·共识与指南·

丙型肝炎防治指南(2022 年版)

中华医学会肝病学分会　中华医学会感染病学分会

通信作者：魏来，清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰疾病中心，北京　102218，Email：weilai@mail.tsinghua.edu.cn；徐小元，北京大学第一医院感染疾病科，北京　100034，Email：xiaoyuanxu6@163.com；李太生，中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院感染内科，北京　100730，Email：litsh@263.net

【摘要】 为了规范和更新丙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗，实现世界卫生组织提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生威胁”的目标，中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2019 年组织国内有关专家，以国内外丙型肝炎病毒感染的基础和临床研究进展为依据，结合现阶段我国的实际情况，更新形成了《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》，为丙型肝炎的预防、诊断和治疗提供了重要依据。2019 年年底以来，丙型肝炎的筛查及管理策略有进一步的更新，越来越多的直接抗病毒药物，特别是包括国产企业研发、生产在内的泛基因型方案纳入国家基本医疗保险目录，药物价格可及性明显增加，中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2022 年组织国内有关专家对筛查及治疗的推荐意见进行再次更新。

【关键词】 丙型肝炎；治疗；预防；指南

DOI：10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045　　中图分类号：R512.6+3

Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Wei Lai, Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China, Email: weilai@mail.tsinghua.edu.cn; Xu Xiaoyuan, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: xiaoyuanxu6@163.com; Li Taisheng, Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: litsh@263.net

为了规范和更新丙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗，实现 WHO 提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生威胁”的目标，中华医学会肝病学分会和感染病学分会根据 HCV 感染的特点、国内外最新的循证医学证据和药物的可及性，于 2019 年组织国内有关专家修订了《丙型肝炎防治指南(2019 版)》。2019 年年底以来，丙型肝炎的筛查及管理策略有进一步的更新，越来越多的直接抗病毒药物(direct antiviral agents，DAAs)纳入国家基本医疗保险目录，药物价格可及性明显增加，2022 年组织专家对筛查及治疗的推荐意见进行再次更新。

慢性 HCV 感染者的抗病毒治疗已经进入 DAA 的泛基因型时代。优先推荐无干扰素的泛基因型方案，其在已知主要基因型和主要基因亚型的 HCV 感染者中都能达到 90% 以上的持续病毒学应答(sustained virological response，SVR)，并且在多个不同临床特点的人群中方案统一，药物相互作用较少，除了失代偿期肝硬化、DAAs 治疗失败等少数特殊人群以外，也不需要联合利巴韦林(ribavirin)治疗，因此，泛基因型方案的应用可以减少治疗前的检测和治疗中的监测，也更加适合在基层对慢性 HCV 感染者实施治疗和管理。但是，泛基因型方案不是全基因型方案，对于少数未经过 DAAs 临床试验，或者已有的临床试验未获得 90% 以上 SVR 的基因亚型和特殊感染者[1]，还需要规范的临床试验来确定合适的治疗方案。

在今后一段时间内，基因型特异性方案仍会推荐用于临床，主要考虑其在中国的可负担性优于泛基因型方案，以及一些特殊人群(如肾损伤等的患者)。优先推荐不需要联合利巴韦林的 DAA 方案，但如果临床试验证实需要联合利巴韦林方可获得 90% 以上的 SVR，则应该参照药品说明书联合利巴韦林，在临床治疗过程中应该监测利巴韦林的不良反应。而且，具有利巴韦林绝对禁忌证的慢性 HCV 感染者应该选择不联合利巴韦林的 DAAs 方案。

WHO 提出了到 2030 年消除病毒性肝炎作为公

共卫生威胁的目标[2]，具体指标包括：新发感染率降低 90%，病死率降低 65%。为消除病毒性肝炎作为公共卫生威胁，需要 90% 以上的感染者得以诊断，以及 80% 以上确诊的患者得以治疗。《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案（2021—2030 年）》提出[3]，到 2030 年，全国大众人群丙型肝炎防治知识知晓率较 2020 年提高 20%，新报告抗体阳性者的核酸检测率达 95% 以上，符合治疗条件的 CHC 患者的抗病毒治疗率达 80% 以上，专业人员接受丙型肝炎相关内容培训比例达 100%。泛基因型 DAAs 方案的应用是实现以上治疗目标的主要推荐方案。

本指南旨在帮助医师在慢性 HCV 感染者诊断、治疗与健康人群的 HCV 预防和筛查中做出合理决策，但不是强制性标准，也不可能包括或解决丙型肝炎诊治中的所有问题。因此，临床医师在面对具体患者时，应根据最新的循证医学证据、自己的专业知识、临床经验和可及的医疗资源，制订全面合理的诊疗方案。今后将根据国内外的有关进展情况，继续对本指南进行不断修订和完善。本指南中的证据等级分为 A、B、C 三个级别，推荐等级分为 1 和 2 级别（表 1，根据 GRADE 分级修订）。

一、术语

本指南用到的术语及其定义见表 2。

二、流行病学和预防

（一）流行病学

丙型肝炎呈全球性流行，不同性别、年龄、种族人群均对 HCV 易感。据 WHO 估计，2015 年全球有慢性 HCV 感染者 7 100 万例，39.9 万例死于 HCV 感染引起的肝硬化或 HCC[4]。2019 年全球有慢性 HCV 感染者 5 800 万例，29 万例死于 HCV 感染引起的肝硬化或 HCC，2019 年全球新发感染者约 150 万例[5]。

2006 年，我国结合全国乙型病毒性肝炎血清流行病学调查，对剩余的血清标本检测了抗-HCV 抗体，结果显示 1～59 岁人群抗-HCV 阳性率为 0.43%，在全球范围内属低流行地区，由此推算，我国一般人群 HCV 感染者约 560 万例，如加上高危人群和高发地区的 HCV 感染者约 1 000 万例[6]。根据 Polaris Observatory HCV Collaborators 发表的数据，2020 年我国估计 HCV 感染者 948.7 万例[7]。全国各地抗-HCV 阳性率有一定差异，以长江为界，北方（0.53%）高于南方（0.29%）。抗-HCV 阳性率随年龄增长而逐渐上升，1～4 岁组为 0.09%，50～59 岁组升至 0.77%；男女间无明显差异。荟萃分析显示[8]：全国一般人群抗-HCV 阳性率为 0.60%（0.40%～0.79%），其中儿童为 0.09%～0.26%，孕产妇为 0.08%～0.50%，吸毒人群（包括社区或公共场所的毒品吸食者、静脉药瘾者（people who inject drugs, PWID）、

表 1　推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	详细说明
证据级别	
高质量（A）	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
中等质量（B）	进一步研究有可能使我们对该评估结果的信心产生重要影响
低质量（C）	进一步研究很有可能影响该评估结果，且该评估结果很可能改变
推荐等级	
强推荐（1）	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预防、诊断和治疗成本而最终得出的推荐意见
弱推荐（2）	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的意见可能会有较差的成本疗效比等，更倾向于较低等级的推荐

表 2　术语及其定义

术语	定义
HCV 感染（hepatitis C virus infection）	HCV 在体内活跃复制。其标志是血液中 HCV RNA 阳性
慢性 HCV 感染（chronic hepatitis C virus infection）	感染 HCV 后，感染持续 6 个月或更长时间
持续病毒学应答（sustained virological response）	按照治疗方案完成治疗 12 周后，血液中检测不到 HCV RNA。持续病毒学应答被认为相当于 HCV 感染被治愈
病毒学突破（virological breakthrough）	治疗期间血液中检测不到 HCV RNA，但在随后治疗过程中又检测到 HCV RNA，且不是由新的 HCV 感染引起的
复发（relapse）	治疗结束时血液中检测不到 HCV RNA，但在治疗结束后 12 周内检测到 HCV RNA
初治（treatment-naive）	既往未经过任何抗病毒药物治疗
聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林或者联合索磷布韦经治（pegylated interferon-α, ribavirin and sofosbuvir experienced）	既往经过规范的聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗，或者再同时联合索磷布韦治疗，或者索磷布韦联合利巴韦林治疗，但是治疗失败
DAAs 经治（DAAs-experienced）	既往经过规范的 DAAs 抗病毒治疗，但是治疗失败，包括含 NS5A 抑制剂的 DAAs 经治和不含 NS5A 抑制剂的 DAAs 经治
耐药相关替代突变（resistance-associated substitution）	可导致 DAAs 耐药的基因位点置换（氨基酸替代）

注：HCV 为丙型肝炎病毒；DAA 为直接抗病毒药物；检测不到是指使用高灵敏度 HCV RNA 检测试剂低于检测下限

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

自愿或强制接受戒毒或美沙酮治疗人群）为 48.67%（45.44%～51.89%），血液透析人群为 6.59%，MSM 人群约为 0.84%[8] HCV 基因 1b 和 2a 型在我国较为常见，其中以 1b 型为主，约占 56.8%；其次为 2 型和 3 型，基因 4 型和 5 型非常少见，6 型相对较少。在西部和南部地区，基因 1 型比例低于全国平均比例，西部地区基因 2 型和 3 型比例高于全国平均比例，南部（包括香港和澳门特别行政区地区）和西部地区，基因 3 型和 6 型比例高于全国平均比例，特别是在重庆市、贵州省、四川省和云南省，基因 3 型比例超过 5%，在基因 3 型中，基因 3b 亚型流行率超过基因 3a 亚型，混合基因型少见（约 2.1%），多为基因 1 型混合 2 型[9]。

HCV 主要经血液传播。我国自 1993 年对献血员筛查抗-HCV，2015 年开始对抗-HCV 阴性献血员筛查 HCV RNA 以来，经输血和血制品传播已很少发生。目前就诊的患者中，大多有 1993 年以前接受输血或单采血浆回输血细胞的历史。因此，1993 年前最主要的传播途径为：经输血和血制品、单采血浆回输血细胞传播。现阶段的主要传播途径为：① 经破损的皮肤和黏膜传播。包括使用非一次性注射器和针头、未经严格消毒的牙科器械、内镜、侵袭性操作和针刺等。共用剃须刀、共用牙刷、修足、文身和穿耳环孔等也是 HCV 潜在的经血传播方式。静脉药瘾共用注射器和不安全注射是目前新发感染最主要的传播方式。② 母婴传播。抗-HCV 阳性母亲将 HCV 传播给新生儿的危险性约为 2%，若母亲在分娩时 HCV RNA 为阳性，则传播的危险性可高达 4%～7%；合并 HIV 感染时，传播的危险性增至 20%。阴道分娩相比剖宫产并不增加传播的危险性，HCV RNA 高载量可能增加传播的危险性。③ 经性接触传播。与 HCV 感染者性接触和有多个性伴侣者，感染 HCV 的危险性较高。同时伴有其他性传播疾病，特别是感染 HIV 者，感染 HCV 的危险性更高。④ 接受 HCV 阳性的器官移植。拥抱、打喷嚏、咳嗽、食物、饮水、共用餐具和水杯、无皮肤破损及其他血液暴露的接触一般不传播 HCV。

发生 HCV 意外暴露后，需要立即清洗消毒，并检测外周血抗-HCV 和 HCV RNA，如果均为阴性，则在 1 周后和 2 周后再次检测 HCV RNA，如果 HCV RNA 仍然为阴性，基本可以排除感染；如果 1 周或 2 周后 HCV RNA 阳转，可以再过 12 周观察是否发生 HCV 自发清除，如果不能自发清除，HCV RNA 仍然阳性，则应启动抗病毒治疗[10]。

