

·丙型病毒性肝炎的药物治疗·

## 中国丙型病毒性肝炎流行趋势及治疗获益

杨甲<sup>1</sup>, 饶慧瑛<sup>2\*</sup>

1. 北京大学人民医院 北京大学肝病研究所, 2. 丙型肝炎和肝病免疫治疗北京市重点实验室, 北京 100044

**【摘要】**直接抗病毒药物使丙型病毒性肝炎(丙肝)的治愈成为可能,而随着泛基因型直接抗病毒药物的出现,治疗前基因型的检测亦成为可选,治疗的简化和可及性使2030年消除丙肝公共卫生危害计划实施更加有力。近些年来,我国的丙肝流行病学发生明显的变化。基于危险因素的改变,基因1和2型明显下降,而基因3和6型逐渐增加,且有从局部地区向全国各个地区扩散的趋势。本文旨在描述我国丙肝的流行趋势及治疗的获益。

**【关键词】**丙型病毒性肝炎;流行趋势;直接抗病毒药物;肝细胞癌

**【中图分类号】** R978.7; R512.63

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)12-0006-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.002

## The epidemic trend of hepatitis C in China and the benefits of treatment

YANG Jia<sup>1</sup>, RAO Hui-ying<sup>2\*</sup>

1. Peking University Hepatology Institute, 2. Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Disease, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

**【Abstract】** Direct-acting antiviral agents (DAAs) make it possible for hepatitis C cure. With the emerging of pan-genotype DAA, genotyping is also not required anymore before treatment, thus the therapy become more simplified and more accessible. The simplification and accessibility of treatment make the implementation of elimination of hepatitis C as a public health threat by 2030 plan more effective. In recent years, the epidemiology of hepatitis C in China has undergone significant changes. Based on changes in risk factors, genotypes 1 and 2 have been significantly decreasing, while genotypes 3 and 6 have been increasing. Genotype 3 and 6 tends to spread from local areas to various regions of the country. This article aims to describe the prevalence of the hepatitis C in our country and the benefits of treatment.

**【Key words】** hepatitis C; epidemic trend; direct-acting antiviral agents; hepatocellular carcinoma

据世界卫生组织估计,2015年全球有7100万例慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者,不同地区之间存在差异<sup>[1]</sup>。中东地区和欧洲地区患病率最高,分别为2.3%和1.5%,东亚地区患病率为0.4%~0.9%<sup>[1-2]</sup>。2015年全球估计有39.9万人因感染HCV死亡,175万例新发感染<sup>[1]</sup>,28%肝硬化和26%的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是由HCV感染引起<sup>[3]</sup>。慢性HCV感染有进展为肝纤维化的风险,桥接纤维化和肝硬化发生HCC风险较高<sup>[4]</sup>。感染后每年纤维化发生率为9%~10%,从感染到发生肝硬化时间约为39年,有临床表现的发生肝

硬化时间短于无临床表现的患者<sup>[5]</sup>。在发达国家,大部分HCC的发生与HCV感染相关,感染HCV患者发生HCC的风险增加近17倍<sup>[6]</sup>。肝硬化患者比肝纤维化患者发生HCC的风险更高<sup>[7]</sup>。中国估计有53 593例(95%CI: 16 144~92 466)HCV相关的HCC,占全世界范围HCC总数的一半以上<sup>[8]</sup>。

目前,慢性HCV感染者的治疗已经进入直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的泛基因型时代,大部分感染者都能达到90%以上的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)。本文旨在讨论目前中国HCV感染的流行病学情况以及

