

丙型肝炎病毒感染患者临床治疗现状分析

朱冉旭, 付学明

1. 香港大学深圳医院消化及肝病科, 广东 深圳 518053; 2. 湖北省孝感市中心医院疼痛科, 湖北 孝感 432099

摘要: **目的** 了解我国华南地区慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染者的基因型分布情况,评估对不同的抗病毒治疗方案的有效性和安全性。**方法** 收集2013年5月至2021年3月于香港大学深圳医院消化及肝病科就诊的HCV感染者的临床资料,评估接受不同抗HCV治疗方案患者的持续病毒学应答(SVR)、用药前后的临床生化指标[肝功能、血小板(PLT)]、肝纤维化指标[天冬氨酸氨基转移酶(AST)/PLT比率指数(APRI),肝纤维化4指数(FIB-4)]的变化,综合判断抗病毒治疗方案的疗效及安全性。**结果** 255例HCV感染患者中,最多见的基因型是1b型(62.75%)和2a型(18.04%),继之依次是6a型(10.98%)、3b型(3.92%)、3a型(2.75%)等。1b型以女性多见,6a型、3b型以男性多见。在131例接受抗HCV药物治疗的患者中,25例使用干扰素联合利巴韦林(PR)方案者有效率为52.00%,102例使用直接抗病毒药物(DAA)方案者有效率99.02%,4例索磷布韦联合PR方案(即PRS方案)者有效率为100%;三种治疗方案的有效率差异有统计学意义($P<0.01$),DAA方案有效率较PR方案更高,索磷布韦可以提高PR方案的成功率。DAA方案治疗的102例中,使用基因特异性DAA方案的32例成功率为96.87%,使用泛基因型方案的70例成功率为100%。通过排除标准筛选出73例DAA方案治疗达SVR的患者中,治疗结束后其肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶、AST、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素)及肝纤维化指标(APRI、FIB-4、PLT)均较治疗前明显好转($P<0.01$)。**结论** 在华南地区,HCV感染者以HCV基因型1b型和2a型为主;DAA方案较PR方案有更好的临床疗效和安全性。无论是基因特异型DAA方案还是泛基因型DAA方案都有较高的治疗成功率并能显著改善患者肝功能、肝纤维化指标。

关键词: 丙型肝炎病毒; 抗病毒治疗; 直接抗病毒药物; 肝纤维化; 索磷布韦; 干扰素; 利巴韦林

中图分类号: R512.6⁺3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)01-0045-06

Status analysis of clinical treatment in hepatitis C virus infected patients

ZHU Ran-xu*, FU Xue-ming

* Department of Gastroenterology and Hepatology, The University of Hong Kong · Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518053, China

Corresponding author: FU Xue-ming, E-mail: 425169686@qq.com

Abstract: Objective To investigate the genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) infected patients in South China and evaluate the efficacy and safety of different antiviral treatment schemes. **Methods** The clinical data of HCV infected patients admitted to University of Hong Kong · Shenzhen Hospital from May 2013 to March 2021 were collected. The changes of sustained virologic response (SVR), clinical biochemical indexes (hepatorenal function, platelet), hepatic fibrosis index [AST/platelet ratio index (APRI) and hepatic fibrosis factor 4 index (FIB-4)] before and after treatment were evaluated in patients receiving different anti-HCV treatment regimens, and the efficacy and safety of antiviral therapy were evaluated comprehensively. **Results** In 255 patients with HCV infection, the most common genotypes were genotype 1b (62.75%) and 2a (18.04%), followed by genotype 6a (10.98%), 3b (3.92%) and 3a (2.75%). 1b was common in women, while 6a and 3b were common in men. In the 131 patients received anti-HCV therapy, the effective rates were 52.00% in 25 patients treated with interferon plus ribavirin (PR), 99.02% in 102 patients of using direct-acting antiviral (DAA) regimen and 100% in 4 patients treated with sofosbuvir combined with PR regimen (PRS). There was a significant difference in the effective rate among the three regimens ($P<0.01$), and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.009

基金项目: 国家自然科学基金(81702777); 香港大学深圳医院高水平建设科研培育计划重点项目(HKUSZH201902043)

