

直接抗病毒药物治疗儿童丙型肝炎的研究进展

孔繁娇¹, 贺娜², 任晔煦¹, 郝帅¹, 罗羽杉¹, 田亚文¹, 赵梓棋¹, 豆文丽¹, 刘凯歌²

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月9日

摘要

随着直接抗病毒药物(DAAs)在成人丙型肝炎治疗的应用, 慢性丙型肝炎的根治目标将在不久后实现。然而, 在儿童HCV患者治疗方面, DAAs的应用仍存在很多不明确的地方。本篇综述主要总结分析了关于治疗儿童丙肝的直接抗病毒药物的最新研究进展, 以供了解最新DAAs药物对儿童丙肝病毒治疗管理的现状, 为我国制定符合本土儿童丙肝患者特点的用药方案提供可用的思路。

关键词

丙肝, 儿童, 直接抗病毒药物, 治疗

Research Progress of Direct Antiviral Drug Therapy for Hepatitis C in Children

Fanjiao Kong¹, Na He², Zhuoxu Ren¹, Shuai Hao¹, Yushan Luo¹, Yawen Tian¹, Ziqi Zhao¹, Wenli Dou¹, Kaige Liu²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 1st, 2022; accepted: Dec. 29th, 2022; published: Jan. 9th, 2023

Abstract

With the application of direct antiviral drug therapy (DAAs) in the treatment of adult Hepatitis C, the goal of eradicating chronic hepatitis C will be achieved in the near future. However, there are still many uncertainties in the application of DAAs in the treatment of children with HCV. This re-

文章引用: 孔繁娇, 贺娜, 任晔煦, 郝帅, 罗羽杉, 田亚文, 赵梓棋, 豆文丽, 刘凯歌. 直接抗病毒药物治疗儿童丙型肝炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 140-144. DOI: 10.12677/acm.2023.131022

view summarizes and analyzes the latest research progress on the direct antiviral drug of Hepatitis C treatment in children. It provides an insight into the current status of DAAs Drug Administration in the treatment of Hepatitis C virus in children, it provides a useful way of thinking for our country to formulate the medication scheme which accords with the characteristics of native children with Hepatitis C.

Keywords

Hepatitis C, Children, Direct Antiviral Drug, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 儿童慢性 HCV 患者的流行病特点

目前全世界有 1.15~1.85 亿人感染 HCV, 15 岁以下 HCV 感染者超过 1100 万人, 其中 600 多万患者患有病毒血症[1], 全球每年约 300~400 万新发 HCV 感染患者, 其中新生儿约 6 万余例, 并且数量呈现逐渐上升趋势。我国约有 1000 万人感染 HCV, 中国 1~15 岁儿童中抗-HCV 阳性率为 1.33% [2]。据巴基斯坦和埃及相关研究数据报道, 母婴传播是儿童丙肝感染的主要原因, 在 5 岁以下儿童中, 25%~50% 丙肝患者是由母婴垂直传播导致的[3] [4]。垂直传播发生在受感染母亲所生的新生儿中多达 5% [5], 且与母亲的病毒载量和艾滋病病毒状况以及母亲和儿童的免疫遗传状况有关[6] [7], 抗-HCV 阳性母亲将 HCV 传播给新生儿的危险性约 2%, 若母亲在分娩时 HCV-RNA 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%。另有研究提示: 感染丙型肝炎病毒儿童的年龄越小其病毒自发清除率越高, 丙肝患儿一般在两岁半之前自发性病毒清除率较高, 约为 25%~40%, 而在年龄较大的儿童中自发性病毒清除率较低(约 6%~12%) [8], 肝硬化或肝癌的发生绝大多数是在感染丙型肝炎病毒后 20~30 年[9]。尽管儿童 HCV 的无症状感染率很高, 但丙型肝炎病毒感染降低了青少年的总体健康和生活质量, 如一些感染 HCV 的儿童可能会出现认知延迟等[10]。