（二）预防

目前，尚无有效的预防性丙型肝炎疫苗可供使用。丙型肝炎的预防主要采取以下措施。

1. 筛查及管理：根据中华人民共和国卫生行业标准《丙型肝炎筛查及管理》，对丙型肝炎高危人群进行筛查及管理。医疗卫生机构和体检机构可在体检人员知情同意的前提下，将丙型肝炎检测纳入健康体检范畴。对静脉药瘾者进行心理咨询和安全教育，劝其戒毒。对育龄期备孕妇女进行抗-HCV 筛查，如抗-HCV 阳性，则应检测 HCV RNA，如果 HCV RNA 阳性，应尽快在治愈后再考虑妊娠。如妊娠期间发现丙型肝炎，可以考虑继续妊娠，分娩并停止哺乳后再进行丙型肝炎的抗病毒治疗。

《中国丙型病毒性肝炎院内筛查管理流程（试行）》提出促进医疗机构管理、临床、检验、感染控制多学科、多部门联合，加强医疗机构对检出抗-HCV 阳性就诊者的咨询和转诊，促进 CHC 患者的诊断和抗病毒治疗，同时提高非感染肝病专业医师对丙型肝炎的认知，有意识地主动筛查抗-HCV、及时请感染/肝病专业医师对抗-HCV 阳性者会诊、适时转诊，在日常医疗行为中发现 HCV 感染者，并及时诊断和治疗[11]。建议所有的医疗机构（包括乡镇卫生院和社区卫生服务中心），如果有能力开展抗-HCV 检测，但没有能力提供 HCV 确认检测（HCV RNA 或丙型肝炎核心抗原检测）的单位，其主要工作是针对有指征和有既往感染风险的就诊者，采取知情不拒绝的方法，主动开展抗-HCV 检测，检测结果为阳性者，提供咨询和转诊。对于建有肝病科/感染科的综合医院及传染病医院，工作范围包括：① 采取首诊负责制，主动开展抗-HCV 检测，为抗-HCV 阳性者提供咨询和转诊；② 对手术前、侵入性检查前患者及住院患者进行包括抗-HCV 在内的病毒检测，检出的抗-HCV 阳性者，按照首诊负责制原则，提供咨询并转诊到感染科或肝病科，或者定点医院；③ 感染科/肝病科或定点医院对抗-HCV 阳性者进行确认检测，对于确认的丙型肝炎患者，进行抗病毒治疗评估，启动治疗，开展治疗随访评估，治疗结束后开展效果评估。

《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案（2021—2030 年）》提出：加大检测力度，提高检测发现率，包括实施医疗机构“应检尽检”策略，实施重点人群“应检尽检”策略，实施大众人群“愿检尽检”策略，实施抗体阳性者“核酸检测全覆盖”策略；加强转介和规范治疗，提高治疗覆盖率和治愈率，包括建立定点医疗机构、非定点医疗机构（含基层医疗卫生机构）和疾病预防控制机构协同参与的转诊工作机制和归口管理流程，动员患者“应治尽治”，规

范诊疗服务[3]。

WHO 及美国 CDC 建议：在 HCV 流行率不低于 0.1% 的地区，超过 18 岁的人群均建议进行丙型肝炎的筛查；谁愿意检测丙型肝炎，应给予检测，不管其感染的风险如何，相当于我国建议的“愿检尽检”[12]。

2. 严格筛选献血员：严格执行《中华人民共和国献血法》，推行无偿献血。通过检测血清抗-HCV 和 HCV RNA，严格筛选献血员。

3. 预防医源性及破损皮肤黏膜传播：推行安全注射和标准预防，严格执行《医院感染控制规范》和《消毒技术规范》，加强各级各类医疗卫生机构医院感染控制管理，要大力加强开展血液透析、口腔诊疗及有创和侵入性诊疗等服务项目重点科室的院内感染控制管理。医疗机构要落实手术、住院、血液透析、侵入性诊疗等患者的丙型肝炎检查规定，为易感人群和肝脏生物化学检测不明原因异常者提供检查服务，医务人员接触患者血液及体液时应戴手套。严格消毒透析设备、肠镜、胃镜、手术器械、牙科器械等医疗器械，严格规范注射、静脉输液、侵入性诊断治疗等医疗行为，使用自毁型注射器等安全注射器具。加强文身、文眉、修脚等行业使用的文身（眉）针具、修脚工具和用品卫生消毒管理，不共用剃须刀及牙具等。对静脉药瘾人群推行注射器交换。

4. 预防性接触传播：对 MSM 和有多个性伴侣者应定期检查抗-HCV，加强管理。建议 HCV 感染者使用安全套。对青少年应进行正确的性教育。

5. 预防母婴传播：对 HCV RNA 阳性的孕妇，应避免延迟破膜，尽量缩短分娩时间，保证胎盘的完整性，避免羊膜腔穿刺，减少新生儿暴露于母血的机会。

6. 积极治疗和管理感染者：只要诊断为 HCV 感染，不论疾病分期如何，符合抗病毒治疗指征的感染者均应该治疗。治疗所有 HCV 感染者可在一定程度上降低传播风险。

推荐意见 1：对 HCV 感染高危风险的人群进行抗体筛查。我国 HCV 感染流行率超过 0.1% 的地区，建议进行全员成年人的抗体筛查。持续存在 HCV 感染高危风险的人群需定期筛查抗体。抗体阳性者全覆盖进行核酸检测（A1）。

三、病原学

HCV 属于黄病毒科（flaviviridae）肝炎病毒属（hepacivirus genus），其基因组为单股正链 RNA，由约 9.6×10^3 个核苷酸组成。HCV 基因组含有一个开放阅读框（open reading frame，ORF），编码 10 余种结构和非结构蛋白（nonstructural protein，NS）（NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B），NS3/4A、NS5A 和 NS5B 是目前 DAAs 的主要靶位。HCV 基因易变异，目前可至少分为 8 个基因型及 57 个亚型[13]，按照国际通行的方法，以阿拉伯数字表示 HCV 基因型，以小写的英文字母表示基因亚型（如 1a、2b、3c 等）。HCV 易变异，感染宿主后，经一定时期，HCV 感染者体内的 HCV 变异株类型会发生变化，在 NS3/4A、NS5A 和 NS5B 的 DAAs 靶点都可能出现替代突变，并可能影响 DAAs 治疗的敏感性，并可能与治疗失败有关，称之为耐药相关替代突变（resistance-associated substitutions，RASs）[14]。HCV 对一般化学消毒剂敏感，甲醛熏蒸等均可灭活 HCV；100 ℃ 5 min 或 60 ℃ 10 h、高压蒸汽等物理方法也可灭活 HCV。

四、自然史

暴露于 HCV 后 1～3 周，在外周血可检测到 HCV RNA。急性 HCV 感染者出现临床症状时，仅 50%～70% 抗-HCV 阳性，3 个月后约 90% 患者抗-HCV 阳转。大约 45% 的急性 HCV 感染者可自发清除病毒，多数发生于出现症状后的 12 周内[15]。病毒血症持续 6 个月仍未清除者为慢性 HCV 感染，急性丙型肝炎慢性化率为 55%～85%。病毒清除后，抗-HCV 仍可阳性。

HCV 感染进展多缓慢，感染 20 年，肝硬化发生率在儿童和年轻女性中为 2%～4%[16]，中年因输血感染者为 18%～30%[17]，单采血浆回输血细胞感染者约为 1.4%～10.0%[18]，一般人群为 5%～15%[17]。感染 HCV 时年龄在 40 岁以上、男性、合并糖尿病、嗜酒（50 g/d 以上乙醇）、合并感染 HBV、合并感染 HIV 并导致免疫功能低下者可加速疾病进展[19-20]。HCV 相关 HCC 发生率在感染 30 年后为 1%～3%，主要见于进展期肝纤维化或肝硬化患者，一旦发展成为肝硬化，HCC 的年发生率为 2%～4%[21]。上述促进丙型肝炎疾病进展的因素均可促进 HCC 的发生。输血后丙型肝炎患者的 HCC 发生率相对较高。

肝硬化和 HCC 是 CHC 患者的主要死因。肝硬化失代偿年发生率为 3%～4%。一旦发生肝硬化，10 年生存率约为 80%；如出现失代偿，10 年生存率仅为 25%。HCC 在诊断后第 1 年死亡的可能性为 33%[22]。

五、实验室检查

（一）HCV 血清学检测

抗-HCV 检测[化学发光免疫分析法（CIA）或者酶联免疫吸附法（EIA）]可用于 HCV 感染者的筛查。快速诊断测试（rapid diagnostic tests，RDT）可以

被用来初步筛查抗-HCV[10,23]，如通过唾液的快速检测试剂。快速检测试剂可以作为即时检测方法，从而简化抗-HCV 抗体的筛查，提高筛查的可及性。对于抗-HCV 阳性者，应进一步检测 HCV RNA，以确定是否为现症感染。一些自身免疫病患者可出现抗-HCV 假阳性；血液透析和免疫功能缺陷或合并 HIV 感染者可出现抗-HCV 假阴性；急性丙型肝炎患者可因为处于窗口期出现抗-HCV 阴性。因此，HCV RNA 检测有助于确诊这些患者是否存在 HCV 感染。

HCV 核心抗原是 HCV 复制的标志物，在 HCV RNA 检测不可及时，它可替代 HCV RNA 用于诊断急性或慢性 HCV 感染[23]。

（二）HCV RNA、基因型和变异检测

1. HCV RNA 定量检测：HCV RNA 定量检测应当采用基于 PCR 扩增、灵敏度、特异度和精确度高并且线性广的方法，其检测结果采用 IU/mL 表示。HCV RNA 定量检测适用于 HCV 现症感染的确认、抗病毒治疗前基线病毒载量分析，以及治疗结束后的应答评估。采用指血或静脉血即时检验 HCV RNA，可避免潜在的 HCV 感染者需要第 2 次就诊来明确诊断及治疗，可减少患者二次就诊中的流失。

2. HCV 基因分型：采用基因型特异性 DAAs 方案治疗的感染者，需要先检测基因型。在 DAAs 时代，优先考虑可检测出多种基因型和基因亚型的方法，如桑格测序法（Sanger sequercing）。

3. HCV RAS 检测：目前检测 RAS 的方法包括 PCR 产物直接测序法和新一代深度测序方法。现推荐的 DAAs 方案不再需要检测 RAS。

六、肝纤维化的无创诊断

目前，常用的方法包括血清学和瞬时弹性成像（transient elastography，TE）两大类。血清学方法通常是指包括多种临床指标的模型。其中为天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数（aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index，APRI）和肝纤维化 4 因子指数（fibrosis 4 score，FIB-4）指数简单易行，但是灵敏度和特异度不高[24]。

（一）APRI 评分

APRI 可用于肝硬化的评估[25]。成人中 APRI 评分 > 2，预示患者已经发生肝硬化。APRI = AST（ULN）/血小板计数（$\times 10^9$/L）$\times 100$。

（二）FIB-4 指数

基于 ALT、AST、血小板计数和患者年龄的 FIB-4 指数可用于显著肝纤维化（相当于 Metavir ≥ F2）的诊断。成人中 FIB-4 > 3.25，预示患者已经发生显著肝纤维化。FIB-4 =［年龄（岁）× AST（U/L）］/［血小板计数（$\times 10^9$/L）$\times \sqrt{\text{ALT(U/L)}}$］。