通信作者: 付学明, E-mail: 425169686@qq.com

出版日期: 2023-01-20

DAA regimen had a higher efficiency than PR regimen, while sofosbuvir could improve the success rate of PR regimen. Among 102 patients treated with DAA regimen, the success rate of 32 patients treated with gene-specific DAA regimen was 96.87%, and the success rate of 70 patients treated with pan-genotype regimen was 100%. Among 73 patients who reached SVR after DAA treatment, liver function indexes (ALT, AST, alkaline phosphatase, γ -GT, TB) and liver fibrosis indexes (APRI, FIB-4, platelet) were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.01$).

Conclusion In South China, HCV genotype 1b and 2a are the main types in HCV infected patients. DAA regimen has better clinical efficacy and safety than PR regimen. Both genotype-specific DAA and pan-genotypic DAA have a high success rate and can obviously improve the liver function and liver fibrosis indicators of patients.

Keywords: Hepatitis C virus; Antiviral treatment; Direct-acting antiviral agents; Liver fibrosis; Sofosbuvir; Interferon; Ribavirin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81702777); Key Project of High Level Construction Scientific Research Cultivation Plan of Shenzhen Hospital of the University of Hong Kong (HKUSZH201902043)

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是全球近年来常见感染人类的重要的传染性嗜肝病原体,它是一个包裹单股正链RNA的黄病毒科肝炎病毒属,由于它的嗜肝性,它会引发慢性病毒性肝炎,进而可发展为肝纤维化、肝硬化乃至肝癌。据世界卫生组织报道2015年全球有7 100万患者发生HCV慢性感染,且每年有175万的新发病例(全球发病率:每10万人中有23.7人)^[1];因此在全球疾病负担方面评估2017年大约有58万患者死于HCV感染引发的相关疾病^[2-3]。

HCV分为8种主要基因型和100多种不同的亚型,根据基因型之间的部分核苷酸序列的差异,而被细分为1a、1b、2a、2b、3a、3b等亚型。虽然这些不同的基因型和基因亚型具有共同的基本生物学特性和致病性,但是它们在不同地理分布和治疗上却有所不同^[4-5]。据统计,HCV基因型1型是世界范围内最流行的,约为8 340万例(占有HCV病例的46.2%),其中约三分之一在东亚。1a型常见于美国和加拿大,1b型则多见于欧洲和东亚。基因型3型是全球第二常见的基因型,约为5 430万(占30.1%)多见于东南亚;而基因2型、4型和6型占有病例的22.8%;其中基因型2型主要常见于西非,基因4型主要分布在中东、埃及和中非,基因6型则主要分布在整个亚洲。基因型5型占比<1%,多发生在南非;最近发现的基因7型是在刚果民主共和国的7名感染者中发现,基因8型在旁遮普(印度)的4名感染者中发现^[4-5]。在治疗上,1997年聚乙二醇干扰素联合利巴韦林(PegIFN+ribavirin, PR方案)作为第一线治疗HCV的方案,但由于应答率不高以及副作用较大而逐渐被其后陆续研发的各类直接抗病毒药物(direct-acting antiviral, DAA)方案所取代^[6-12],这些药物的类型包括非结构蛋白(nonstructural, NS)3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A抑制剂、NS5B聚合酶核苷类似

物抑制剂以及CYP3A4强力抑制剂等^[13-14]。

本研究以收治的HCV感染者作为研究对象,初步探讨在香港大学深圳医院就诊的HCV感染者的基因型分布情况,并进一步探讨不同的抗病毒治疗方案的疗效、安全性,从而为患者提供最佳抗病毒药物的选择策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年5月至2021年3月于香港大学深圳医院消化及肝病科就诊的慢性丙型肝炎和慢性丙型肝炎后代偿期肝硬化患者,初治或既往PR/DAA方案治疗无应答,抗病毒治疗结束后12周或24周随访的患者为研究对象。诊断标准根据《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[13]、《丙型肝炎防治指南(2019年版)》^[14]的标准。排除标准:合并其他的肝脏疾病(非HCV感染的病毒性肝病、肝豆状核变性、酒精性肝病、自身免疫性肝病等)以及合并其他器官功能不全如心、脑、肾、血液等系统疾病以及相关肿瘤、HIV感染等疾病以及资料不全者。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(伦[2016]02)。

