

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.032

基于索磷布韦的直接抗病毒药物治疗基因 1 型慢性丙型肝炎疗效与安全性的 Meta 分析

杨 洋, 金 津, 王丽亮, 袁恒杰[△]

(天津医科大学总医院药剂科 300052)

【摘要】 **目的** 系统评价基于索磷布韦的直接抗病毒药物(DDAs)治疗基因 1 型慢性丙型肝炎的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台和维普中文期刊服务平台,收集索磷布韦治疗基因 1 型慢性丙型肝炎疗效与安全性的随机对照试验(RCT),检索时限均为从建库至 2018 年 9 月。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并对纳入研究进行质量评价,采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 项 RCT,共计 2 541 例患者。Meta 分析结果显示,索磷布韦+直接抗病毒药物与索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林在快速病毒学应答(RVR)获得率($RR=1.01, 95\%CI:0.99\sim1.02, P=0.310$)、12 周持续病毒学应答(SVR12)获得率($RR=1.01, 95\%CI:0.99\sim1.02, P=0.380$)方面比较,差异均无统计学意义。索磷布韦+直接抗病毒药物总不良反应发生率($RR=0.89, 95\%CI:0.85\sim0.92, P<0.001$)、一般不良反应发生率(疲劳($RR=0.63, 95\%CI:0.51\sim0.77, P<0.001$)、头痛($RR=0.82, 95\%CI:0.72\sim0.94, P=0.004$)、恶心($RR=0.61, 95\%CI:0.50\sim0.74, P<0.001$))均低于索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林。索磷布韦+直接抗病毒药物与索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林在严重不良反应发生率($RR=1.58, 95\%CI:1.01\sim2.46, P=0.050$)方面比较,差异无统计学意义,但索磷布韦+直接抗病毒药物血红蛋白降低发生率($<100\text{ g/L}$)显著低于索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林($RR=0.11, 95\%CI:0.06\sim0.22, P<0.001$)。**结论** 索磷布韦+直接抗病毒药物治疗基因 1 型慢性丙型肝炎与索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林疗效相当,但安全性更高。

【关键词】 索磷布韦;基因 1 型;慢性丙型肝炎;Meta 分析;疗效;安全性

【中图分类号】 R512.63

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2020)10-1687-06

Efficacy and safety of direct antiviral drugs based on Sofosbuvir in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: a Meta-analysis

YANG Yang, JIN Jin, WANG Liliang, YUAN Hengjie[△]

(Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 **Objective** To systematically review the efficacy and safety of direct antiviral drugs based on Sofosbuvir in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about the clinical efficacy and safety of Sofosbuvir in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Retrieved from PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database, were collected from the time of setting database to September 2018. The data were extracted from the literature according to the inclusion criteria. The quality of the included studies was evaluated. Meta-analysis was performed with Rev Man 5.3 software. **Results** A total of 8 RCTs involving 2 541 patients were included. Between Sofosbuvir + direct-acting antiviral agent and Sofosbuvir + direct-acting antiviral agent + Ribavirin, there was no significant difference in the acquisition rate of rapid virological response(RVR)($RR=1.01, 95\%CI:0.99-1.02, P=0.310$) and acquisition rate of 12 weeks sustained virological response (SVR12)($RR=1.01, 95\%CI:0.99-1.02, P=0.380$). Sofosbuvir + direct-acting antiviral agent group was compared with in Sofosbuvir + direct-acting antiviral agent + Ribavirin group, the incidence of any adverse event($RR=0.89, 95\%CI:0.85-0.92, P<0.001$) and common adverse event (fatigue($RR=0.63, 95\%CI:0.51-0.77, P<0.001$), headache($RR=0.82, 95\%CI:0.72-0.94, P=0.004$), nausea($RR=0.61, 95\%CI:0.50-0.74, P<0.001$)) were lower. There was no significant difference in the incidence of serious adverse event($RR=1.58, 95\%CI:1.01-2.46, P=0.050$), but the incidence of hemoglobin reduction($<100\text{ g/L}$) in Sofosbuvir + direct-acting antiviral agent group was significantly lower than that in Sofosbuvir + direct-acting antiviral

agent+Ribavirin group($RR=0.11, 95\%CI:0.06-0.22, P<0.001$). **Conclusion** In the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, Sofosbuvir+direct-acting antiviral agent is as effective as Sofosbuvir+direct-acting antiviral agent+Ribavirin, but it is safer.