\*通信作者:饶慧瑛, E-mail: rao.huiying@163.com

抗病毒治疗的获益。

## 1 我国丙型病毒性肝炎的流行趋势

### 1.1 我国丙型病毒性肝炎的基因型变化和流行趋势

我国1~59岁人群抗HCV阳性率为0.43%,一般人群感染者约560万,加上高危群体和高发地区人群,总计约1000万左右<sup>[9]</sup>。目前HCV基因型1b仍为主要基因型,占比56.8%,基因2、3和6型分别为24.4%、8.7%和6.3%,混合感染病例仅占2.1%,大部分为基因1型和基因2型的混合,如1b/2a、2a/2b和1b/2b,其中1b/2a约占一半左右<sup>[10-12]</sup>。男性比女性的基因型更多样,混合感染和基因3和6型高于女性,基因1b和2a的比例低于女性<sup>[12]</sup>。根据中国疾病预防控制中心的数据(2005—2011年),HCV感染的性别比(男/女)呈逐渐下降趋势,从2005年的1.53下降至2011年的1.35,年龄比( $\geq 31$ 岁/ $< 30$ 岁)从0.25下降至0.16。基因型分布与传播途径关系密切,基因1型和基因2型患者年龄较3型偏大,输血和血液制品是最主要的传播途径(54.5%),其次是手术和侵入性检查(20%),基因3和6型大都有静脉吸毒史。基因1型将近53.1%的患者有10~20年的感染史,而基因3型感染的时间大部分小于10年<sup>[13-14]</sup>。50岁以上曾有输血史的患者应该着重筛查<sup>[13]</sup>。

近10年关于HCV基因型分布的估计存在一定的差异,基因1b型所占比例在52.18%~72.1%之间,基因2a型11.60%~28.69%,基因3a、3b、6a型所占比例分别为3.20%~7.50%、1.96%~7.06%和2.16%~6.41%<sup>[11]</sup>。一篇系统分析纳入了1993—2017年间发表的HCV基因型分布的文章,并按2000年以前、2001—2009年及2010年以后进行分层<sup>[15]</sup>。基因1b型在2000年以前、2001—2009年、2010年以后的比例分别为72%、63.8%、54%,基因2a型也从16.2%下降到15.4%,而基因型3a、3b和6a型则从2000年以前的0.2%、0.3%和0.1%增加至2010年以后的5.4%、7.1%和7.5%<sup>[15]</sup>。这与其他研究结果一致,混合感染也有增加趋势<sup>[11]</sup>。

### 1.2 不同地区丙型病毒性肝炎的基因型变化和流行趋势

1990—2010年的献血志愿者中,HCV感染率为

8.68%,北部和中部感染率更高(13.45%、14.74%),尤其河南和河北,南部地区最低(2.88%)。1998年之前献血者的HCV感染率为12.87%,1998年以后下降至1.71%<sup>[16]</sup>。

西部和南部基因型种类最丰富。基因1b型在所有地区仍是最主要的基因型,北部、东北、东部、西北、南部、西南和中部地区基因1b型占比分别为63.9%、45.8%、64.7%、50.0%、43.1%、39.9%和54.7%。除了南部和西南地区,基因2a型仍是其他地区第二主要基因型。基因2型从北到南呈下降趋势,东北地区所占比例最高,西南地区南部地区最低。基因6a型在南部(22.9%),基因3b型(19.9%)和3a型(14.0%)在西南地区的比例要明显高于其他地区,从北向南呈增加趋势,在东北和北部地区小于1%,但在南部地区是第二大主要基因型。基因3b型在东北、西南、东部和北部地区均高于3a型,而西北地区3a型则比3b型多,中部和南部地区3a和3b型相当,与西方国家的基因3型构成比明显不同(基因3a型占到98.7%以上)<sup>[17]</sup>。东北地区的辽宁省混合感染的类型最多,而西藏地区的混合感染率最高<sup>[10-11,15]</sup>。

近30年,除了西北和中部地区的所有地区,基因1b型都呈明显下降趋势,同时基因3a、3b、6a型在所有地区均明显上升。例如在南部地区,在2000年前的两大主要基因型是1b和2a型(占比分别为69.5%和5.6%),在2001—2009年间,基因6a型(11.6%)取代2a型成为第二主要基因型,并在2010年以后上升至28.0%。同样,2000年前,1b和2a型在西南地区是主要基因型,而基因3b型在2001—2009年上升至9.9%,取代2a型成为第二主要基因型,在2010年以后,进一步上升至26.3%,接近于基因1b型<sup>[15]</sup>。

