限的比例。于治疗前、治疗结束时及治疗结束后 12 周,以全自动实时荧光定量聚合酶链式反应仪对血清 HCV RNA 进行定量检测,检测下限根据不同试剂盒具体标准为 15、20 或 30 IU $\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

相关实验室指标 在治疗前及治疗结束后,分别采集空腹条件下静脉血样本,用全自动血球分析仪检测血小板计数(platelet count, PLT),用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)及总胆红素

(total bilirubin, TBil),用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。

临床疗效评价^[3] 有效:用药结束后随访 12 周,复测 HCV RNA 低于检测下限;无效:用药结束后再随访 12 周,复测 HCV RNA 阳性。有效率=有效例数/总例 $\times 100\%$ 。

安全性评价 观察治疗期间药物不良反应的发生情况,同时以 eGFR 评价治疗前后肾功能变化。

5 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验或校正 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用 Mann-Whitney U 检验,治疗前后配对资料比较用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以率(%)表示,本研究部分亚组样本量较小,各亚组 SVR12 率比较用 Fisher 确切概率法。主要疗效指标 SVR12 率的 95% 置信区间用 Wilson/Brown 方法计算。

结 果

1 一般资料

共纳入 110 例 CHC 患者,所有患者均完成盐酸可洛派韦胶囊/索磷布韦片单用或联合利巴韦林片为期 12 周的治疗,治疗结束后进行 12 周随访,其中 13.64%(15 例/110 例)为失代偿期肝硬化,12.73%(14 例/110 例)为基因 3b 亚型,7.27%(8 例/110 例)的患者合并中重度肾功能不全,5.45%(6 例/110 例)的患者联合利巴韦林片治疗,见表 1。

2 持续病毒学应答分析

在治疗结束再随访 12 周时,107 例患者 HCV RNA 低于检测下限,SVR12 率为 97.27%(107 例/110 例),见图 1。此外,不同特征 CHC 患者间的 SVR12 率进行比较,在是否联合利巴韦林片、有无合并中重度肾功能不全及有无失代偿期肝硬化的分析亚组中,SVR12 率差异较大,但在统计学上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

3 治疗前后患者肝肾功能指标的变化

治疗后,患者 AST、ALT 和 TBIL 水平较治疗前均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.001$),ALB 水平较治疗前显著上升($P < 0.001$)。eGFR 治疗前后比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

4 临床疗效评价

所有患者用药结束后再随访 12 周,复测 HCV

RNA 低于检测下限的患者为 107 例,总体有效率为 97.27%,其中失代偿期肝硬化患者有效率为 93.33% (14 例/15 例),基因 3b 型患者有效率为 92.86% (13 例/14 例),合并中重度肾功能不全患者有效率为 87.50% (7 例/8 例)。

表 1 慢性丙型肝炎(CHC)患者的一般资料

Table 1 General information of patients with chronic hepatitis(CHC)

Item	Overall (n = 110)
Age [year, $M(P_{25}, P_{75})$]	47(43, 53)
Sex (n, %)	
Male	94(85.45)
Female	16(14.55)
HCV RNA [$\log_{10}$ IU · mL ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	6.50(5.71, 6.91)
HCV genotype (n, %)	
1b	11(10.00)
3	29(26.36)
3b	14(12.73)
6	40(36.36)
Not tested	30(27.27)
ALT [U · L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	58.70(31.85, 100.45)
AST [U · L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	52.75(28.68, 82.13)
ALB [g · L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	42.80(38.10, 45.30)
TBil [μ mol · L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	13.90(9.60, 20.25)
PLT [10^9 · L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	183.50 (136.00, 242.25)
PT [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.30(12.80, 14.08)
eGFR [mL · min ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]	102.09(87.66, 108.68)
Adding ribavirin (n, %)	6(5.45)
Cirrhosis (n, %)	
Compensated cirrhosis	12(10.91)
Decompensated cirrhosis	15(13.64)
Concomitant medications (n, %)	
PPIs	15(13.64)
HMG - CoA RA	6(5.45)
Comorbidities (n, %)	
Alcoholic liver disease	9(8.18)
MASLD	6(5.45)
Diabetes	7(6.36)
HBV infection	14(12.73)
HIV infection	3(2.73)
HCC	3(2.73)
Renal impairment	8(7.27)

MASLD: Metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease; PPI: Proton pump inhibitors; HBV: Hepatitis B virus; HMG - CoA RA: 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzyme A reductase inhibitors; HIV: Human immunodeficiency virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; Renal impairment: eGFR < 60 mL · min⁻¹; Genotype 3b subtype was included in genotype 3; Compensated cirrhosis: Child - Pugh class A; Decompensated cirrhosis: Child - Pugh class B/C.

