

- [38] Miller AM, Gilchrist DS, Nijjar J, *et al.* MiRNA-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72324.
- [39] Yamada H, Ohashi K, Suzuki K, *et al.* Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446:267-271.
- [40] Tryndyak VP, Latendresse JR, Montgomery B, *et al.* Plasma microRNAs are sensitive indicators of inter-strain differences in the severity of liver injury induced in mice by a choline- and folate-deficient diet [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 262(1):52-59.
- [41] Vienberg S, Geiger J, Madsen S, *et al.* MicroRNAs in metabolism *Acta physiologica* [J]. Oxford, England 2017, 219:346-361.
- [42] Guo XY, Sun F, Chen JN, *et al.* CircRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(3):323-337.
- [43] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203-222.
- [44] Wu GY, Rui C, Chen JQ, *et al.* MicroRNA-122 inhibits lipid droplet formation and hepatic triglyceride accumulation via Yin Yang 1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4):1651-1664.
- [45] Su Q, Kumar V, Sud N, *et al.* MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129:54-63.
- [46] Du WW, Liu F, Shan SW, *et al.* Inhibition of dexamethasone-induced fatty liver development by reducing miRNA-17-5p levels [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(7):1222-1233.

(2019-06-10 收稿 2019-08-05 修回)
(本文编辑 闫晶晶)

直接抗病毒药物对儿童慢性丙型肝炎的治疗进展

王福川, 董 漪, 张 敏

[摘要] 聚乙二醇干扰素 α -2a 或 α -2b 联合利巴韦林是目前治疗儿童慢性丙型肝炎的标准方案。该方案最早应用于成人, 对 HCV 的有效率仅约 50%, 并且对于儿童 HCV 的治疗有效率最高也只得 70%。近年来, 直接作用于 HCV 基因靶点的抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 不断被研发出来, 对 HCV 的治疗起到质的飞跃, 但该类药物在儿童 HCV 治疗中的应用大多处在临床试验阶段。本文通过对目前 DAAs 在儿童慢性丙型肝炎中的研究进展作一综述, 以期对 HCV 患儿的临床治疗提供参考依据。

[关键词] 慢性丙型肝炎; 儿童; 直接抗病毒药物

[中国图书资料分类号] R512.63

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)04-0379-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.025

Progress of direct-acting antiviral agents in the treatment of children with chronic hepatitis C

WANG Fu-chuan, DONG Yi, ZHANG Min*

Center for Diagnosis, Treatment and Research of Adolescent Liver Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: gcmw2001@163.com

[Abstract] Pegylated interferon α -2a or α -2b combined with ribavirin is the standard regimen for the treatment of children with chronic hepatitis C. This regimen is first applied to adults, and the effective rate to HCV is about 50%, the effective rate to HCV in children is only 70%. In recent years, many direct-acting antiviral agents (DAAs) directly targeting HCV genes have been developed and made great progress in treatment of HCV. The application of DAAs in the treatment of HCV among children is mostly at the stage of clinical trials. This article reviews the research progress of DAAs in children with chronic hepatitis C in order to provide reference for clinical treatment of children with HCV.

[Key words] chronic hepatitis C; children; DAAs

目前全世界有 1.15 ~ 1.85 亿人感染 HCV, 15 岁以下 HCV 感染者超过 1100 万人, 其中 600 多

万患者患有病毒血症^[1-3], 全球每年有 300 ~ 400 万新感染 HCV 患者^[4], 约有 6 万例患者为新出生婴儿, 并且数量呈现逐渐上升趋势。我国约有 1000 万人感染 HCV, 中国 1 ~ 15 岁儿童中抗-HCV 阳性率为 1.33%^[5]。直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心
青少年肝病诊疗与研究中心 (王福川、董漪、张敏)
[通信作者] 张敏, E-mail: gcmw2001@163.com

agents, DAAs) 的出现, 对 HCV 的治疗效果起到质的飞跃, 根据既往文献报道, DAAs 治疗后出现持续病毒应答 (sustained viral response, SVR) 率达 90% ~ 95%^[6-7]。DAAs 的陆续上市, 使得慢性丙肝的治疗迈入了新时代。并且随着新一代 DAAs 的出现, 成人的 12 周 SVR (SVR12) 率已接近 100%, 使我们看到了消除丙肝的希望。然而对于儿童 HCV 的治疗研究仍处在临床试验阶段。本文主要目的是阐述 DAAs 在儿童慢性丙型肝炎 (丙肝) 患者临床试验的进展情况, 希望对临床治疗有所借鉴。