（三）TE

TE 作为一种较为成熟的无创肝纤维化检查，其优势为操作简便、重复性好，能够较准确地识别轻度肝纤维化和进展性肝纤维化或早期肝硬化；但其测定成功率受肥胖、肋间隙大小及操作者的经验等因素影响，其测定值受肝脏炎症坏死、胆汁淤积及脂肪变等多种因素影响。肝硬度测定值（liver stiffiness measurement，LSM）≥ 14.6 kPa 诊断为肝硬化，LSM < 9.3 kPa 可排除肝硬化；LSM ≥ 9.3 kPa 可诊断进展性肝纤维化，LSM < 7.3 kPa 排除进展性肝纤维化；LSM ≥ 7.3 kPa 可诊断显著肝纤维化[26]。TE 对 CHC 肝纤维化分期的诊断较为可靠，对肝硬化的诊断更准确。已有较多的研究报道 TE 和血清学标志物用于诊断 HCV 和 HIV/HCV 合并感染者的显著肝纤维化/肝硬化。二者联合检测可以提高诊断准确性[24]。

其他还有声辐射力脉冲成像/点的剪切波弹性成像和二维剪切波弹性成像，似乎可以克服 TE 在肥胖和腹水患者中的缺点，可作为替代方法，但是，质量标准尚未很好建立[24]。磁共振弹性成像（magnetic resonance elastography，MRE）昂贵、耗时，目前更适合于研究[24]。

推荐意见 2：如抗-HCV 阳性，应进一步检测 HCV RNA 或 HCV 核心抗原（HCV RNA 检测不可进行时），以明确是否为现症感染。怀疑 HCV 急性感染或者免疫抑制状态的人群，即使抗-HCV 阴性，检测 HCV RNA 也有助于诊断。自愈或经治疗 HCV 被清除但有再感染风险的人群，需定期检测 HCV RNA（A1）。

推荐意见 3：APRI 评分或 FIB-4 指数等血清学和（或）TE 等无创诊断方法可以判断是否存在肝硬化或纤维化。联合应用可提高肝纤维化的诊断准确率。当结果不一致时，建议进行肝组织学检查明确诊断（A1）。

七、影像学诊断

常用的影像学诊断方法包括腹部超声检查、CT 和 MRI 等，主要目的是监测慢性 HCV 感染肝硬化疾病进展情况，发现占位性病变和鉴别其性质，尤其是监测和诊断 HCC。

（一）腹部超声检查

操作简便、直观、无创和价廉，超声检查已成为肝脏检查最常用的重要方法。该方法可以协助判断肝脏和脾脏的大小和形态、肝内重要血管情况及肝

内有无占位性病变，但容易受到仪器设备、解剖部位及操作者的技术和经验等因素的限制。

（二）CT

CT 是肝脏病变诊断和鉴别诊断的重要影像学检查方法，用于观察肝脏形态，了解有无肝硬化，及时发现占位性病变和鉴别其性质，动态增强多期扫描对于 HCC 的诊断具有高灵敏度和特异度。

（三）MRI

具有无放射性辐射，组织分辨率高，可以多方位、多序列成像的特点，对肝脏的组织结构变化如出血坏死、脂肪变性及肝内结节的显示和分辨率优于 CT 和超声。动态增强多期扫描及特殊增强剂显像对鉴别良性和恶性肝内占位性病变优于 CT[27]。

八、病理学诊断

肝活组织检查（以下简称肝活检）是诊断 HCV 感染肝纤维化和肝硬化的金标准，但是，由于目前无创诊断对 CHC 抗病毒治疗前评估的有效性，肝活检在临床的应用有限。丙型肝炎的组织病理学与其他病毒性肝炎相似，呈现小叶内及汇管区炎症等多种病变。其病理学特征包括：肝窦内可见单个核细胞串珠样浸润；汇管区可见淋巴细胞聚集性浸润，甚至淋巴滤泡样结构形成；可见小胆管损伤，甚至小胆管结构破坏，细胞角蛋白（cytokeratin, CK）19 免疫组织化学染色有助于鉴别；可见肝细胞大小泡混合或大泡性脂肪变，区带分布不明显，基因 3 型、1 型和 4 型较易见[28]。急性丙型肝炎通常需要肝活检组织学检查。CHC 病变活动及进展差异较大，且与肝脏酶学变化关系欠密切，肝活检组织学检查意义重要。CHC 汇管区单个核细胞浸润或聚集可引起界板破坏而形成界面炎（旧称碎屑样坏死），慢性炎症坏死导致不同程度的肝纤维化形成，表现为汇管区纤维性扩大、纤维间隔形成及小叶结构紊乱，Masson 三色染色有助于肝纤维化程度的评价。对于 CHC 的肝组织炎症坏死分级和纤维化分期，国际上常采用基于 Knodell、Scheuer 评分系统基础上细化的 Metavir 或 Ishak 评分系统[29-31]，其中≥F2 为显著（significant）肝纤维化，≥F3 为进展期（advanced）肝纤维化；我国沿用的评分系统为慢性肝炎分期（G0 至 G4）、分级（S0 至 S4）系统[32]。Laennec 肝硬化分级根据再生结节大小和纤维间隔宽度及疏密，将肝硬化（Metavir F4）细分为 4A、4B 和 4C 三级[33]。CHC 患者病毒清除或 SVR，肝脏炎症病变消退，肝纤维化及肝硬化可呈现不同程度的缓解或逆转[34]，组织学上非连续纤维间隔（interrupted septa）、非固定性纤维间隔（floating septa）的出现是肝纤维化消退或逆转的标志[35]。此外，利用计算机图像分析可以测定肝组织胶原染色切片的胶原面积比（collagen proportional area, CPA）；基于双光子二次谐波技术的纤维化定量技术（qFibrosis）可以在未经染色的肝组织切片中对胶原面积及其形态特征进行自动化定量分析[36]。

九、临床诊断

（一）急性丙型肝炎的诊断

1. 流行病学史：有明确的就诊前 6 个月以内的流行病学史，如输血史、应用血液制品史、不安全注射、文身等其他明确的血液暴露史。

2. 临床表现：可有全身乏力、食欲减退、恶心和右季肋部疼痛等，少数伴低热，轻度肝肿大，部分患者可出现脾肿大，少数患者可出现黄疸。多数患者无明显症状，表现为隐匿性感染。

3. 实验室检查：ALT 可呈轻度或中度升高，也可在正常范围之内，有明确的 6 个月以内抗-HCV 和（或）HCV RNA 检测阳性的结果。部分患者 HCV RNA 可在 ALT 恢复正常前转阴，但也有 ALT 恢复正常而 HCV RNA 持续阳性者。

有上述 1 +2 +3 或 2 +3 者可诊断。HCV RNA 阳性而抗-HCV 阴性并且具有明确的流行病学史是诊断急性丙型肝炎的常见临床特点。

（二）CHC 的诊断

1. 诊断依据：HCV 感染超过 6 个月，或有 6 个月以前的流行病学史，或感染日期不明。抗-HCV 及 HCV RNA 阳性，肝脏组织病理学检查符合慢性肝炎。或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析，亦可诊断。

2. 病变程度判定：肝组织病理学诊断可以判定肝脏炎症分级和纤维化分期。HCV 单独感染极少引起肝衰竭，HCV 重叠 HIV、HBV 等病毒感染、过量饮酒或应用肝毒性药物时，可发展为肝衰竭。

3. CHC 肝外表现：肝外临床表现或综合征可能是机体异常免疫应答所致，包括类风湿性关节炎、眼口干燥综合征、扁平苔藓、肾小球肾炎、混合型冷球蛋白血症、B 细胞淋巴瘤和迟发性皮肤卟啉症等。

十、治疗目标和治疗终点

抗病毒治疗的目标是清除 HCV，获得治愈，清除或减轻 HCV 相关肝损伤和肝外表现，逆转肝纤维化，阻止或延缓进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭或 HCC，提高患者的长期生存率，改善患者的生命质量，预防 HCV 传播[23,37]。其中进展期肝纤维化及肝硬化患者 HCV 的清除可降低肝硬化失代偿的发生率，可降低但不能完全避免 HCC 的发生，

需长期监测 HCC 的发生情况；Child-Pugh 评分 A 和 B 级的肝硬化患者 HCV 的清除有可能延缓或降低肝移植的需求，对该部分患者中长期生存率的影响需进一步研究；肝移植患者移植前抗病毒治疗可改善移植前的肝功能及预防移植后再感染，移植后抗病毒治疗可提高生存率[23]。治疗终点定义为抗病毒治疗结束后 12 周，采用敏感检测方法（检测下限≤15 IU/mL）检测血清或血浆中 HCV RNA 检测不到（SVR12）。

十一、抗病毒治疗的适应证

所有 HCV RNA 阳性的患者，不论是否有肝硬化、合并慢性肾脏疾病或者肝外表现，均应接受抗病毒治疗。进展期肝纤维化或肝硬化，显著肝外表现（如 HCV 相关混合冷球蛋白血症血管炎、HCV 免疫复合物相关肾病、非霍奇金 B 细胞淋巴瘤等），肝移植后 HCV 复发，合并加速肝病进展的疾病（其他实质器官或干细胞移植术后、HBV/HCV 共感染、HIV/HCV 共感染、糖尿病等），传播 HCV 高风险的患者（静脉药瘾者、MSM、有生育愿望的育龄期女性、血液透析患者、囚犯等）需立即进行治疗。

育龄期女性在 DAAs 治疗前先筛查是否已经妊娠，已经妊娠者，可在分娩哺乳期结束后给予抗病毒治疗。如果妊娠试验排除妊娠，则应告知，避免在服用 DAAs 期间妊娠。

推荐意见 4：HCV RNA 阳性患者，均应接受抗病毒治疗。抗病毒治疗终点为治疗结束后 12 周，采用敏感检测方法（检测下限≤15 IU/mL）检测不到血清或血浆中 HCV RNA（SVR12）（A1）。

推荐意见 5：育龄期女性在 DAAs 治疗前先筛查是否妊娠，已妊娠者，可在分娩哺乳期结束后给予抗病毒治疗。如排除妊娠，则应告知，避免在服用 DAAs 期间妊娠（B1）。

十二、治疗前的评估

采用敏感检测方法（检测下限≤15 IU/mL）进行血清或血浆 HCV RNA 定量检测。如果敏感的 HCV RNA 检测不可进行时，可使用检测下限≤1 000 IU/mL 的 HCV RNA 检测试剂，如果 HCV RNA 检测仍然低于检测线，建议再使用敏感试剂进行检测确认。

CHC 进行抗病毒治疗前需评估肝脏疾病的严重程度，是否存在进展期肝纤维化或者肝硬化，有失代偿期肝硬化病史者，不推荐使用含 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案。代偿期肝硬化患者，若不能进行密切临床或实验室监测者，不推荐使用含 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案。进展期肝纤维化和肝硬化治疗后即使获得 SVR，也需要监测 HCC 的发生，以及肝硬化并发症的发生情况。基线评估纤维化分期应采用无创诊断方法，仅在有其他潜在病因时才进行肝活检。治疗前需评估肾功能［肌酐/估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）］。

采用泛基因型 DAAs 方案的感染者，且当地基因 3b 型流行率低于 5% 的情况下，可以不检测基因型。如采用基因型特异性 DAAs 方案的感染者，需要先检测基因型。在基因 3b 亚型流行率超过 5% 的地区，也需要检测基因型，并且基因分型的检测方法需要能检测出基因 3b 亚型。不推荐治疗前行 HCV RAS 检测。

治疗前需要检测 HBsAg 以了解有无合并 HBV 感染。治疗前评估患者的合并疾病及合并用药，评估 DAAs 与合并用药间的潜在药物间相互作用。特定细胞色素酶 P450/P 糖蛋白诱导剂（如卡马西平、苯妥英钠）可显著降低 DAAs 的血药浓度，禁与所有 DAAs 治疗方案合用。

推荐意见 6：丙型肝炎患者进行抗病毒治疗前，需评估肝脏疾病的严重程度、肾脏功能、HCV RNA 定量检测、HBsAg、合并疾病及合并用药情况，可进行 HCV 基因型检测（B1）。

