

# 直接抗病毒药物治疗肝/肾移植术后丙型肝炎疗效及安全性研究\*

胡丽霞, 雷学忠<sup>△</sup>

四川大学华西医院 感染性疾病中心(成都 610041)

**【摘要】** 目的 观察直接抗病毒药物治疗肝/肾移植术后丙型肝炎病毒(HCV)感染患者的疗效和安全性。方法 回顾性纳入 2015 年 7 月至 2018 年 1 月收治的肝/肾移植术后丙型肝炎患者 12 例, HCV 基因型均为 1b, 给予 sofosbuvir 为基础的直接抗病毒药物治疗 12 周或 24 周, 随访治疗效果及不良反应。结果 12 例患者均在治疗结束时 HCV-RNA 低于检测下限, 1 例患者停药 12 周复发, 治疗结束后 12 周持续的病毒学应答(SVR12)率为 91.7%(11/12)。肾移植组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)在治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 肝移植组 ALT、AST 亦有所改善( $P < 0.05$ ), 肝/肾移植组中总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、肌酐(CR)及他克莫司血药浓度(TAC)均无明显改变。最常见的不良反应为疲乏(25.0%)及胆红素一过性升高(25.0%)。1 例患者出现肾功能恶化, 其原因不排除与抗病毒治疗有关。结论 以 sofosbuvir 为基础的直接抗病毒药物治疗肝/肾移植术后丙型肝炎患者, 疗效佳, 不良反应轻微, 但治疗期间和 HCV 清除后均应密切监测肝肾功及免疫抑制剂浓度, 警惕药物相互作用或急慢性排斥反应的反生。

**【关键词】** 肝移植 肾移植 丙型肝炎 直接抗病毒治疗

丙型肝炎病毒是一种主要经血液传播的传染病, 呈全球性流行。2015 年全球有 7 100 万人感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 近 40 万人死于 HCV 相关的肝硬化或肝癌, 并有 175 万新发 HCV 感染病例<sup>[1]</sup>。中国 2017 年丙型肝炎病毒新发报告约 21.4 万例, 其病死率约为 0.008 7/10 万<sup>[2]</sup>。

肾病患者的 HCV 感染率上升, 而且肾移植受者常经血液透析和血制品输注等途径感染 HCV。肾移植术后 HCV 感染可能与肝纤维化加速进展有关, 是发生肝硬化、肝癌和死亡的高危因素<sup>[3]</sup>, 也与术后蛋白尿、移植后肾病、新发糖尿病、慢性排斥反应以及移植物失功有关<sup>[3-4]</sup>。肝移植术后 HCV 感染大多源于术后体内残留的 HCV 重新复制, 小部分来源于供肝或输血途径(10%~30%)。感染 HCV 的移植受体肝脏纤维化进展加速, 近 20%~40% 的患者在移植后 5 年内进展为肝硬化, 导致进展性肝病的发病率、患者死亡率和移植失败率增加<sup>[5]</sup>。肝/肾移植术后 HCV 感染的治疗一直是临床上的棘手问题。对于肾移植术后 HCV 感染患者来说, 干扰素和利巴韦林有引起急性排斥反应的风险, 从而导致移植物失功, 降低移植受体存活率<sup>[6]</sup>, 因此干扰素在肾移植受者中是相对禁忌的。肝移植受者既往使用干扰素和利巴韦林治疗 48~72 周后, 持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)率约 30%, 且具有显著的副作用<sup>[7]</sup>。因此, 含干扰素的方案已基本不再应用于移植后受者。

新型直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)的兴起, 为肝/肾移植术后 HCV 感染的治疗带来巨大的希望。目前国内少有肝/肾移植术后患者应用 DAA 的临

床报道。本研究收集 12 例肝/肾移植术后 HCV 感染患者, 观察分析其经 DAA 治疗的疗效及安全性, 期望为临床治疗提供经验指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2015 年 7 月至 2018 年 1 月在四川大学华西医院感染性疾病中心门诊收治的肝/肾移植术后 HCV 感染者 12 例, 其中 3 例肝移植, 9 例肾移植, 均接受了以 sofosbuvir(SOF)为基础的直接抗病毒药物治疗。所有患者符合 2015 年《丙型肝炎防治指南》<sup>[8]</sup>中慢性丙型肝炎的诊断标准。本研究所指的肝/肾移植后丙型肝炎患者主要为术后复发的患者, 少数因手术或输血等途径感染。

