

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.05.019

· 病例报告 ·

# 基因 3 型慢性丙型肝炎患者直接抗病毒药物治疗后复发 1 例

## Recurrence of chronic hepatitis C genotype 3 in patients after receiving treatment with direct-acting antiviral agents: one case report

李金强(LI Jin-qiang), 易长庚(YI Chang-geng)  
(长沙市第一医院, 湖南 长沙 410011)  
(The First Hospital of Changsha, Changsha 410011, China)

[关键词] 肝炎, 丙型; 肝炎病毒, 丙型; 基因 3 型; 直接抗病毒药物; 复发

[中图分类号] R512.6<sup>+</sup>3 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2018)05-0452-03

丙型肝炎病毒容易导致慢性感染, 是我国慢性肝病主要病因之一。近年来, 直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA) 的出现, 为慢性丙型肝炎的治疗带来了革命性的变化。与传统的干扰素联合利巴韦林的治疗方案相比, DAA 抗病毒治疗的效果好, 且口服方便、不良反应少, 适用范围广<sup>[1-2]</sup>。目前, 随着国民经济水平的提高和药物购买的方便性, 部分慢性丙型肝炎患者可以通过购买仿制或原研新型 DAA 进行抗病毒治疗。DAA 获得持续性病毒学应答(sustained virological response, SVR)的比例较高, 给丙型肝炎患者带来了治愈的希望。但是, 随着应用病例的增加以及治疗时间的延长, 也有少数患者难以获得 SVR, 或者获得 SVR 后复发。我们在临床上观察到类似病例, 现将相关内容报告如下。

### 1 病历资料

1.1 病史 患者刘某某, 男性, 46 岁。因发现丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)阳性 3 年余, 乏力伴肝功能异常 1 年余, 于 2017 年 3 月 21 日入院。既往有 2 型糖尿病病史 4 年, 应用阿卡波糖片 50 mg/次, 3 次/日进行治疗, 血糖控制不理想, 空腹血糖波动于 6.8~10.5 mmol/L, 无饮酒史, 无对肝脏损伤药

物应用史, 无输血史, 家族中无慢性丙型肝炎患者。2011 年 9 月开始静脉注射及鼻吸冰毒, 自述于 2014 年 3 月已戒除。入院时体格检查: 慢性肝病面容, 未见肝掌、蜘蛛痣, 皮肤巩膜无黄染, 心脏、肺部体格检查未见异常, 腹部平软, 无腹壁静脉曲张, 腹部无压痛、反跳痛, 肝脾未触及, 腹腔积液征阴性, 双下肢无水肿。

1.2 检查、治疗及转归经过 患者于 2014 年 3 月在长沙市某医院查抗-HCV(+), 当时查肝功能正常, 未检测 HCV RNA, 未行特殊治疗。2016 年 3 月 20 日感明显乏力, 伴肝区不适, 遂至长沙市传染病医院检查, 提示血常规、肾功能、心肌酶正常; 肝功能: 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)139.9 U/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)157 U/L、总胆红素(TBIL)22.5  $\mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 14.7  $\mu\text{mol/L}$ 、甘油三酯(TG)1.99 mmol/L、葡萄糖(GLU)6.9 mmol/L; 乙肝标志物均阴性; 抗-HIV 阴性; 抗-HCV(+), HCV-RNA  $9.9 \times 10^6$  IU/mL(艾迪康医学检验中心, 实时荧光定量 PCR 法, 罗氏 COBAS Taqman 检测及配套试剂, 检测下限 15 IU/mL, 下同); 丙肝病毒基因型 3 型; 肝脏 B 超无特殊。患者于 2016 年 4 月 1 日自行购买印度仿制药索非布韦片(SOF)400 mg/d, 达卡他韦片(DCV)60 mg/d 口服, 治疗 12 周后于 6 月 24 日自行停药, 治疗期间未定期复查。

[收稿日期] 2017-08-21

[作者简介] 李金强(1975-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 副主任医师, 主要从事乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染相关肝细胞癌的基础与临床研究。

[通信作者] 易长庚 E-mail: yichanggeng2014@163.com

2016 年 6 月 30 日复查肝、肾功能正常,甲状腺功能正常,HCV RNA $<15$  IU/mL,心电图正常,肝脏瞬时弹性检查提示肝脏硬度(LSM):11.9 KPa,脂肪衰减指数(CAP):261 db/m,CT 扫描肝胆脾胰无特殊;其后未行规范检查。2017 年 3 月 21 日感乏力,遂来医院复查:血常规正常,尿常规正常,肝功能提示:AST 63.3 U/L、ALT 91 U/L、TBIL 17.5  $\mu$ mol/L;GLU 11.7 mmol/L;抗-HCV(+);HCV-RNA  $1.36 \times 10^7$  IU/mL;AFP 4.52 ng/mL;B 超提示肝胆脾胰无明显异常。

## 2 讨论

我国基因 3 型丙型肝炎患者约占全部丙型肝炎患者 9.1%,在南方占比较高,达 23.7%<sup>[3-4]</sup>。基因 3 型丙型肝炎病毒可以特异地导致肝脂肪变<sup>[5]</sup>,引起肝硬化的风险较基因 1 型丙型肝炎病毒高 30%,进展为失代偿性肝病和肝细胞癌的风险较高<sup>[6]</sup>。近几年,随着 DAA 的发展,为基因 3 型丙型肝炎患者提供了一种不含干扰素且耐受较好的全口服治疗方案。而本例基因 3 型丙型肝炎患者 DAA 治疗疗效欠佳,考虑可能与以下几个方面因素有关。