1.2 研究方法 收集患者的基本信息和资料,包括病人号、性别、年龄、既往史以及以往治疗史、并发症、抗HCV治疗方案、HCV基因型等、抗病毒治疗前后的HCV RNA载量。治疗方案:(1) PR方案;(2) 2017年以后不同的DAA方案陆续引入,达拉他韦(daclatasvir, DCV)+阿舒瑞韦(asunaprevir, ASN)、索磷布韦(sofosbuvir, SOF)/雷迪帕韦(ledipasvir, LDV)、SOF+利巴韦林(ribavirin, RBV)、奥比帕利[奥比他韦(ombitasvir, OBV)/帕立瑞韦(paritaprevir, PTV)/利托那韦(ritonavir, r)]+达塞布韦(dasabuvir, DSV)、SOF+DCV、SOF/维帕他韦(velpatasvir, VEL)、格卡瑞韦(glecaprevir, GLE)+哌仑他韦(pibrentasvir,

PIB)、SOF/VEL/伏西瑞韦(voxilaprevir, VOX)。(3) PR+SOF(PRS)方案^[13]。

1.3 评估指标

1.3.1 持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR) 当治疗结束时 HCV RNA 载量低于检测下限,且在随访的 12 周后仍保持 HCV RNA 阴性即 SVR。

1.3.2 观察指标 抗病毒治疗前后的血常规、肝肾功能、HCV RNA 载量、肝纤维化指标。肝纤维化评估:(1) 天冬氨酸氨基转移酶(AST)和血小板(PLT)比率指数(AST-to-PLT ratio index, APRI), $APRI = \frac{AST(u/L) \times 100}{PLT(10^9/L)}$,成人中 APRI 评分 >2,预示患者已经发生肝硬化^[13]。(2) 肝纤维化-4 指数(fibrosis 4 index, FIB-4), $FIB-4 = \frac{[年龄(岁) \times AST(u/L)]}{[PLT(10^9/L) \times \sqrt{ALT(u/L)}]}$,其中,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,成人中 FIB-4 >3.25,预示患者已经发生显著肝纤维化^[13]。

1.4 疗效及安全性的评估

1.4.1 疗效评估 (1) 主要疗效判定:治疗结束后 SVR12 即 HCV RNA 持续为阴性作为主要有效性的评价;(2) 次要疗效判定:肝功能[ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)]恢复正常,肝纤维化指标(APRI、FIB-4)从异常升高到逐渐回降,PLT 从异常减少到逐渐回升。

1.4.2 安全性评估 抗病毒治疗前后肾功能的变化:肌酐(Cr)、尿素氮(BUN);肝功能的恢复;血液系统中 PLT 的改善。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后的比较采用配对 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,治疗前后的比较采用自身配对 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例或百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验进行两组间比较,三种方案比较采用 R×C 表 χ^2 检验及其分割法。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,采用 χ^2 分割法时校正为 $\alpha' = 0.017$ 。

2 结果

2.1 不同基因型患者临床分布特征 共纳入 HCV 感染者 255 例,其中女性 132 例,男性 123 例,年龄 19~80 (45.71 ± 13.75) 岁;高发年龄段在 30~60 岁 (169/255, 66.27%)。HCV 感染者基因型分布如表 1,感染者中 HCV 基因型 1b 型和 2a 型较为常见,1a 型、3a 型、3b 型、4a 型和 6a 型较为少见。在常见的基因型 1b 型中女性较为多见,而在少见的基因型如