2. 儿童丙型肝炎患者的用药现状

虽然目前 DAA 药物已广泛应用于全球慢性丙肝治疗, 但其适应症于儿童青少年患者则有不同的分类。2017 年, ledipasvir/sofosbuvir 获得美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(European Medicine Agency)批准, 用于基因型 1、4、5 或 6 的 12 至 17 岁青少年, 改变了既往儿童慢性 HCV 患者应用干扰素联合利巴韦林的治疗方法[11]。相比干扰素, DAAs 服用更方便, SVR 率更高, 不良反应明显减少, 显著提高了儿童 HCV 患者治疗的依从性。之后 ledipasvir/sofosbuvir 于 2019 年获批用于基因型 1、4、5 和 6 的 3 岁儿童, 开创了儿童 HCV 治疗的新时代[12], 即首次将 DAA 药物应用于 3 岁 HCV 患者, 使其早期得到有效治疗。具体方案为对于没有肝硬化或有代偿期肝硬化的青少年和年龄 ≥ 3 岁的儿童, 建议进行 12 周的抗病毒治疗。该方案亦可用于有干扰素治疗史且年龄 ≥ 3 岁的儿童和青少年[13], 其疗程取决于患者的肝硬化状态。同年 glecaprevir/pibrentasvir 成为首个获批用于治疗 12~17 岁儿童全基因型 DAA 药物。这为临床不能进行基因分型的儿童 HCV 患者治疗疾病提供了更便捷的选择。2020 年 3 月, 固定剂量的 sofosbuvir/velpatasvir 获得 FDA 批准, 适用于年龄 ≥ 6 岁或体重至少 17 公斤的儿童。这是一种泛基因型、无论是否合并肝硬化, 每日一次的治疗方案。这与 ESAL 指南成人 HCV 感染治疗方案基本类似,

亦获得同样的 SVR 率。

而在国内，聚乙二醇干扰素(Pegylatedinterferons, Peg-IFN)联合利巴韦林(Ribavirin, RBV)是唯一获批的用于 3 岁及 3 岁以上儿童丙肝的治疗方案，但由于 PEG-IFN 联合 RBV 存在很多不良反应，所以常规使用受到限制。同样，对于 3 岁以下的患儿，暂时没有批准的丙肝治疗方案[14]。而对于 12 岁及以上或者体质量超过 35 kg 的青少年 HCV 患者，400 mg 索磷布韦/90 mg 用于基因 1、4、5、6 型感染者，疗程 12 周，对于有治疗史的代偿期肝硬化患者疗程延长至 24 周；而对 HCV 基因 2 型者，予以 400 mg 索磷布韦联合 RBV 治疗 12 周，HCV 基因 3 型患者需治疗 24 周。12 岁及以上或者体质量超过 45 kg，格卡瑞韦/哌仑他韦 300 mg/120mg，1 次/d，初治基因 1~6 型无肝硬化以及非基因 3 型代偿期肝硬化患者疗程 8 周；基因 3 型代偿期肝硬化患者疗程 12 周。PRS 经治患者，非基因 3 型且无肝硬化儿童青少年患者治疗 8 周，代偿期肝硬化儿童患者治疗 12 周。基因 3 型 PRS 经治患者疗程为 16 周[15]。12 岁以下儿童，目前尚无推荐的 DAAs 治疗方案。建议年龄小于 12 岁的 HCV 感染者应推迟治疗，直至患者到 12 岁或直至 DAAs 批准用于 <12 岁的患者。12 岁及以上或者体质量超过 35 kg 的青少年应当接受治疗，以干扰素为基础的方案不再推荐用于儿童及青少年患者[16]。我国 3~12 岁儿童 HCV 患者的 DAA 治疗状况仍需要不断总结，开展长期观察性研究。

3. 儿童慢性丙肝患者治疗时机的选择

儿童 HCV 因其有自发清除机率高，且因为该病进展缓慢，治疗缺乏紧迫性，故其用药时机一直具有争议性。在一组 224 名患有慢性丙型肝炎的欧洲儿童中，Jara 和同事记录到，15 岁及 15 岁以上儿童的肝脏纤维化评分明显高于其同龄健康非 HCV 感染者($p = 0.01$)。该研究还记录了 2% 的丙型肝炎患儿出现严重疾病或肝硬化，表明早期诊断和治疗对预防或改善 HCV 不良结局具有重要的意义[17]。如果不进行治疗，慢性丙肝病毒感染是一种潜在的致命疾病。在美国，每年约有 2 万人死于慢性 HCV 感染的并发症，如肝硬化和肝细胞癌(HCC) [18]。虽然 HCV 感染的儿童很少在儿童期发展为晚期肝病，如果不加以识别和治疗，相当一部分人会在成年后的头几十年发展为晚期肝病(例如，三分之一的人在 30 多岁时发展为晚期肝病) [19] [20] [21] [22]。