1 目前常用的 DAAs

自 2013 年美国 FDA 首次批准了全口服药物 (无干扰素) 联合治疗丙肝的方案: 聚合酶抑制剂索磷布韦与利巴韦林 (ribavirin, RBV) 合用治疗基

因 2、3 型 HCV 感染。目前 DAAs 不断推陈出新, 效果更好、不良反应更轻、覆盖更全面。根据作用于非结构蛋白 3/4A (NS3/4A)、非结构蛋白 5A (NS5A)、非结构蛋白 5B (NS5B) 靶点的不同可以将 DAAs 分为 3 类: ① NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂: NS3/4A 丝氨酸蛋白酶沿着病毒聚蛋白切割 4 个位点以释放单独的 HCV 蛋白^[8-9], NS3/4A 蛋白酶抑制剂通过与 NS3/4A 蛋白酶活性中心发生共价或非共价结合, 竞争性抑制酶活性。② NS5A 抑制剂: NS5A 是一种非酶蛋白, 参与 HCV 复制酶复合物的形成, 并在病毒复制和装配过程中起重要作用。③ NS5B 聚合酶抑制剂: 通过核苷或核苷酸类似物结合到新出现的 NS5B 聚合酶的 RNA 链中, 可防止其他核苷酸的掺入, 阻止病毒的复制。此类药物包含核苷类聚合酶抑制剂和非核苷类聚合酶抑制剂 2 种。3 类药物详见表 1, 复合制剂见表 2。

表 1 已批准上市的 HCV 主要 DAAs 及靶点
Table 1 Main approved DAAs and targets about HCV

药物	靶点	药物	靶点	药物	靶点
格卡瑞韦 (glecaprevir)	NS3/4A	达拉他韦 (daclatasvir)	NS5A	索磷布韦 (sofosbuvir)	NS5B
伏西瑞韦 (voxilaprevir)	NS3/4A	维帕他韦 (velpatasvir)	NS5A	达塞布韦 (dasabuvir)	NS5B
格拉瑞韦 (grazoprevir)	NS3/4A	来迪帕韦 (ledipasvir)	NS5A	RNA 聚合酶抑制剂 (beclabuvir)	NS5B
帕利瑞韦 (paritaprevir)	NS3/4A	奥比他韦 (ombitasvir)	NS5A	MK3682 (uprifosbuvir)	NS5B
丹诺瑞韦 (danoprevir)	NS3/4A	哌仑他韦 (pibrentasvir)	NS5A	GS-9669 (radabuvir)	NS5B
阿舒瑞韦 (asunprevir)	NS3/4A	艾尔巴韦 (elbasvir)	NS5A		

表 2 DAAs 复合制剂及作用靶点
Table 2 DAAs compounds and targets

复合制剂	靶点
索磷布韦 / 来迪帕韦	NS5B/NS5A
索磷布韦 / 维帕他韦	NS5B/NS5A
艾尔巴韦 / 格拉瑞韦	NS5A/NS3/4A
格卡瑞韦 / 哌仑他韦	NS5A/NS3/4A
奥比他韦 / 帕利瑞韦 / 利托那韦 / 达塞布韦	NS5A/NS3/4A/CYP3A 抑制剂 / NS5B
索磷布韦 / 维帕他韦 / 伏西瑞韦	NS5B/NS5A/NS3/4A

2 儿童 DAAs 的临床试验及结果

儿童用药的安全性向来是最受关注的问题, DAAs 也不例外, 因此关于儿童患者使用 DAAs 的临床试验陆续开展且已有相应结果。2017 年起部分 DAAs 开始获批用于儿童患者。如欧洲药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和美国 FDA 批准使用固定剂量的索磷布韦 / 来迪帕韦及索磷布韦和 RBV, 分别治疗基因 1、4、5、6 型及基因 2、3 型感染的体质量超过 35 kg 的 12 ~ 17 岁青少年^[10], 12 岁以下方案仍然以聚乙二醇干扰素 α -2a 或 α -2b 联合 RBV 治疗为主。

关于 18 岁以下人群应用 DAAs, 已有多项临

床研究。下面列出近期的 7 项临床研究, 6 项临床研究以索磷布韦、索磷布韦 / 来迪帕韦为重点, 基因型主要为 1、2、3、4 型, 未达到 SVR12 主要原因是由于不良反应而未完成治疗, 研究中均未出现严重不良反应事件, 详见表 3。