3b 型、6a 型中则男性多见。其他基因型因病例数较少,缺乏统计学意义。

2.2 不同抗 HCV 病毒治疗方案的对比 在 255 例 HCV 感染者中,有 131 例患者经过抗病毒治疗。PR 方案抗 HCV 治疗有效率为 52.00% (13/25),其中 1b 型有效率 42.11% (8/19), 2a 型有效率 100.00% (5/5), 6a 型有效率为 0 (0/1)。DAA 方案抗 HCV 治疗有效率为 99.02% (101/102),其中 1b 型有效率 100.00% (60/60), 2a 型有效率为 95.00% (19/20), 3a 型、3b 型、4a 型、6a 型和 1a 型有效率均为 100.00% (2/2, 6/6, 1/1, 12/12, 1/1)。PRS 方案抗 HCV 治疗的有效率为 100.00% (4/4),分别为 1b 型 (3/3) 和 2a 型 (1/1)。三种治疗方案的有效率差异有统计学意义 ($P < 0.01$), χ^2 分割法显示,PR 与 DAA 方案相比差异有统计学意义 ($P < 0.017$);但 PRS 分别与 PR、DAA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.017$)。见表 2。

2.3 不同 HCV 基因型感染患者使用 DAA 方案情况

在 102 例采用 DAA 方案治疗的患者中,不同基因型感染患者使用不同的 DAA 方案抗病毒治疗(表 3)。其中使用基因特异型方案(SOF/LDV、DCV + ASN、OBV/PTV/r+DSV、SOF+RBV)共 32 例,抗 HCV 有效率为 96.87% (31/32),分别是针对 1b 型 SOF/LDV 治疗 13 例,OBV/PTV/r+DSV 11 例,DCV+ASN 3 例;针对 4a 型 OF/LDV 1 例;针对 6a 型 SOF/LDV 2 例;针对 2a 型 SOF/RBV 2 例,但有 1 例无效(后改为泛基因型 SOF/VEL/VOX 治疗后成功清除)。而采用泛基因型(SOF/VEL, SOF+DCV, GLE/PIB)共 70 例,有效率为 100%。本研究中泛基因型方案中的 SOF/VEL 是 55 例,为最多的选择,占泛基因型方案中 78.57% (55/70),其中治疗 1b 型 50.91% (28/55), 1a 型 1.82% (1/55), 2a 型 23.64% (13/55), 3a 型 1.82% (1/55), 3b 型 7.27% (4/55), 6a 型 14.54% (8/55)。本研究发现,1 例 3a 型肝硬化患者在经过泛基因型 SOF/DCV 治疗后,连续 3 年达到临床病毒清除 SVR,但在治疗结束后第 3 年患者在 HCV RNA 阴性的情况下仍然发生了原发性肝癌。

2.4 DAA 方案对 HCV 治疗中的疗效及安全性

通过排除标准筛选出 73 例采用 DAA 方案治疗成功达 SVR 的患者,并发现在使用 DAA 药物治疗结束后患者肝功能 ALT、AST、ALP、 γ -GT、TB 以及肝纤维化 APRI、FIB4 和 PLT 水平均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$);而肾功能 Cr、BUN 和肝功能的 ALB 水平在治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 不同 HCV 基因型感染患者性别分布特征 [例(%)]

Tab. 1 Characteristics of gender distribution of patients infected with different HCV genotypes [case(%)]

HCV 基因型	合计 (n=255)	性别		χ^2 值	P 值
		女(n=132)	男(n=123)		
1a	3(1.18)	2(1.52)	1(0.81)	18.965	0.004
1b	160(62.75)	92(69.70)	68(55.28)		
2a	46(18.04)	26(19.70)	20(16.26)		
3a	7(2.75)	1(0.76)	6(4.88)		
3b	10(3.92)	1(0.76)	9(7.32)		
4a	1(0.39)	1(0.76)	0		
6a	28(10.98)	9(6.82)	19(15.45)		

表 2 三种抗病毒方案疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of the efficacy of three antiviral regimens [case(%)]

不同方案	例数	有效	无效
PR	25	13(52.00)	12(48.00)
DAA	102	101(99.02)	1(9.8)
PRS	4	4(100.00)	0
χ^2 值		50.120	
P 值		<0.001	

注: χ^2 分割检验结果,PR vs DAA $\chi^2=48.310, P<0.017$;PR vs PRS, $\chi^2=3.280, P>0.017$;DAA vs PRS $\chi^2=0.040, P>0.017$ 。

表 3 不同 HCV 基因型感染患者使用不同 DAA 方案抗病毒治疗的分布情况 (例)