[Key words] Sofosbuvir; genotype 1; chronic hepatitis C; Meta-analysis; efficacy; safety

每年由丙型肝炎病毒(HCV)感染导致肝硬化、肝细胞癌死亡大约有 70 万人^[1-2]。与人免疫缺乏病毒(HIV)和乙型肝炎病毒(HBV)不同, HCV 感染是一种可治愈疾病。HCV 分为 6 种基因型及不同亚型, 其药物治疗各不相同。我国丙型肝炎患者 HCV 的主要基因类型为 1 型, 其中以基因 1b 亚型居多^[3]。

清除 HCV 是丙型肝炎治疗目标, 进而预防肝硬化、失代偿期肝硬化、肝细胞癌、严重的肝外表现和死亡等。长时间以来, 聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)联合利巴韦林(RBV)是我国抗病毒治疗无禁忌证的所有基因型 HCV 感染者的主要方案^[4], 直接抗病毒药物(DAA)的出现标志着慢性丙型肝炎的抗病毒治疗重大进展。目前治疗 HCV 的 DAA 主要有 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS5B 聚合酶抑制剂。以 DAA 为基础的抗病毒治疗方案包括单个 DAA 联合 IFN α 与 RBV、2 种 DAA 联合 RBV, 以及不同的 DAA 联合或复合制剂^[5]。含 DAA 丙型肝炎治疗方案适用于 IFN α 联合利巴韦林(RBV)治疗后复发或是对 PR 方案应答不佳的患者。初治患者也可考虑使用含 DAA 的方案, 以缩短疗程, 提高耐受性和获得持续性病毒学应答(SVR)率^[6]。索磷布韦是 FDA 批准上市用于治疗 HCV 的第一个 NS5B 聚合酶抑制剂, 具有很好的疗效和安全性。索磷布韦与其他 DAA(包括来迪派韦、维帕他韦和达拉他韦)联用或不联用 RBV 可用于治疗基因 1 型 HCV 感染^[7]。我国基因 1 型 HCV 感染治疗方案中以索磷布韦为基础的 DAA 联合应用占有很大比重, 但相关治疗方案中对于联合应用 RBV 是否能提高疗效及增加不良反应尚不确定。本研究旨在综合评价以往多中心、大样本的高质量试验, 对基于索磷布韦的 DAA 治疗基因 1 型慢性丙型肝炎疗效与安全性进行比较, 为临床合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1)研究设计:国内外公开发表的随机对照试验(RCT), 无论是否采用盲法或分配隐藏均纳入研究。语种限定为中文和英文。(2)研究对象:年龄大于或等于 18 岁并确诊为基因 1 型慢性丙型肝炎的患者。(3)干预措施:对照组采用索磷布韦+其他 DAA+RBV 治疗, 试验组采用索磷布韦+其他 DAA 治疗, 疗程大于或等于 8 周, 给药剂量不限。(4)结局指标:主要指标包括快速病毒学应答(RVR)、治疗结束后 12 周持续病毒学应答(SVR12)、总不良反应发生率。

