

·丙型肝炎的药物疗法·

抗丙型肝炎病毒常用药物

高燕菁

首都医科大学附属北京地坛医院 药学部, 北京 100015

【摘要】 丙型肝炎(丙肝)呈全球性流行趋势,致病的根本原因是丙型肝炎病毒(HCV)感染。丙肝的病理改变与乙型肝炎相似,以肝细胞坏死和淋巴细胞浸润为主。丙肝慢性化可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝癌,对患者的健康和生命危害极大。目前,丙肝治疗已经取得长足的进展,可治疗丙肝、丙肝相关肝病和合并其他疾病的患者。本文主要对丙肝的流行特点、HCV特点及抗HCV常用药物如干扰素、索磷布韦、索磷布韦/维帕他韦等进行概述。

【关键词】 丙型肝炎;抗病毒治疗;索磷布韦;索磷布韦/维帕他韦

【中图分类号】 R978.7;R512.63

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0012-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.003

Common drugs for anti-hepatitis C virus

GAO Yan-jing

Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China

【Abstract】 Hepatitis C is a global epidemic trend, which is mainly caused hepatitis C virus(HCV) infection. The pathological changes of hepatitis C are similar to those of hepatitis B, and are dominated by hepatocellular necrosis and lymphocytic infiltration. Chronicity hepatitis C can lead to chronic inflammatory necrosis and fibrosis of the liver, which can progress to cirrhosis and even hepatocellular carcinoma in some patients, which is extremely harmful to the health and life of patients. At present, considerable progress has been made in the treatment of patients with hepatitis C, hepatitis C related liver diseases and other diseases. This paper mainly summarizes the epidemic characteristics of hepatitis C, HCV characteristics and common anti-HCV drugs such as interferon, Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, etc.

【Key words】 hepatitis C; antiviral therapy; Sofosbuvir; Sofosbuvir/Velpatasvir

丙型肝炎(丙肝)致病的根本原因是丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染,主要通过血液传播。据世界卫生组织统计,丙肝患者约占全球总人口的2.8%,即全球约1.85亿人感染了HCV,目前预估每年新发病例数为3.5万例^[1]。丙肝慢性化可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝癌,对患者的健康和生命危害很大。据统计,每年约有35万人死于与HCV感染相关肝脏疾病^[2]。因此丙肝是严重的社会和公共卫生问题。2017年我国具体提出相关建议:每一个健康的人都应该主动到医院筛查是否患有丙肝,及早发现及早治疗,以免错过最佳治疗时机^[3]。

自2011年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准2个NS3/4A蛋白酶抑制剂上市后,2013年和2014年全球连续批准上市了多个疗效显著的抗HCV药物。其中包括被誉为“这一代人在公共卫生领域取得的最重要成就之一”的索磷布韦。本文主要对丙肝的流行特点、HCV特点及抗HCV常用药物进行概述。

1 我国丙型肝炎的流行特点

1.1 隐匿性强

HCV感染的一个重要特点是初期病情轻,80%

以上患者在急性感染期无明显的症状,导致患者在发现HCV感染时,疾病已经慢性化,错过最佳治疗期^[4]。

1.2 危害大

据统计55%~85%的急性感染患者会转化成慢性丙肝,其中约10%~20%患者发展成为肝硬化。这些肝硬化患者每年约有1%~5%会发生肝细胞癌病变和3%~6%发生肝功能失代偿。而且慢性丙肝患者肝组织炎症和纤维化水平平均高于慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)患者,更易发展成为重型肝炎^[5]。国际癌症研究机构公布的致癌物清单中,HCV被列为一类致癌物。HCV清除后,抗体仍可阳性。