十三、DAAs

在国际上已经获批准的 DAAs 中，大部分已经在我国获得批准。国产 DAAs 部分已经获得批准，还有部分在上市申请阶段。表 3 汇总了我国上市售卖的 DAAs 情况，其中，艾尔巴韦/格拉瑞韦、依米他韦联合索磷布韦、达诺瑞韦联合拉维达韦用于 HCV 基因 1b 型的 CHC 患者；可洛派韦联合索磷布韦用于 HCV 基因 1b 型以外的 CHC 患者；索磷布韦/维帕他韦、来迪派韦/索磷布韦用于基因 1 至 6 型的 CHC 患者，为国家医疗保险报销方案。

十四、泛基因型方案

（一）索磷布韦/维帕他韦

每片复合片剂含索磷布韦 400 mg/维帕他韦 100 mg，1 片，1 次/d，治疗基因 1 至 6 型初治或者聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林或索磷布韦（pegylated interferon-α, ribavirin and sofosbuvir, PRS）经治患者，无肝硬化或代偿期肝硬化患者疗程为 12 周，针对基因 3 型代偿期肝硬化或者 3b 型患者可以考虑增加利巴韦林，失代偿期肝硬化患者联合利巴韦林疗程 12 周。含 NS5A 抑制剂的 DAAs 经治患者，如果选择该方案，需要联合利巴韦林疗程为 24 周。在Ⅲ期临床试验中，索磷布韦/维帕他韦治疗 12 周，在基因 1 型（纤维化 F0 至 F4，基因 1a 型为主）、

表 3　直接抗病毒药物的分类

类别	药品	规格	使用剂量
泛基因型			
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂/NS5A 抑制剂	索磷布韦/维帕他韦[a]（sofosbuvir/velpatasvir）	400 mg 索磷布韦和 100 mg 维帕他韦，复合片剂	1 片，1 次/d
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂/NS5A 抑制剂/NS3/4A 蛋白酶抑制剂	索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦[a]（sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir）	400 mg 索磷布韦、100 mg 维帕他韦及 100 mg 伏西瑞韦，复合片剂	1 片，1 次/d
NS5A 抑制剂	可洛派韦[a]（coblopasvir）	60 mg，胶囊	1 粒，1 次/d
NS5A 抑制剂	拉维达韦[a]（ravidasvir）	200 mg，片剂	1 片，1 次/d
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	索磷布韦[a]（sofosbuvir）	400 mg，片剂	1 片，1 次/d
基因型特异性			
NS3/4A 蛋白酶抑制剂/NS5A 抑制剂	艾尔巴韦/格拉瑞韦[a]（elbasvir/grazoprevir）	50 mg 艾尔巴韦和 100 mg 格拉瑞韦，复合片剂	1 片，1 次/d
NS3/4A 蛋白酶抑制剂	达诺瑞韦[a]（danoprevir）	100 mg 达诺瑞韦，片剂	1 片，2 次/d
NS5A 抑制剂	依米他韦[a]（eimitasvir）	100 mg 依米他韦，胶囊	1 粒，1 次/d
NS5A 抑制剂/NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	来迪派韦/索磷布韦[a]（ledipasvir/sofosbuvir）	90 mg 来迪派韦 400 mg 索磷布韦，片剂	1 片，1 次/d

注：NS 为非结构蛋白。[a] 已经纳入国家基本医疗保险报销目录

2 型（纤维化 F0 至 F4）、3 型（纤维化 F0 至 F3）、4 型（纤维化 F0 至 F4）、5 型（纤维化 F0 至 F3）和 6 型（纤维化 F0 至 F4）的 SVR12 率分别为 99%、100%、97%、100%、97% 和 100%；索磷布韦/维帕他韦治疗 12 周，在基因 3 型（纤维化 F4）和基因 5 型（纤维化 F4）的 SVR12 率分别为 91% 和 100%；索磷布韦/维帕他韦联合利巴韦林治疗 12 周，在失代偿肝硬化基因 1a 型、1b 型、2 型、3 型和 4 型的 SVR 率分别为 94%、100%、100%、85% 和 100%[38]。以我国人群为主的亚洲临床试验结果显示，索磷布韦/维帕他韦治疗 12 周，在基因 1a 型、1b 型、2 型、3a 型、3b 型和 6 型的 SVR12 率分别为 100%、100%、100%、95%、76% 和 99%[1]。

对于接受索磷布韦/维帕他韦治疗 12 周的患者，因不良事件而永久停止治疗的患者比例为 0.2%，出现任何严重不良事件的患者比例为 3.2%，其中失代偿期肝硬化人群为 18%。在临床试验中，头痛、疲劳和恶心是在接受 12 周索磷布韦/维帕他韦治疗的患者中最常见（发生率≥10%）的由治疗引起的不良事件。上述及其他不良事件在接受安慰剂治疗的患者与接受索磷布韦/维帕他韦治疗的患者中的报告频率相似[1]。

（二）可洛派韦联合索磷布韦

可洛派韦（coblopasvir）：可洛派韦 60 mg 联合索磷布韦 400 mg，1 次/d。一项Ⅱ期临床试验纳入初治的基因 1、2、3 或 6 型 HCV 感染者 110 例，10.9% 的患者合并代偿期肝硬化，其中 1 例无肝硬化的患者未能完成随访，退出研究，109 例患者 SVR12 率为 99.1%，1 例 6 型肝硬化患者出现病毒学复发；大部分不良事件不需要治疗，可以自行缓解[39]。我国大陆地区开展的一项单臂、开放标签、Ⅲ期试验，纳入 371 例患者，男性占 51%，基因 1a 型 < 1%，1b 型占 48%，2a 型占 26%，3a 型占 6%，3b 型占 7%，6 型占 12%。51 例（14%）患者为 F3，39 例（11%）为肝硬化，39 例（11%）患者既往接受过干扰素治疗。主要疗效数据显示总体 SVR12 率为 97%，10 例（3%）患者出现病毒学复发，2 例患者未完成随访。最常报告的不良事件（≥1%）为中性粒细胞减少和疲劳。大多数不良事件为轻度至中度和短暂性，无需干预[40]。

（三）格卡瑞韦/哌仑他韦

每片复合片剂含格卡瑞韦 100 mg/哌仑他韦 40 mg，3 片，1 次/d，治疗基因 1 至 6 型，疗程为 8 ~ 16 周。该方案禁用于肝功能失代偿或既往曾有肝功能失代偿史的患者。

在Ⅲ期临床试验中，格卡瑞韦/哌仑他韦治疗 8 周，在基因 1 型（纤维化 F0 至 F3，基因 1a 型为主）、2 型（纤维化 F0 至 F3）、3 型（纤维化 F0 至 F3）、4 型（纤维化 F0 至 F3）、5 型（纤维化 F0 至 F3）和 6 型（纤维化 F0 至 F3）的 SVR12 率分别为 99.8%、99%、97%、100%、100% 和 100%；格卡瑞韦/哌仑他韦治疗 12 周，在基因 1 型（纤维化 F4）、2 型（纤维化 F4）、4 型（纤维化 F4）、5 型（纤维化 F4）和 6 型（纤维化 F4）的 SVR12 率分别为 99%、100%、100%、100% 和 100%；格卡瑞韦/哌仑他韦治疗 16 周，在基因 3 型（纤维化 F4）的 SVR12 率为 96%[41]。对于接受格卡瑞韦/哌仑他韦治疗的患者，因不良事件而永久停止治疗的患者比例为 0.1%，在肝或肾移植患者中出现任何严重不良事件的患者比例为 2%。在临床试验中，头痛和疲乏是在接受格卡瑞韦/哌仑他韦治疗的患者中最常见（发生率≥10%）的由治疗引起的不良事件。安慰剂治疗组患者不良反应的发生率与本品治疗组相似[41-42]。

（四）索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦

每片复合片剂含索磷布韦 400 mg/维帕他韦 100 mg/伏西瑞韦 100 mg，1 片，1 次/d，治疗基因 1 至 6 型，既往含 NS5A 抑制剂的 DAAs 治疗失败患者，疗程为 12 周。针对基因 3 型不含 NS5A 抑制剂的 DAAs 治疗失败患者，或者基因 3 型初治或 PRS 经治肝硬化患者，可选择该方案治疗 12 周[23]。

十五、基因型特异性方案

（一）基因 1 型

1. 艾尔巴韦/格拉瑞韦：每片复合片剂含艾尔巴韦 50 mg/格拉瑞韦 100 mg，1 片，1 次/d，治疗基因 1 型初治及聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林（pegylated IFN-α and ribavirin，PR）经治患者，疗程为 12 周。但是针对基因 1a 型，在既往抗病毒治疗过程中就失败的患者，需要联合利巴韦林，并且疗程延长至 16 周。我国基因 1a 型流行率仅为 1.4%。

在包含 115 例中国 CHC 受试者的国际多中心试验 C-CORAL 中，基因 1、4、6 型及初治、伴或不伴肝硬化的受试者接受艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗 12 周。入选的 115 例中国受试者的年龄为 46（20～77）岁，48% 为男性；平均体重指数为 24 kg/m^2；72% 基线 HCV RNA 水平超过 5.9 lg IU/mL；17% 存在肝硬化；92% 为基因 1b 型，4% 为基因 1 型其他亚型，4% 为基因 6 型感染者。总体上，基因 1 型、伴或不伴肝硬化的初治受试者接受艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗 12 周，98%（109/111）的受试者达到了 SVR，<2%（2/111）的患者因复发未达到 SVR。无论是否伴有肝硬化，SVR 率基本一致[43]。

一项来自 12 个国际Ⅱ/Ⅲ期临床试验数据的综合分析，包括 CHC 基因 1 或 4 型受试者 780 例，这些患者来自亚洲 15 个国家。他们接受了艾尔巴韦/格拉瑞韦，疗程为 12 周；或艾尔巴韦/格拉瑞韦加利巴韦林 16 周。所有受试者中有 96.9%（756/780）获得 SVR12，其中 96.9%（748/772）接受艾尔/巴韦格拉瑞韦治疗 12 周，8 例（100%）接受艾尔巴韦格/拉瑞韦加利巴韦林治疗 16 周。在基因 1b 型感染人群中，SVR12 的发生率为 97.5%（691/709），并且没有年龄、高基线病毒载量或肝硬化的影响。对于接受艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗的患者，因不良事件而永久停止治疗的患者比例为 0.9%，出现任何严重不良事件的患者比例为 2.6%～3.9%。临床试验中，疲乏和头痛是在接受艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗的患者中最常见（发生率≥10%）的由治疗引起的不良事件[44]。

2. 来迪派韦/索磷布韦：每片复合片剂含索磷布韦 400 mg/来迪派韦 90 mg，1 片，1 次/d，可用于成人及大于 12 岁的青少年患者。无肝硬化及代偿期肝硬化患者疗程为 12 周，初治的无肝硬化患者也可予 8 周疗程。失代偿期肝硬化患者，应联合利巴韦林治疗 12 周；或者，如有利巴韦林禁忌或不耐受，则不使用利巴韦林，但疗程延长至 24 周。

在一项包含中国的国际多中心开放标签临床试验中研究了来迪派韦/索磷布韦的疗效，该试验在初治和经治的基因 1 型慢性 HCV 感染者中评估了 12 周的安全性和疗效。接受治疗的中国受试者（206 例）平均年龄为 47 岁，50.0% 为男性；总计 15.5%（32/206）受试者在基线时患有代偿期肝硬化，48.5%（100/206）受试者为经治患者。基线 HCV RNA 平均值为 6.3 lg IU/mL，82.5% 的受试者基线 HCV RNA 超过 5.9 lg IU/mL。206 例受试者，无论是否伴有肝硬化，SVR12 率均为 100%[45]。

