

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002407

索磷布韦维帕他韦片治疗慢性丙肝的临床研究

付婧婕, 张苑玲, 蔡秋红, 许晓蕾, 罗 雪, 杨 春, 曾爱中

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨索磷布韦维帕他韦对丙肝患者的病毒学应答情况、抗肝纤维化疗效及其安全性。**方法:**选取未合并肝硬化的慢性丙肝患者 80 例进行回顾性分析, 其中对照组 40 例使用利巴韦林联合聚乙二醇干扰素治疗, 观察组一 40 例单独服用索磷布韦维帕他韦片治疗。另外纳入服用索磷布韦维帕他韦片的合并代偿期肝硬化的慢性丙肝患者 18 例为观察组二进行对比观察。对比治疗前后 HCV-RNA、生化学指标、肝脏瞬时弹性成像及不良反应等情况。**结果:**观察组治疗末病毒学应答率、持续病毒学应答率分别为 95%、95%, 高于对照组的 80% ($P=0.043$)、72.5% ($P=0.006$)。对比治疗前的观察组一及对照组谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT), 治疗后 2 组 AST、ALT 均明显下降, 且观察组下降幅度明显大于对照组 ($P<0.05$)。停药 12 周后, 合并肝硬化代偿期的观察组二 III 型前胶原 (type III procollagen, PC III) (125.616 ± 14.683 vs. 25.783 ± 14.006 , $t=22.091$, $P=0.000$)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA) (329.927 ± 66.372 vs. 163.883 ± 55.623 , $t=8.066$, $P=0.000$)、肝硬度值 (19.627 ± 3.594 vs. 15.300 ± 3.645 , $t=3.456$, $P=0.003$) 较前明显下降。观察组一不良反应发生率为 25%, 对照组不良反应发生率为 52.5% ($\chi^2=6.373$, $P=0.012$)。**结论:**索磷布韦维帕他韦片相较于聚乙二醇干扰素联合利巴韦林, 其疗效更佳、不良反应发生率更低、安全性更高, 同时有改善肝脏纤维化的作用。

【关键词】索磷布韦/维帕他韦; 慢性丙肝; 病毒学应答; 肝纤维化

【中图分类号】R575

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-29

Clinical study on sofosbuvir and velpatasvir in the treatment of chronic hepatitis C

Fu Jingjie, Zhang Yuanling, Cai QiuHong, Xu Xiaolei, Luo Xue, Yang Chun, Zeng Aizhong

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the virological response, anti-fibrosis efficacy and safety of sofosbuvir and velpatasvir in hepatitis C patients. **Methods:** Eighty patients with chronic hepatitis C and without cirrhosis were selected as subjects for retrospective analysis. Forty patients in the control group received subcutaneous injection of pegylated interferon α -2b injection and oral ribavirin; forty patients in the observation group one received oral sofosbuvir and velpatasvir; both groups were treated for 12 weeks. Meanwhile, 18 patients with compensatory cirrhosis and chronic hepatitis C were selected as the observation group two, which received treatment of sofosbuvir and velpatasvir. HCV-RNA, biochemical indicators, liver transient elastography and adverse reactions before and after medicine treatment were compared. **Results:** The end of serum virological response rate (95%) and sustained virological response rate (95%) in the observation group were higher than those of 80% ($P=0.043$) and 72.5% ($P=0.006$) in the control group. AST and ALT were decreased dramatically after medicine treatment in both groups, especially in the observation group one ($P<0.05$). After 12 weeks of treatment, the PC III (125.616 ± 14.683 vs. 25.783 ± 14.006 , $t=22.091$, $P=0.000$), HA (329.927 ± 66.372 vs. 163.883 ± 55.623 , $t=8.066$, $P=0.000$) and liver hardness values (19.627 ± 3.594 vs. 15.300 ± 3.645 , $t=3.456$, $P=0.003$) of patients complicated with compensated cirrhosis in the observation group two were significantly lower. The incidence of adverse reactions in the control group (52.5%) was nearly twice than that in the observation group one (25%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with combination of pegylated interferon α -2b combined and ribavirin, combination of sofosbuvir and velpatasvir has better curative effect, lower adverse effect and higher safety and can also delay the progression to liver fibrosis.

