

· 论 著 ·

慢性 HCV 感染 DAA 应答特点和长期预后观察研究

王文鑫, 刘红虹, 毕京峰, 王福生, 福军亮

[摘要] **目的** 本研究旨在观察不同疾病进展阶段的 HCV 感染者直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAA) 治疗的应答特点和长期预后。**方法** 纳入 2016 年 7 月—2017 年 3 月就诊于我中心的慢性 HCV 感染者 127 例, 其中慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者 85 例, 代偿期肝硬化 (compensated-liver cirrhosis, CLC) 患者 32 例, 失代偿期肝硬化 (decompensated-liver cirrhosis, DLC) 患者 10 例。DAA 治疗 12 或 24 周。比较 3 组患者 HCV RNA 转阴时间、停药后 12 周持续病毒学应答 (sustained virologic response 12, SVR12) 率以及停药后 2 年的转归情况。**结果** 所有 CHC、CLC、DLC 患者均完成 DAA 治疗。CHC、CLC 和 DLC 患者的 SVR12 率分别为 98.82% (84/85)、96.88% (31/32) 和 100% (10/10); CHC 患者 HCV RNA 转阴时间明显早于 CLC 和 DLC 患者 (P 均 < 0.05)。在 2 年随访期间, 1 例 CLC 患者发生病毒学复发, 2 例 DLC 患者分别出现肝功能恶化和肝细胞癌。**结论** 目前常用的 DAA 治疗方案对 CHC、CLC 和 DLC 的患者均有高效的抑制病毒复制的作用, 并且 SVR12 率在 96%~100% 之间, 有很高治愈率。对于肝硬化患者停药后仍须监测肝癌的发生或个别病例 HCV 复发等情况。

[关键词] 直接抗病毒药物; HCV; 慢性丙型肝炎; 持续病毒学应答; 速率; 肝硬化; 预测; 预后

[中国图书资料分类号] R575; R373.21

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)03-0208-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.003

Slower viral control but similar SVR12 rates with DAA therapy for chronic hepatitis C patients with liver cirrhosis

WANG Wen-xin, LIU Hong-hong, BI Jing-feng, WANG Fu-sheng*, FU Jun-liang*

Peking University 302 Clinical Medical School, 100039, China

Department of Infectious Diseases, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author. WANG Fu-sheng, E-mail: fswang302@163.com; FU Jun-liang, E-mail: fjunliang@163.com

[Abstract] **Objective** This study aimed to characterize the virological response on direct-acting antiviral agents (DAA) treatment in chronic hepatitis C (CHC) patients with liver cirrhosis. **Methods** Eighty-five CHC patients without liver cirrhosis, 32 CHC patients with compensated-liver cirrhosis (CLC), and 10 CHC patients with decompensated-liver cirrhosis (DLC) were enrolled in the study. All patients were administered generic sofosbuvir, ledipasvir-sofosbuvir, or sofosbuvir-daclatasvir with or without 1,000–1,200 mg of ribavirin daily for 12 or 24 weeks, respectively. HCV RNA was detected once a week till undetectable. The efficacy endpoint was sustained virologic response (undetectable HCV RNA) 12 weeks after cessation of treatment (SVR12). Safety and efficacy data were collected. All patients were followed up more than 2 years. **Results** CHC, CLC and DLC patients achieved undetectable HCV RNA at post-treatment week 1 were 52.94% (45/85), 12.50% (4/32) and 10.00% (1/10), respectively. Kruskal-Wallis H test and Mann-Whitney U test demonstrated that CHC patients had a faster speed of HCV RNA undetectable than CLC and DLC patients ($P < 0.05$). And there was no significant difference for speed of HCV RNA undetectable between CLC and DLC patients. Further analysis found that viral load, genotype of HCV RNA, and HCV treatment experienced with interferon or pegylated-interferon made no difference in speed of viral control. Although the speed of HCV RNA undetectable was different among the groups, the SVR12 rates were similar in CHC, CLC and DLC patients [98.82% (84/85), 96.88% (31/32) and 100% (10/10), respectively]. One CLC patient had viral relapse at 6-month post-treatment, one DLC patient showed liver dysfunction, and one DLC patient had hepatocellular carcinoma (HCC) during the 9-month follow-up. **Conclusions** This study demonstrated that currently DAA regimens are effective and safe among chronic hepatitis C, compensated- and decompensated-liver cirrhosis patients, and SVR rates are as high as 96%–100%, while liver cirrhosis patients require surveillance of HCC and relapse of HCV.