次要指标包括一般不良反应发生率、严重不良反应发生率、血红蛋白降低发生率($<100\text{ g/L}$)。

1.1.2 排除标准

未公开发表或仅有摘要或数据不完整的文献;重复发表的文献;样本量小于 50 例。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台和维普中文期刊服务平台, 检索时限从建库至 2018 年 9 月, 采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。中文检索词包括“索磷布韦”“慢性丙型肝炎”“随机对照试验”;英文检索词包括“Sofosbuvir”“Sovaldi”“Hepatitis C, Chronic”“Randomized Controlled Trial”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献和提取数据, 如遇分歧, 通过讨论或请第三方参与裁决。采用自制的资料提取表提取资料, 提取内容包括:纳入研究的基本情况(作者、发表时间, 研究设计等), 研究对象(样本量、各组人数、年龄、性别比及基线生理指标等), 干预措施(每组用药情况及疗程), 研究结果(RVR、SVR12 及总不良反应发生率等)。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册推荐的针对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量, 包括:是否采用正确的随机化方法;是否实施分配隐藏;对研究对象及方案实施者是否采用盲法;对研究结果测量者是否采用盲法;结果数据报告是否完整;是否存在选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚风险。由 2 名评价员分别对纳入研究进行偏倚风险评价, 如遇分歧, 通过讨论或请第三方参与裁决。

1.5 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件进行统计分析。计数资料(RVR、SVR12、总不良反应发生率、一般不良反应发生率、严重不良反应发生率、血红蛋白降低发生率)采用相对危险度(RR)及其 95%CI 为效应分析统计量。采用 χ^2 检验分析各研究结果间是否有统计学异质性, 并结合 I^2 定量判断异质性的程度。当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时, 可认为各研究结果间具有同质性, 选用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P < 0.1$ 和(或) $I^2 > 50\%$ 时, 可认为各研究结果间具有异质性, 选用随机效应模型进行 Meta 分析, 并分析异质性来源, 采用亚组分析等方法进行处理。若异质性过大, 则只进行描述性分析。逐一剔除文献进行敏感性分析, 检测结果

稳定性。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 339 篇,经逐层筛选后,最终纳入 8 项 RCT^[8-15],共 2 541 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本情况见表 1,发表时间从 2014—2015 年;共纳入 8 项研究^[8-15],其中 7 项研究^[8-11,13-15]为多中心试验,包括 2 项^[8,14]为跨国多中心试验研究;3 项研究^[8,10-11]涉及人群为初治患者,2 项研究^[9,14]涉及人群为经治患者,3 项研究^[12-13,15]涉及人群包含初治患者和经治患者;研究结局指标包括 RVR、SVR12 和总不良反应发生率等临床指标。