【Key words】sofosbuvir/velpatasvir; chronic hepatitis C; virological response; hepatic fibrosis

作者介绍: 付婧婕, Email: koreyoshi-jie@qq.com,

研究方向: 感染性疾病及各类肝病的诊治研究。

通信作者: 曾爱中, Email: aizhong9@sina.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1502.046.html>

(2020-03-25)

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是一种感染覆盖全球的肝炎病毒。据世界卫生组织统计,全球 HCV 感染率约 3%,感染人数高达 1.95 亿人^[1]。据报道,到 2025 年, HCV 相关死亡率将增加 2 倍^[2]。中国的 HCV 发病率为 0.06‰, 2010 年福建等部分地区高达 6.01‰^[3]。在中国,丙型肝炎病毒感染性肝病已成为仅次于乙型肝炎病毒感染性肝病的第二大病毒性肝病,对公众健康构成严重威胁。慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)占输血后肝炎的 70%以上,是慢性肝病的主要原因之一。大多数人群感染 HCV 后不能自发清除病毒,因此通常会出现慢性感染,50%~85%的感染病例会发展为慢性肝炎。然而慢性 HCV 感染通常进展缓慢,且进展过程中患者无明显肝病相关症状及体征,故慢性 HCV 感染的检出率及诊治率不高。5%~30%的慢性感染患者会在 20~30 年内进展至肝硬化、肝功能衰竭甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[4]。中国每年估计 HCV 感染性肝癌病例高达 53 593 例,2005 年记录的 HCV 相关肝癌死亡病例超过 93 000 例^[5]。如果不及治疗,CHC 患者将进展到更晚期的疾病阶段,这反过来又会加速疾病进展,发生 HCC 风险增加,从而降低存活率。故 CHC 患者的早期诊断、早期治疗至关重要。

随着以直接抗病毒药物(direct-acting antiviral, DAA)为基础的治疗方案的应用,慢性 HCV 感染的治疗方法发生彻底变化。相比于利巴韦林联合干扰素的传统治疗方案,这种治疗方案几乎对所有患者适用,并且给药途径方便、持续病毒学应答率高、副作用更少、治疗持续时间更短、依从性更高。索磷布韦维帕他韦是我国上市单片制剂,是泛基因型直接抗病毒药物的代表之一,现评价该药疗效及安全性,以便为临床用药提供依据及指导。本研究拟探讨索磷布韦维帕他韦对 CHC 患者的病毒学应答情况、抗肝纤维化疗效及其安全性。

1 资料及方法

1.1 病例来源

选取 2017 年 5 月至 2019 年 3 月在重庆医科大学附属第一医院就诊的慢性丙型肝炎患者作为研究对象,主要包括

未合并肝硬化的慢性丙肝患者 80 例,回顾性地根据治疗方案的不同,选取其中使用聚乙二醇干扰素 α -2b 及利巴韦林的传统方案的患者 40 人为对照组,选取其中口服索磷布韦维帕他韦片的患者 40 人为观察组一。2 组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$)(表 1)。另外选取同期合并肝硬化的慢性丙型肝炎患者 18 例为观察组二作对照观察。纳入标准:①符合《丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》中相关诊断标准;②无其他系统严重疾病;③取得患者知情同意。排除标准:①妊娠期或哺乳期女性;②合并 HAV、HBV、HEV 等其他类型肝炎病毒重叠感染;③合并酒精性或非酒精性脂肪性肝炎;自身免疫性肝炎、药物性肝炎、重症肝炎、肝癌患者;④对本研究用药物过敏患者。

1.2 治疗方法

对于未合并肝硬化的慢性丙肝患者,根据治疗方案的不同,分为对照组和观察组一。对照组接受传统治疗方案,即皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液 180 μ g/周联合口服利巴韦林 900 mg/d;观察组一给予索磷布韦维帕他韦片(400 mg, 100 mg/片),1 片/d;均连续治疗 12 周。另外选取同期合并肝硬化代偿期的慢性丙型肝炎患者 18 例为观察组二,给予索磷布韦维帕他韦片(400 mg, 100 mg/片),1 片/d,连续治疗 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 病毒学指标 检测仪器型号 Cobas Z480,编号 FZSW-032,厂家美国 Roche,检测下限为 200 U/mL。分别于患者治疗前、治疗结束时以及停药后 12 周检测 HCV-RNA 定量。