[Key words] direct-acting antiviral agents; HCV; chronic hepatitis C; speed; sustained virologic response; liver cirrhosis; predictor; prognosis

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 是 HCV 感染所致的全球流行性疾病。2015 年全球

7100 万人患有慢性 HCV 感染, 39.9 万人死于 HCV 相关的肝硬化或肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) [1]。成功清除 HCV 有助于减少肝纤维化的发生, 甚至逆转肝纤维化和肝硬化, 降低肝硬化患者的病死率 [2-3]。2015 年之前, 我国的慢性 HCV 感染治疗药物以干扰素为主, 治疗方案多为聚乙二醇干扰素 α (pegylated-interferon-alpha, Peg-IFN- α) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV), 简称 PR 方案 [4]。该方案不良反应多, 疗程较长, 具有人群

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81572462); 北京市卫计委首都卫生发展科研专项 (2016-2-5031); 国家自然科学基金创新研究群体项目 (81721002); “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项 (2017ZX10202201)

[作者单位] 100039, 北京大学三〇二临床医学院 (王文鑫、王福生、福军亮); 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部 (王文鑫、毕京峰、王福生、福军亮), 门诊部日间诊疗科 (刘红虹)

[通信作者] 王福生, E-mail: fswang302@163.com; 福军亮, E-mail: fjunliang@163.com

限制性,特别是失代偿期肝硬化(decompensated-liver cirrhosis, DLC)患者不宜采用该方案,而且持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率相对较低。2013年之后,丙型肝炎的治疗逐步进入全口服直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)治疗时代。目前研究表明多种DAA治疗方案获得的SVR率基本都>95%,且较少有人群限制性^[5],患者耐受性良好,不良事件发生率低。目前DAA治疗更多的关注SVR率,而对于HCV感染不同疾病阶段的患者治疗后应答特点及长期随访性数据相对较少。另外,我国由于DAA上市时间较晚,其治疗HCV感染相关疾病的数据更为有限。因此,本研究前瞻性入组慢性HCV感染不同疾病阶段的患者,评估DAA治疗后病毒学应答特点和规律,并在停药后长期随访患者的疾病进展情况,为制定更为合理的DAA治疗和监测方案提供数据支撑。

1 对象与方法

1.1 研究对象 将2016年7月—2017年3月就诊于中国人民解放军总医院第五医学中心的CHC、代偿期丙型肝炎肝硬化(compensated-liver cirrhosis, CLC)和DLC患者纳入研究,共127例。纳入标准:①CHC、CLC和DLC患者的诊断均符合《丙型肝炎防治指南(2015年版)》^[6];②自愿接受DAA治疗;③签署知情同意书者。排除标准:①患有自身免疫

性肝炎、甲状腺疾病、急慢性肾脏疾病、精神性疾病、恶性肿瘤的患者,以及控制不佳的糖尿病、高血压、心脏病等;②同时应用与DAA有相互作用并影响DAA代谢的药物,如抗结核药、抗癫痫药。

所有患者均采用无干扰素的口服DAA方案,DAA治疗方案选择原则如下:①依据指南建议及患者HCV基因型确定DAA基础治疗方案,基因1型建议采用索非布韦/来迪派韦(sofosbuvir/ledipasvir, SOF/LDV)或索非布韦/达拉他韦(sofosbuvir/daclatasvir, SOF/DCV)方案,基因2型建议采用SOF联合RBV或SOF/DCV方案,非1/2型建议采用SOF/DCV方案,疗程12~24周;在此基础上结合患者个人意愿及经济条件选择方案。②根据患者是否存在CLC、PR经治情况、其他疗效负性因子(如PLT<75×10⁹/L),以及是否存在RBV禁忌证,决定是否联合RBV治疗12~24周。③DLC采用无RBV方案。使用详情见表1。所有患者停药后进行2年的随访观察。该研究通过我中心医学伦理委员会批准。

纳入的127例慢性HCV感染者中,男63例,女64例,年龄50.00(43.00, 59.00)岁。CHC患者85例(CHC组),CLC患者32例(CL C组),DLC患者10例(DLC组)。3组患者入组时年龄、性别、病毒学指标、DAA治疗方案、合并其他基础疾病等情况见表1。

表1 3组患者接受DAA治疗前的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients in 3 groups before DAA therapy