1.3 并发症多

据统计50%以上的患者会出现皮肤并发症如冷球蛋白血症、荨麻疹、多形红斑等,以及并发糖尿病^[6]、脂肪肝、甲状腺功能障碍^[7]等疾病。

1.4 认知度低

相比于乙肝,公众对丙肝的认知度普遍较低,仅约为25%,自主筛查率低于20%,而接受抗病毒治疗的患者少于1%^[8]。

2 丙型肝炎病毒的特点

由于HCV基因组在结构和表型特征上与人黄病毒和瘟病毒类似,故将其归为黄病毒科肝炎病毒属,是一种单股正链RNA病毒。它在核衣壳外包绕含脂质的囊膜,囊膜上有刺突。HCV包括以下特点:①复制率高,每日复制 10^9 次;②自发变异率高,在人体内呈准种分布。目前将HCV分为6个基因型,每种基因型核酸序列差异30%以上。我国患者感染的HCV基因型以1b和2a型较为常见,其中1b型占58.6%,2a型占24.1%,排在第3位的是3型,基因4型和5型非常少见,基因6型相对较少,混合基因少见(约2.1%)^[9]。不同的基因型临床表现不同,其中以基因1b型危害最大;③目前无有效的疫苗^[10]。由于HCV基因变异程度高、难以大规模培养、动物感染模型缺乏等特点,疫苗研发非常困难。

3 我国抗丙型肝炎病毒药物的临床应用

目前丙肝常用治疗药物有干扰素、利巴韦林和以索磷布韦为基础的直接抗病毒药物来迪派韦/索磷布韦、索磷布韦/维帕他韦和索磷维伏。

3.1 干扰素

干扰素是一种细胞因子,具有抑制细胞分裂、抗病毒、调节免疫及抗肿瘤作用,分为普通干扰素和长效干扰素2种。1991年FDA批准了干扰素对丙肝的治疗。临床研究显示,影响这种治疗效果最重要的因素是IL-28的基因型。同为基因1型的患者,如宿主IL-28为CC和CT基因型则持续病毒学应答率可高达70%以上,而TT基因型的持续病毒学应答率仅为20%~30%。我国超过90%的HCV感染者IL-28基因型为CC和CT型。国家“十一五”传染病重大科技专项研究提示,对于初治丙肝患者,超过85%的患者可以获得持续病毒学应答率^[11]。

3.1.1 普通干扰素 普通干扰素又称短效干扰素,此药是最早用于治疗丙肝的药物。当病毒刺激人类有关细胞,如白细胞、淋巴细胞、巨噬细胞时,它们可以产生有抗病毒和抗肿瘤作用的低分子蛋白,此蛋白具有免疫调节作用。干扰素并不直接杀伤或抑制病毒,但可以扩散到邻近的细胞,使它们产生抗病毒蛋白,免受病毒的侵害。这是人体自我保护的一种方式。由于干扰素具有广谱抗病毒的特性,也可以抑制HCV的复制;同时还可增强巨噬细胞和T淋巴细胞的活力,从而起到免疫调节作用。

普通干扰素具有其自身不可克服的缺点:①半衰期短,容易被免疫系统清除。由于干扰素是低分子蛋白,容易通过尿液排出体外。一般用药后12 h基本在体内代谢完毕;②使用不便。由于体内的干扰素被清除后,病毒就会重新开始复制,无法持久地抑制病毒。为维持疗效,一周需要注射3次或隔日1次。因此患者依从性差,病毒抑制效果也不好。

3.1.2 长效干扰素 聚乙二醇干扰素又称长效干扰素。2001年出现的长效干扰素是将聚乙二醇通过生物制药技术连接到具有活性的干扰素分子上制备而成的一种长效干扰素。聚乙二醇是一种高分子聚合物,无刺激性,具有良好的水溶性、惰性,可以做成任意大小的物质。聚乙二醇可以增加干扰素的分子量,从而延长干扰素在体内存在的时间。聚乙二醇干扰素的半衰期长达40 h,可以在体内持续作用168 h,每周1次给药就可以满足临床需要。聚乙二醇干扰素的药物代谢动力学资料显示,12 KD分子大小的聚乙二醇在延长半衰期的同时,对干扰素活性的影响最小,可