2.1 Balistreri^[11] 的一项 II 期、多中心、开放性研究中, 纳入 100 例年龄在 12 ~ 17 岁的患者, 其中 84% 的患者通过围产期感染病毒, 80% 的患者未接受过抗 HCV 治疗, 81% 的患者感染基因 1a 型 HCV。接受固定剂量的来迪帕韦 90 mg, 索磷布韦 400 mg, 1 次 /d, 疗程为 12 周。主要疗效终点是 SVR12 患者的百分比。该研究 98% (98/100; 95%CI: 93% ~ 100%) 的患者达到 SVR12, 未达到 SVR12 的 2 例患者是由于在治疗过程中或治疗后失访。该研究最常见的不良反应为头痛 (27%)、腹泻 (14%) 和疲劳 (13%), 并无其他严重不良反应报告。

2.2 Murray 等^[12] 一项多中心、开放性研究中, 纳入 92 例年龄在 6 ~ 11 岁的患者, 中位年龄为 9 岁, 88 例为基因 1 型, 2 例基因 3 型和 2 例基因 4 型。97% 的患者为围产期感染, 78% 的患者未经治疗。55 例纤维化程度不详, 2 例确诊为肝

硬化。接受固定剂量的来迪帕韦 90 mg, 索磷布韦 400 mg, 1 次/d。除外 1 例经治肝硬化患者及 2 例基因 3 型患者疗程为 24 周, 其余患者疗程均为 12 周, 主要疗效终点是 HCV RNA < 15 IU/ml 及达到 SVR12 的患者百分比。该研究 99% (91/92; 95%CI: 94% ~ 100%) 的患者达到 SVR12, 1 例未达到 SVR12 的患者是因为在疗程中复发, 该患者为 8 岁女性、肝硬化、基因 1a 型, 主要出现 3 种严重不良反应, 分别为牙龈炎、胃肠炎和腹痛, 但被认为与本研究治疗无关。

2.3 2018 年 Leung^[13] 的一项前瞻性、开放性、非对照研究中, 纳入 38 例年龄在 12 ~ 17 岁 (平均 15 岁) 患者, 均为基因 1、4 型, 其中 37 例 (97%) 为非肝硬化患者。接受奥比他韦 / 帕利他韦 / 利托那韦 (150/100/25 mg, 1 次/d) / 达塞布韦 (仅对于基因 1 型感染的患者, 250 mg, 2 次/d) 和 / 或 RBV (对于基因 1、4 型感染的所有患者, 15 mg/kg, 2 次/d) 治疗, 其中 37 例患者接受 12 周的治疗, 1 例基因 1 型感染合并肝硬化患者治疗 24 周。主要疗效终点是 HCV RNA < 15 IU/ml 及 SVR12 的患者百分比。该研究中 38 例患者均达到 SVR12 (100%), 最常见的不良反应有头痛、疲劳、瘙痒、鼻咽炎、上呼吸道感染, 无 3 ~ 4 级不良反应。

2.4 埃及一项前瞻性、无对照、开放性、多中心研究中, 纳入 30 例年龄在 12 ~ 17 岁的患者, 基因型为 4 型, 接受索磷布韦 / 达拉他韦治疗 12 周^[14]。索磷布韦每日剂量为 400 或 200 mg 片剂。体质量为 20 ~ 30 kg, 200 mg/d; 体质量为 30 ~ 40 kg, 300 mg/d; 体质量 > 40 kg, 400 mg/d。达拉他韦剂量为: 体质量 30 ~ 40 kg, 45 mg/d; 体质量 > 40 kg, 60 mg/d。到第 4 周末, 所有患者 (100/100; 95% CI: 88.7% ~ 100%) 达到快速病毒学应答。最后, 29 例患者完成全部治疗方案, 随访的患者均达到 SVR12, 惟一没有达到 SVR12 的患者是因为在病毒阴性后失访。在研究期间, 不良反应主要包括恶心 3 例、腹痛 3 例、乏力 4 例、头痛 3 例和瘙痒或皮疹 2 例, 所有病例均为轻至中度 (≤ 2 级) 不良反应, 无死亡或严重不良事件的报告。