特征	CHC组(n=85)	CLC组(n=32)	DLC组(n=10)	χ^2/H 值	P值
性别[男/女(例)]	40/45	17/15	6/4	0.814*	0.666
年龄(岁)	50.00(42.00, 58.00)	50.50(43.00, 59.00)	61.00(49.75, 64.00)	5.476	0.065
HCV RNA(log ₁₀ IU/ml)	6.38(5.49, 7.01)	6.03(5.46, 6.37)	6.39(5.91, 6.53)	1.715	0.424
HCV基因型(1b/2a/2b/3b/ND)(例)	55/28/0/1/1	23/6/1/2/0	8/2/0/0/0		
PR经治[例(%)]	28(32.94)	11(34.38)	2(20.00)	0.832*	0.660
DAA方案[例(%)]				Fisher	0.588
SOF+LDV	45(52.94)	16(50.00)	7(70.00)		
SOF+DCV	23(27.06)	11(34.38)	3(30.00)		
SOF+RBV	17(20.00)	5(15.63)	0(0)		
合并其他基础疾病[例(%)]	8(9.41)	12(37.50)	6(60.00)	19.914*	<0.001
糖尿病	3(3.53)	4(12.50)	2(20.00)		
高血压	3(3.53)	4(12.50)	1(10.00)		
慢性乙型肝炎	1(1.18)	2(6.25)	1(10.00)		
酒精性肝病	0(0)	2(6.25)	0(0)		
冠心病	1(1.18)	1(3.13)	0(0)		
血友病	1(1.18)	0(0)	0(0)		
贫血	0(0)	2(6.25)	3(30.00)		
银屑病	0(0)	0(0)	1(10.00)		

注:*. χ^2 值

1.2 主要试剂及仪器 所有患者的样本均在我院中心实验室进行检测,采用的方法、仪器和试剂如下:血清HCV RNA定量检测使用COBAS Taq Man48实时荧光定量PCR仪(美国罗氏公司)。通过SLAN 96P实时荧光定量PCR仪(上海宏石

公司)对HCV基因型进行测序和鉴定。HCV RNA检测下限为15 IU/ml。

1.3 研究方法 收集入组患者年龄、性别,HCV感染所处疾病阶段,合并其他基础疾病以及相关用药情况,血清HCV RNA定量及HCV基因型,

血清生化指标, 血常规。

开始 DAA 治疗后每周检测 HCV RNA 定量, 直至阴性, 之后按照开始治疗后 8 周、12 周、24 周, 以及停止 DAA 治疗后 12、24、48、72、96 周检

测 HCV RNA 定量、肝功能、肾功能、血常规、甲胎蛋白、腹部彩超等检查; 治疗期间和停止治疗后的每个随访点询问并记录患者是否出现乏力、纳差、恶心、腹胀、腹痛、腹泻等不适症状(图 1)。