无中国受试者出现导致提前停用来迪派韦/索磷布韦片的不良事件。对于中国受试者，最常见的治疗相关不良事件［均占 1%（2/206）］为恶心、胃食管反流病、疲劳、发热、头痛和 ALT 升高[45]。

国外数据显示，使用该方案治疗总体 SVR12 率为 93%～99%[46-48]。ION-3 临床试验在基因 1 型初治非肝硬化患者中评估了联合或不联合利巴韦林 8 周来迪派韦/索磷布韦或者 12 周来迪派韦/索磷布韦治疗疗效。患者按照 1∶1∶1 的比例随机分入 3 个治疗组，并按 HCV 基因亚型分层（1a 与 1b）。不联合利巴韦林的 8 周来迪派韦/索磷布韦治疗疗效不差于联合利巴韦林的 8 周来迪派韦/索磷布韦治疗和 12 周来迪派韦/索磷布韦治疗。在基线 HCV RNA <6.8 lg IU/mL 的患者中，8 周来迪派韦/索磷布韦治疗的 SVR12 率为 97%（119/123），12 周来迪派韦/索磷布韦治疗的 SVR12 率为 96%（126/131）[48]。

3. 依米他韦（eimitasvi）联合索磷布韦：一项Ⅱ期临床试验纳入 129 例初治和经治无肝硬化的基因 1 型患者，其中 18.6% 为经治患者。总体 SVR 率为 98.4%（ITT 分析）和 100%（PPS 分析）。初治患者 SVR 率为 98.10%，经治患者 SVR 率为 100%（24/24）[49]。Ⅲ期临床试验纳入 362 例受试者，SVR12 率为 99.7%（361/362）[50]。试验过程中未发生治疗期间病毒学失败（包括突破、反弹和疗效不佳）、治疗结束后复发等情况。大部分不良事件不需要治疗，可以自行缓解。未发生与研究相关的≥3 级的不良事件或严重不良事件（serious adverse event，SAE），未出现受试者因为不良事件而终止治疗或导致死亡的情况[50]。

4. 达诺瑞韦（danoprevir）联合拉维达韦（ravidasvir）：达诺瑞韦 100 mg，1 片，2 次/d，加上利托那韦 100 mg，1 片，2 次/d，联合拉维达韦 200 mg，1 片，1 次/d。我国大陆地区Ⅱ/Ⅲ期临床试验纳入 424 例初治无肝硬化 HCV 基因 1 型患者，接受拉维达韦联合达诺瑞韦、利托那韦和利巴韦林治疗 12 周，总体 SVR12 率为 96%（ITT 分析）和 99%（PPS 分析）。1 例患者因为药物过敏反应中断治疗。试验期间未发生与治疗相关的 SAE[51]。

（二）基因 2 型

索磷布韦/来迪派韦 400 mg/90 mg，1 次/d，疗程为 12 周。一项在中国台湾开展的Ⅲb 期临床试验中，43 例感染 HCV 基因 2 型伴 HBV 感染者接受索磷布韦/来迪派韦治疗 12 周，SVR12 率达 100%[52]。

（三）基因 3 型

可选择上述泛基因型药物。索磷布韦/维帕他韦治疗 12 周，在我国人群为主的亚洲人群中，基因 3a 和 3b 型的 SVR12 率分别为 95% 和 76%，其中，基因 3a 型无肝硬化患者 SVR12 率为 90%，基因 3a 型代偿期肝硬化 SVR12 率为 100%，基因 3b 型无肝硬化患者 SVR12 率为 96%，基因 3b 型肝硬化患者的 SVR12 率为 50%[1]。我国基因 3 型患者中 3a、3b 亚型分别占 46%、54%，后者占比远高于欧美国家（仅占 1%），西南地区该占比更高，达 70%。另外值得注意的是，我国基因 3 型患者中 NS5A Y93H 突变流行率仅为 1.6%，主要是 A30K + L31M 双位点突变，流行率高达 94%[53-54]。索磷布韦/维帕他韦联合或不联合利巴韦林，国内的真实世界研究结果显示，基因 3a 型和基因 3b 型患者的 SVR12 率分别为 98.1%（51/52）和92.2%（94/102）。因此，在基因 3b 亚型流行率超过 5% 的地区，需要分辨出基因 3b 亚型。基因 3b 型肝硬化患者如使用此方案，建议加用利巴韦林治疗 12 周。我国大陆地区Ⅱ及Ⅲ期试验数据显示，可洛派韦联合索磷布韦治疗基因 3 型，总体 SVR12 率为 91%[39-40]。格卡瑞韦/哌仑他韦针对基因 3 型患者初治非肝硬化疗程为 8 周，初治代偿期肝硬化疗程需 12 周；经治患者伴或不伴肝硬化，需要延长疗程至 16 周。

（四）基因 4 型

我国患者基因 4 型流行率非常低，基因 4 型患者可以选择的基因型特异性方案如下。

1. 艾尔巴韦/格拉瑞韦：艾尔巴韦/格拉瑞韦 1 片，1 次/d，治疗基因 4 型初治及 PR 经治患者，疗程为 12 周。但是在抗病毒治疗过程中就失败的患者，需要联合利巴韦林，并且疗程延长至 16 周[43]。

2. 来迪派韦/索磷布韦：来迪派韦/索磷布韦 1 片，1 次/d，可用于成人及大于 12 岁的青少年初治患者，无肝硬化或者代偿期肝硬化，疗程为 12 周。经治患者不建议使用此方案。

（五）基因 5/6 型

来迪派韦/索磷布韦 1 片，1 次/d，无肝硬化或者代偿期肝硬化，疗程为 12 周。经治患者不建议使用此方案[5]。

治疗方案汇总请见表 4 和 5。

推荐意见 7：索磷布韦/维帕他韦，400 mg/100 mg，1 次/d，治疗基因 1 至 6 型初治或者 PRS 经治患者，无肝硬化或代偿期肝硬化疗程 12 周，针对基因 3 型代偿期肝硬化可以考虑增加利巴韦林，失代偿期肝硬化患者联合利巴韦林疗程 12 周（A1）。

表 4　初治或 PRS 经治的无肝硬化 HCV 感染者治疗方案

HCV 基因型	既往治疗经验	SOF/VEL	SOF/CLP	GLE/PIB	SOF/LDV	GZR/EBR	SOF/EMV	DNV/RDV
基因 1a 型	初治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
	经治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
基因 1b 型	初治	12 周	12 周	8周	8 周/12 周	12 周	12 周	12 周
	经治	12 周	12 周	8周	12 周	12 周	12 周	12 周
基因 2 型	初治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
	经治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
基因 3 型	初治	12 周	12 周	8周	–	–	–	–
	经治	12 周	12 周	16周	–	–	–	–
基因 4 型	初治	12 周	12 周	8周	12 周	12 周	–	–
	经治	12 周	12 周	8周	–	16 周 + RBV	–	–
基因 5 型	初治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
	经治	12 周	12 周	8周	–	–	–	–
基因 6 型	初治	12 周	12 周	8周	12 周	–	–	–
	经治	12 周	12 周	8周	–	–	–	–

注：PRS 为聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林或索磷布韦；HCV 为丙型肝炎病毒；SOF 为索磷布韦；VEL 为维帕他韦；CLP 为可洛派韦；GLE 为格卡瑞韦；PIB 为哌仑他韦；LDV 为来迪帕韦；GZR 为格拉瑞韦；EBR 为艾尔巴韦；RBV 为利巴韦林；EMV 为依米他韦；DNV 为达诺瑞韦；RDV 为拉维达韦；“–”为不适用

表 5　初治或 PRS 经治的代偿期肝硬化 HCV 感染者治疗方案

HCV 基因型	既往治疗经验	SOF/VEL	SOF/CLP	GLE/PIB	SOF/LDV	GZR/EBR	SOF/EMV
基因 1a 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
	经治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
基因 1b 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	12 周	12 周
	经治	12 周	12 周	12 周	12 周	12 周	12 周
基因 2 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
	经治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
基因 3 型	初治	12 周 + RBV	12 周 + RBV	12 周	–	–	–
	经治	12 周 + RBV	12 周 + RBV	16 周	–	–	–
基因 4 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	12 周	–
	经治	12 周	12 周	12 周	–	16 周 + RBV	–
基因 5 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
	经治	12 周	12 周	12 周	–	–	–
基因 6 型	初治	12 周	12 周	12 周	12 周	–	–
	经治	12 周	12 周	12 周	–	–	–

注：PRS 为聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林或索磷布韦；HCV 为丙型肝炎病毒；SOF 为索磷布韦；VEL 为维帕他韦；RBV 为利巴韦林；CLP 为可洛派韦；GLE 为格卡瑞韦；PIB 为哌仑他韦；LDV 为来迪派韦；GZR 为格拉瑞韦；EBR 为艾尔巴韦；EMV 为依米他韦；“–”为不适用

推荐意见 8：可洛派韦 60 mg 联合索磷布韦 400 mg，1 次/d，治疗基因 1 至 6 型初治或者 PRS 经治患者，无肝硬化或代偿期肝硬化疗程为 12 周，针对基因 3 型代偿期肝硬化可以考虑增加利巴韦林（A1）。

推荐意见 9：基因 1b 型可选择艾尔巴韦/格拉瑞韦，50 mg/100 mg，1 次/d，治疗初治及 PRS 经治患者，无肝硬化及代偿期肝硬化患者疗程 12 周（A1）。来迪派韦/索磷布韦，90 mg/400 mg，1 次/d，初治及 PRS 经治，无肝硬化及代偿期肝硬化患者疗程为 12 周（A1）。依米他韦 + 索磷布韦，100 mg + 400 mg，1 次/d，初治及 PRS 经治，无肝硬化或代偿期肝硬化疗程为 12 周（A1）。达诺瑞韦 + 利托那韦，100 mg + 100 mg，2 次/d，联合拉维达韦，200 mg，1 次/d，以及利巴韦林，初治及 PRS 经治非肝硬化患者疗程 12 周（A1）。

十六、特殊人群抗病毒治疗

（一）失代偿期肝硬化患者的治疗和管理

失代偿期肝硬化患者，如无影响其生存时间的其他严重并发症，应即刻开始抗病毒治疗。NS3/4A 蛋白酶抑制剂、干扰素禁止用于失代偿期肝硬化患者。伴有肝功能失代偿或既往曾有肝功能失代偿病史或 CTP 评分 7 分及以上的患者，不推荐使用含 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案，因其血药浓度升高和（或）缺乏安全性数据。CTP 评分 5 或 6 分的患者，若不能进行密切临床或实验室监测者，不推荐使用含 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案[55]。

抗病毒治疗方案可以选择：来迪派韦/索磷布韦（基因 1、4、5、6 型）或索磷布韦/维帕他韦（泛基因型），以及利巴韦林（< 75 kg 者为 1 000 mg/d，≥ 75 kg 者为 1 200 mg/d）治疗 12 周，利巴韦林起始剂量为 600 mg/d，随后根据耐受性逐渐调整。如果患者有利巴韦林禁忌或无法耐受利巴韦林，则不联合利巴韦林，但疗程延长至 24 周。

肝硬化失代偿患者首先考虑肝移植，特别是终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分≥18 ~ 20 分患者。DAAs 治疗后的 SVR 低于代偿期肝硬化患者，且 DAAs 抗病毒治疗期间不良事件发生风险极高，因此，应在有 HCV 治疗经验中心进行治疗，抗 HCV 治疗期间需进行严密的监测，如果发生严重肝功能失代偿应停止治疗。治疗后也要继续随访及评估。失代偿期肝硬化患者 DAAs 抗病毒治疗的疗效低于无肝硬化及代偿期肝硬化患者，SVR 率约为 94%（ASTRAL-4 研究）[55-57]。