以最大程度地保留药物抗病毒活性。临床研究显示,聚乙二醇干扰素治疗丙肝能够获得高于普通干扰素10%左右的持续应答效果^[12]。

聚乙二醇干扰素的不良反应较多。虽然聚乙二醇干扰素减少了肾脏的清除率,但治疗过程中发生严重不良反应时需要快速撤药,对干扰素不易耐受的患者可以迅速调整剂量,提高聚乙二醇干扰素的安全性。但仍然会出现感冒样综合征,比如会出现头痛、乏力、寒战、肌痛等;还会有一些胃肠道的反应,比如会出现恶心、食欲不振、腹泻、呕吐;血液系统会出现外周血白细胞及血小板减少等;神经系统会出现失眠、焦虑、抑郁、兴奋等症状;此外还可能会出现皮肤疾病,比如皮疹、湿疹、牛皮癣等。

3.2 利巴韦林

利巴韦林是合成的核苷类抗病毒药,属于抗非逆转录病毒药。此药进入病毒感染的细胞后,经过迅速的磷酸化成为病毒合成酶的竞争性抑制剂,可以抑制病毒RNA复制的相应酶,还可以促使病毒基因组出现编码错误,阻断病毒RNA的合成和病毒mRNA的封端,使病毒的复制和传播受到抑制。而且利巴韦林还具有免疫调节功能,使病毒免疫应答辅助性T细胞2(helper T cell 2,Th2)转化成辅助性T细胞1(helper T cell 1,Th1)型,促使Th1型细胞因子及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)增加,阻止细胞毒发生体液免疫应答,下调干扰素抑制,增强对病毒的免疫力,从而加快对病毒感染细胞的清理。经过Spearman相关性分析发现,慢性丙肝患者抗病毒疗效与利巴韦林使用时间、剂量均呈正相关,提示增加利巴韦林剂量及提高使用时间可显著提高对患者的疗效^[13]。

需要注意的是利巴韦林的不良反应很大,最常见的是引起血常规异常,损伤红细胞的细胞膜,使红细胞裂解,严重者会导致溶血性贫血。还可能导致白细胞降低,以中性粒细胞降低为主;消化系统症状有食欲减退、胃部不适、轻度腹泻、便秘等;肌肉骨骼系统症状有肌肉痛、关节痛等;精神系统症状有失眠、情绪化等;全身不良反应有疲惫、头痛、困乏、发热、寒颤、流感样症状等;此外还有可能会导致畸形^[14]。

在2018年索磷布韦/维帕他韦在我国上市之前,干扰素与利巴韦林联合使用一直是丙肝治疗指南推荐的一线用药。在对利巴韦林不耐受或使用禁忌时,可以使用干扰素单药进行治疗。研究显示,聚乙二醇

干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙肝总持续应答率可以达到74.2%^[15]。但这种治疗方法主要是通过调节免疫系统和细胞抗病毒机制在患者体内建立不利于病毒复制的环境,不具备靶向性,复发率高,与种族、给药剂量、治疗周期等因素都有关,而且这种方案的不良反应已成为临床不容忽视的问题^[16]。

3.3 索磷布韦

于2013年12月6日经FDA批准上市的索磷布韦是一种NS5B聚合酶抑制剂,是核苷酸的前体,在细胞中产生具有药理活性的GS-461203(尿苷类似物三磷酸盐)。通过将NS5B聚合酶插入HCV链中,使RNA停止伸展和连接,在抗病毒治疗中具有至关重要的作用^[17]。相关研究表明,索磷布韦具有抗病毒能力强、治疗基因型广泛、对人体毒性小、耐药率低等优点^[18]。研究显示,该药物联合聚乙二醇干扰素和利巴韦林的总体持续病毒学应答率高达90%,对基因1、2、3、4型丙肝患者均可得到较好的治疗效果^[10]。但干扰素治疗的疗程长(48~72周)、不良反应较多、患者耐受性差等问题影响了该方案的应用。一项亚洲的研究也显示,高达50%的丙肝患者被认为不适合通过干扰素治疗^[19]。临床需要短疗程、高效、易耐受的直接作用抗病毒药物。