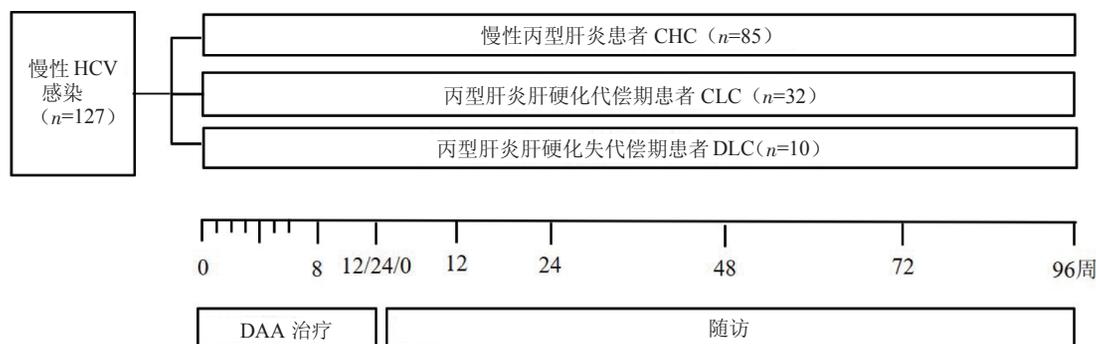


图 1 研究方案示意图

Figure 1 The Schematic Diagram of Research Design

1.4 病毒学应答定义 超快速病毒学应答 (super rapid virological response, SRVR): 抗病毒治疗 1 周时外周血 HCV RNA 不可测; 快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR): 抗病毒治疗 4 周时外周血 HCV RNA 不可测; 持续病毒学应答 (sustained virologic response, SVR): 抗病毒治疗结束后第 12 周和 24 周外周血检测不到 HCV RNA, 表示为 SVR12 或 SVR24。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的数据用中位数和四分位数 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 3 组间比较用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 两两比较用 Mann-Whitney U 检验, $\alpha' = 2\alpha/[k(k-1)]$ (k 为分组数); 分类资料用频数和百分率表示, 3 组间比较用 $R \times C \chi^2$ 检验, 两两比较用 χ^2 检验, $\alpha' = 2\alpha/[k(k-1)]$ (k 为分组数)。用 Logistic 回归分析 HCV RNA 转阴速度影响因素, 所有统计分析均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 SVR12 所有入组患者在 DAA 治疗结束时 HCV RNA 检测均为阴性。CHC 组和 CLC 组各有 1 例患者在停药后 12 周时未能进行 HCV RNA 检测, 按照未达 SVR12 纳入统计分析。CHC、CLC 和 DLC 组的 SVR12 率分别为 98.82% (84/85)、96.88% (31/32)、100% (10/10), 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.799$, $P = 0.671$)。

2.2 3 组患者 HCV RNA 转阴速度比较 共 126 例患者达到 RVR, 1 例 CLC 患者在治疗 6 周时 HCV RNA 检测阴性。3 组患者转阴速度的差别: CHC、CLC、DLC 3 组患者 SRVR (即治疗 1 周 HCV RNA 检测阴性) 率分别为 52.94% (45/85)、12.50% (4/32)

和 10.00% (1/10); 开始治疗后第 2 周 HCV RNA 检测阴性的患者分别为 40.00% (34/85)、65.63% (21/32) 和 70.00% (7/10); 开始治疗后第 3~4 周 HCV RNA 检测阴性的患者分别为 7.06% (6/85)、18.75% (6/32) 和 20.00% (2/10); 通过 Kruskal-Wallis 秩和检验发现 3 组患者 HCV RNA 达到低于检测下限的速度存在统计学差异 ($H = 20.695$, $P < 0.001$)。3 组之间两两比较, CHC 组明显快于 CLC 组和 DLC 组 (P 均 < 0.05), CLC 组和 DLC 组患者 HCV RNA 达到低于检测下限的速度之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。

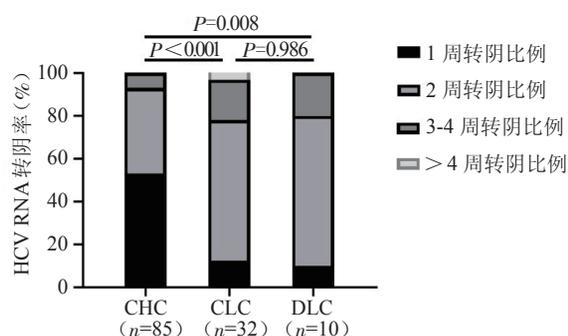


图 2 3 组 HCV 感染不同疾病阶段患者不同时间外周血 HCV RNA 转阴率的比较 (%)

Figure 2 Comparison of the rates of HCV RNA undetectable at different week among different disease stages (%)

2.3 HCV RNA 转阴速度的影响因素分析 进一步通过 Logistic 回归分析了影响患者 DAA 治疗获得 SRVR 的相关因素, 发现肝硬化是影响患者获得 SRVR 的独立预测因素, 合并肝硬化患者达到 SRVR 的几率降低 88.00% ($P < 0.05$)。患者的年龄、性别、基线的病毒载量水平、HCV 基因型、是否 PR 经治、是否合并其他基础疾病以及 DAA 治疗方案等因素对于获得 SRVR 没有明显影响, 见表 2。

表 2 SRVR 影响因素的 Logistic 回归分析结果
Table 2 Factors for SRVR based on logistic regression

