



《丙型肝炎防治指南》

(2015年更新版)



中华医学会肝病学会
中华医学会感染病学分会

2015年10月

目 录

一、术语	2
二、流行病学和预防	2
三、病原学	3
四、自然史及发病机制	4
五、实验室检查	5
六、肝纤维化非侵袭性诊断	6
七、影像学诊断	6
八、病理学诊断	7
九、临床诊断	9
十、治疗目标	9
十一、抗病毒治疗的适应证	9
十二、聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗初治患者及监测	11
十三、聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗经治 未获得持续病毒学应答患者	14
十四、直接抗病毒药物治疗初治及经治患者	15
十五、特殊人群抗病毒治疗推荐意见	20
十六、监测和随访	23
十七、待解决的问题	24

为规范丙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗，中华医学会肝病学分会和感染病学分会根据丙型肝炎病毒感染的特点，国内外的循证医学证据和药物的可及性，于 2015 年组织国内有关专家更新了《丙型肝炎防治指南》。

完善的病毒学检测是慢性丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染筛查、监测、诊断和治疗的基础。根据我国社会和经济的发展情况，还需要积极发展适宜于资源有限地区 HCV RNA 定量和 HCV 基因分型的检测试剂。政府、社会组织、学术团体、制药企业共同努力以确保新型抗病毒治疗的可及和可负担。

本指南旨在帮助医生在丙型肝炎诊断、治疗和预防工作中做出合理决策，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，临床医生在面对具体患者时，根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源，制定全面合理的诊疗方案。

我们将根据国内外的有关进展情况，继续对本指南进行不断更新和完善。

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）

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

一、术语

术语	定义
快速病毒学应答 (Rapid virological response, RVR)	治疗第 4 周 HCV RNA 不可测 ¹
早期病毒学应答 (Early virological response, EVR)	治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降>2 Log
完全早期病毒学应答 (Complete EVR, cEVR)	治疗第 12 周 HCV RNA 不可测
部分早期病毒学应答 (Partial EVR, pEVR)	治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降>2 Log 但仍可测
延迟病毒学应答 (Delayed virological response, DVR)	治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降>2 Log 但仍可测, 第 24 周 HCV RNA 不可测
部分应答 (Partial response, PR)	治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降>2 Log, 且第 12 周和第 24 周 HCV RNA 可测
无应答 (Null response, NR)	治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降<2 Log
突破 (Breakthrough, BT)	在实现病毒学应答后, 治疗过程中出现 HCV RNA 水平反弹
复发 (Relapse)	在实现病毒学应答后, 治疗结束 24 周内 HCV RNA 可测
持续病毒学应答 (Sustained virological response, SVR)	治疗结束后第 12 周和 24 周, HCV RNA 不可测; 可表示为 SVR12 和 SVR24

¹. 不可测是指使用高灵敏度 HCV RNA 检测试剂未检测到 HCV RNA。

二、流行病学和预防

流行病学

丙型肝炎呈全球性流行, 不同性别、年龄、种族、民族人群均对 HCV 易感。据世界卫生组织统计, 全球 HCV 的感染率约为 2.8%, 估计约 1.85 亿人感染 HCV, 每年因 HCV 感染导致的死亡病例约 35 万例¹⁻³。但是, 由于 HCV 感染具有隐匿性, 多数感染者并不知道感染 HCV, 因此, 全球确切的慢性丙型肝炎发病率尚不清楚⁴。

2006 年全国血清流行病学调查显示, 我国 1~59 岁人群抗-HCV 流行率为 0.43%, 在全球范围内属 HCV 低流行地区, 由此推算, 我国一般人群 HCV 感染者约 560 万, 如加上高危人群和高发地区的 HCV 感染者, 约 1000 万例。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⁵。

HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见, 其中以 1b 型为主 (56.8%), 其次为 2 型 (24.1%) 和 3 型

(9.1%)，未发现基因 4 型和 5 型，6 型相对较少 (6.3%)；在西部以及南部区域，基因 1 型比例低于全国平均比例，西部基因 2 型和 3 型比例高于全国平均比例，南部（包括香港和澳门地区）和西部基因 3 型和 6 型比例高于全国平均比例。混合基因型少见（约 2.1%），多为基因 1 型混合 2 型。我国 HCV 感染者 IL-28B 基因型以 rs12979860 CC 为主（84.1%），而该基因型对干扰素抗病毒治疗应答较好⁶。

HCV 主要经血液传播，主要有：（1）经输血和血制品、单采血浆返输细胞传播。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，经输血和血制品传播已很少发生。但是，目前就诊的患者中，大多有 1993 年以前接受输血或单采血浆返输细胞的历史；（2）经破损的皮肤和黏膜传播。这是目前最主要的传播方式。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。在某些地区，因静脉注射毒品导致 HCV 传播占 60%~90%。一些可能导致皮肤破损和血液暴露的传统医疗方法也与 HCV 传播有关；共用剃须刀、共用牙刷、纹身和穿耳环孔等也是 HCV 潜在的经血传播方式。

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者，特别是感染人类免疫缺陷病毒（HIV）者，感染 HCV 的危险性更高。

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%。HCV 病毒高载量可能增加传播的危险性。

接吻、拥抱、喷嚏、咳嗽、食物、饮水、共用餐具和水杯、无皮肤破损及其他无血液暴露的接触一般不传播 HCV。

预防

目前尚无有效的预防性丙型肝炎疫苗可供预防。丙型肝炎的预防主要采取以下措施。

（一）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、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和 HCV RNA，严格筛选献血员。