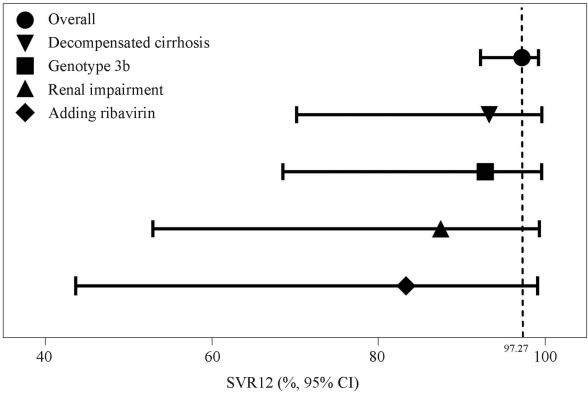


图 1 治疗后 CHC 患者的 12 周持续病毒学应答(SVR12)率
Figure 1 12 - week sustained virological response (SVR12) rates of patients with CHC after treatment
CI:Confidence interval.

表 2 不同特征 CHC 患者 SVR12 率的比较

Table 2 Comparison of SVR12 rates in CHC patients with different characteristics

Item	SVR12 rate(%)	95% CI
Overall	97.27(107/110)	92.29 - 99.26
Age(year)		
< 50	96.97(64/66)	89.61 - 99.46
≥ 50	97.73(43/44)	88.19 - 99.88
Sex		
Male	96.81(91/94)	91.03 - 99.13
Female	100.00(16/16)	80.64 - 100.00
HCV RNA		
< 6 $\log_{10}$ IU · mL ⁻¹	97.14(34/35)	85.47 - 99.85
≥ 6 $\log_{10}$ IU · mL ⁻¹	97.33(73/75)	90.79 - 99.53
Decompensated cirrhosis		
Yes	93.33(14/15)	70.18 - 99.66
No	97.89(93/95)	92.65 - 99.63
Genotype 3b		
Yes	92.86(13/14)	68.53 - 99.63
No	97.91(94/96)	92.72 - 99.63
Adding ribavirin		
Yes	83.33(5/6)	43.65 - 99.15
No	98.08(102/104)	93.26 - 99.66
Treatment history		
Treatment - experienced	100.00(4/4)	51.01 - 100.00
Treatment - naive	97.17(103/106)	92.01 - 99.23
Alcoholic liver disease		
Yes	100.00(9/9)	70.09 - 100.00
No	97.03(98/101)	91.63 - 99.19
HBV infection		
Yes	100.00(14/14)	78.47 - 100.00
No	96.88(93/96)	91.21 - 99.15
Renal impairment		
Yes	87.50(7/8)	52.91 - 99.36
No	98.04(100/102)	93.13 - 99.65

5 治疗失败患者的特征

治疗后,3例患者未达到SVR12。其中2例治疗结束时检测HCV RNA低于检测下限,但是在治疗结束后12周随访时出现了病毒学复发。1例接受盐酸可洛派韦胶囊/索磷布韦片联合利巴韦林片治疗12周的HCV基因3b型代偿期肝硬化患者治疗结束时检测HCV RNA阳性,且未实现SVR12。

6 安全性评价

常见不良事件包括乏力(6.36%)、食欲减退(4.55%)、腹胀(1.82%)、腹痛(1.82%)等。患者总药物不良反应发生率为10.91%(12例/110例)。失代偿期肝硬化患者药物不良反应发生率为13.33%(2例/15例)。未观察到严重药物不良反应发生,见表4。

表3 治疗前后患者的肝肾功能指标变化[$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 3 Changes in liver and renal function indicators of patients before and after treatment[$M(P_{25}, P_{75})$]