### 1.2 抗病毒治疗方案

治疗方案为 SOF 联合 ribavirin(RBV)、ledipasvir(LED)、daclatasvir(DAC)或 velpatasvir(VEL); SOF 400 mg/d+RBV 900 mg/d 或 SOF 400 mg/d+LED 90 mg/d 或 SOF 400 mg/d+DAC 60 mg/d 或 SOF 400 mg/d+VEL 100 mg/d 治疗, 疗程为 12 周或 24 周。DAA 药物均为患者自行购买, 产地主要为印度, 品牌为 NATCO 或 Mylan, 少量 SOF/VEL 药物产地为孟加拉, 生产企业 Incepta。所有患者治疗前均已知情并签署知情同意书。

### 1.3 免疫抑制方案及其他伴随药物

在抗病毒治疗期间, 12 例患者采用的免疫抑制药物一般为他克莫司(TAC)、吗替麦考酚酯(MMF)、强的松(短期使用)及环孢菌素(CsA)等(患者伴随药物见表 1)。治疗过程中, 11 例患者监测 TAC 的质量浓度, 1 例患者(编号 10)监测 CsA 的质量浓度。其中 6 例患者合并慢性乙型肝炎病毒感染, 术后予以抗乙肝病毒治疗, 6 例患者考虑高血压, 给予适当降压治疗。

\* 四川省重点研发项目(No. 2018SZ0137)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 18980601317@163.com

表 1 患者伴随药物及病毒学应答情况

移植术	编码	免疫抑制药物	其他药物	RVR	ETVR	SVR12
LT	1	TAC,MMF	恩替卡韦	否	是	否
LT	2	TAC,MMF	—	否	是	是
LT	3	TAC,MMF	恩替卡韦	是	是	是
RT	4	TAC,MMF	—	是	是	是
RT	5	TAC,MMF	拉米夫定	是	是	是
RT	6	TAC,MMF,强的松	恩替卡韦、缙沙坦	是	是	是
RT	7	TAC,MMF,强的松	恩替卡韦、非洛地平	是	是	是
RT	8	TAC,MMF	缙沙坦	是	是	是
RT	9	TAC,MMF,强的松	拉米夫定	是	是	是
RT	10	CsA,MMF	缙沙坦	是	是	是
RT	11	TAC,MMF	厄贝沙坦	是	是	是
RT	12	TAC,MMF	厄贝沙坦	是	是	是

LT:肝移植;RT:肾移植;RVR:快速病毒学应答;ETVR:治疗结束时病毒学应答;SVR12:治疗结束后 12 周持续的病毒学应答

#### 1.4 观察指标

治疗前检查 HCV-RNA、基因型、血常规、肝肾功能、免疫抑制剂浓度。观察用药 2 周、4 周、治疗结束(12 周或 24 周),停药 4 周、12 周患者的 HCV-RNA、免疫抑制剂血药浓度、血常规、肝肾功能以及影像学资料等。疗效指标:快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)即抗病毒治疗后 4 周时血清 HCV-RNA 低于可检测水平;治疗结束时病毒学应答(end treatment virological response, ETVR)即抗病毒治疗结束时 HCV-RNA 低于可检测水平;治疗结束后 12 周持续的病毒学应答(sustained virological response at 12 weeks post-treatment, SVR12)即治疗结束后第 12 周 HCV-RNA 不可测。采用 RT-PCR(罗氏)检测血清中 HCV-RNA 载量。HCV-RNA 载量最低检测值为 15 IU/mL。

#### 1.5 统计学方法

计数资料以百分率描述。计量资料行 Shapiro-Wilk 正态性检验,服从正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用自身配对  $t$  检验分析治疗前后指标差异性,呈非正态分布的计量资料用中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示,采用自身配对 Wilcoxon 秩和检验分析治疗前后指标差异性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

12 例患者中女性 3 例,男性 9 例;年龄 41~53(48.33 ± 4.44)岁。平均基线 HCV-RNA 载量  $8.6 \times 10^6$  IU/mL,病毒基因型均为 1b。移植术后至开始抗病毒治疗时间 3~195 月(中位时间 60.5 月)。具体人口学特征及基本临床特征见表 2。