1.3.2 生化学指标及肝脏瞬时弹性成像检测 对所有患者进行血生化检查,均清晨空腹采血,在治疗前、治疗结束时以及停药后 12 周随访患者血常规、肝功能、肝纤谱及肝脏瞬时弹性成像检测情况。

1.3.3 症状及体征 随访并记录患者在服药过程中及结束治疗后的不良反应及体征变化情况,包括头痛、恶心、呕吐、疲劳、发热、失眠、皮疹、乏力、白细胞及红细胞减少;对比治疗前后患者肾功能变化情况,分析不良反应与药物的关系。

1.4 统计学处理

本研究运用 SPSS 22.0 进行统计学分析,2 组数据的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对照组和观察组一一般资料对比应用独立样本 t 检验;对比各组数据治疗前后的差异用配对样本 t 检验;2 组数据的计数资料通过卡方检验来比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后病毒学应答及生化指标比较

随访患者治疗前、治疗结束时及停药 12 周后体内血清

表 1 对照组与观察组一治疗前一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹	TBIL/ μ mol·L ⁻¹	Cr/ μ mol·L ⁻¹
对照组 ($n=40$)	42.830 $\pm$ 12.689	55.350 $\pm$ 34.761	56.150 $\pm$ 20.166	44.797 $\pm$ 5.664	10.448 $\pm$ 1.697	77.275 $\pm$ 12.808
观察组一 ($n=40$)	43.680 $\pm$ 10.042	47.000 $\pm$ 23.024	55.225 $\pm$ 28.349	44.100 $\pm$ 3.979	10.870 $\pm$ 4.385	72.050 $\pm$ 12.180
t 值	-0.332	1.267	0.168	-0.637	-0.568	1.870
P 值	0.741	0.209	0.867	0.526	0.571	0.065

中的 HCV-RNA 水平评估患者体内病毒学应答状况。对照组与观察组一治疗后的病毒转阴率分别为 80%、95%，2 组数据有统计学意义。同时，观察组一的持续病毒应答率(95%)也远远高于对照组的持续病毒应答率(72.5%)，两者之间具有统计学差异($P<0.05$) (表 2、图 1)。对比治疗前及治疗结束时肝功能指标，观察组一患者 AST 及 ALT 水平分别为 (47.0 ± 23.02)、(55.22 ± 28.35) U/L，对照组患者 AST 及 ALT 水平分别为 (55.35 ± 34.76)、(56.15 ± 20.16) U/L；治疗后观察组一患者 AST 及 ALT 水平分别为 (27.05 ± 11.43)、(28.25 ± 14.68) U/L，对照组患者 AST 及 ALT 水平分别为 (37.35 ± 17.62)、(37.65 ± 16.65) U/L；治疗后转氨酶均明显下降，且观察组一下降幅度明显大于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组服药前后病毒学指标对比 (n, %)

组别	病毒转阴率	持续转阴率
观察组一 (n=40)	38 (95.0)	38 (95.0)
对照组 (n=40)	32 (80.0)	29 (72.5)
χ^2 值	4.114	7.440
P 值	0.043	0.006

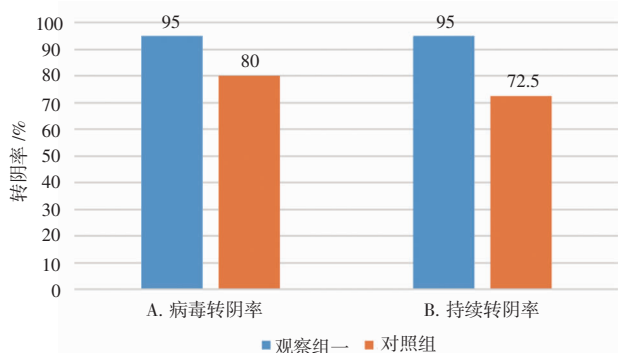


图 1 病毒学指标变化情况

2.2 2 组不良反应发生情况比较

在治疗前后，观察组一出现不良反应发生率为 25% (10/40)，对照组出现不良反应发生率为 52.5% (21/40)，差异有统计学意义($\chi^2=6.373, P=0.012$) (表 4)。同时对比治疗前后观察组一肌酐水平，差异无统计学意义($P>0.05$)，而对照组治疗