（二）儿童的治疗和管理

儿童 HCV 感染的诊断及评价与成人一样，但一般儿童感染时间相对较短，疾病进展缓慢。感染 HCV 母亲所生的新生儿诊断依赖于 HCV RNA 检测。3 岁以下儿童，目前尚无推荐的 DAAs 治疗方案。3 岁以上儿童及青少年，建议使用 DAAs 治疗，以干扰素为基础的方案不再推荐用于儿童及青少年患者[4]。12 岁以下儿童，目前国内暂无获批的 DAAs 剂型。

3 岁以上，体质量低于 17 kg 的儿童，索磷布韦/维帕他韦推荐剂量为每天 150 mg/37.5 mg；对于体质量为 17 ~ 30 kg 的儿童，索磷布韦/维帕他韦推荐剂量为每天 200 mg/50 mg；对于体质量≥30 kg 的儿童，索磷布韦/维帕他韦推荐剂量为每天 400 mg/100 mg。

12 岁及以上或者体质量超过 35 kg 的青少年，基因 1、4、5、6 型感染，初治/经治无肝硬化，或初治代偿期肝硬化患者予以 400 mg 索磷布韦/90 mg 来

迪派韦治疗 12 周，经治代偿期肝硬化患者治疗 24 周。HCV 基因 2 型患者予以 400 mg 索磷布韦联合利巴韦林治疗 12 周，HCV 基因 3 型患者治疗 24 周[58-59]。3～12 岁儿童根据体质量调整剂量。

（三）肾损伤患者的治疗和管理

HCV 感染合并慢性肾损伤（chronic kidney disease，CKD；包括慢性肾病、血液透析及肾衰竭）的患者在治疗前应该评估 2 种疾病的风险及疾病的严重程度，然后决定选择何种治疗方案。肾衰竭等待肾移植的患者应该尽早抗病毒治疗，因为移植后应用的免疫抑制剂可以加重、加快肝病进展。HCV 感染者合并有 CKD 的比例远高于普通人群，8.5% 的 20～64 岁及 26.5% 超过 65 岁的 HCV 感染者合并有 CKD。CKD 患者的抗-HCV 阳性率也明显高于普通人群，并且 HCV 伴 CKD 的患者其他系统的疾病风险明显增加。CKD 合并 HCV 感染者经 DAAs 治疗获得 SVR 后，患者临床获益明显，肝病进展延缓或者阻断，肾病进展也将延缓，甚至其他系统的疾病发生风险降低。因此，所有合并 HCV 感染的 CKD 患者，均应立即接受抗病毒治疗。

NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS5B 非核苷聚合酶抑制剂，这三类中大部分药物主要经过肝脏代谢，可用于 CKD 患者，如艾尔巴韦/格拉瑞韦、格卡瑞韦/哌仑他韦。NS5B 核苷聚合酶抑制剂（索磷布韦）主要代谢产物 GS-331007 的主要消除途径是肾清除。

CKD 患者推荐使用无干扰素的 DAAs 治疗方案。对于 CKD 1 至 3b 期患者[eGFR≥30 mL/(min·1.73 m^2)]，DAAs 的选择无特殊，与没有 CKD 的患者一致。对于 CKD 4 至 5 期[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]和 CKD 5D 期（透析）患者，建议根据基因型选择无利巴韦林的 DAAs 治疗方案，首选格拉瑞韦/艾尔巴韦（基因 1、4 型），索磷布韦/维帕他韦（泛基因型），其次来迪派韦/索磷布韦（基因 1、4、5、6 型）。索磷布韦/维帕他韦治疗 HCV 基因1 至 6 型接受透析的患者，SVR12 率达 95%（56/59）；来迪派韦/索磷布韦治疗 HCV 基因 1、4 至 6 型未接受透析的患者，SVR12 率达 100%（18/18）；来迪派韦/索磷布韦治疗 HCV 基因 1、2、4 至 6 型接受透析的患者，SVR12 率达 94%（89/95）[23,60]。

针对肾移植受者，禁止使用干扰素，而药物-药物相互作用（drug-drug interaction，DDI）是选择 DAAs 方案时需要考虑的一个重要因素，可查阅关于药物相互作用的在线资源（http://www.hep-druginteractions.org，或者丙型肝炎虚拟社区 HCV DDI 小程序）。肾移植后 CKD 1 至 5 期患者，可以选择来迪派韦/索磷布韦（基因 1、4、5、6 型），或者索磷布韦/维帕他韦（泛基因型），不需要调整免疫抑制剂剂量。其他实质脏器移植后患者的治疗方案选择同肾移植后患者[61-67]。

血液透析患者获得 SVR 后的管理，参照《国家卫生健康委办公厅关于印发丙型肝炎病毒（HCV-RNA）检测结果转阴患者血液透析管理方案的通知（国卫办医函【2018】1000 号）》执行。

（四）肝移植患者的治疗和管理

等待肝移植且 MELD 评分＜18～20 分的肝硬化患者应在移植前尽快开始治疗，并在移植前完成全部治疗疗程。治疗后进一步评估获得 SVR 后的肝功能改善情况，如果肝功能改善明显，患者甚至可能从移植等待名单中移除。等待肝移植且 MELD 评分≥18～20 分的患者应首先进行肝移植，移植后再进行抗 HCV 治疗，但是，如果等待时间超过 6 个月，可根据具体情况在移植前进行抗 HCV 治疗[23]。

等待肝移植且肝功能失代偿的患者，肝移植前治疗方案同失代偿期肝硬化患者。等待肝移植的肝硬化或者代偿期肝硬化患者，应在肝移植前开始抗病毒治疗，以预防 HCV 复发及移植后并发症，如果需要立即肝移植，可在肝移植后进行抗病毒治疗，也可获得较高 SVR 率。

对于肝移植后患者 HCV 再感染或复发，及时进行抗病毒治疗与患者的全因死亡密切相关。移植后由于需要长期应用免疫抑制剂，HCV 复发或再感染后可以明显加速肝脏纤维化，导致移植肝发生肝硬化甚至肝衰竭。因此，肝移植的患者一旦出现 HCV RNA 阳性，应该及时抗病毒治疗。

抗 HCV 治疗期间或之后需监测免疫抑制剂的血药浓度。移植后 HCV 复发或者再感染，可选择的治疗方案为来迪派韦/索磷布韦（基因 1、4、5、6 型）或索磷布韦/维帕他韦（泛基因型），治疗时无需调整免疫抑制剂剂量[68]。

抗-HCV 阳性、HCV RNA 阳性捐献者的器官可移植于 HCV RNA 阳性的患者，但是已有中度或进展期肝纤维化的肝脏不推荐用于移植供体。

（五）PWID 及接受阿片类似物替代治疗（opioid substitution therapy，OST）者的治疗和管理

PWID 应定期自愿检测抗-HCV 和 HCV RNA，PWID 都应有机会得到 OST 及清洁注射器。所有感染 HCV 的 PWID 都应立即接受抗病毒治疗，抗病毒治疗方案选择无干扰素的全口服 DAAs 治疗方案，具体方案同普通患者，注意治疗时的 DDI 问题。仍

有持续高危行为的 PWID 应在 SVR 后监测 HCV 再次感染，至少每年 1 次 HCV RNA 评估。SVR 后随访中 HCV 再次感染者应再次予抗 HCV 治疗[69]。

（六）血友病/地中海贫血等血液疾病患者的治疗和管理

对于血友病等血液系统疾病患者合并 HCV 感染时，地中海贫血、镰状细胞贫血的患者合并 HCV 感染时，HCV 抗病毒治疗的指征不变，患者应积极接受抗病毒治疗。选择无干扰素、无利巴韦林的全口服 DAAs 治疗方案，具体方案同普通患者[23]。

（七）精神疾病患者的治疗和管理

慢性 HCV 感染可引起中枢或外周神经系统和精神异常，常见为焦虑、抑郁、失眠等，应与肝性脑病鉴别[70-71]。既往有精神病史的患者，为聚乙二醇干扰素 α 治疗禁忌，根据该类患者的病情，应给予无干扰素的 DAAs 抗 HCV 治疗。若治疗期间出现精神症状，可用抗精神疾病类药物治疗。在使用抗精神疾病类药物和抗 HCV 药物治疗时，要注意 DDI 问题。

（八）合并 HBV 感染患者的治疗和管理

合并 HBV 感染时，患者 HBV DNA 多处于低复制水平或低于检测值，而 HCV 多为肝病进展的主要原因。因此对于该类患者，要注意检测 HBV 和 HCV 的活动状态，以决定如何选择 HBV 和 HCV 的抗病毒治疗方案[23]。

HBV/HCV 合并感染者的抗 HCV 治疗方案和治疗原则与单一 HCV 感染者相同。如果患者符合 HBV 抗病毒治疗指征，可考虑予以干扰素或 NAs 抗 HBV 治疗。HBsAg 阳性患者在治疗 HCV 过程中，HBV DNA 有再激活的风险。因此，在抗 HCV 治疗期间和治疗后 3 个月内，联合 NAs 预防 HBV 再激活[23]。

对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者，需每月监测血清 ALT 水平，如果在抗 HCV 治疗期间或之后 ALT 异常或较前升高，则需进一步完善 HBsAg 和 HBV DNA 检测；若 HBsAg 和 HBV DNA 阳性，则需开始 NAs 抗 HBV 治疗[52,72]。

（九）HIV/HCV 合并感染患者的治疗和管理

HIV/HCV 合并感染患者均应进行抗 HCV 治疗，并应进行抗反转录病毒治疗（antiretroviral therapy，ART）。CD4$^+$ T 淋巴细胞计数 <200/μL 推荐先启动 ART，待免疫功能得到一定程度恢复后再适时开始抗 HCV 治疗。ART 药物宜选择肝脏毒性较小的药物[69,73]。

针对合并 HIV 感染的 CHC 患者，其 DAAs 治疗方案的选择与 CHC 患者相同，总体治疗效果相当。如 DAAs 需与 ART 药物同时使用，注意与 ART 药物间的相互作用，建议查询相关药物相互作用以合理选择用药。ART 药物的选择及更换可参照《中国艾滋病诊疗指南（2021 年版）》[74]。

HIV/HBV/HCV 三重感染患者，在 DAAs 治疗过程中有诱发 HBV 激活的风险，因此，三重感染患者必须在包含抗 HBV 活性药物的 ART 方案治疗稳定后，再开始抗 HCV 的 DAAs 治疗；HIV/HCV 合并感染者应用 DAAs 治疗前应常规进行 HBV 标志物筛查。

（十）急性丙型肝炎患者的治疗和管理

急性丙型肝炎患者的慢性化率高达 55%～85%，因此，对于这类患者应积极处理。但针对急性 HCV 患者何时开始抗 HCV 治疗，目前观点不一。部分学者认为，若伴有 ALT 升高，不论有无其他临床症状，都建议抗 HCV 治疗[75]；部分学者建议每 4 周复查 1 次 HCV RNA，持续 12 周 HCV RNA 阳性时再考虑抗病毒治疗[76]。

急性丙型肝炎患者可给予索磷布韦/维帕他韦（泛基因型）、格卡瑞韦/哌仑他韦（泛基因型）、格拉瑞韦/艾尔巴韦（基因 1b 或 4 型），或来迪派韦/索磷布韦（基因 1、4、5、6 型）治疗 8 周。因有延迟复发的报道，应监测 SVR12[77-78]。