表 2 人口统计学和基线临床特征

移植术	编号	性别	年龄/岁	肝硬化	PR 史	基线 HCV-RNA/ (IU/mL)	方案	疗程/周	移植后开始抗病毒治疗时间/月
LT	1	男	52	无	有	$2.95 \times 10^7$	SOF+RBV	24	25
LT	2	女	44	无	无	$9.85 \times 10^5$	SOF+RBV	24	3
LT	3	男	52	无	有	$2.07 \times 10^7$	SOF+DAC	24	36
RT	4	女	52	有	无	$4.18 \times 10^6$	SOF+RBV	24	28
RT	5	男	46	无	无	$2.03 \times 10^6$	SOF+LED	12	19
RT	6	女	46	无	无	$2.43 \times 10^6$	SOF+DAC	12	195
RT	7	男	41	无	无	$3.60 \times 10^6$	SOF+DAC	12	35
RT	8	男	51	无	无	$1.98 \times 10^6$	SOF+DAC	12	125
RT	9	男	53	无	无	$1.58 \times 10^6$	SOF+DAC	12	105
RT	10	男	53	无	无	$7.65 \times 10^5$	SOF+DAC	12	180
RT	11	男	46	无	无	$2.90 \times 10^7$	SOF+VEL	12	150
RT	12	男	43	无	无	$6.70 \times 10^6$	SOF+VEL	12	85

LT:肝移植;RT:肾移植;PR:聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案

### 2.2 生化指标及免疫抑制剂浓度

结果见图 1。肾移植组患者在治疗 4 周、治疗结束及停药 12 周的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)与治疗基线比较均下降,且其差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),肝功能明显改善,总胆红素(TB)、白蛋白(ALB)、血肌酐(CR)及他克莫司血药浓度(TAC)等指标变化无统计学意义,患者(编号 10)CsA 的浓度未见明显变化。肝移植组肝功能(ALT、AST)亦有所改善,且与肾移植组类似,治疗 4 周、治疗结束及停药 12 周的 ALT、AST 与治疗基线比较均下降,且其差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余

指标无明显变化。

### 2.3 病毒学应答

结果见表 1、图 2。在治疗 4 周时,33.3%的肝移植患者和 100%的肾移植患者 HCV-RNA 低于检测下限。所有患者在治疗结束时 HCV-RNA 均低于检测下限。SVR12 率为 91.7%(11/12)。未达到 RVR 的 2 例患者(编号 1 和 2)在治疗 8 周时 HCV-RNA 低于检测下限。1 例患者(编号 1)在停药 12 周时复发,之后该患者接受 SOF+DAC 治疗后得以治愈,随访 18 月未复发。

### 2.4 不良反应

包括临床不良反应和生化指标异常。其中,临床不良反应包括疲乏(3 例,25.0%)、头痛(1 例,8.3%)、腹泻(1 例,8.3%)、瘙痒(1 例,8.3%)、恶心(1 例,8.3%),生化指标异常包括贫血(2 例,16.7%)、白细胞减少(2 例,16.7%)、血小板减少(1 例,8.3%)、胆红素一过性升高(3 例,25.0%)、肌酐升高(2 例,16.7%),最常见的不良反应为疲乏及胆红素一过性升高。1 例患者(编号 9)抗病毒治疗后肌酐明显上升,停药后肾功能进行性恶化,停药 2 年时死亡,其他患者发生的不良反应程度轻微,且均在治疗结束后恢复。

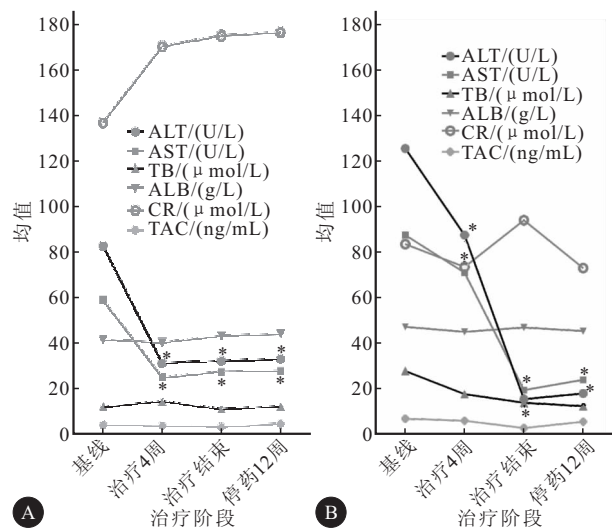


图 1 肾移植术后(A)和肝移植术后(B)抗丙肝治疗患者在不同治疗阶段的肝功能、肾功能、免疫抑制剂血药浓度的变化趋势

\*  $P < 0.05$ ,与基线比较

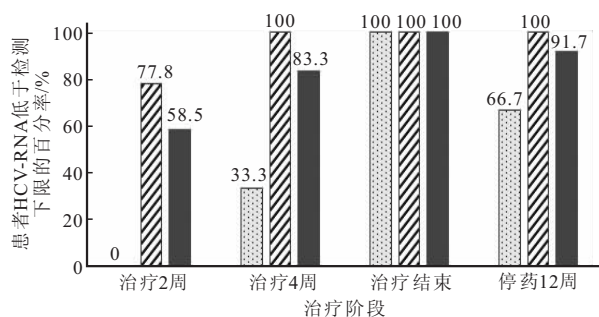


图 2 肝/肾移植术后患者病毒学应答

### 3 讨论

肝/肾移植术后丙型肝炎复发较常见,清除 HCV 感染对降低术后并发症、提高生命质量及减少死亡率等至关重要。对于 HCV 感染者,干扰素方案因疗效欠佳、耐受性差等原因已逐渐不再使用于肝/肾移植术后 HCV 感染患者。DAA 的应用,为肝/肾移植术后使用免疫抑制剂的 HCV 感染患者带来了希望。