后肌酐水平有轻度升高，差异有统计学意义($P<0.05$) (表 5)。故观察组一不良发生率低于对照组。

表 5 2 组服药前后肌酐指标对比 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	观察组一	对照组
服药前	72.050 ± 12.180	77.275 ± 12.808
服药后	69.050 ± 10.037	83.175 ± 14.302
t 值	1.678	-2.466
P 值	0.101	0.018

2.3 肝硬化代偿期组治疗前后肝纤维化情况比较

观察组二服用索磷布韦维帕他韦片 12 周，在停药 12 周后随访患者 PCⅢ、HA 及肝硬度值，发现治疗后 PCⅢ、HA、肝硬度值水平均明显降低，差异均有统计学意义($P<0.05$) (表 6)。

表 6 合并肝硬化患者服药前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PCⅢ/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	HA/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	硬度值/kPa
服药前	125.616 ± 14.683	329.927 ± 66.372	19.627 ± 3.594
服药后	25.783 ± 14.006	163.883 ± 55.623	15.300 ± 3.645
t 值	22.091	8.066	3.456
P 值	0.000	0.000	0.003

3 讨论

全球约有 1.95 亿人感染 HCV，随着 HCV 感染检出率的提高，其逐步成为影响全球健康问题的重要原因之一。HCV 慢性感染可以导致肝硬化、肝功能失代偿和(或)肝细胞癌发病率及相关死亡率明显升高。此外，HCV 可能与糖尿病、自身免疫性疾病、血液淋巴增殖性疾病、认知功能障碍等肝外疾病有关，并且最近被确定为心血管疾病的危险因素。多项临床研究发现 HCV 感染会造成血管内皮细胞损伤、脂质代谢异常、自身免疫反应等影响，从而加重动脉粥样硬化使心脑血管疾病发病率升高，增加

表 3 2 组服药前后生化指标对比 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	观察组一		对照组	
	AST	ALT	AST	ALT
治疗前	47.000 ± 23.024	55.225 ± 28.349	55.350 ± 34.761	56.150 ± 20.166
治疗后	27.050 ± 11.430	28.250 ± 14.675	37.350 ± 17.629	37.650 ± 16.657
t 值	6.161	6.525	4.475	5.903
P 值	0.003	0.010	0.000	0.005

表 4 2 组不良反应发生率的比较 (n, %)

分组	白细胞减少	头痛	乏力	恶心	失眠	总计
观察组一	1 (2.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	10 (25.0)
对照组	4 (10.0)	4 (10.0)	8 (20.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	21 (52.5)

急性心脑血管事件风险^[6-7]。在慢性 HCV 感染的任何阶段均可出现肝外表现,因此对于确诊慢性 HCV 感染的患者,应在首次就诊和常规随访时评估是否有相关临床表现^[8]。抗病毒治疗的主要目的是获得持续病毒学应答,减轻相关炎症反应,控制及改善肝硬化进展^[9]。即使已经发展为晚期肝纤维化也可通过病毒根除以延长预期寿命^[10]。随着 DAA 的不断面世,HCV 疗法已经发生了革命性的变化。与以前基于含干扰素(interferon, IFN)的方案相比,DAA 治疗在大多数患者中效果显著。不仅治疗疗程短,而且耐受性良好,更重要的是可以适用于对 IFN 治疗禁忌的患者,包括出现失代偿期肝硬化或严重合并症的患者。