不同地区的HCV感染危险因素也存在差异,输血多见于中部地区(69.3%),西部、东部和北部也占到50%以上,南部地区仅占40.1%,而手术在中部、西部、东部、北部和南部所占比例分别为15.4%、15.7%、12.1%、34.8%和27.6%,牙科治疗则占11.6%、6.5%、12.6%、33.7%和23.0%。静脉毒品注射在西部和南部地区更常见,分别为12.9%和19.7%。侵入性操作和治疗以及长期HCV暴露更常见于南部,分别为11.2%和9.2%<sup>[10]</sup>。

西南地区1997年前后基因3和6型的比例明显

升高,分别为27.3%和54.4%,有无静脉吸毒史的患者中,基因3和6型的比例也从1997年前的11.3%上升到31.7%,这些人的感染可能由于静脉吸毒者(intravenous drug user, IDU)人群中基因3和6型的HCV通过血液制品扩散而来<sup>[18-19]</sup>。在广东地区,2004—2007年和2008—2011年的基因1b和6a型比例分别为43.8%和34.3%,基因6型的男/女比例高于基因1型和2型,基因6型在广东籍以外献血志愿者的比例明显增加,平均年龄也有下降,广东籍的基因型比例没有太大变化,提示基因6型从广东向全国扩散<sup>[20-21]</sup>。

### 1.3 特殊人群丙型肝炎的流行趋势

在IDU群体中基因1b型仍是最主要的基因型,但其所占比例明显小于其他危险群体,除了献血患者基因2a型仍占第二位,其他危险群体中第二位均已被基因3或6型取代。IDU群体中混合感染最多<sup>[15]</sup>。IDU中HCV的疾病患病率为61.4%,以湖北、云南、广西、湖南、新疆为流行区,男女的患病率不存在差异,IDU比非静脉吸毒者感染HCV风险高9倍,而非静脉吸毒者比普通人群感染风险更高。静脉吸毒时间越长,感染风险越高,合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)也是一个危险因素<sup>[22-23]</sup>。

透析患者的HCV疾病患病率为41.1%,男女之间无差异,危险因素包括维持透析时间、透析器的重复使用,以及有输血史透析患者比无输血史的风险高出5.65倍,但合并HBV感染不增加HCV的患病风险<sup>[24]</sup>。

## 2 丙型肝炎的治疗获益

### 2.1 改善肝纤维化和肝硬化

在进入DAA时代后,真实世界的治疗有效率在90%以上<sup>[25-27]</sup>。DAA扩大了HCV的治疗适应证,包括失代偿期肝硬化和肝移植后等原来不能耐受干扰素的患者,还有一些难治人群,如严重肾功能不全的患者都能通过治疗获益<sup>[28]</sup>。

超过2/3的HCV感染患者会出现肝功能损害,抗病毒治疗不仅能清除病毒,还能修复肝损害,治疗结束时和治疗后很长一段时间肝功能都在正常范围

内<sup>[29]</sup>。对于肝移植后HCC复发的患者,抗病毒治疗可以改善肝功能,提高半数以上患者的预后<sup>[30]</sup>。HCV/HIV合并感染者发展为进展期肝病的风险明显增加,DAA治疗同样可以改善这些患者的预后<sup>[29]</sup>。在SOLAR-2的研究中,基因1和4型失代偿期肝硬化患者(Child B或C级)的SVR率可达87%~89%,治疗后病毒感染的复发率为4%~8%,患者的Child分级和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分较基线改善超过50%<sup>[31]</sup>。而在另一项研究中,基因1型的失代偿期肝硬化患者停药后12周SVR率可达到83%,其中Child B级患者SVR率为94%,Child C级患者SVR率为56%,而基因3型患者的SVR率为83%<sup>[32]</sup>。

尽管目前没有证据表明,DAA治疗能够预防纤维化进展或肝硬化,但有研究发现DAA治疗后炎症指标下降,如与纤维化进展有关的白细胞介素1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、肿瘤坏死因子 $\beta$ 以及可溶性CD163等。对于有一定程度纤维化和肝硬化的患者,长期随访研究表明抗病毒治疗成功的患者纤维化和肝硬化逆转、失代偿风险降低,肝移植和死亡率下降<sup>[33-34]</sup>。大量证据表明,获得SVR后其纤维化指标可以改善<sup>[33,35]</sup>。2个大型队列研究发现,对于基线即有进展期纤维化或肝硬化的患者,获得SVR后患者相较于未获得SVR的患者,FIB-4评分(fibrosis 4 score)明显下降,且在后续10年中始终维持在较低水平<sup>[33-34]</sup>。一项5年的观察研究发现,获得SVR的患者在治疗后6个月时肝脏硬度值即出现明显下降,1年以后进一步下降,5年内肝脏硬度值较基线明显下降(14.3 kPa比6.6 kPa)。对于肝硬化患者,治疗后6个月时肝硬化患者数下降50%,4年下降至5%<sup>[36]</sup>。