2.5 埃及另一项前瞻性、多中心、开放性研究中, 纳入 144 例基因 4 型的青少年慢性丙肝患者 (12 ~ 17 岁, 平均年龄 14 岁, 69% 为男性)^[15]。所有患者均接受固定剂量的含 400 mg 索磷布韦和 90 mg 来迪帕韦的联合治疗, 1 次/d, 疗程 12 周。在治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周、治疗 12 周和治疗结束后 12 周对实验室和病毒学指标进行评估。结果显示 142 例患者 (99%) 达到 SVR12。未观

察到严重的不良反应, 也未观察到治疗中断或死亡现象。最常见的不良反应是头痛 (20%), 其他不良反应还包括瘙痒、腹泻、皮疹等。另一项 6 ~ 12 岁基因 4 型 HCV 感染的试验, SVR12 也得到类似的结果^[16]。

2.6 Li^[17] 主持一项前瞻性、多中心、无对照、开放性的研究中, 入组人群为 3 ≤ 年龄 < 6 岁的儿童, 分为 2 个研究, 研究一共 13 例儿童。基因 2 型给予索磷布韦联合 RBV 治疗 12 周, 基因 3 型给予索磷布韦联合 RBV 治疗 24 周, 体质量 ≥ 17 kg 索磷布韦剂量 200 mg, 体质量 < 17 kg 索磷布韦 150 mg/, 1 次/d; 研究二共 34 例儿童, 基因 1、4 型有或无肝硬化, 给予索磷布韦 / 来迪帕韦治疗 12 周, 体质量 ≥ 17 kg 索磷布韦 / 来迪帕韦剂量为 200 mg/45 mg, 1 次/d, 体质量 < 17 kg 索磷布韦 / 来迪帕韦 150 mg/33.75 mg, 1 次/d。主要疗效终点是 HCV RNA < 15 IU/ml 及达到 SVR12 的患者百分比。并观察药代动力学与成人区别。研究一中索磷布韦和索磷布韦的代谢产物 GS-331007 浓度与 II、III 期成人研究类似, 索磷布韦和 GS-331007 的药代动力学曲线下面积和药峰浓度等价范围为 50% ~ 200%; 研究二中索磷布韦 / 来迪帕韦和 GS-331007 浓度与 II、III 期成人研究类似。索磷布韦联合 RBV 的 SVR12 率为 92%, 索磷布韦 / 来迪帕韦 SVR12 率为 97%。结果显示未发生严重不良反应, 未达到治疗终点的患者均因各种原因未完成治疗。

2.7 Gane^[18] 的一项前瞻性、多中心、无对照、开放性的研究中, 入组人群为 3 ~ 12 岁的儿童。其中 6 ≤ 年龄 < 12 岁 (中位年龄为 8 岁) 共 41 例。其中基因 2 型为 13 例 (32%), 基因 3 型为 28 例 (68%), 给予索磷布韦联合 RBV 治疗; 3 ≤ 年龄 < 6 共 13 例, 基因 2 型为 5 例 (38%), 基因 3 型为 8 例 (62%), 体质量 ≥ 17 kg 给予索磷布韦 200 mg/d, 体质量 < 17 kg 给予索磷布韦 150 mg/d。基因 2 型疗程为 12 周, 基因 3 型疗程为 24 周。主要疗效终点是 HCV RNA < 15 IU/ml 及 SVR12 的患者百分比。6 ≤ 年龄 < 12 岁的 SVR12 率为 100% (41/41); 3 ≤ 年龄 < 6 岁的 SVR12 率为 92% (12/13), 其中基因 2 型的 SVR12 率为 80% (4/5), 未达到 SVR12 的儿童是因为未完成治疗, 基因 3 型的 SVR12 率为 100% (8/8)。结果显示, 最常见不良反应为咳嗽、呕吐、头痛, 未发生严重不良反应。

以上 7 项临床研究显示 DAAs 在 < 18 岁的 HCV 感染患者中的疗效是确切的。尤其是 3 岁及

以上应用索磷布韦及固定剂量的来迪帕韦 / 索磷布韦 SVR 率基本接近 100%，不良反应也未发现与成人有明显的不同，相关的药代动力学参数也提供了明确的依据。不足的是上述临床试验基本集

中在基因 1、2、3、4 型，未来循证医学的证据需要更大量样本及全基因的 DAAs 前瞻性研究。下面列表中正在进行的临床试验将会进一步进行验证，我们也须要密切关注试验的结果，详见表 3。