本研究结果表明,对于慢性丙型肝炎治疗方案从治疗末病毒学应答(end of treatment virological response, ETVR)、持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)、改善肝纤维化、安全性多方面评估,使用索磷布韦维帕他韦的研究组均优于干扰素联合利巴韦林的对照组。相较于传统治疗方案,索磷布韦维帕他韦的治疗周期显著缩短,可将传统方案的 48 周疗程缩短至 12 周。本研究中,对照组的 ETVR、SVR 分别为 80.0% 及 72.5%;观察组的 ETVR、SVR 分别为 95.0% 及 95.0%,故索磷布韦维帕他韦在病毒学转阴率及持续应答率上明显优于含干扰素方案。在安全性方面,本研究中常见的不良反应为头痛、乏力、恶心、失眠等,2 组的发生率分别为 25%、52.5%,程度均较轻,所有患者也未因此中断治疗,停药后所有患者症状均缓解。本研究包含轻中度肾功能受损的病例,未纳入严重肾功能损害病例,观察组一在使用索磷布韦维帕他韦期间未发现有统计学意义的肌酐水平升高,而对照组对比治疗前后发现有统计学意义的肌酐值升高,故对轻中度肾功能损害患者使用索磷布韦维帕他韦更具安全性。本研究纳入患者未合并其他严重疾病,未见明显药物相互副作用发生。由于索磷布韦主要经肾脏代谢,故使用期间应注意随访肾功能。由于在初始 III 期研究试验中未包括严重肾功能不全或血液透析患者,因此尚未对严重肾功能损害患者使用含索磷布韦药物的安全性进行详细研究,因此美国食品和药物管理局和欧洲药物管理局不推荐使用索磷布韦治疗^[11]。然而,一些前瞻性多中心研究表明,严重肾功能损害患者全剂量使用索磷布韦期间没有出现不良反应相关停药或治疗相关的严重不良事件^[12],但在另一研究中显示其使用可能导致贫

血和加重肾功能损伤^[13]。因此,对于严重肾功能损害患者应优先选择不含索磷布韦的治疗方案。由于大多数药物经过肝脏细胞色素氧化酶 P450 代谢,但索磷布韦维帕他韦主要由 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白负责转运,故在一定程度上减少了药物相互作用(drug-drug interactions, DDI)的发生^[14]。DDI 在药物使用过程中仍不可忽视,若同时服用抗癫痫药、抗艾滋病病毒蛋白酶抑制剂、抗结核药等药物时需警惕药物相互作用,因其引起索磷布韦血药浓度的降低而致抗病毒效果大打折扣^[15],而索磷布韦与胺碘酮之间的 DDI 使索磷布韦的血药浓度明显增加,可能加重心脏毒性。有研究报道,HCV 患者在接受含索磷布韦方案治疗的同时服用胺碘酮,继而出现有症状的心动过缓和致命性心脏骤停,故不建议含索磷布韦的 DAA 方案与胺碘酮同时服用^[16]。

HCV 的复制过程主要涉及 3 个药物作用靶点,包括转录与加工 HCV 多聚蛋白的 NS3/4A 蛋白酶、催化 HCV RNA 合成关键的 NS5B 聚合酶、参与病毒复制和病毒粒子组装的 NS5A 蛋白^[17]。索磷布韦维帕他韦片是泛基因型复合单片制剂的丙肝抗病毒药物。索磷布韦是一种 NS5B 聚合酶抑制剂,通过靶向 RNA 复制的关键靶点抑制病毒复制,对全部基因型均有较好的效力,具备较高耐药屏障,发生药物相互作用较少。维帕他韦是第二代 NS5A 抑制剂,对所有基因型 HCV 均有较高抗病毒活性^[18],但耐药屏障较低且发生 DDI 风险更高。在 HCV 慢性感染的病程中,由于 HCV RNA 聚合酶的易错性使得 RNA 的复制可能产生大量基因序列多态性,而这些多态性引起氨基酸的改变从而导致对特定 DAA 产生耐药,称其为耐药相关替换(resistance-associated substitutions, RAS)。基线 RAS 是指病毒未曾暴露于这类 DAA,但仍存在的 RAS。由于病毒基因型及基因亚型的差异有不同的基线 RAS 发生率。所有基因型及基因亚型均可发生 RAS。但临床研究表明,基线 RAS 对 HCV 基因型 1a 型及 3 型治疗疗效影响最大。本研究观察组一中有 2 例病例未实现病毒学应答,其中 1 例既往有接受利巴韦林加干扰素治疗病史,基因型为 3b 型,有存在基线 RAS 可能,患者拒绝检测基线 RAS;其中 1 例有吸毒史,基因型为 3a 型,不能除外治疗过程中再感染可能。故建议在行 DAA 药物治疗前行基因型检测,特别是 HCV 基因型 3b 流行率>5%地区;同时推荐在基因型检测 1a 型及 3 型感染使用 DAA 治疗前检测 RAS 以评估耐药风险及治疗方案。