Tab. 3 Distribution of antiviral therapy with different DAA regimens in patients infected with HCV different genotypes (case)

HCV 基因型	SOF/VEL	SOF+DCV	SOF/LDV	SOF+RBV	OBV/PTV/r+DSV	DCV+ASN	GLE/PIB
1b	28	5	13	0	11	3	0
2a	13	4	0	2	0	0	1
3a	1	1	0	0	0	0	0
3b	4	2	0	0	0	0	0
4a	0	0	1	0	0	0	0
6a	8	2	2	0	0	0	0
1a	1	0	0	0	0	0	0
合计	55	14	16	2	11	3	1

表 4 抗病毒治疗前后生物化学指标的比较 (n=73)

Tab. 4 Comparison of biochemical indicators before and after antiviral therapy (n=73)

时间	ALT(u/L) ^a	AST(u/L) ^a	ALP(u/L) ^a	γ -GT(u/L) ^a	TB(u/L) ^a
治疗前	57.90(36.4, 111.30)	41.00(29.65, 68.35)	73.00(55.00, 93.50)	32.5(16.35, 65.75)	12.60(9.15, 16.29)
治疗后	14.20(11.35, 25.01)	18.8(16.15, 22.65)	65.00(51.50, 81.50)	18.00(11.75, 30.05)	10.30(7.30, 14.67)
Z 值	7.403	7.251	4.342	6.886	2.999
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

时间	ALB(g/L) ^b	Cr(μ mo/L) ^b	BUN(mmol/L) ^b	PLT($10^9/L$) ^a	ARPI(U/L) ^a	FIB-4(u/L) ^a
治疗前	45.07 \pm 3.76	69.15 \pm 16.06	4.63 \pm 1.27	189(136.50, 226.00)	0.60(0.34, 1.18)	1.31(0.73, 3.23)
治疗后	45.24 \pm 3.21	71.01 \pm 16.37	4.86 \pm 1.17	191(163.00, 236.00)	0.24(0.18, 0.34)	1.14(0.63, 1.93)
Z/t 值	0.509	1.645	1.827	4.058	7.177	4.544
P 值	0.612	0.104	0.072	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a为数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; ^b为数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

3 讨论

HCV 作为嗜肝病毒可以导致肝纤维化、肝硬化,乃至肝癌的发生,因此 HCV 在全球广泛的感染引发了越来越多的关注^[14-16]。HCV 属于黄病毒科,为单股正链 RNA 病毒,这个病毒根据被发现的先后顺序而被命名为 1~8 种不同的 HCV 基因型,它们之间有 30%~35%的核苷酸序列差异。而每个基因型又因为彼此间有 20%~25%核苷酸序列差异而被细分为 1a、1b、2a、2b、3a、3b 等亚型。由于 HCV 各基因型表现出高度的遗传基因多样性,因此它们在全球不同地域上的分布和治疗上也有所不同^[4-5]。在中国,HCV 基因 1b 型和 2a 型较为常见^[14],但在南方沿海一带

靠近东南亚地域也存在其他的基因型。而深圳坐落在华南地区,是新兴的移民港口城市,接受着来自全国各地和境外的新移民。香港大学深圳医院作为华南地区的前哨医院,本调查分析 2013 年 5 月至 2021 年 3 月于消化及肝病科就诊的 HCV 感染者的临床资料,结果发现最多见的仍然是 HCV 基因型 1b 型(62.75%)和 2a 型(18.04%),常见于壮年 30~60 岁年龄段的人群,1b 型以女性较为多见。继之依次是 6a 型(10.98%)、3b 型(3.92%)、3a 型(2.75%)等,6a 型、3b 型以男性多见。

在抗 HCV 病毒治疗的不同方案中,PR 方案曾经是慢性丙型肝炎的主要治疗措施^[6-7,12]。本研究 PR 方案的有效率仅为 52.00%;其中针对 1b 型治疗的有