**2.1 疗程不足和药物联合不合理** 目前,欧美国家认为基因 3 型丙型肝炎属于难治型,欧洲肝脏研究学会(EASL)指南建议,使用索非布韦 + velpatasvir + 利巴韦林(RBV)12 周或者索非布韦 + velpatasvir 24 周治疗方案;在代偿期肝硬化的基础上,患者如采用索非布韦 + 达卡他韦(SOF + DCV)需加用利巴韦林(RBV)治疗 24 周<sup>[7]</sup>。本例患者使用 SOF + DCV 联合治疗 12 周,未加用利巴韦林,可能是复发的主要原因。

**2.2 耐药相关变异(resistance-associated variant, RAV)** 基线时 RAV 引起的耐药株较少,但是在 DAA 的作用压力下,耐药株可能转化为优势株,降低 DAA 的抗病毒活性,甚至导致治疗失败<sup>[8-10]</sup>。尽管目前认为基线时 RAV 对 DAA 治疗的影响有限<sup>[11]</sup>,但第一次使用 DAA 治疗后复发的患者,后期选择抗病毒药物时应该考虑更换治疗方案。基因 3 型患者在采用 SOF + DCV 治疗方案时,如果患者有肝硬化,RAV 将极大地影响 DAA 疗效。如存在 A30X 变异时,肝硬化患者 SVR(33%)低于无肝硬化患者(100%);如存在 Y93H 变异时,肝硬化患者 SVR(25%)也低于无肝硬化患者(68%)<sup>[12]</sup>。抗病毒治疗前必需评估内容,中国丙型肝炎防治指南<sup>[13]</sup>

未具体指出需进行 HCV 耐药相关基因检测。本例患者治疗前后均未进行 HCV 耐药相关基因检测,需警惕是否存在 HCV 病毒耐药相关变异可能。

**2.3 药物的相互作用** CYP3A4、P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和有机阴离子转运多肽等多种酶与蛋白参与了 DAA 的代谢或转运,任何影响这些酶和蛋白活性的药物均有可能影响 DAA 的正常代谢,使 DAA 产生毒性或疗效下降<sup>[14]</sup>。阿卡波糖主要在小肠竞争性抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶而发挥降糖作用,与 SOF/DCV 没有共同的底物及重叠的代谢通路,尚未有可以和 SOF/DCV 相互作用的相关报道。但是,阿卡波糖在小肠内分解及吸收缓慢,停留时间延长,可以引起胃肠功能紊乱,可能使 DAA 生物利用度下降,影响其疗效。本例患者中阿卡波糖对病情复发的影响尚无理论依据,有待大样本观察结果。该患者有静脉注射毒品史,毒品可以使机体免疫功能下降,并增加肝损伤机会,导致 HCV 感染之后不易清除。国外报道在丙型肝炎患者获得 SVR 后,复吸人群 HCV 再感染率为 27%,复吸与患者年龄 $<30$  岁和教育程度低有关<sup>[15]</sup>。本例患者并未进行毒品尿检,虽自诉已经戒毒 3 年,但是仍需考虑存在复吸的可能。因此,需加强此类人群的随访与监测。

**2.4 DAA 仿制品** DAA 在我国正式上市前,丙型肝炎患者大部分从印度购买 DAA 仿制药,仿制药的临床疗效存在一定的争议。有些印度学者认为,其与 DAA 原研药有相似的配方和制造精度,疗效相当<sup>[16]</sup>。但目前并未有足够的研究证实仿制药与原研药之间的疗效差距。

目前,DAA 已成为治疗慢性丙型肝炎患者的主要药物,尤其是在吸毒等特殊人群中显示出明显的优势。但只有在充分了解 DAA 相关知识,并且在正规医院、专科医生指导下科学应用 DAA,才能获得较好的抗病毒效果。对于吸毒人群和基因 3 型丙型肝炎患者,初始治疗前应完善相关检测,进行综合评估,根据患者的意愿和病情,并综合考虑药物可及性及治疗依从性等因素,为患者选择最佳的治疗方案及疗程,治疗过程中加强随访和督导,从而使患者获得最佳治疗效果。

## [参考文献]

- [1] Gutierrez JA, Lawitz EJ, Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(11): 861-870.

- [2] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, 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.
- [3] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, 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.
- [4] Messina J P, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 77 - 87.
- [5] González-Reimers E, Quintero-Platt G, Rodríguez-Gaspar M, et al. Liver steatosis in hepatitis C patients[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(10): 1337 - 1346.
- [6] Tapper EB, Afdhal NH. Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3 [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(10): 669 - 677.
- [7] EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 153 - 194.
- [8] Perales C, Quer J, Gregori J, et al. Resistance of hepatitis C virus to inhibitors: complexity and clinical implications [J]. *Viruses*, 2015, 7(11): 5746 - 5766.
- [9] Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes[J]. *Virology*, 2015, 12(1): 1 - 12.
- [10] Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1 - 6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 1666 - 1674.
- [11] Halfon P, Scholtès C, Izopet J, et al. Baseline and post-treatment hepatitis C NS5A resistance in relapsed patients from a multicentric real-life cohort[J]. *Antivir Ther*, 2017, doi: 10.3851.
- [12] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 486 - 504.
- [13] 中华医学会肝病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版) [J]. *肝脏*, 2015, 20(12): 933 - 949.
- [14] Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, et al. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection [J]. *Hepatology*, 2016, 63(2): 634 - 643.
- [15] Midgard H, Bjørø B, Mæland A, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1020 - 1026.
- [16] Puri P, Anand AC, Saraswat VA, et al. Indian National Association for study of the liver (INASL) guidance for antiviral therapy against HCV infection in 2015 [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(3): 221 - 238.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)