### 2.2 肝细胞癌发生率下降,预后改善

SVR能够降低患者肝硬化失代偿、肝移植以及总体死亡率。干扰素治疗后获得SVR的进展期纤维化患者,HCC的发生风险明显下降,全因死亡率也显著下降,肝硬化和非肝硬化患者都有获益<sup>[37-41]</sup>。无论是否患有肝硬化,SVR都可降低HCC的发生,5年HCC累积发病率明显下降(1.7%比7.6%, $P=0.03$ ),而肝硬化患者中获得SVR的患者HCC发生率比未获得SVR的患者下降(20.8%比39.4%, $P=0.03$ )<sup>[42]</sup>。一项队列研究发现,无论DAA、DAA联合干扰素还是单



用干扰素,只要获得SVR就能显著降低HCC的发生率<sup>[43]</sup>。同时也有研究表明,DAA治疗成功后患者的门脉高压也可以改善,而门脉高压是HCC的独立预测因子<sup>[44]</sup>。因此,抗病毒治疗后获得SVR能降低患者肝硬化失代偿、降低HCC的发生,减少全因死亡率和每年死亡率,改善总体生存率;对于HCC切除或局部治疗后的患者,SVR也与总体生存率和无复发生存的改善相关<sup>[35,45]</sup>。

### 2.3 肝外表现缓解

HCV伴有冷球蛋白血症患者发生冷球蛋白血症血管炎的患病率为10%<sup>[46]</sup>。出现冷球蛋白血症的患者有发展成为B细胞非霍奇金淋巴瘤的风险<sup>[47]</sup>。总体上来说,超过50%DAA治疗后获得SVR的患者可以达到完全临床缓解,即基础血管炎症状减轻或消失,并且没有临床复发;冷球蛋白血症血管炎的某些症状在SVR后也倾向于缓解,皮肤的表现如紫癜、皮肤溃疡、关节表现及肌痛也能够迅速缓解或者痊愈(75%~100%),外周神经病和肾脏疾病相较于皮肤和关节表现完全缓解率略低,分别为30%~70%和75%~100%<sup>[46]</sup>。

### 2.4 丙型肝炎病毒相关肝移植人数下降

在美国和欧洲,HCV相关肝病是肝移植的首要指征,而HCV感染的患者肝移植术后复发非常普遍。抗病毒治疗HCV-RNA转阴后再进行肝移植,移植后HCV感染复发的风险下降<sup>[48]</sup>。北美的一项研究发现,肝移植新注册人数在增加,但HCV相关肝移植的注册人数和移植人数都在下降,酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病的人数在增加<sup>[49]</sup>。有数据表明,HCV相关失代偿期肝硬化的等待移植人数下降32%<sup>[50]</sup>。一项队列研究调查了北美2003—2015年的移植数据库,发现在DAA时代(2014—2015年)HCV感染患者因失代偿需要肝移植的比例比干扰素时代下降更明显(32%比5%)。

### 2.5 代谢相关疾病和生活质量的改善

有研究发现,抗HCV治疗后患者2型糖尿病、终末期肾病、急性冠脉综合征和脑卒中的发病率下降,脂代谢的改善更为明确,不仅肝脏脂肪变改善,动脉粥样硬化也能改善<sup>[29,51]</sup>。