全球公认的 HCV 基因型有 6 种,我院以 1b、1、3b、2a、3a、6a 基因型/亚型为主,4 型极少见,HCV 主要基因型/亚型在不同年龄段均以 1b 型占优势<sup>[9]</sup>。肝/肾移植的 HCV

感染患者最常见的基因型也为 1b。本研究中所有患者病毒基因型亦均为 1b。

随着 DAA 的研发和应用进展,截至 2018 年 5 月,美国食品药品监督管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA)已批准了 13 种 DAA 药物<sup>[10]</sup>。目前已上市的 DAA 根据作用靶点不同,可分 NS3/4 蛋白酶抑制剂(如 glecaprevir、voxilaprevir、grazoprevir、paritaprevir、simeprevir 和 elbasvir)、NS5A 复制复合物抑制剂(DAC、VEL、LED、ombitasvir 和 pibrentasvir)和 NS5B(RNA-依赖性 RNA 聚合酶)抑制剂(SOF 和 Dasabuvir)。2013 年泛基因型药物 SOF 被批准用于一般 HCV 感染的治疗,且以 SOF 为基础的 DAA 方案在我国应用最为广泛。本研究根据当时指南推荐、药物可及性及患者个人情况,推荐的抗病毒治疗方案主要是 SOF + RBV 或 SOF + LED 或 SOF + DAC 或 SOF + VEL。最新的 2018 年欧洲肝脏研究学会(EASL)指南<sup>[11]</sup>建议所有移植后 HCV 感染复发的患者均应考虑进行治疗,肾移植受者建议给予 SOF 和 LED(基因型 1,4,5 和 6),或使用 SOF 和 VEL(所有基因型)。若移植后受者估算肾小球滤过率( $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ),可用固定剂量的 glecaprevir 和 pibrentasvir 组合治疗 12 周。肝移植后 HCV 复发无肝硬化、或伴代偿(Child-Pugh A)肝硬化或失代偿(Child-Pugh B 或 C)肝硬化的患者治疗方案同上,但肝移植后 HCV 复发伴失代偿(Child-Pugh B 或 C)肝硬化的患者建议在应用 SOF/LED 或 SOF/VEL 方案的基础上添加利巴韦林。

本研究总体 SVR12 率为 91.7%,经过治疗肝功能普遍得以改善,除 1 例患者发生肾功能恶化外,其他患者不良反应轻微,最常见的不良反应为疲乏及胆红素一过性升高;既往文献<sup>[12-15]</sup>报道以 SOF 为基础的 DAA 方案治疗肝/肾移植术后 HCV 患者,其 SVR12 率达 90%以上,且不良反应率低,与本研究结果相似。值得注意的是本研究中 1 例患者(编号 9)在肾移植术后 5 年发现肌酐轻度上升,肾脏穿刺病理提示慢性抗体介导性排斥反应,术后 7 年再次开始血液透析,术后 8 年自愿服用 SOF + DAC 抗 HCV 治疗[基线  $eGFR$  为  $16.8 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ],治疗过程免疫抑制剂浓度稳定,但肾功能进行性恶化,停药 2 年时死于“曲霉菌肺炎、巨细胞病毒性肺炎、呼吸循环衰竭”。患者肾功能恶化的原因除可能与发生急性排斥反应、肾移植术后继续血液透析效果欠佳及反复肺部感染等因素有关外,还可能与 SOF + DAC 药物因素(治疗期间肌酐上升)有关。在目前 FDA 批准的 DAA 中,只有 SOF 主要通过肾脏清除(大约 80%)。2018 年欧洲肝病指南<sup>[11]</sup>提出,仅当严重肾功能不全患者 [ $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]无可用获批治疗药物时,才考虑应用 SOF。虽然关于 SOF 在终末期肾病中安全使用的研究<sup>[14]</sup>越来越多,但临床上仍需进一步的大样本研究来指导应用。

在使用 DAA 治疗移植术后 HCV 感染的患者中应考虑药物的相互作用,特别是与免疫抑制剂的相互作用。用于移植后免疫抑制的有钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)(TAC 和