Item	Overall ($n = 110$)	
	Before treatment	After treatment
Liver function		
ALT($U \cdot L^{-1}$)	58.70(31.85, 100.45)	20.60(13.30, 31.33)***
AST($U \cdot L^{-1}$)	52.75(28.68, 82.13)	23.30(17.78, 33.73)***
TBil($\mu mol \cdot L^{-1}$)	13.90(9.60, 20.25)	11.70(8.78, 18.85)*
ALB($g \cdot L^{-1}$)	42.80(38.10, 45.30)	45.10(42.13, 46.73)***
Renal function		
eGFR($mL \cdot min^{-1}$)	102.09(87.66, 108.68)	99.23(84.00, 104.28)

Compared with before treatment group, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

表4 治疗过程发生的药物不良反应($n, \%$)

Item	Overall ($n = 110$)	Decompensated cirrhosis ($n = 15$)
Fatigue	7(6.36)	1(6.67)
Decreased appetite	5(4.55)	0(0)
Abdominal distension	2(1.82)	1(6.67)
Abdominal pain	2(1.82)	1(6.67)
Diarrhea	1(0.91)	0(0)
Headache	1(0.91)	0(0)
Dizziness	1(0.91)	0(0)
Sleep disorder	1(0.91)	0(0)
Neutropenia	1(0.91)	0(0)
Patients with any AE	12(10.91)	2(13.33)

AE: Adverse reaction.

讨 论

CHC可以长期处于相对隐匿状态,未及时诊断治疗会持续增加肝硬化、肝功能失代偿及肝细胞癌发生风险^[6]。随着DAA的广泛应用,多数CHC患者可以通过治疗获得持续病毒学应答^[7-8]。但是基因3b亚型、合并失代偿期肝硬化或中重度肾功能不全等不利因素的CHC患者仍是临床治疗的难点^[9-11]。本研究显示,盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片12周方案在包含基因3b型、合并失代偿期肝硬化及多种合并症如中重度肾功能不全等复杂CHC人群中均取得较好的疗效,总体SVR12率达97.27%,且安全性良好。本研究补充了该方案在治疗合并各种不利因素的CHC患者的真实世界依据。

有研究曾指出DAA治疗基因3b型CHC的SVR12率较其他基因型低^[12-13]。HCV基因3b型多数具有L31M+A30K的耐药相关替代突变,对NS5A抑制剂存在天然耐药性,给DAA疗法的应用带来不小的挑战^[14]。本研究中,基因3b型CHC患者总体SVR12率达到了92.86%,优于以往索磷布韦/维帕他韦方案的疗效^[12],提示盐酸可洛派韦可能在基因3b型患者中具有一定优势。既往Meta分析提示,联合利巴韦林片12周治疗可以提高索磷布韦维帕他韦片对基因3b型CHC患者的SVR12率^[15]。本研究纳入了6例联合利巴韦林片治疗的基因3b型CHC患者,SVR12率为83.33%。由于该亚组样本量较小,尚不足以判断联合利巴韦林片是否可进一步提高盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片治疗基因3b型CHC患者的疗效,未来仍需更大样本研究进一步验证。

失代偿期肝硬化患者肝功能储备差、治疗风险较高,需要充分评估抗病毒方案的耐受性^[16]。盐酸可洛派韦通过抑制NS5A干扰HCV复制复合体形成及病毒装配^[17],索磷布韦则通过抑制NS5B RNA依赖性RNA聚合酶终止病毒RNA链延伸^[18],2者分别作用于HCV复制周期中的不同关键环节。NS5A/NS5B联合方案如索磷布韦/维帕他韦在指南中已推荐用于Child-Pugh B或C级患者^[3],但盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片对Child-Pugh B或C级失代偿期肝硬化患者的有效性及安全性仍需进一步研究。本研究纳入了15例失代偿期肝硬化患者,SVR12率达到93.33%,优于以往索磷布韦维帕他韦片治疗方案在失代偿期肝硬化患者中的有效性^[19]。盐酸可洛派韦