80% 以上的儿童丙型肝炎病毒(HCV)血症将延续到成年期，肝脏纤维化长期慢性发展，促使晚期肝病的早期出现，基于以上调查结果，多数专家学者主张儿童期积极抗病毒治疗。目前的药物及临床医疗科学证实，儿童抗病毒治疗安全可靠，而年轻人忙于学习或工作，反而导致许多不服从医嘱诊疗及随访的行为产生，幼儿较年轻人可能更善于接纳新疗法并完成全疗程，故偏好于儿童早期就开始抗病毒治疗 [23]。清除儿童丙肝病毒是一个及其重要的目标，因为儿童 HCV 的感染与成年人晚期丙肝相关疾病的发生密切相关，而这些疾病有较高的发病率和死亡率，会给全社会造成巨大的经济发展负担。由于患病的丙肝儿童自发性病毒消除通常出现在二岁半之前，故而小儿丙肝开始启动治疗的时间点应进行更全面、综合的考虑及权衡[24]。

4. DAAs 药物治疗儿童慢性 HCV 患者的风险

在近期开展的四项针对年龄跨度为 3~17 岁儿童丙肝治疗的直接抗病毒药物索磷布韦/来迪帕韦的药物试验研究中发现[25] [26] [27] [28]，最常见的不良反应为头痛、发热、腹泻、疲劳、瘙痒，皮疹等可耐受的症状。在服用索磷布韦/RBV 治疗年龄跨度为 3~12 岁儿童丙肝的两项药物试验研究中发现[27] [29]，咳嗽、呕吐、头痛为最常见的不良反应。在上述针对儿童丙肝的直接抗病毒药物治疗实验中发现，DAAs 耐受性良好，没有明显的副作用，这些副作用通常是可逆的，无死亡或严重不良事件的报告，不需要中断治疗或改变剂量。并以 SVR12 患者的百分比为疗效终点观察，儿童治愈率高，SVR 率基本达到了 95%

以上。

5. 总结与展望

与基于干扰素的方案相比, DAAs 对儿童有效、安全、易于使用。建议对儿童和青少年进行治疗, 并应增加这些抗病毒药物的供应和获得, 以实现消灭丙型肝炎病毒的目标[30]。如果在不久的将来证明 DAAs 在幼儿中也是安全的和耐受良好的, 则可以更早地计划根除丙肝病毒, 即在首次筛查之后(对 HCV 阳性母亲所生婴儿的丙肝筛查可在其出生后的第 3 个月进行) [31]。

