

陈新月教授：“合力”——DAA 联合 PR 方案在丙型肝炎抗病毒治疗新时代的价值

编者按：PEG-IFN 联合利巴韦林（PR 方案）在中国已有十多年的使用经验，随着直接抗病毒药物（DAA）的发展，丙型肝炎治疗方案呈现多元化，出现了 DAA 全口服方案和 DAA 联合 PR 方案。面对陆续“登陆”的 DAA 方案，我们该如何选择最适合患者的治疗呢？本刊特此邀请首都医科大学附属北京佑安医院陈新月教授答疑解惑，剖析 DAA 时代的四大追问，探讨 DAA 联合 PR 方案在丙型肝炎抗病毒治疗新时代的价值，以期对不同慢性丙型肝炎（CHC），尤其是肝硬化、肝癌高风险患者的治疗选择提供帮助。

一、PR 方案在现阶段是否仍具有优势？

DAA 全口服方案使丙型肝炎的疗程大大缩短，疗效大大提高，患者依从性明显好转，持续病毒学应答（SVR）率也非常高，确实是一个突破性进展。那么是否意味着所有患者均可以直接从 PR 的方案，进入 DAA 全口服方案，而越过 PR+DAA 的三联方案？陈教授认为，不然，有些患者也许选择 PR+DAA 的三联方案为更佳。

从丙型肝炎治疗的历程来看，不同的方案可能有不同的优势，PR 方案也不例外。PR 方案在我国 CHC 的治疗中发挥着重要作用，仍是现阶段 CHC 患者的主要治疗方案。我国 84% 以上 CHC 患者的相关宿主基因型为有利于 IFN 应答的基因型（IL28B rs12979860 CC 亚型），有非常广泛的受益人群，临床大夫也有很好的 PR 治疗经验。

尽管 PR 方案的不良反应多、疗程长，但同时也可以看到经治患者长期随访的肝硬化、肝癌发生率较低。多项研究表明，IFN 方案能够有效改善纤维化状态，获得 SVR 的患者 10 年肝癌发生率显著降低，以至 PEG-IFN 组患者病死率与普通人群相似。我国的一项大型荟萃分析显示，经含 IFN 方案治疗的 CHC 患者，无论是否获得 SVR，都有不同程度的肝纤维化逆转，获得 SVR 者更为显著。

陈教授认为：“PR 方案改善预后的这一特点更符合我国《丙型肝炎防治指南》提出的既要清除 HCV，又要改善疾病转归和长期预后的治疗目标。”PR 方案具有免疫调节作用，在抗增殖、减少肝硬化、肝癌、改善长期预后方面具有优势；DAA 方案的抗病毒作用较强，但由于缺乏广泛应用于中国人群的治疗数据，对患者远期预后的影响仍需更多证据。此外，PR 方案在 HBV/HCV 重叠感染者的 HBV 再激活率也比较低，而 DAA 方案的再激活问题相对突出。

二、DAA 全口服治疗有哪些问题值得关注？

DAA 全口服治疗方案可谓开启了丙型肝炎治疗的新篇章。2017 年，DAA 有望陆续在我国大陆上市，参考国外的临床应用经验，陈教授认为有如下四个问题需要引起大家重视：

1、DAA 与常用药物间的相互作用（DDI）风险。有报道显示，DAA 与部分心血管药物存在相互作用，可能引起心动过缓、高血压，甚至死亡。由于 DAA 方案适用人群的扩大，治疗人群中老人、具有基础病的人群明显增多，据报道，DAA 的合并用药可达 80%以上，其中具有一种合并用药者达 18%，需要合并 5~7 种用药者达 7%。日本研究表明，大量 HCV 感染者使用 DAA 有潜在 DDI 风险，50 岁以上人群 DDI 禁忌率达 50%以上，需要严密监测者达 80%以上。所以，对于有基础疾病的患者，临床用药时，需要密切关注有无药物相互作用发生。

2、DAA 相关耐药变异问题。DAA 为蛋白酶抑制剂或聚合酶抑制剂，而 HCV 是高变异病毒，需警惕相关耐药。虽然多数方案的效果比较好，但针对 NS5A 的耐药率我国人群检出率约为 20%，有耐药者相关的方案疗效大约减半。从乙型肝炎的既往“教训”看，耐药问题需从长计议，不可忽视。如果采用 PR 方案，耐药是否能得以缓解，这是一个值得思考和观察的方向。

3、DAA 全口服方案是否可以改善预后。正如前文所述，丙型肝炎的治疗目标不仅是清除病毒，能否改善疾病长期预后（如肝癌的发生和复发）也是需要考虑的问题。那么清除 HCV 是否就足以应对，还是需要同时具备抗增殖作用？干扰素具有免疫调节作用，可对抗增殖，且我国临床应用经验丰富，其在 DAA 时代的 CHC 远期预后改善方面的效果值得关注。目前已有相关文献报道，认为含有干扰素的方案在减少肝硬化、肝癌的发生（复发）方面具有优势。