效率仅为 42.11%,与以往报道相似^[9]。这可能与其对某些病毒基因型成功率低和副作用如乏力、抑郁、失眠、血液系统、免疫系统失常等,以及患者耐受性差、依从性差而最终导致失败有关^[10,12]。随着 2017 年以来不同的 DAA 药物相继使用^[17],本研究发现使用 DAA 方案治疗 HCV 感染的有效率 99.02%,DAA 药物(SOF)联合 PR 方案即 PRS 也达到很高的有效率(100%)。χ²分割检验发现,DAA 方案治疗 HCV 的有效率高于 PR 方案。

为进一步观察治疗 HCV 的 102 例 DAA 方案的疗效,本研究发现基因特异型方案(SOF/LDV、DCV+ASN、OBV/PTV/r+DSV、SOF+RBV)和泛基因型方案(SOF/VEL, SOF+DCV, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX)在治疗 HCV 上均有很高的成功率,分别为 96.87%和 100%;其中有 1 例 2a 型患者,用基因特异型 SOF+RBV 方案治疗无效时,改用另一种泛基因型方案 SOF/VEL/VOX 治疗,可达到治愈。而这种泛基因型 SOF/VEL/VOX 也是指南推荐目前作为治疗既往 DAA 方案失败的一种补救措施^[14]。因此泛基因型方案成为越来越多人青睐的选择。而 SOF/VEL 方案则是本院泛基因型方案中最多见的选择(占 78.57%),但这可能与不同的 DAA 药物先后引入的时机相关。

然而,在研究中发现一个新的问题:1 例 3a 型肝硬化患者虽然经过泛基因型 DAA 药物治疗达到临床病毒清除 SVR,但是治疗结束后第 3 年在 HCV RNA 阴性的情况下仍然发展为原发性肝癌。推测这意味着即使在 HCV 完全清除的情况下,仍然不能阻止肝硬化进一步诱发癌变的可能。这符合以往国内外肝病专家共识,肝硬化也是诱发肝癌的重要原因之一^[18-21]。因此对于慢性丙型肝炎后肝硬化患者在清除 HCV 后,仍然需要每 3 个月到半年进行定期检测。

在进一步评估抗 HCV DAA 方案的安全性和疗效时,本研究发现随着 HCV RNA 定量的清除,肝脏炎症明显减轻,肝功能逐渐恢复。且因病毒感染而引起下降的 PLT 经过治疗后也有所回升;评估肝脏纤维化的 APRI、FIB-4 两种指标均提示有明显改善。说明 DAA 药物治疗清除 HCV 的过程中,可以让肝脏的炎症反应、血液系统异常明显恢复,并且明显改善肝纤维化的进展。与此同时,在无肾脏病等基础疾病的前提下,使用任何 DAA 方案对于肾功能无明显副作用。

综上所述,本研究收集的就诊患者 HCV 基因型分布初步反映了我国华南地区 HCV 基因型的分布概

况。在不断探索和优化 HCV 治疗方案的过程中,本研究发现由于 PR 方案有限的治愈率以及相关的不可规避的副作用而逐渐被淘汰,新兴的 DAA 方案逐渐展示其良好的临床疗效和安全性。无论是基因特异型 DAA 方案还是泛基因型 DAA 方案目前都因很高的成功率而被广泛地运用到临床工作中。虽然不是所有的 DAA 方案都能达到治愈率 100%,但是不断研发的新型的 DAA 方案将克服原有方案的不足,而最终达到 HCV 感染患者的临床治愈。

利益冲突 无

参考文献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report 2017. [R/OL]. (2017-04-19). <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565455>.
- [2] Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 15992-16013.
- [3] Collaborators GBD2COD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [4] Martinez MA, Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity [J]. Viruses, 2020, 13(1): 41.
- [5] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes [J]. Hepatology, 2015, 61(1): 77-87.
- [6] Kao JH, Tung SY, Lee Y, et al. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon Alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(10): 1757-1765.
- [7] Khwairakpam G, Burry J. Strategies for access to affordable hepatitis C testing and treatment in Asia [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2019, 14(1): 1-6.
- [8] Westerhoff M, Ahn J. Chronic hepatitis C and direct acting antivirals [J]. Surg Pathol Clin, 2018, 11(2): 287-296.
- [9] Li DK, Chung RT. Overview of direct-acting antiviral drugs and drug resistance of hepatitis C virus [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1911: 3-32.
- [10] Baumert TF, Berg T, Lim JK, et al. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 431-445.
- [11] Li GD, de Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: the role of direct-acting antivirals [J]. Antiviral Res, 2017, 142: 83-122.
- [12] Sagnelli E, Sagnelli C, Russo A, et al. Impact of DAA-based regimens on HCV-related extra-hepatic damage: a narrative review [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1323: 115-147.