推荐意见 10：失代偿期肝硬化或曾有失代偿病史患者禁止使用 NS3/4A 蛋白酶抑制剂类 DAAs。失代偿期肝硬化患者可选择索磷布韦/维帕他韦，或者根据基因型选择来迪派韦/索磷布韦，以及利巴韦林（<75 kg 者为 1 000 mg/d，≥75 kg 者为 1 200 mg/d）治疗 12 周。如患者有利巴韦林禁忌或无法耐受利巴韦林，则不联合利巴韦林，但疗程延长至 24 周（A1）。

推荐意见 11：青少年患者，12 岁及以上或者体质量超过 35 kg，可给予索磷布韦/维帕他韦 400 mg/100 mg，治疗 12 周，或者根据基因型给予 400 mg 索磷布韦/90 mg 来迪派韦治疗 12 周（B1）。

推荐意见 12：所有合并 HCV 感染的 CKD 患者，均应立即接受抗病毒治疗。根据基因型可选择格拉瑞韦/艾尔巴韦、索磷布韦/维帕他韦，其次为来迪派韦/索磷布韦。肾移植后患者，可选择索磷布韦/维帕他韦或来迪派韦/索磷布韦，不需要调整免疫抑制剂剂量（A1）。

推荐意见 13：等待肝移植患者，如果 MELD 评分 <18～20 分，应在移植前尽快开始抗病毒治疗，患者可能从移植等待名单中移除；如果 MELD

评分≥18～20 分，首先进行肝移植，移植后再进行抗 HCV 治疗，如果等待时间超过 6 个月，可根据情况在移植前进行抗 HCV 治疗（A1）。肝移植后 HCV 复发或再感染者，可选择索磷布韦/维帕他韦或来迪派韦/索磷布韦治疗 12 周（B1）。

推荐意见 14：PWID 应定期自愿检测抗-HCV 和 HCV RNA，感染 HCV 的 PWID 应立即接受抗病毒治疗，具体方案同普通患者，注意治疗时的 DDI。仍有持续高危行为的 PWID 应在 SVR 后，至少每年行 1 次 HCV RNA 评估。SVR 后随访中 HCV 再次感染者应再次予抗 HCV 治疗（B1）。

推荐意见 15：血友病、地中海贫血、镰状细胞贫血等血液系统疾病患者合并 HCV 感染时，HCV 抗病毒治疗的指征不变，选择无利巴韦林的全口服 DAAs 方案，具体方案同普通患者（B1）。有精神病史的 HCV 感染患者，治疗前应评估精神状态，治疗期间注意监测精神状态，必要时予以抗精神疾病类药物。在联合用药时，需注意 DDI（B1）。

推荐意见 16：合并 HBV 感染时，HCV 治疗与单纯 HCV 感染的治疗方案相同。如患者同时符合 HBV 抗病毒治疗指征，可考虑予以 α 干扰素或 NAs 抗 HBV 治疗。如不符合 HBV 抗病毒指征，但 HBsAg 阳性，则在抗 HCV 治疗同时予以 NAs 抗 HBV 治疗，预防 HBV 再激活（B1）。

推荐意见 17：合并 HIV 感染时，针对 HCV 的治疗与单纯 HCV 感染的 DAAs 治疗方案相同，SVR 率与无 HIV 感染人群相同。如 DAAs 与 ART 药物有相互作用，治疗方案和药物剂量需调整（B1）。

推荐意见 18：急性丙型肝炎患者可给予索磷布韦/维帕他韦，或者根据基因型，给予格拉瑞韦/艾尔巴韦或来迪派韦/索磷布韦，治疗 8 周（B1）。

十七、经治患者的再次治疗

经过规范抗病毒治疗，仍有一些患者不能获得 SVR，这些患者定义为经治患者。经治患者分为两大类，PRS 经治和 DAAs 经治。PRS 经治定义为既往经过规范的 PR 抗病毒治疗，或者 PR 联合索磷布韦治疗，或者索磷布韦联合利巴韦林治疗，但是治疗失败。DAAs 经治定义为既往经过规范的 DAAs 抗病毒治疗，但是治疗失败，包括含 NS5A 抑制剂的 DAAs 经治和不含 NS5A 抑制剂的 DAAs 经治。

PRS 经治患者选择的 DAAs 治疗方案与初治患者类似，仅有一些基因型或者肝硬化的患者需要延长疗程，具体参照第十四和十五节的推荐意见。

无肝硬化或代偿期肝硬化、包含蛋白酶抑制剂或 NS5A 方案治疗失败的 DAAs 经治患者，可以给予索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦联合治疗 12 周。基因 1、2 型 DAAs 经治失败的患者，可给予索磷布韦/维帕他韦联合利巴韦林治疗，疗程为 24 周[79]。非常难治的 DAAs 经治患者（包含蛋白酶抑制剂或 NS5A 方案失败 2 次，有 NS5A RAS），可予索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦，同时加用利巴韦林（<75 kg 者为 1 000 mg/d，≥75 kg 者为 1 200 mg/d）治疗 12 周或 16 周。失代偿期肝硬化、包含蛋白酶抑制剂或 NS5A 方案治疗失败患者禁用蛋白酶抑制剂，应再次予索磷布韦/维帕他韦，同时加用利巴韦林（<75 kg 者为 1 000 mg/d，≥75 kg 者为 1 200 mg/d）治疗 24 周[80-82]。

推荐意见 19：PRS 经治患者的 DAAs 治疗方案与初治患者类似（A1）。DAAs 经治的无肝硬化或代偿期肝硬化患者，可给予索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦联合治疗 12 周（B2）。DAAs 经治失败 2 次的患者，可予索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦加用利巴韦林治疗 12 周（C2）。DAAs 经治的失代偿期肝硬化患者，禁用蛋白酶抑制剂，应再次予索磷布韦/维帕他韦，同时加用利巴韦林治疗 24 周（B2）。

十八、治疗过程中的监测

患者治疗过程中应进行疗效监测和安全性监测。

疗效监测主要是检测 HCV RNA，应采用灵敏度高的实时定量 PCR 试剂（检测下限 <15 IU/mL），如果敏感的 HCV RNA 检测不可及，可使用检测下限≤1 000 IU/mL 的 HCV RNA 检测试剂。建议在治疗的基线、治疗第 4 周、治疗结束时、治疗结束后 12 周检测 HCV RNA。

接受包含 DAAs 治疗方案的患者每次就诊时均需评估临床不良反应，需在基线，治疗后 4、12、24 周或有临床症状时监测 ALT 水平。蛋白酶抑制剂在严重肝损伤患者中的不良反应发生率很高，因此，含有蛋白酶抑制剂治疗方案禁用于失代偿期肝硬化或失代偿病史患者[83]。

治疗期间，ALT 出现 10 倍升高，需提前终止治疗；ALT 升高但小于 10 倍时，伴有疲乏、恶心、呕吐、黄疸或胆红素、碱性磷酸酶、INR 显著升高，需提前终止治疗；ALT 升高小于 10 倍，且无症状者，密切监测，每 2 周复查 1 次，如果 ALT 水平持续升高，需提前终止治疗。

使用 DAAs 治疗，应特别了解药品说明书中指出的具有相互作用的其他药物，如果可能的话，抗 HCV 治疗期间应停止有相互作用的合并用药，或者转换为具有较少相互作用的合并用药，具体的处理流程可参见《丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识》[84]。为尽量避免药物不良反应及 DDI，在相同疗程可获得相似的 SVR 率时，2 种 DAAs 的联合用药优于 3 种 DAAs 联合用药。

育龄期妇女和（或）其男性性伴侣在使用利巴

韦林时，必须在用药时及停药后 6 个月内采用有效的避孕措施。

十九、随访

（一）对于未治疗或治疗失败的患者

对于因某种原因未进行抗病毒治疗者，应该明确未治疗的原因，以及未治疗原因对于丙型肝炎疾病进展的可能影响。根据未治疗的具体原因和疾病状态，首先治疗对于总体生存影响最重要的疾病，积极治疗禁忌证和并发疾病，寻找抗病毒治疗时机。如果目前确实不能治疗，推荐以无创诊断方式每年复查，评价 1 次肝纤维化的进展情况；对于有肝硬化基础的患者，推荐每 6 个月复查 1 次腹部超声和血清 AFP。

对于既往抗病毒治疗失败者，应该明确既往治疗的方案、治疗失败的临床类型（无应答、复发或突破）、有无肝硬化，根据药物可及性和 DAAs 的靶点不同，选择无交叉靶点的 DAAs 组合方案。并推荐以无创诊断方式每年复查 1 次，评价肝纤维化的进展情况；对于有肝硬化基础的患者，推荐每 6 个月复查 1 次腹部超声和血清 AFP。每年复查 1 次胃镜，观察食管胃底静脉曲张情况。

（二）进展期肝纤维化和肝硬化患者的监测和管理

对于进展期肝纤维化和肝硬化患者，不论抗病毒治疗是否获得 SVR，均应该每 6 个月复查 1 次腹部超声和血清 AFP，筛查 HCC 的发生。每年复查 1 次胃镜，观察食管胃底静脉曲张情况[85]。

推荐意见 20：在治疗过程中应定期监测血常规、生物化学和 HCV RNA，以及不良反应等。建议基线、治疗 4 周、治疗结束时、治疗结束后 12 周评估肝肾功能、HCV RNA。未治疗或治疗失败的患者，以无创诊断方式每年复查 1 次，评价肝纤维化的进展情况。对于有进展期肝纤维化或肝硬化基础的患者，不论是否获得 SVR，每 3～6 个月都应复查 1 次腹部超声和 AFP（B1）。

二十、尚待研究和解决的临床问题

1. 预防 HCV 感染的疫苗研发。

2. 研究 DAAs 治疗我国少见 HCV 基因型患者的疗效及治疗方案。

3. DAAs 治疗儿童及妊娠妇女的安全性及疗效。

4. DAAs 在 HCV 相关 HCC 患者中的治疗时机及治疗获益。

5. CHC 进展至肝硬化、肝硬化失代偿和 HCC 过程中具有预警作用的生物学标志物的研究。

6. DAAs 治疗丙型肝炎肝硬化及失代偿期患者，获得 SVR 后改善疾病并发症及预后研究。

7. DAAs 治疗对预防肝硬化及其并发症和 HCC 的长期影响。

8. DAAs 的药物相互作用，特别需要关注 DAAs 与中草药相互作用的问题。

9. 研究适合我国国情的更多发现 HCV 感染者、提高诊断率及治疗率的模式。

执笔专家：饶慧瑛（北京大学人民医院）、魏来（清华大学附属北京清华长庚医院）、徐小元（北京大学第一医院）、李太生（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、王福生（解放军总医院第五医学中心）、南月敏（河北医科大学第三医院）、王贵强（北京大学第一医院）、段钟平（首都医科大学附属北京佑安医院）、侯金林（南方医科大学南方医院）、贾继东（首都医科大学附属北京友谊医院）、庄辉（北京大学医学部基础医学院）