表 3 上述临床试验汇总
Table 3 Summary of the above clinical trials

	试验药物	年龄 (岁)	基因分型	SVR12 率	不良反应
1	索磷布韦 / 来迪帕韦	12 ~ 17	1a	98%(98/100)	头痛、腹泻、疲劳
2	索磷布韦 / 来迪帕韦	6 ~ 11	1、3、4	99%(91/92)	发热、头痛
3	奥比帕韦 / 帕利瑞韦 / 利托那韦 / 达塞布韦和 / 或 RBV	12 ~ 17	1、4	100%(38/38)	头痛、疲劳、瘙痒、上呼吸道感染
4	索磷布韦 / 达拉他韦	12 ~ 17	4	96%(29/30)	恶心、腹痛、乏力、头痛、瘙痒、皮疹
5	索磷布韦 / 来迪帕韦	12 ~ 17	4	99%(142/144)	头痛、瘙痒、腹泻、皮疹
6	索磷布韦 / RBV	≥ 3, < 6	2、3	92%(12/13)	无严重不良反应
	索磷布韦 / 来迪帕韦		1、4	97%(33/34)	
7	索磷布韦 / RBV	≥ 3, < 6	2、3	92%(12/13)	咳嗽、呕吐、头痛
		≥ 6, < 12		100%(41/41)	

5 总结与展望

WHO 制订了 2030 年消灭丙肝的目标，儿童患者的治愈是达到这一目标的重要步骤。我国慢性丙肝患者的人数超过 1000 万，而目前的诊断率不超过 2%^[19]。因此，儿童慢性丙肝的诊治有许多问题仍亟待解决，如 DAAs 治疗对儿童患者的远期疗效、安全性；合并 HBV、HIV 等病毒感染的特殊儿童患者治疗方法及耐药问题等。

【参考文献】

[1] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes [J] . J Hepatology, 2015, 61(1):77-87.

[2] Gower E, Estes C, Blach S, *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [J] . J Hepatol, 2014, 61(Suppl 1):S45-S57.

[3] Jhaveri R, Grant W, Kauf TL, *et al.* The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical costs over a 10-year period [J] . J Pediatr, 2006, 148(3):353-358.

[4] Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe [J] . Dig Liver Dis, 2014, 46 (Suppl 5):S158-S164.

[5] Chen Y, Li L, Cui F, *et al.* A sero-epidemiological study on hepatitis C in China [J] . Chin J Epidemiol, 2011, 32(9):888-891.

[6] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018 [J] . J Hepatol, 2018, 69(2):373-395.

[7] Yang W, Jie Y, Center LD, *et al.* Introduction to hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus(2015) [J] . Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(4):361-366.

[8] Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies [J] . Nat Med, 2013,19(7):837-849.

[9] Schmidt WN, Nelson DR, Pawlotsky JM, *et al.* Direct-acting antiviral agents and the path to interferon independence [J] . Clin Gastroenterol Hepatol 2014,12(5):728-737.

[10] Pawlowska M, Sobolewska-Pilarczyk M, Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral [J] . World J Gastroenterol, 2018, 24(24):2555-2566.

[11] Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, *et al.* The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection [J] . Hepatology, 2017, 66(2):371-378.

[12] Murray KF, Balistreri W, Bansal S, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir±ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection [J] . J Hepatol, 2017, 66(Suppl 1):S57-S58.

[13] Leung DH, Wirth S, Yao BB. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir and with or without ribavirin for adolescents with HCV genotype 1 or 4 [J] . Hepatol Commun, 2018, 2(11):1311-1319.

[14] Yakoot M. Dual Sofosbuvir/daclatasvir therapy in adolescent patients with chronic hepatitis C infection [J] . J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(1):1-19.

[15] El-Khayat HR, Kamal EM, El-Sayed MH, *et al.* The effectiveness and safety of ledipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience [J] . Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(6):1-7.

[16] El-Shabrawi MH, Kamal NM, El-Khayat HR, *et al.* A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12- year old children [J] . Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(12):1699-1704.

[17] Li X, Chen H, Niu J, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the direct-acting hepatitis C antiviral sofosbuvir in healthy chinese subjects [J] . 2018, 40(9):1556-1566.

[18] Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, *et al.* Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen [J] . 2017, 66(4):1083-1089.

[19] 纪冬, 陈国凤. 慢性丙型肝炎的治愈之路 [J] . 传染病信息, 2018, 31(3):199-202.

(2019-07-19 收稿 2019-08-05 修回)
(本文编辑 揣征然)