基因型现在不那么重要了, 因为泛基因型的治疗对儿童同样适用, 最终的治疗决定是基于年龄、临床特征和可选用的 DAAs。那么, 对比国外儿童丙肝最新治疗现状, 我国儿童丙肝的用药存在两个改进的可能性, 一是批准更多合适的直接抗病毒药物用于儿童的丙肝治疗, 二是将治疗儿童丙肝的直接抗病毒药物的用药年龄提前(可以考虑至三岁以后)。但与此同时, DAAs 治疗对儿童患者的远期疗效、安全性以及对特殊儿童患者治疗方法及耐药问题等仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Messina, J.P., *et al.* (2015) Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*, **61**, 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- [2] Chen, Y.S., *et al.* (2011) A Sero-Epidemiological Study on Hepatitis C in China. *Chinese Journal of Epidemiology*, **32**, 888-891.
- [3] Marchesini, G., *et al.* (1999) Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance. *The American Journal of Medicine*, **107**, 450-455. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00271-5)
- [4] Mohan, V., *et al.* (2009) Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Urban South Indians in Relation to Different Grades of Glucose Intolerance and Metabolic Syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **84**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.039>
- [5] Yeung, L.T., King, S.M. and Roberts, E.A. (2001) Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus. *Hepatology*, **34**, 223-229. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.25885>
- [6] Ruiz-Extremera, A., *et al.* (2017) Influence of HLA Class I, HLA Class II and KIRs on Vertical Transmission and Chronicity of Hepatitis C Virus in Children. *PLOS ONE*, **12**, e0172527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172527>
- [7] Pawlowska, M., *et al.* (2015) What's New in Hepatitis C Virus Infections in Children? *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10783-10789. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i38.10783>
- [8] Browning, J.D. and J.D. Horton, J.D. (2004) Molecular Mediators of Hepatic Steatosis and Liver Injury. *The Journal of Clinical Investigation*, **114**, 147-152. <https://doi.org/10.1172/JCI200422422>
- [9] Malhi, H. and Gores, G.J. (2008) Molecular Mechanisms of Lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, **28**, 360-369. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091980>
- [10] Nydegger, A., *et al.* (2008) Health-Related Quality of Life in Children with Hepatitis C Acquired in the First Year of Life. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 226-230. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04859.x>
- [11] Pawlowska, M., Sobolewska-Pilarczyk, M. and Domagalski, K. (2018) Hepatitis C Virus Infection in Children in the Era of Direct-Acting Antiviral. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2555-2566. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2555>
- [12] Murray, K.F., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir with or without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*, **68**, 2158-2166. <https://doi.org/10.1002/hep.30123>
- [13] (2018) Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 1477-1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>
- [14] Nwaohiri, A., *et al.* (2018) Hepatitis C Virus Infection in Children: How Do We Prevent It and How Do We Treat It? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **16**, 689-694. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1509707>
- [15] 魏来, 段钟平, 王贵强. 丙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 33-52.
- [16] WHO (2016) Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. World Health Organization, Geneva.
- [17] Jara, P., *et al.* (2003) Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. *Clinical Infectious Diseases*, **36**, 275-280. <https://doi.org/10.1086/345908>

- [18] Hofmeister, M.G., *et al.* (2019) Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology*, **69**, 1020-1031. <https://doi.org/10.1002/hep.30297>
- [19] Sainz, T., *et al.* (2020) Longitudinal Evolution of Vertically HIV/HCV-Co-Infected vs HCV-Mono-Infected Children. *Journal of Viral Hepatitis*, **27**, 61-67. <https://doi.org/10.1111/jvh.13206>
- [20] Indolfi, G., *et al.* (2019) Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 477-487. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30046-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30046-9)
- [21] Indolfi, G., *et al.* (2015) Histopathology of Hepatitis C in Children, a Systematic Review: Implications for Treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **13**, 1225-1235. <https://doi.org/10.1586/147872.10.2015.1070668>
- [22] Modin, L., *et al.* (2019) Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection among Children and Young People. *Journal of Hepatology*, **70**, 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.013>
- [23] Mack, C.L., *et al.* (2012) NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **54**, 838-855. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318258328d>
- [24] 贺珊, 等. 直接抗病毒药物在儿童丙型肝炎病毒感染中的应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(78): 57-58+60.
- [25] Balistreri, W.F., *et al.* (2017) The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Hepatology*, **66**, 371-378. <https://doi.org/10.1002/hep.28995>
- [26] El-Khayat, H.R., *et al.* (2018) The Effectiveness and Safety of Ledipasvir plus Sofosbuvir in Adolescents with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Real-World Experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 838-844. <https://doi.org/10.1111/apt.14502>
- [27] Li, X., *et al.* (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of the Direct-Acting Hepatitis C Antiviral Sofosbuvir in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Therapeutics*, **40**, 1556-1566. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.018>
- [28] Wyles, D., *et al.* (2017) Post-Treatment Resistance Analysis of Hepatitis C Virus from Phase II and III Clinical Trials of Ledipasvir/Sofosbuvir. *Journal of Hepatology*, **66**, 703-710. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.022>
- [29] Gane, E.J., *et al.* (2017) Sofosbuvir-Velpatasvir with Ribavirin for 24 Weeks in Hepatitis C Virus Patients Previously Treated with a Direct-Acting Antiviral Regimen. *Hepatology*, **66**, 1083-1089. <https://doi.org/10.1002/hep.29256>
- [30] Statler, V.A. and Espinosa, C. (2020) Management of Hepatitis C in Children and Adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **9**, 785-790. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa114>
- [31] Clemente, M.G., *et al.* (2020) Present and Future Management of Viral Hepatitis B and C in Children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **44**, 801-809. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.010>