由于慢性丙型肝炎起病隐匿、症状易被忽视,大多数被发现感染 HCV 时多已不是早期。很多患者首诊时可能已经进展为肝脏纤维化甚至肝硬化,而肝硬化进展至失代偿后多合并严重并发症,严重影响患者生命安全及生存质量。肝硬化患者多因不能耐受干扰素的不良反应而停药,继而病情进展。索磷布韦维帕他韦可安全用于肝硬化患者,并且结束治疗时患者病毒学应答率高达 95%,同时随访患者的 PCⅢ、HA 及肝脏硬度值水平均明显下降,证明其能够改善患者肝纤维化情况。

本研究通过对比证明无论是慢性丙肝患者还是合并肝硬化患者,索磷布韦维帕他韦均可获得较高的病毒清除率,并且能缓解肝脏肝纤维化,使用方便、安全性较好,在治疗总体安全前提下可以实现高病毒清除率。同时针对合并轻中度肾功能损害患者,使用该药安全性可靠。为保障高病毒学应答率,建议在行 DAA 药物治疗前行基因型检测,并推荐 HCV 1a 型及 3 型感染在治疗前检测 RAS 以评估耐药风险及治疗方案。对于合并 HIV、结核病、精神系统疾病等其他疾病的患者,在使用药物期间注意防治 DDI 发生。

本研究尚存在不足之处。例如,纳入人群均来自本院患者,病源存在一定地域限制;纳入人数较少;在患者筛选及分组方面有一定选择性偏倚。因此,尚需要更多的前瞻性、双盲、多中心研究来进一步扩大样本观察。

鉴于 DAA 对慢性丙型肝炎治疗的高效性,治疗无效及复发率高的困难被克服,故目前 HCV 感染的诊治率较低是根除 HCV 的主要限制,需要加强 HCV 感染筛查以便及时控制疾病进展。特别是对于高风险人群,应尽早筛选出感染者并进行治疗以限制病毒传播,例如静脉注射吸毒者、长期透析治疗患者、男男性行为者等。另一方面,需促进实施及改进预防措施,包括避免共用注射器、避免不必要的输血及使用血制品、在医疗措施中严格执行消毒及防护,同时期待在 HCV 疫苗开发等方面有新的进展。

参 考 文 献

[1] Goncalves Rossi LM, Rahal P. Challenges in molecular epidemiology of hepatitis C virus[J]. J Clin Virol, 2014, 60(2): 174-176.
[2] Zhang Y, Chen LM, He M. Hepatitis C virus in mainland China with an emphasis on genotype and subtype distribution[J]. Virol J, 2017, 14(1): 41.

[3] Peng J, Lu Y, Liu W, et al. Genotype distribution and molecular epidemiology of hepatitis C virus in Hubei, Central China[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137059.
[4] Baecker A, Liu X, La Vecchia C, et al. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(3): 205-212.
[5] Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, et al. The impact of hepatitis C virus outside the liver: evidence from Asia[J]. Liver Int, 2017, 37(2): 159-172.
[6] Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: what impact of direct-acting antiviral treatments?[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(41): 4617-4621.
[7] Goossens N, Negro F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(3): 465-473.
[8] Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12): 1145-1160.
[9] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 461-511.
[10] Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation[J]. J Hepatol, 2017, 67(6): 1168-1176.
[11] Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, 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.
[12] Kumar M, Nayak SL, Gupta E, et al. Generic sofosbuvir-based direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected patients with chronic kidney disease[J]. Liver Int, 2018, 38(12): 2137-2148.
[13] Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function[J]. Liver Int, 2016, 36(6): 807-816.
[14] Garrison KL, German P, Mogalian E, et al. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection[J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46(8): 1212-1225.
[15] Roncero C, Villegas JL, Martinez-Rebollar M, et al. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C and psychotropic drugs[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(10): 999-1030.
[16] Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge[J]. Gastroenterology, 2015, 149(6): 1378-1380.e1.
[17] Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update[J]. J Hepatol, 2014, 61(1 S): 3-13.
[18] Sokol R. Sofosbuvir/velpatasvir (epclusa) for hepatitis C[J]. Am Fam Physician, 2017, 95(10): 664-666.

(责任编辑:冉明会)