各纳入研究的详细情况见表 2。8 项研究^[8-15]共

纳入 2 541 例患者,治疗时间均在 8 周及以上,入组例数从 81~865 例不等。各研究的试验组与对照组的基线情况,如性别、年龄等差异无统计学意义。

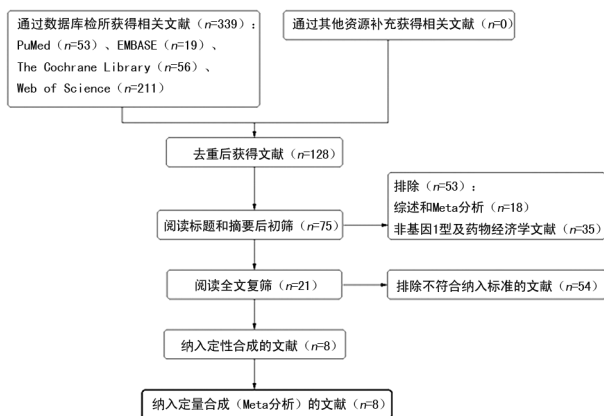


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究设计	研究国家或地区	是否初治	结局指标
AFDHAL 等 ^[8] ,2014	多中心、随机、开放、3 期临床试验	美国和欧洲的 99 个地区	研究人群为初治患者	①②③④⑤⑥
AFDHAL 等 ^[9] ,2014	多中心、随机、开放、3 期临床试验	美国的 64 个地区	研究人群为经治患者	①②③④⑤⑥
EVERSON 等 ^[10] ,2015	多中心、随机、开放、2 期临床试验	美国的 48 个地区	研究人群为初治患者	①②③④⑤⑥
KOWDLEY 等 ^[11] ,2014	多中心、随机、开放、3 期临床试验	美国的 58 个地区	研究人群为初治患者	①②③④⑤⑥
LAWITZ 等 ^[12] ,2014	随机、开放、2 期临床试验	美国	研究人群为初治患者和经治患者	①②③④⑤⑥
MIZOKAMI 等 ^[13] ,2015	多中心、随机、开放、3 期临床试验	日本的 19 个地区	研究人群为初治患者和经治患者	①②③④⑤⑥
PIANKO 等 ^[14] ,2015	多中心、随机、开放、2 期临床试验	澳大利亚、新西兰和美国的 58 个地区	研究人群为经治患者	①②③④⑤⑥
SULKOWSKI 等 ^[15] ,2014	多中心、随机、开放试验	美国的 18 个地区	研究人群为初治患者和经治患者	①②③④⑤

①RVR;②SVR12;③总不良反应发生率;④一般不良反应发生率;⑤严重不良发生率;⑥血红蛋白降低发生率。

表 2 纳入研究的详细情况

纳入研究	疗程(周)	干预措施	入组例数	中位年龄(岁)	男/女	HCV RNA 水平(log ₁₀ U/mL)
AFDHAL 等 ^[8] ,2014	12	SOF+LDV	214	52	129/85	6.4±0.69
		SOF+LDV+RBV	217	52	128/89	6.4±0.64
	24	SOF+LDV	217	53	139/78	6.3±0.68
		SOF+LDV+RBV	217	53	119/98	6.3±0.65
AFDHAL 等 ^[9] ,2014	12	SOF+LDV	109	56	74/35	6.5±0.44
		SOF+LDV+RBV	111	57	71/40	6.4±0.54
	24	SOF+LDV	109	56	74/35	6.4±0.57
		SOF+LDV+RBV	111	55	68/43	6.5±0.60
EVERSON 等 ^[10] ,2015	8	SOF+VEL	59	52	32/27	6.4±0.72
		SOF+VEL+RBV	61	52	34/27	6.5±0.59
KOWDLEY 等 ^[11] ,2014	8	SOF+LDV	215	53	130/85	6.5±0.8
		SOF+LDV+RBV	216	51	117/99	6.4±0.7
LAWITZ 等 ^[12] ,2014	8	SOF+LDV	20	48	14/6	6.1±0.8
		SOF+LDV+RBV	21	50	12/9	6.0±0.8
	12	SOF+LDV	19	54	15/4	6.3±0.5
		SOF+LDV+RBV	21	52	14/7	6.2±0.4

续表 2 纳入研究的详细情况

纳入研究	疗程(周)	干预措施	入组例数	中位年龄(岁)	男/女	HCV RNA 水平(log ₁₀ U/mL)
MIZOKAMI 等 ^[13] , 2015	12	SOF+LDV	171	60	69/102	6.6±0.5
		SOF+LDV+RBV	170	59	73/97	6.6±0.5
PIANKO 等 ^[14] , 2015	12	SOF+VEL	54	56	30/24	6.4±0.5
		SOF+VEL+RBV	57	56	40/17	6.6±0.4
SULKOWSKI 等 ^[15] , 2014	12	SOF+DCV	41	55	20/21	6.2±0.5
		SOF+DCV+RBV	41	54	21/20	6.4±0.6
	24	SOF+DCV	14	54	9/5	6.6±0.3
		SOF+DCV+RBV	15	54	7/8	6.7±0.6
	24	SOF+DCV	21	59	13/8	6.3±0.4
	SOF+DCV+RBV	20	57	12/8	6.3±0.4	

SOF:索磷布韦;LDV:来迪派韦;VEL:维帕他韦;DCV:达拉他韦。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的整体质量较好,见图 2。