3.4 来迪派韦/索磷布韦

2014年10月10日,由蛋白酶NS5A抑制剂来迪派韦和索磷布韦组成的复方制剂来迪派韦/索磷布韦在美国正式上市,它是第1个批准用于治疗基因1型HCV感染且不需要联合用药的全口服抗丙肝方案,可以单药使用,也可以和其他口服制剂联合使用。其中蛋白酶NS5A抑制剂影响病毒颗粒的组装,抑制NS5A超磷酸化(潜在或直接影响);影响NS5A与病毒及宿主复合物之间的相互作用。由于此药不良反应较少,疗程也大幅缩短,且服用方便,使得患者的依从性有了很大的提高。国外临床数据表明,该药对慢性丙肝初治、经治及部分肝硬化患者都具有较高的持续病毒应答率(>94%)。疗程也大幅缩短,慢性丙肝患者接受此药治疗8周或12周,持续病毒应答率可达94%以上^[20]。国内临床研究显示,基因1型丙肝患者接受来迪派韦/索磷布韦治疗8周或12周,治愈率可达94%~99%^[21]。目前此药已经纳入我国医保目录,适用于基因1b型慢性丙肝患者。

3.5 索磷布韦/维帕他韦

2016年,由蛋白酶NS5A抑制剂维帕他韦和索磷

布韦组成的复方制剂索磷布韦/维帕他韦在美国正式上市,这是首个通过审批的丙肝泛基因型单一片剂方案。国外资料显示,索磷布韦/维帕他韦治疗慢性丙肝患者12周后持续病毒学应答高达91%以上,其中1型患者占总患病人数的65%以上^[22]。国内研究显示,索磷布韦/维帕他韦对所有基因型的丙肝患者都有高治愈率,治疗12周的持续病毒学应答率高达92%~100%。索磷布韦/维帕他韦依从性良好,不良反应小,常见表现为头痛、疲劳、恶心、咳嗽、易怒及失眠等轻微不良反应,多见于治疗1周内,在治疗3周后这些反应将逐步减轻^[23]。该药已经纳入我国医保目录,适用于基因1b型以外的慢性丙肝患者。

3.6 索磷维伏

2017年在美国上市的索磷维伏是目前唯一用于挽救治疗的三联直接抗病毒药物,也是全球丙肝防治指南共同推荐的一线挽救治疗方案。它是由NS3/4A蛋白酶抑制剂伏西瑞韦与索磷布韦、维帕他韦组成。由于伏西瑞韦对HCV基因1~6型都具有强抗病毒活性,3种成分联合提高了耐药屏障。研究显示,索磷维伏治疗其他直接抗病毒药物经治丙肝患者12周后,持续病毒学应答率达97%。其有效性不受肝硬化、既往治疗方案的影响。总体安全性良好,未报告与治疗相关的严重不良反应。索磷维伏使慢性丙肝全人群的病毒学治愈率达99.9%。但此药中的蛋白酶抑制剂对肝脏和心血管系统有一定损伤,因此推荐用于直接抗病毒药物治疗失败患者,针对基因3型初治或干扰素联合利巴韦林经治肝硬化患者^[24]。目前此药还未纳入我国医保目录。

综上所述,全口服、复方单片、短疗程、高治愈率、泛基因型活性、不良反应小、耐药率低、经济可负担的直接抗病毒药物已全面进入我国临床,可针对病毒复制的各个环节进行多重抑制,提高耐药屏障,减少感染复发,并获得了良好的耐受性和安全性;而且克服了干扰素和利巴韦林治疗过程中的缺点,目前对与丙肝相关肝硬化、失代偿期肝病及合并其他疾病的所有患者都可以口服抗HCV治疗。因此只要加强及时诊断和积极治疗,无丙肝的未来是值得期待。