CsA)和哺乳动物雷帕霉素靶抑制剂(mTORi)(西罗莫司和依维莫司),是细胞色素(CYP)P450同工酶3A4和药物转运蛋白P-糖蛋白(P-gp)的底物。本研究中肝/肾移植患者,在治疗过程中以及治疗后12周,未报道与CNI(TAC、CsA)之间有明显药物相互作用,免疫抑制剂浓度较稳定,未调整剂量。有关DAA与免疫抑制剂间的相互作用,文献报道不一致<sup>[16-20]</sup>。2016年欧洲肝脏研究学会(EASL)<sup>[21]</sup>提出采用SOF和LED、SOF和VEL或SOF和DAC方案联合治疗的患者,不需要调整免疫抑制药物的剂量(依维莫司很可能例外)。总之,我们建议在抗病毒治疗期间和HCV清除后都应该监测免疫抑制剂浓度,必要时调整其剂量,以避免排斥反应发生。

本研究尚存不足:样本量偏少;研究采用回顾性观察分析,治疗方案的选择主要依据患者病情、药物可及性及当时指南推荐的最佳治疗方案,因此药物组合、治疗起始时间、治疗周期的选择可能有微小差异,限制了不同治疗方案之间准确的直接比较。

综上所述,以SOF为基础的新型全口服直接抗病毒方案,在我国肝/肾移植术后HCV感染患者中疗效较好,不良反应轻微,但需要密切随访肝肾功,警惕药物相互作用。特别是肾功能较差的肾移植术后患者,警惕急慢性排斥反应、肾功能恶化的发生,密切监测免疫抑制剂浓度,必要时调整用量。

### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. (2017-04-21)[2018-10-01]. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- [2] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局. 2017年全国法定传染病疫情概况. (2018-02-26)[2018-10-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/201802/de926bdb046749abb7b0a8e23d929104.shtml>.
- [3] DOMÍNGUEZ-GIL B, MORALES J M. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int*, 2009, 22(12): 1117-1131.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2008, 73(109): S1-S99.
- [5] GANE E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl*, 2003, 9(11): S28-S34.
- [6] FABRIZI F, PENATTI A, MESSA P, *et al*. Treatment of hepatitis C after kidney transplant: a pooled analysis of observational studies. *J Med Virol*, 2014, 86(6): 933-940.
- [7] PERRAKIS A, YEDIBELA S, SCHUHMANN S, *et al*. The effect and safety of the treatment of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation with pegylated interferon  $\alpha$ 2b and ribavirin. *Transplant Proc*, 2011, 43(10): 3824-3828.
- [8] 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(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 19-35[2018-10-01]. <http://kns.cnki.net/KXReader/Detail?TIMESTAMP=636995829537778750&DBCOD>
- [9] 王雪梅, 周娟, 叶远馨, 等. 四川大学华西医院丙型肝炎患者HCV病毒基因分型及临床特点的研究. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(5): 511-516.
- [10] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. (2018-07-26)[2018-10-01]. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 461-511.
- [12] LIAO H T, TAN P, HUANG J W, *et al*. Ledipasvir + Sofosbuvir for liver transplant recipients with recurrent hepatitis c: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*, 2017, 49(8): 1855-1863.
- [13] AGARWAL K, CASTELLS L, MULLHAUPT B, *et al*. Sofosbuvir/velpatasvir for 12weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*, 2018, 69(3): 603-607.
- [14] FERNANDEZ I, MUNOZ-GOMEZ R, PASCASIO J M, *et al*. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 718-723.
- [15] SAXENA V, KHUNGAR V, VERNA E C, *et al*. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1090-1101.
- [16] LUBETZKY M, CHUN S, JOELSON A, *et al*. Safety and efficacy of treatment of hepatitis c in kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. *Transplantation*, 2017, 101(7): 1704-1710.
- [17] KWO P Y, BADSHAH M B. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(3): 235-241.
- [18] CHARLTON M, GANE E, MANN S P, *et al*. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 108-117.
- [19] FERNANDEZ-RUIZ M, POLANCO N, GARCIA-SANTIAGO A, *et al*. Impact of anti-hev direct antiviral agents on graft function and immunosuppressive drug levels in kidney transplant recipients: a call to attention in the mid-term follow-up in a single-center cohort study. *Transpl Int*, 2018, 31(8): 887-899.
- [20] KAMAR N, MARION O, ROSTAING L, *et al*. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis c virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2016, 16(5): 1474-1479.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 153-194.

(2019-01-07收稿, 2019-05-10修回)

编辑 余琳