HCV感染可以达到治愈,能够减轻患者的心理负担、经济负担,同时也避免了进一步发展为严重肝病,

也减轻了国家的医疗和经济负担<sup>[52]</sup>。干扰素时代的研究表明,与未治疗患者相比,SVR能提高患者的生活质量,生理和心理评分都比基线有所改善,甚至语言学习和视觉空间记忆也得到改善<sup>[51]</sup>。无干扰素的DAA治疗疗程短,不良反应更小,患者耐受性更好,还可以减轻倦怠感、身体疼痛,改善社会功能、工作效率,减少病假时间,更重要的是能够改善预后,减少疾病传播,降低社会的疾病负担<sup>[51]</sup>。

综上所述,我国近30年来丙型肝炎的流行病学发生了明显变化,随着血液制品的筛查和管控越来越严格,经血液制品传播的HCV感染(主要是基因1b和2型)呈明显下降趋势,而通过静脉吸毒和性传播的基因3型和6型明显增加。由于地域的流动性增加,原来局限于部分地区的基因型有向全国扩散的趋势,例如基因3型和6型从西南地区和华南地区向北部和中部地区扩散。而治疗方案的不断更迭,治疗有效性的不断提高,也降低了HCV相关疾病的预后和负担,但仍有部分基因型治疗效果欠佳,例如基因3b型伴有肝硬化患者较其他患者群体的治疗有效率明显下降。基于目前取得的疾病预防和治疗方案的进步,需要在丙型肝炎流行趋势变化的基础上不断调整防治方案,以实现2030年消除丙型肝炎公共卫生危害计划。

### 【参考文献】

- [1] WHO. Global hepatitis report 2017 [EB/OL]. (2021-03-21) [2021-08-01]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.pdf>.
- [2] Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C [J]. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(1): 89-97.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [4] Llovet J M, Kelley R K, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [5] Erman A, Krahn M D, Hansen T, et al. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: a systematic review and Meta-analysis update [J]. *BMJ open*, 2019, 9(11): e027491.
- [6] Samant H, Amiri H S, Zibari G B. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12 (Suppl 2): S361-S373.
- [7] Lok A S, Seeff L B, Morgan T R, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-relat-