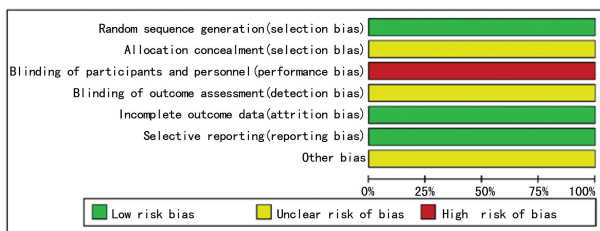


图 2 纳入研究的方法学质量评价

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 RVR 获得率

本研究纳入 8 项研究^[8-15], 共计 2 541 例患者, 研究人群包括初治患者和经治患者, 临床异质性明显, 因此分为初治患者和经治患者两个亚组。各亚组内的研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。亚组分析结果显示, 与对照组相比, 试验组初治患者在 RVR 获得率差异无统计学意义 ($RR = 1.01, 95\% CI: 0.99 \sim 1.02, P = 0.28$); 经治患者在 RVR 获得率差异无统计学意义 ($RR = 1.00, 95\% CI: 0.98 \sim 1.02, P = 0.80$)。总体分析结果显示, 两组患者在 RVR 获得率方面比较, 差异无统计学意义

($RR = 1.01, 95\% CI: 0.99 \sim 1.02, P = 0.31$)。

2.4.2 SVR12 获得率

纳入 8 项研究^[8-15], 共计 2 541 例患者, 研究人群包括初治患者和经治患者, 存在明显临床异质性, 因此分为初治患者和经治患者两个亚组。各亚组内的研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。亚组分析结果显示, 与对照组相比, 试验组初治患者在 SVR12 获得率差异无统计学意义 ($RR = 1.01, 95\% CI: 0.99 \sim 1.03, P = 0.24$); 经治患者 SVR12 获得率差异无统计学意义 ($RR = 1.00, 95\% CI: 0.97 \sim 1.02, P = 0.78$)。总体分析结果显示, 两组患者在 SVR12 获得率方面比较, 差异无统计学意义 ($RR = 1.01, 95\% CI: 0.99 \sim 1.02, P = 0.38$)。

2.4.3 总不良反应发生率

共纳入 8 项研究^[8-15], 其中 3 项研究^[10, 14-15] 包含基因 2 型或基因 3 型患者 341 例, 计 2 882 例患者, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.13, I^2 = 32\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。索磷布韦+直接抗病毒药物总不良反应发生率低于索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林, 差异有统计学意义 ($RR = 0.89, 95\% CI: 0.85 \sim 0.92, P < 0.001$), 见图 3。