【参考文献】

- [1] 田姝,郝竞琳,韩杰,等.国内丙型肝炎治疗药物的临床应用[J].首都食品与医药,2017,4(8):70-72.
- [2] 何雅婧,刘智泓,侯金林.直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎的

- 方案选择[J].中华肝脏病杂志,2018,3(26):169-172.
- [3] 旷嘉.丙肝治疗新方案的伦理思考[J].医学与哲学,2019,2(40):39-41.
- [4] 孙波.丙型肝炎流行病学特点及防治策略的研究[J].中国卫生产业,2016,7(21):74-76.
- [5] 梁云.乙肝与丙肝病毒感染患者肝脏病理特点比较[J].浙江临床医学,2019,1(21):106-108.
- [6] 张新转,朱秀洁,田秀娟,等.丙型病毒性肝炎并发糖尿病的发病机制及治疗特点[J].中国老年学杂志,2015,1(35):284-285.
- [7] 袁孟伟,苑文雯,戴亮,等.丙肝相关性自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺自身抗体变化特点研究[J].中国医药导报,2017,2(14):117-120.
- [8] 韩杰,郝竞琳,田姝,等.国内丙型肝炎治疗药物的临床应用[J].首都食品与医药,2018,9(18):42-43.
- [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].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2670-2686.
- [10] 王宏亮,曹爽.抗丙型肝炎病毒药物研究的新进展[J].临床药物治疗杂志,2015,6(13):1-5.
- [11] 窦晓光,丁洋.我国丙型肝炎防治新策略探讨[J].传染病信息,2016,2(29):71-72.
- [12] 谢建伟,王蔚蔚,李继荣.干扰素联合抗病毒药物的治疗疗程对丙肝复发患者的影响[J].中国现代医学杂志,2018,4(28):97-100.
- [13] 顾秀利.巴韦林不同使用时间及剂量对慢性丙肝患者抗病毒疗效的影响[J].实用临床医药杂志,2016,3(20):140-141.
- [14] 邱秀霞.派罗欣联合利巴韦林治疗慢性丙肝的临床效果观察[J].继续医学教育,2016,1(30):147-148.
- [15] 肖龙顺.利巴韦林联合聚乙二醇干扰素(派罗欣)治疗慢性丙肝的临床观察[J].临床医药文献杂志,2016,3(23):6469.
- [16] 王宗英,饶晓丹.聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林对慢性丙肝的治疗及护理[J].心理医生,2017,10(23):160-161.
- [17] Degasperis E, Tosetti G, D'ambrosio R, et al. Incidence and outcome of portal vein thrombosis in HCV cirrhotic patients treated with direct-acting antivirals: a single-center prospective 3-year study[J]. Digest Liver Dis, 2018, 50:30.
- [18] Abdel-Moneim A, Aboud A, Abdel-Gabbar M, et al. Asofosbuvir-based quadruple regimen is highly effective in HCV type 4-infected Egyptian patients with DAA treatment failure[J]. J Hepatol, 2018, 68(6):1313-1315.
- [19] 杨思思,张继明.丙型病毒性肝炎抗病毒治疗现状[J].中国感染与化疗杂志,2017,4(17):474-479.
- [20] 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.
- [21] 田月,赵志刚.治疗丙肝药物研发进展综述[J].药品评价,2016,2(13):44-46.
- [22] Lawitz E, Bourlière M, Han L, et al. Treatment with SOF/VEL or SOF/VEL/VOX is well tolerated and results in high SVR12 in genotype 1-6 HCV infected patients with minimal fibrosis: a retrospective analysis of the ASTRAL and POLARIS clinical studies[J]. J Hepatol, 2017, 3(66):310-311.
- [23] 刘阳,许莉,冯友成.索磷布韦联合维帕他韦在慢性HCV感染患者中的治疗效果[J].肝脏,2021,1(26):33-36.
- [24] 魏来,段钟平,王贵强.丙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,12(27):962-979.

收稿日期:2021-08-30

本文编辑:任洁