- ed advanced liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1):138-148.
- [8] 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.
- [9] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2019(12):962-979.
- [10] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera J C, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014,29(3):545-553.
- [11] Zhang Y, Chen L M, He M. Hepatitis C virus in mainland China with an emphasis on genotype and subtype distribution[J]. *Virol J*, 2017,14(1):41.
- [12] Chen Y, Yu C, Yin X, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes circulating in mainland China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017,6(11):e95.
- [13] Dong Z X, Zhou H J, Wang J H, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C: correlation with patients' characteristics and clinical parameters[J]. *J Dig Dis*, 2012,13(11):564-570.
- [14] Ju W, Yang S, Feng S, et al. Hepatitis C virus genotype and subtype distribution in Chinese chronic hepatitis C patients: nationwide spread of HCV genotypes 3 and 6 [J]. *Virol J*, 2015,12:109.
- [15] Du G, Li X, Musa T H, et al. The nationwide distribution and trends of hepatitis C virus genotypes in mainland China [J]. *J Med Virol*, 2019,91(3):401-410.
- [16] Gao X, Cui Q, Shi X, et al. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11:88.
- [17] Welzel T M, Bhardwaj N, Hedskog C, et al. Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtype analyses [J]. *J Hepatol*, 2017,67(2):224-236.
- [18] Zhou Y, Wang X, Mao Q, et al. Changes in modes of hepatitis C infection acquisition and genotypes in southwest China [J]. *J Clin Virol*, 2009,46(3):230-233.
- [19] Yan Z, Fan K, Wang Y, et al. Changing pattern of clinical epidemiology on hepatitis C virus infection in southwest china[J]. *Hepat Mon*, 2012,12(3):196-204.
- [20] Rong X, Xu R, Xiong H, et al. Increased prevalence of hepatitis C virus subtype 6a in China: a comparison between 2004-2007 and 2008-2011 [J]. *Arch Virol*, 2014, 159(12): 3231-3237.
- [21] Fu Y, Wang Y, Xia W, et al. New trends of HCV infection in China revealed by genetic analysis of viral sequences determined from first-time volunteer blood donors[J]. *J Viral Hepat*, 2011,18(1):42-52.
- [22] Xia X, Luo J, Bai J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and Meta-analysis [J]. *Public Health*, 2008, 122(10): 990-1003.
- [23] Wang C, Shi C X, Rou K, et al. Baseline HCV antibody prevalence and risk factors among drug users in China's national methadone maintenance treatment program [J]. *PLoS One*, 2016,11(2):e0147922.
- [24] Sun J, Yu R, Zhu B, et al. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in china: systematic review and Meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2009,31(7):610-620.
- [25] Rao H, Song G, Li G, et al. Safety and efficacy of cobopasvir and sofosbuvir in patients with genotypes 1, 2, 3 and 6 HCV infections without or with compensated cirrhosis [J]. *J Viral Hepat*, 2020,27(1):45-51.
- [26] Gao Y, Kong F, Li G, et al. Cobopasvir 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.
- [27] Chang K C, Tung S Y, Wei K L, et al. Real-world efficacy and safety of pangenotypic direct-acting antivirals against hepatitis C virus infection in Taiwan [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13543.
- [28] Mücke M M, Mücke V T, Lange C M, et al. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment[J]. *Liver Int*, 2017, 37(Suppl):S19-S25.
- [29] Zeng H, Li L, Hou Z, et al. Direct-acting antiviral in the treatment of chronic hepatitis C: bonuses and challenges[J]. *Int J Med Sci*, 2020,17(7):892-902.
- [30] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus [J]. *Hepatology*, 2015,62(3):932-954.
- [31] Dailey F, Ayoub W S. Hepatitis C virus therapy for decompensated and posttransplant patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(3):215-222.
- [32] Poordad F, Schiff E R, Vierling J M, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence [J]. *Hepatology*, 2016,63(5):1493-1505.
- [33] Wei L, Huang Y H. Long-term outcomes in patients with chronic hepatitis C in the current era of direct-acting antiviral agents[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019,17(5):311-325.
- [34] Lu M, Li J, Zhang T, et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016,14(7):1044-1055.
- [35] Ponziani F R, Mangiola F, Binda C, et al. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C[J]. *World J Hepatol*, 2017,9(7):352-367.
- [36] Facciorusso A, Del Prete V, Turco A, et al. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018,33(4):942-949.
- [37] Morgan R L, Baack B, Smith B D, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2013,158(5 Pt 1):329-337.
- [38] Backus L I, Belperio P S, Shahoumian T A, et al. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease[J]. *Hepatology*, 2019,69(2):487-497.
- [39] Backus L I, Belperio P S, Shahoumian T A, et al. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease [J]. *Hepatology*,

- 2018,68(3):827-838.
- [40] Younossi Z M, Racila A, Muir A, et al. Long-term patient-centered outcomes in cirrhotic patients with Chronic hepatitis C after achieving sustained virologic response[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.026>.
- [41] Lockart I, Hajarizadeh B, Buckley N, et al. All cause hepatocellular carcinoma survival in the era of direct-acting antiviral therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021. Doi: 10.1111/jgh.15687.
- [42] Ogawa E, Furusyo N, Kajiura E, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study [J]. J Hepatol, 2013, 58 (3) : 495-501.
- [43] Ioannou G N, Green P K, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatology, 2017. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030.
- [44] Charlton M, Everson G T, Flamm S L, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease[J]. Gastroenterology, 2015, 149(3):649-659.
- [45] Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2017,140(5):1042-1049.
- [46] Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13:1756284820942617.
- [47] Rodríguez de Santiago E, Velázquez Kennedy K, García González M, et al. HCV-positive lymphoma after sustained virological response with direct-acting antiviral agents: the game is not over after HCV eradication [J]. J Viral Hepat, 2018,25(5):614-615.
- [48] Curry M P, Forns X, Chung R T, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1) : 100-107.
- [49] Kim W R, Lake J R, Smith J M, et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2019, 19( Suppl 2) : S184-S283.
- [50] Martini S. Hepatitis C and liver transplantation [J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2018,64(2):158-169.
- [51] Dusheiko G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective [J]. Liver Int, 2017, 37 (Suppl):S7-S12.
- [52] Weitzel C. Hepatitis C treatment-yesterday, tomorrow and [J]. Med Monatsschr Pharm, 2017,40(4):147-150.

收稿日期:2021-08-30 本文编辑:任洁