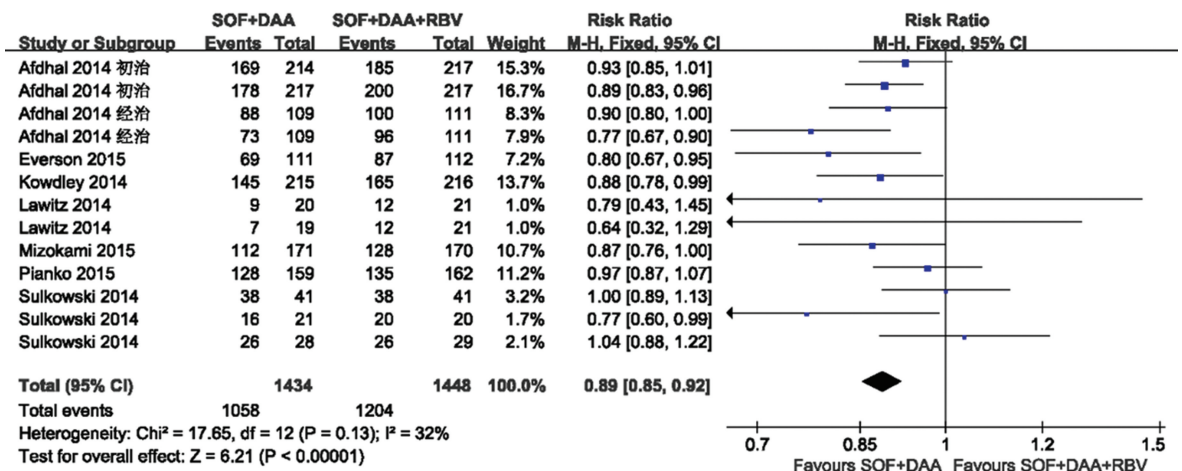


图 3 两组总不良反应发生率比较的 Meta 分析

表 3 两组一般不良反应发生率比较的 Meta 分析结果

指标	纳入研究项数	I^2 (%)	采用模型	RR (95%CI)	P
疲劳	6 ^[8-11,14,15]	58	随机效应模型	0.63(0.51,0.77)	<0.001
头痛	8 ^[8-15]	15	固定效应模型	0.82(0.72,0.94)	0.004
恶心	8 ^[8-15]	17	固定效应模型	0.61(0.50,0.74)	<0.001

2.4.4 一般不良反应发生率

分别对两组一般不良反应疲劳、头痛和恶心的发生率进行 Meta 分析。结果显示,索磷布韦+直接 DAA 一般不良反应发生率低于索磷布韦+其他 DAA+RAA,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 3。

2.4.5 严重不良反应发生率

共纳入 8 项研究^[8-15],其中 3 项研究^[10,14-15]包含基因 2 型或基因 3 型患者 341 例,计 2 882 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.56, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,索磷布韦+直接 DAA 和索磷布韦+其他 DAA+RAA 患者在严重不良反应发生率方面比较,差异无统计学意义($RR=1.58, 95\%CI:1.01\sim 2.46, P=0.05$)。

2.4.6 血红蛋白降低发生率

共纳入 7 项研究^[8-14],其中 2 项研究^[10,14]包含基因 2 型或基因 3 型患者 313 例,计 2 702 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,索磷布韦+直接抗病毒药物血红蛋白降低发生率显著低于索磷布韦+直接抗病毒药物+利巴韦林,差异有统计学意义($RR=0.11, 95\%CI:0.06\sim 0.22, P<0.001$)。

2.5 敏感性分析

对各指标的合并结果进行敏感性分析,逐一剔除文献后,总结果变化不大,故认为结果较稳健。

3 讨论

慢性丙型肝炎是全球性的公共卫生问题,DAA 药物的上市给慢性丙型肝炎治疗带来了一场新的革命,能明显提高病毒学应答效率,降低不良反应发生率。索磷布韦是第一个上市的核苷类 NS5B RNA 聚合酶抑制剂,主要经由肾脏代谢,导致肾脏损伤的进一步加重。轻、中度慢性肾病患者应用索磷布韦可完全代谢出体外,但严重肾功能不全及终末期肾病患者则不宜应用索磷布韦治疗^[16]。本研究对基于索磷布韦的 DAA 治疗基因 1 型慢性丙型肝炎的疗效与安全性进行循证医学研究,纳入研究的方法学质量评价结果显示,纳入研究的整体质量较好,分析结果可靠。

慢性丙型肝炎的治疗终点是获得 SVR,在治疗结束后 12 或 24 周血液中的 HCV RNA 低于 15 IU/mL,复发率小于 1%^[17]。在 DAA 试验显示 SVR12 与 SVR24 几乎相同^[18],因此采用 SVR12 作为评估治疗效果的标准^[19]。RVR 是治疗预测 SVR 的最强指

标^[20],初治和经治患者两个亚组都有相似的 RVR 获得率和 SVR12 获得率,证明索磷布韦与其他 DAA 联用加用 RBV 与不加用 RBV 效果相似,加用 RBV 并不能进一步提高疗效。