影响因素	OR	95%CI	P 值
疾病状态			
CHC	10.125	1.228 ~ 83.466	0.031
CLC	1.286	0.127 ~ 13.036	0.832
DLC	1(参照组)	/	/
性别			
男	0.899	0.441 ~ 1.834	0.771
女	1(参照组)	/	/
年龄 (岁)	0.985	0.956 ~ 1.014	0.307
HCV RNA 定量 (IU/ml)			
≥ 6×10 ⁵	2.130	0.692 ~ 6.559	0.187
< 6×10 ⁵	1(参照组)	/	/
HCV 基因型			
1b	1.190	0.552 ~ 2.562	0.658
非 1b	1	/	/
PR 经治			
否	0.653	0.307 ~ 1.389	0.268
是	1(参照组)	/	/
DAA 方案			
SOF+LDV	1.210	0.457 ~ 3.208	0.701
SOF+DCV	0.535	0.175 ~ 1.635	0.273
SOF+RBV	1(参照组)	/	/
合并其他基础疾病			
是	0.389	0.144 ~ 1.050	0.062
否	1(参照组)	/	/

注: / 无数据

2.4 长期随访情况 在获得 SVR12 的 125 例患者中 1 例基因 3b 型的 CLC 患者在停止治疗 6 个月时发生病毒学复发; 其余 124 例患者在 2 年随访期间未发现病毒学复发。CHC 和 CLC 患者在 2 年随访期间未出现肝功能恶化或失代偿情况。基因 1b 型的 DLC 患者中有 1 例出现反复腹水, 并出现消化道出血 1 次, 另 1 例在随访 9 个月时发现 HCC。

3 讨 论

据推算, 我国 HCV 感染者约为 1000 万^[7]。肝硬化和肝癌是主要的死亡原因, 肝硬化年发生率为 3% ~ 4%, 一旦进展至失代偿期, 患者 10 年生存率为 25%^[8]。DAA 治疗是目前主要推荐的治疗方案, 相较于 PR 方案, DAA 在已知主要基因型和基因亚型的 HCV 感染者中 SVR 都能 > 90%^[9-11], 并且在多个不同临床阶段的人群中方案统一, 疗程短, 药物不良反应小且相互作用较少, 因此可以减少治疗前的检测和治疗中的监测, 更便于对慢性 HCV 感染者实施治疗和管理。

但 DAA 在我国上市时间较晚, 药物可及性在近两年才得到显著改善。在此之前很多患者自行购买国外仿制药物进行治疗, 存在不规范用药的问题。国内应用经验主要是依据国内外临床试验数据和部分小样本研究获得, 而且大部分数据来源于慢性肝炎阶段的患者, 而对肝硬化, 尤其是

DLC 的 DAA 治疗过程中病毒应答特点和长期随访观察较少。为此, 我们入组了 CLC 和 DLC 患者, 进行 DAA 治疗效果和安全性观察, 同时与慢性肝炎患者进行比较分析。我们发现肝硬化患者包括 DLC 患者应用 DAA 治疗后达到的 SVR12 率与慢性肝炎患者没有明显差异, 且未出现药物相关的严重不良反应, 安全性良好。Zeuzem 等^[12]发现肝纤维化程度及是否存在肝硬化并不影响丙型肝炎初治患者应用 DAA 的 SVR 率, 与本研究结果基本一致。也有研究认为 DLC 患者 DAA 治疗效果低于无肝硬化及 CLC 患者^[13-15]。患者入组数量、病毒基因型差异、治疗前的疾病严重程度、以及是否曾经治疗可能是导致研究结果差异的原因。

我们进一步比较了本研究不同疾病阶段患者 DAA 治疗后 HCV RNA 转阴速度是否存在差别。本研究发现存在肝硬化的丙型肝炎患者接受 DAA 治疗 HCV RNA 的转阴速度慢于无肝硬化的患者, 而两类患者在治疗前 HCV RNA 水平、HCV 基因型方面无明显差别, 提示肝硬化可能是影响应答速率的重要因素。Logistic 回归分析进一步证实肝硬化患者达到 SRVR 的几率大幅下降, 且肝硬化是获得 SRVR 的独立预测因素。除了肝纤维化严重程度之外, 合并基础疾病可能也是影响因素之一。肝硬化患者合并基础疾病的比例明显高于非肝硬化患者, 而且合并基础疾病的患者获得 SRVR 的几率也明显下降, 但可能由于病例数较少, 回归分析未发现统计学差异。Afdhal 等^[16]发现相较于 12 周 DAA 治疗, 24 周疗程仅增加发生药物不良反应的风险, 对 SVR 率并无显著提高。Backus 等^[17]入组 4365 例 HCV 感染者, 给予不足 12 周的 DAA 治疗, 发现 DAA 治疗 4 周时 HCV RNA 检测阴性的患者 SVR 率显著高于 4 周时 HCV RNA 检测阳性的患者, 而在接受 12 周治疗的患者中, 治疗 4 周时患者 HCV RNA 检测是否阴性, 其 SVR 率间差异无统计学意义, 提示 HCV RNA 转阴慢的患者可以通过延长 DAA 治疗时长来获得 SVR, HCV RNA 转阴快的患者可以适当缩短 DAA 治疗时长。我们研究中入组的肝硬化患者几乎均在 4 周内达到 HCV RNA 检测阴性, 这可能是其 SVR12 率与非肝硬化患者无显著差异的原因。同时也提示肝硬化患者存在缩短疗程的可能。但是对于未获得 SRVR 的肝硬化患者能否缩短疗程须要进一步研究。