4、DAA 全口服方案治疗 HBV/HCV 重叠感染者的 HBV 再激活问题。有病例报道显示，DAA 全口服方案治疗 HBV/HCV 重叠感染者可出现 HBV 再激活，包括 DNA 从阴性变成阳性、肝功能异常，甚至死亡。我国乙型肝炎患者较多，约 4%的丙型肝炎患者为 HBsAg 阳性，所以这是一

个相当需要重视的问题，如果采用 DAA 方案，需警惕用药前的 HBV 筛查。不同方案的再激活比例不同，既往临床数据显示，PR 方案引起的 HBV 再激活发生率较低，所以如果采用含干扰素的三联方案，或许能降低 HBV 复发风险。

三、DAA 联合 PR 方案能否兼具二者优势，扬长避短？

DAA 抗病毒作用强，PR 具有免疫调节和抗增殖的作用，各具优势，理论上二者结合可形成互补，既解决病毒，又改善预后，真正实现丙型肝炎的治疗目标。那么从临床实践和研究看，相比于 PR 方案和 DAA 全口服方案，DAA 联合 PR 方案是否与我们预期的一样，能够兼具二者优势，扬长避短呢？

研究已经证实，PR+DAA 方案实现的 SVR 可维持持久应答；与 PR 方案相比，三联方案在降低肝癌发生风险上显示出优势。目前推荐的 PR+DAA 方案有三种：**①索磷布韦+PR 方案：**相关研究显示，索磷布韦+PR 12 周治疗欧美丙型肝炎初治患者 12 周 SVR 率达 90%。**②西美瑞韦+PR 方案：**西美瑞韦联合 PR（12 周）+PR 单用（12~36 周）治疗我国基因 1 型初治丙型肝炎患者 12 周 SVR 率达 91%，但该方案较复杂，需要依据早期应答情况调整后续治疗，且疗程缩短不明显，最短需要 24 周，最长仍需要 48 周。**③丹诺瑞韦+PR 方案：**丹诺瑞韦+PR 12 周治疗我国大陆 HCV 基因 1 型非肝硬化患者的 12 周 SVR 率达 97%，治疗我国台湾基因 1b 型非肝硬化患者的 12 周 SVR 率达 100%；丹诺瑞韦+PR 24 周治疗我国台湾 HCV 基因 1 型肝硬化患者 12 周 SVR 率达 91%。

陈教授指出：“丹诺瑞韦+PR 方案，疗程短、方案简单，而且疗效比较高。所以，从现有的我国研究资料效果看来，我觉得对上述的那些特殊患者而言，采用这一方案，还是非常不错的。”

四、哪些患者可优先选择 PR 联合 DAA 方案？

对于不同的丙型肝炎患者，要具体情况，具体对待。未来，丙型肝炎的治疗选择会越来越多，遵循个体化原则，可为患者提供最佳治疗方案。DAA 联合 PR 方案，在保留 IFN 有利 CHC 患者长期预后等优势的前提下使用 DAA，可提高疗效、缩短疗程，进一步改善 CHC 的治疗现状。陈教授在采访中指出，以下患者可优先选择这一方案：

1、**存在基线 NS5A 耐药突变者**。我国基因 1b 型的患者比较多，而 1b 型约 20%会出现基线 NS5A 的耐药。如果患者检测确认为 NS5A 耐药，则采取某些 DAA 方案的疗效可能不到 50%，这时不妨可以选择 PR+DAA 方案。

2、**HBV/HCV 重叠感染者**。DAA 方案治疗重叠感染人群，存在 HBV 再激活风险。如果需要兼顾丙型肝炎病毒清除和避免乙型肝炎再激活，可以采用 PR+DAA 方案。

3、**肝硬化、肝癌发生的高风险人群**，包括有肝硬化、肝癌家族史，或者本身就是重度纤维化或肝硬化，或者年龄比较大，或者有酗酒史的 CHC 患者。从远期预后角度考虑，这些患者的肝癌发生风险较高，不妨采用 PR+DAA 方案，既能够提高病毒抑制，又可以保留抗增殖作用，兼顾清除病毒的近期目标和远期预后的改善。

陈教授认为：“干扰素的优势是 DAA 方案不可获得的，所以如果两者的结合，既能够提高抗病毒疗效，又能够缩短疗程、改善预后，那也是一个不错的选择。”

总之，我国《丙型肝炎防治指南》提出的治疗目标是不仅要清除 HCV，更要改善疾病转归和长期预后。鉴于 PR+DAA 方案具有免疫调节和抗病毒的双重作用，对于一些适合的患者可以作为临床医生更好的治疗选择，特别是显示有肝癌高发特征的丙型肝炎患者和 HBV/HCV 重叠感染者可优先选择。所以，在 DAA 时代，PR+DAA 这一“合力”方案在我国的 CHC 治疗中仍占有一席之地。