(下转第 54 页)

- inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 3467419.
- [4] 施丹丹,彭春艳,窦晓坛,等.血脂异常及载脂蛋白B/A-1比值对炎症性肠病活动度的预测价值[J].*中国临床研究*,2022,35(5):613-616,621.
- Shi DD, Peng CY, Dou XT, et al. Predictive value of dyslipidemia and apolipoprotein B/A-1 ratio in inflammatory bowel disease activity[J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(5): 613-616, 621.
- [5] Yordanova M, Gerova D, Atanassova A, et al. Adenosine deaminase as a useful biomarker for diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(7).
- [6] Sexton KA, Walker JR, Targownik LE, et al. The inflammatory bowel disease symptom inventory: a patient-report scale for research and clinical application [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(8): 1277-1290.
- [7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].*中华炎症肠病杂志(中英文)*,2018,2(3):173-190.
- Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018) [J]. *Chin J IBD*, 2018, 2(3): 173-190.
- [8] Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Nutrition*, 2019, 67/68: 110542.
- [9] Norton C, Czuber-Dochan W, Artom M, et al. Systematic review: interventions for abdominal pain management in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(2): 115-125.
- [10] Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 997-1006.e6.
- [11] Stone JK, Shafer LA, Graff LA, et al. The association of efficacy, optimism, uncertainty and health anxiety with inflammatory bowel disease activity[J]. *J Psychosomatic Res*, 2022, 154:110719.
- [12] Witges K, Targownik LE, Haviva C, et al. Living with inflammatory bowel disease: protocol for a longitudinal study of factors associated with symptom exacerbations [J]. *JMIR Res Protoc*, 2018, 7(11): e11317.
- [13] Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40): 11246-11259.
- [14] Basso D, Padoan A, D'Incà R, et al. Peptidomic and proteomic analysis of stool for diagnosing IBD and deciphering disease pathogenesis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(6): 968-979.
- [15] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease[J]. *Dis Mon*, 2018, 64(2): 20-57.
- [16] Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, et al. Efficacy of the autoimmune protocol diet for inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(11): 2054-2060.
- [17] Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD011450.
- 收稿日期:2022-09-30 修回日期:2022-11-04 编辑:王国品

(上接第49页)

- [13] 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.
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C(2019 version) [J]. *Chin J Viral Dis*, 2020, 10(1): 26-46.
- [14] 赵琴,山永仪,都晓,等.2型糖尿病合并HBV、HCV感染的危险因素分析[J].*热带医学杂志*,2021,21(2):222-225.
- Zhao Q, Shan YY, Du X, et al. Analysis of risk factors for type 2 diabetes mellitus complicated with HBV and HCV infection[J]. *J Trop Med*, 2021, 21(2): 222-225.
- [15] Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus[J]. *Genes Immun*, 2019, 20(5): 436-446.
- [16] Khatun M, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 103-142.
- [17] 李冰,王倩,吕君,等.直接抗病毒药物对慢性丙型肝炎合并2型糖尿病老年患者糖代谢的影响[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2022,36(9):905-908.
- Li B, Wang Q, Lyu J, et al. Impact of direct-acting antiviral agents on glycometabolism in elderly patients with chronic hepatitis C and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Pract Diagn*, 2022, 36(9): 905-908.
- [18] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S35-S50.
- [19] Soresi M, Terranova A, Licata A, et al. Surveillance program for diagnosis of HCC in liver cirrhosis: role of ultrasound echo patterns [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4932759.
- [20] Tarao KZ, Nozaki A, Ikeda T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1054-1065.
- [21] Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1358.
- 收稿日期:2022-04-25 修回日期:2022-07-03 编辑:叶小舟