胶囊联合索磷布韦片方案的安全性同样表现良好。总药物不良反应发生率为 10.91%，失代偿期肝硬化患者药物不良反应发生率为 13.33%。盐酸可洛派韦主要经胆汁-粪便途径以原型药排出；而索磷布韦的主要循环代谢物经肾清除^[20]。Ⅲ期临床试验尚未对合并中重度肾功能不全的 CHC 患者的安全性进行充分评估。本研究纳入了 8 例合并中重度肾功能不全的 CHC 患者，治疗前后患者 eGFR 相对稳定，表明该治疗方案对肾具有良好的安全性。本研究仍存在一些局限性。其一，本研究为回顾性研究，药物不良反应记录可能存在信息不完整；其二，本研究纳入经治患者、合并中重度肾功能不全、联合利巴韦林片等复杂人群例数较少，相关亚组比较结果主要为探索性分析。未来需开展多中心前瞻性研究，进一步扩大样本量，并整合药物相互作用及耐药基因检测，为该研究结论提供更有力的实证依据。

本研究提示：盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片 12 周治疗方案对常见 HCV 基因型的 CHC 患者可以实现较高的 SVR12 率，并且对基因 3b 型以及合并失代偿期肝硬化、中重度肾功能不全的 CHC 患者疗效同样较好，同时耐受性及安全性良好。受联合利巴韦林片患者例数限制，尚不能确定联合利巴韦林片可否进一步改善基因 3b 型 CHC 患者的疗效。

参考文献：

- [1] SPEARMAN C W, DUSHEIKO G M, HELLARD M, *et al.* Hepatitis C [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1451—1466.
- [2] GU L, TONG W, YUAN M, *et al.* An increased diversity of HCV isolates were characterized among 393 patients with liver disease in China representing six genotypes, 12 subtypes, and two novel genotype 6 variants [J]. *J Clin Virol*, 2013, 57(4): 311—317.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 29—46.
- [4] 刘丽华, 王涛, 林琳, 等. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物临床试验设计和评价考虑要点 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 1085—1088, 1096.
- [5] GAO Y, KONG F, LI G, *et al.* Clobopasvir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in China: A single-arm, open-label, phase 3 trial [J]. *Liver Int*, 2020, 40(11): 2685—2693.
- [6] GINES P, KRAG A, ABRALDES J G, *et al.* Liver cirrhosis [J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359—1376.
- [7] FALADE - NWULIA O, SUAREZ - CUERVO C, NELSON D R, *et al.* Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: A systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9): 637—648.
- [8] GANE E, POORDAD F, ZADEIKIS N, *et al.* Safety and pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1-6 hepatitis C virus infections and compensated liver disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(10): 1657—1664.
- [9] SISE M E, MCQUAID T, MARTIN P. Sofosbuvir-based hepatitis C therapies in patients with chronic and end-stage kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(12): 2327—2334.
- [10] HUANG R, RAO H, XIE Q, *et al.* Comparison of the efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in Chinese patients with genotype 3a or 3b HCV infection [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(7): 1313—1318.
- [11] 王川雨, 陈奕君, 林允直. 影响索非布韦联合雷迪帕韦治疗丙型肝炎疗效的因素及其预测价值研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 741—743, 759.
- [12] 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]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(2): 127—134.
- [13] WEI L, WANG G, ALAMI N N, *et al.* Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: Two multicentre, phase 3 studies—a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2) [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9): 839—849.
- [14] LU J, FENG Y, CHEN L, *et al.* Subtype-specific prevalence of hepatitis C virus NS5A resistance associated substitutions in mainland China [J/OL]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 535. 2017-03-19 [2025-11-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941111/>.
- [15] AHMED H, ABUSHOUK A I, ATTIA A, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Infect Public Health*, 2018, 11(2): 156—164.
- [16] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE L, CLINICAL PRACTICE GUIDELINES PANEL C, REPRESENTATIVE E G B, *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170—1218.
- [17] GAO M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors [J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(5): 514—520.
- [18] EHTESHAMI M, TAO S, OZTURK T, *et al.* Biochemical characterization of the active anti-hepatitis C virus metabolites of 2,6-diaminopurine ribonucleoside prodrug compared to sofosbuvir and BMS-986094 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4659—4669.
- [19] CURRY M P, O'LEARY J G, BZOWEJ N, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27): 2618—2628.
- [20] DESNOYER A, POSPAI D, LE M P, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 40—47.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025-11-24)