本研究入组的 DLC 患者全部达到了 SVR12, 但仍有 2 例患者分别出现肝功能反复失代偿和肝细胞肝癌。这提示, 对于存在肝硬化的慢性 HCV 感染者, 即使通过有效的 DAA 治疗获得病毒持久

抑制,但是仍有可能出现疾病进展甚至严重不良事件。有研究发现,自发或通过抗病毒药物治疗达到血清HCV RNA持续阴性的患者外周血淋巴细胞和肝组织中仍存在HCV RNA^[18-19]。另一方面,现有检测方法的精度和HCV基因组缺陷表达也可能导致HCV RNA假阴性的出现^[20]。

本研究尚存在病例数较少、随访时间相对较短的局限,尤其是DLC患者不足20例,计算得到的百分率代表性较差。但这些数据初步表明,DAA治疗对于各个疾病阶段的HCV感染者均有较好的安全性和SVR率。但合并肝硬化的患者HCV RNA转阴速度显著慢于无肝硬化患者。另外,对于肝硬化患者,即使病毒持久抑制,仍须定期监测肝脏生化指标、肿瘤学标志物及影像学结果,警惕严重并发症和肿瘤发生风险。

【参考文献】

- [1] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [A]. In: Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization 2015, 2015.
- [2] Liu Z, Wei X, Chen T, et al. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3):548-557.
- [3] Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9):637-648.
- [4] Maughan A, Ogbuagu O. Pegylated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C virus infection [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(2):219-227.
- [5] 杨甲, 饶慧瑛. 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎肝纤维化和肝硬化的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3):175-178.
- [6] 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(2015年版) [J]. *传染病信息*, 2016, 29(1):1-19.
- [7] 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(2019年版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1):26-46.
- [8] Heim MH. Innate immunity and HCV [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3):564-574.
- [9] Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10):1062-1068.
- [10] Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial [J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):514-523.
- [11] Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27):2599-2607.
- [12] Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Efficacy and safety of faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis or cirrhosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2):1282-1291.
- [13] Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2):122-132.
- [14] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27):2618-2628.
- [15] Fernández Carrillo C, Lens S, Llop E, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: analysis of data from the Hepa-C registry [J]. *Hepatology*, 2017, 65(6):1810-1822.
- [16] 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.
- [17] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients [J]. *Hepatology*, 2016, 64(2):405-414.
- [18] Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study [J]. *J Med Virol*, 2003, 71(1):56-61.
- [19] Wang Y, Rao H, Chi X, et al. Detection of residual HCV-RNA in patients who have achieved sustained virological response is associated with persistent histological abnormality [J]. *EBio Medicine*, 2019, 46:227-235. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.043.
- [20] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1 Suppl):S58-S68.

(2021-03-09 收稿 2021-04-25 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

(上接第201页)

- [71] Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea [J]. *Antiviral Res*, 2009, 81(1):68-76. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.09.007.
- [72] Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, et al. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis [J]. *Virusdisease*, 2014, 25(3):385-389. DOI: 10.1007/s13337-014-0219-7.
- [73] Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8):1669-1677. DOI: 10.1097/01.ccm.0000132892.51063.2f.
- [74] Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Blood Purif*, 2010, 29(4):331-338. DOI: 10.1159/000287776.
- [75] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury,

mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11):3365-3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.

- [76] 杜虹, 李璟, 郑荣, 等. 肾综合征出血热连续性肾脏替代治疗及肝素抗凝的应用研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(4):46-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.04.014.
- [77] 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州) [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(2):80-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.02.002.
- [78] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3):205-213. DOI: 10.7326/M14-1589.

编后语 编辑部对所刊载内容未作编辑加工