编写组专家（按姓氏笔画排序）：于岩岩（北京大学第一医院）、王明贵（复旦大学附属华山医院）、王贵强（北京大学第一医院）、王晖（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、王福生（解放军总医院第五医学中心）、王磊（山东大学第二医院）、尤红（首都医科大学附属北京友谊医院）、毛青（陆军军医大学第一附属医院）、孔媛媛（首都医科大学附属北京友谊医院）、石荔（西藏自治区人民医院）、宁琴（华中科技大学同济医学院附属同济医院）、任万华（山东省立医院）、庄辉（北京大学医学部基础医学院）、刘正印（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、刘晓清（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、刘景丰（福建省肿瘤医院）、孙亚朦（首都医科大学附属北京友谊医院）、李太生（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、李兰娟（浙江大学医学院附属第一医院）、李军（南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院）、李杰（北京大学医学部基础医学院）、李家斌（安徽医科大学第一附属医院）、李智伟（中国医科大学附属盛京医院）、杨东亮（华中科技大学同济医学院）、肖永红（浙江大学医学院附属第一医院）、张文宏（复旦大学附属华山医院）、张欣欣（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、张跃新（新疆医科大学第一附属医院）、张黎（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、陆伦根（上海交通大学医学院附属第一人民医院）、陈红松（北京大学人民医院）、陈煜（首都医科大学附属北京佑安医院）、尚佳（河南省人民医院）、罗新华（贵州省人民医院）、宓余强（天津市第二人民医院）、孟庆华（首都医科大学附属北京佑安医院）、赵英仁（西安交通大学第一附属医院）、赵彩彦（河北医科大学第三医院）、赵鸿（北京大学第一医院）、赵景民（解放军总医院第五医学中心）、胡必杰（复旦大学附属中山医院）、胡鹏（重庆医科大学附属第二医院）、南月敏（河北医科大学第三医院）、段钟平（首都医科大学附属北京佑安医院）、侯金林（南方医科大学南方医院）、俞云松（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、饶慧瑛（北京大学人民医院）、贾继东（首都医科大学附属北京友谊医院）、党双锁（西安交通大学第二附属医院）、徐小元（北京大学第一医院）、唐小平（广州市第八人民医院）、唐红（四川大学华西医院）、黄燕（中南大学湘雅医院）、曹玮（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院）、崔富强（北京大学公共卫生学院）、彭劼（南方医科大学南方医院）、韩英（空军军医大学西京医院）、韩涛（南开大学人民医院）、窦晓光（中国医科大学附属盛京医院）、魏来（清华大学附属北京清华长庚医院）

志谢　中华医学会肝病学分会和感染病学分会的全体委员完成了函审并对本版指南提出了富有建设性的意见和建议，多位同仁也对本版指南提出了宝贵的建议，在此特别志谢

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Wei L, Lim SG, Xie Q, et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019,

4(2): 127-134. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.
[2] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2016 [2022-12-20]. https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/.
[3] 国家卫生健康委办公厅, 科技部办公厅, 工业和信息化部办公厅, 等. 消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021—2030 年) [EB/OL]. (2021-08-31) [2022-12-20]. https://www.nhc.gov.cn/jkj/s3586/202109/c462ec94e6d14d8291c5309406603153.shtml.
[4] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2018 [2022-12-20]. https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/.
[5] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact [M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
[6] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9): 888-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009.
[7] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(5): 396-415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
[8] 庄辉. 中国丙型肝炎感染现状及防治对策研究报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
[9] 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. DOI: 10.1111/jgh.12398.
[10] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
[11] 中联肝健康促进中心, 中华医学会肝病学分会, 中华医学会检验医学分会, 等. 中国丙型病毒性肝炎院内筛查管理流程(试行)[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(4): 319-325. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210401-00157.
[12] Schillie S, Wester C, Osborne M, et al. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults: United States, 2020 [J]. MMWR Recomm Rep, 2020, 69(2): 1-17. DOI: 10.15585/mmwr.rr6902a1.
[13] Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2021, 84(4): 637-656. DOI: 10.51821/84.4.015.
[14] Sorbo MC, Cento V, Di Maio VC, et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: update 2018[J]. Drug Resist Updat, 2018, 37: 17-39. DOI: 10.1016/j.drup.2018.01.004.
[15] Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, et al. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2010, 17(3): 201-207. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01167.x.
[16] Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin[J]. N Engl J Med, 1999, 340(16): 1228-1233. DOI: 10.1056/NEJM199904223401602.
[17] Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection [J]. Hepatolgy, 2001, 34(4 Pt 1): 809-816. DOI: 10.1053/jhep.2001.27831.
[18] Rao HY, Sun DG, Yang RF, et al. Outcome of hepatitis C virus infection in Chinese paid plasma donors: a 12-19-year cohort study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 526-532. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06880.x.
[19] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C[J]. Lancet, 1997, 349(9055): 825-832. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06880.x.
[20] Barreiro P, Pineda JA, Rallón N, et al. Influence of interleukin-28B single-nucleotide polymorphisms on progression to liver cirrhosis in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus-coinfected patients receiving antiretroviral therapy [J]. J Infect Dis, 2011, 203(11): 1629-1636. DOI: 10.1093/infdis/jir113.
[21] Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(44): 7896-7909. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7896.
[22] Heim MH. Innate immunity and HCV [J]. J Hepatol, 2013, 58(3): 564-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.005.
[23] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
[24] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis [J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 237-264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
[25] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
[26] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
[27] 孙惠川, 王征, 周俭, 等. 2017 年版中国肝癌诊断和治疗规范解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1): 1-3.
[28] Macaluso FS, Maida M, Cammà C, et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 523-529. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.045.
[29] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis[J]. Hepatology, 1981, 1(5): 431-435. DOI: 10.1002/hep.1840010511.
[30] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24(2): 289-293. DOI: 10.1002/hep.510240201.
[31] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
[32] 王泰龄, 刘霞, 周元平. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 195-197. DOI:

10.3760/j.issn:1007-3418.1998.04.002.

[33] Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, et al. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 57(3): 556-563. DOI:10.1016/j. jhep.2012.04.029.

[34] Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2015, 35(1): 30-36. DOI: 10.1111/liv.12576.

[35] Ioannou GN, Feld JJ. What are the benefits of a sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection?[J]. Gastroenterology, 2019, 156(2):446-460. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.033.

[36] Xu S, Wang Y, Tai DCS, et al. qFibrosis: a fully-quantitative innovative method incorporating histological features to facilitate accurate fibrosis scoring in animal model and chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 260-269. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.015.

[37] John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(10): 2439-2448. DOI: 10.1038/ajg.2009.346.

[38] Bourlière M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: no one will be left behind[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(6): 755-760. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.12.010.

[39] Rao HY, Song G, Li G, et al. Safety and efficacy of coblopasvir and sofosbuvir in patients with genotypes 1, 2, 3 and 6 HCV infections without or with compensated cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(1):45-51. DOI: 10.1111/jvh.13208.

[40] Gao Y, Kong F, Li G, et al. Coblopasvir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in China: a single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. Liver Int, 2020, 40(11): 2685-2693. DOI: 10.1111/liv.14633.

[41] Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(4): 557-565. DOI: 10.1007/s00535-017-1391-5.

[42] Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection[J]. Hepatology, 2018, 67(2): 505-513. DOI: 10.1002/hep.29510.

[43] Wei L, Jia JD, Wang FS, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1,4, or 6 infection from the Asia-Pacific region and Russia: final results from the randomized C-CORAL study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1): 12-21. DOI: 10.1111/jgh.14509.

[44] Wei L, Kumada H, Perumalswami PV, et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in Asian participants with hepatitis C virus genotypes 1 and 4 infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(9): 1597-1603. DOI: 10.1111/jgh.14636.

[45] Wei L, Xie Q, Hou JL, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment-naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study[J]. Hepatol Int, 2018, 12(2): 126-132. DOI: 10.1007/ s12072-018-9856-z.

[46] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(20): 1889-1898. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454.

[47] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(16): 1483-1493. DOI: 10.1056/ NEJMoa1316366.

[48] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1402355.

[49] 罗碧芬, 金晶兰, 饶慧瑛, 等. 磷酸依米他韦联合索磷布韦治疗慢性丙型肝炎病毒感染的有效性和安全性[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(7): 420-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.07.007.

[50] Rao H, Yang X, Tan Y, et al. Efficacy and safety of all-oral emitasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1b HCV infections without cirrhosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8(3):255-261. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00031.

[51] Xu X, Feng B, Guan Y, et al. Efficacy and safety of all-oral, 12 week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin in treatment-naïve, non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: results from a phase 2/3 clinical trial in China[J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(3): 213-220. DOI: 10.14218/ JCTH.2019.00033.

[52] Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfected with HBV[J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 989-997. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.011.

[53] Wang X, Wei L. Direct-acting antiviral regimens for patients with chronic infection of hepatitis C virus genotype 3 in China. J Clin Transl Hepatol. 2021,9(3):419-427. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00097.

[54] Liu X, Chen Z, Tang Q, et al. Phylogenetic signature and prevalence of natural resistance-associated substitutions for hepatitis C virus genotypes 3a and 3b in southwestern China. J Virus Erad. 2022,8(2):100071. DOI: 10.1016/j.jve.2022.100071.

[55] AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10): 1477-1492. DOI: 10.1093/cid/ ciy585.

[56] Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(2): 122-132. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30009-7.

[57] Curry MP, O′Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2618-2628. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614.

[58] Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 371-378.

[59] Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1102-1110. DOI: 10.1002/hep.28995.

[60] Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir/velpatasvir

for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 660-665. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.028.

[61] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease [J]. Gastroenterology, 2016, 150(7): 1590-1598. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.

[62] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study [J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1537-1545. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9.

[63] Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(8): 585-594. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4.

[64] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1448-1455. DOI: 10.1056/NEJMoa1704053.

[65] Pol S, Pockros P, Pugatch D, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis[J]. J Hepatol, 2017, 66(1 Suppl): S738. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31967-0.

[66] Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting[J]. Transpl Int, 2016, 29(9): 999-1007. DOI: 10.1111/tri.12799.

[67] 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[J]. Am J Transplant, 2016, 16(5): 1474-1479. DOI: 10.1111/ajt.13518.

[68] Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients[J]. J Hepatol, 2018, 69(3): 603-607. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.039.

[69] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE COINFECTION): a non-randomised, open-label trial [J]. Lancet HIV, 2015, 2(8): e319-327. DOI: 10.1016/ S2352-3018(15)00114-9.

[70] Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, et al. HCV-related nervous system disorders[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 236148. DOI: 10.1155/2012/236148.

[71] van der Meer AJ. Achieving sustained virological response: what's the impact on further hepatitis C virus-related disease? [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(5): 559-566. DOI: 10.1586/17474124.2015.1001366.

[72] Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(1): 132-136. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.023.

[73] Wyles D, Saag M, Viani RM, et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfected patients on darunavir [J]. J Infect Dis, 2017, 215(4): 599-605. DOI: 10.1093/infdis/jiw597.

[74] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(12): 715-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20211030-00378.

[75] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies[J]. J Viral Hepat, 2006, 13(1): 34-41. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x.

[76] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load[J]. Hepatology, 2003, 37(1): 60-64. DOI: 10.1053/jhep.2003.50019.

[77] Deterding K, Spinner CD, Schott E, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection (HepNet acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(2): 215-222. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30408-X.

[78] Martinello M, Bhagani S, Gane E, et al. Shortened therapy of eight weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(10): 1180-1188. DOI: 10.1111/jvh.12917.

[79] Izumi N, Takehara T, Chayama K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antiviral[J]. Hepatol Int, 2018, 12(4): 356-367. DOI: 10.1007/s12072-018-9878-6.

[80] Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol, 2019, 70(5): 1019-1023. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.031.

[81] Dietz J, Susser S, Vermehren J, et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals[J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 976-988. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.007.

[82] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection [J]. N Engl J Med, 2017, 376(22): 2134-2146. DOI:10.1056/NEJMoa1613512.

[83] Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1-6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis [J]. Gastroenterology, 2017, 152(5 Supple 1): S1089. DOI: 10.1016/S0016-5085(17)33670-3.

[84] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(7): 481-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.001.

[85] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression [J]. J Hepatol, 2017, 67(6): 1204-1212. DOI:10.1016/j.jhep.2017.07.025.

(收稿日期:2022-12-20)

(本文编辑:楚青)