在安全性方面,与索磷布韦联合其他 DAA 及 RBV 相比,索磷布韦联合其他 DAA 的总不良反应发生率低,一般不良反应发生率亦低,血红蛋白降低发生率低,严重不良反应发生率相同,所以不联用 RBV 有更好的安全性。本研究选取的一般不良反应有疲劳、头痛、恶心,在纳入的各试验中出现次数较多,具有代表性。联用 RBV 造成的总不良反应和一般不良反应发生率增高推测与 RBV 的加入带来的不良反应有关。结果中血红蛋白的影响是由于 RBV 能引起血红蛋白的降低,造成溶血性贫血有关^[21],但机制尚不明确。

本研究也存在一定的不足:第一,检索文献时只选择了中文和英文,选取文献范围不够广泛,纳入文献数量不多,需要更多高质量、大样本量多中心的 RCT;第二,纳入文献中大多数是欧美国家地区的研究,亚洲地区的研究不多,还需要纳入更多的亚裔人种研究来证明结论;第三,纳入文献相对较新,对慢性丙型肝炎的复发率和治疗产生的不良反应没有经过长期的跟踪监测;第四,纳入的文献没有对研究人群具体情况分类,如有无肝硬化和基因亚型是否相同,所采用的治疗方案对各类型研究人群的疗效不尽相同;第五,纳入文献的研究人群年龄在 50~60 岁,还需要对其他年龄人群进行更多的研究。尽管如此,基于目前临床研究数据,本研究仍能给临床用药提供一定的循证医学理论依据。

本研究显示,与索磷布韦联合其他 DAA 和 RBV 相比较,索磷布韦联合其他 DAA 与其有效性相当,严重不良反应发生率相当,总不良反应发生率和一般不良反应发生率更低,对血红蛋白降低的影响更小。因此在基因 1 型慢性丙型肝炎的治疗方案中,索磷布韦联合其他 DAA 有相同的疗效和更好的安全性。

参考文献

- [1] MESSINA J P, HUMPHREYS I, FLAXMAN A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes [J]. Hepatology, 2015, 61(1):77-87.

- [2] TANG L, MARCELL L, KOTILIL S. Systemic manifestations of hepatitis C infection [J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11:29.
- [3] 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.
- [4] LARRAT S, VALLET S, DAVID-TCHOUDA S, et al. Naturally occurring Resistance-Associated variants of hepatitis C virus protease inhibitors in poor responders to pegylated Interferon-Ribavirin[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(7):2195-2202.
- [5] European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):199-236.
- [6] 陈红松, 窦晓光, 段钟平, 等. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. *泸州医学院学报*, 2016, 31(2):95-113.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1):153-194.
- [8] AFDHAL N, ZEUZEM S, KWO P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(20):1889-1898.
- [9] AFDHAL N, REDDY K R, NELSON D R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(16):1483-1493.
- [10] GREGORY T E, WILLIAM J T, MITCHELL N D, et al. Sofosbuvir with velpatasvir in Treatment-Naive noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(11):818.
- [11] KOWDLEY K V, GORDON S C, REDDY K R, 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] ERIC L, POORDAD F F, PHILLIP S P, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONE-STAR): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9916):515-523.
- [13] MIZOKAMI M, YOKOSUKA O, TAKEHARA T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2015, 15(6):645-653.
- [14] PIANKO S, FLAMM S L, SHIFFMAN M L, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for Treatment-Experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(11):809-817.
- [15] 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.
- [16] BHAMIDIMARRI K R, MARTIN P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1):7-10.
- [17] RINO Y, TARAO K, MORINAGA S, et al. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B):2221-2226.
- [18] CHEN J M, FLORIAN J, CARTER W, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1450-1455. e2.
- [19] YOSHIDA E M, SULKOWSKI M S, GANE E J, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks Post-Treatment with Sofosbuvir-Containing regimens for hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):41-45.
- [20] YU J W, WANG G Q, SUN L J, et al. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(6):832-836.
- [21] NOMURA H, TANIMOTO H, KAJIWARA E, et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(11):1312-1317.