（二）预防经皮肤和黏膜传播

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》，使用一次性注射器。对牙科器械、内镜等医疗器具应严格消毒。医务人员接触患者血液及体液时应戴手套。对静脉吸毒者进行心理咨询和安全教育，劝其戒毒。不共用剃须刀及牙具等，理发用具、穿刺和纹身等用具应严格消毒。

（三）预防性接触传播

对男男同性和有多个性伴侣者应定期检查，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。

（四）预防母婴传播

对 HCV RNA 阳性的孕妇，应避免羊膜腔穿刺，尽量缩短分娩时间，保证胎盘的完整性，减少新生儿暴露于母血的机会。

（五）对高危人群筛查

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。

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 核苷酸组成。HCV 基因组含有一个开放读框（ORF），编码 10 余种结构和非结构（NS）蛋白（NS2，NS3，NS4A，NS4B，NS5A 和 NS5B），NS3 / 4A、NS5A 和 NS5B 是目前直接抗病毒（Direct-acting

antiviral agent, DAA) 的主要靶位。HCV 基因易变异, 目前可至少分为 6 个基因型及多个亚型⁷, 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 基因型与干扰素的治疗应答存在相关性, 针对 NS3 / 4A、NS5A 和 NS5B 的 DAA 可能具有基因型特异性。因为 HCV 易变异, 感染宿主后, 经一定时期, HCV 感染者体内同时存在的、由多种不同序列组成的、具有很高的同源性的 HCV 变异株群体称为准种 (quasispecies), 具有某些特定位点变异的准种可能影响 DAA 治疗的敏感性, 并可能和治疗失败有关⁸。

HCV 对一般化学消毒剂敏感; 100℃ 5min 或 60℃ 10h、高压蒸汽和甲醛熏蒸等均可灭活 HCV。

四、自然史及发病机制

自然史

暴露于 HCV 后 1~3 周, 在外周血可检测到 HCV RNA⁹。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。大约最高 50% 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¹⁰。病毒血症持续 6 个月仍未清除者为慢性感染, 丙型肝炎慢性化率为 55%~85%。不论是否清除病毒, 抗-HCV 可长期存在。HCV 感染慢性化的预测指标¹¹: 男性、感染时年龄 > 25 岁、感染后无明显症状、种族 (非洲裔美国人)、HIV 感染者、免疫抑制患者。宿主的一些遗传背景可能影响慢性化, IL-28B 基因、人类白细胞抗原 1 类分子 HLA B57、II 类分子 HLA DRB1 和 DQB1 的等位基因多态性可影响 HCV 清除¹²⁻¹⁴。例如, IL-28B 基因在 rs12979860 位点 CC 单倍体有利于病毒清除, 而 TT 型病毒清除率则很低。

HCV 感染进展多缓慢, 感染后 20 年, 儿童和年轻女性肝硬化发生率为 2%~4%¹⁵; 中年因输血感染者 18%~30%¹⁶; 单采血浆返输血细胞感染者约 1.4%~10.0%^{17,18}; 一般人群为 5%~15%¹⁶。感染 HCV 时年龄在 40 岁以上、男性、嗜酒 (男性 50g/d 以上, 女性)、合并感染 HIV 并导致免疫功能低下者可促进疾病进展^{19,20}。肥胖、胰岛素抵抗、合并 HBV 感染、非酒精性脂肪肝、肝脏高铁载量、合并血吸虫感染、肝毒性药物和环境污染所致的有毒物质、遗传因素等也可促进疾病进展²¹⁻²³。基线时肝组织炎症坏死程度, 以及纤维化分期是进展为肝硬化的最佳预测因素。

HCV 相关 HCC 发生率在感染 30 年后为 1%~3%, 主要见于肝硬化和进展期肝纤维化患者, 一旦发展成为肝硬化, HCC 的年发生率为 2%~4%²⁴。上述促进丙型肝炎疾病进展的因素及糖尿病均可促进 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 是慢性丙型肝炎患者的主要死因。肝硬化发生失代偿年发生率为 3%~4%。一旦发生肝硬化, 10 年生存率约为 80%, 如出现失代偿, 10 年的生存率仅为 25%。HCC 在诊断后的第 1 年, 死亡的可能性为 33%²⁵。

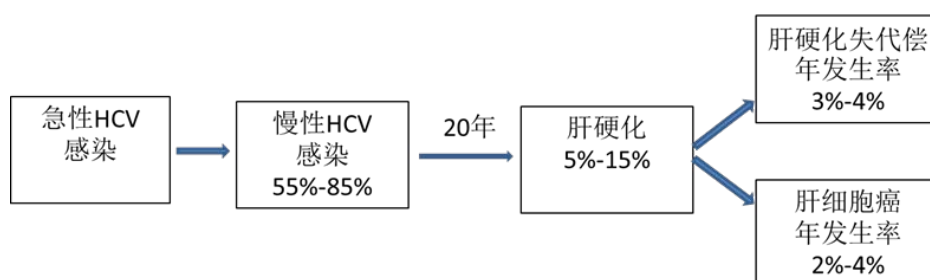


图 1. 丙型肝炎的自然史

发病机制

丙型肝炎肝损害的主要原因是 HCV 感染后引起的免疫学反应, 其中细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 起重要作用²⁶。CTL 通过其表面的 T 细胞受体识别靶细胞的 MHCI 类分子和病毒多肽复合物, 杀伤病毒感染的靶细胞, 引起肝脏病变。

丙型肝炎慢性化机制还尚未阐明,考虑是宿主免疫、遗传易感性和病毒共同作用的结果。早期的固有免疫应答是机体抗病毒的第一道防线²⁷,后期 HCV 特异性 T 细胞免疫应答在决定感染结局方面有重要作用。丙型肝炎患者每天可产生和清除 10^{12} 个病毒²⁸,在能检测到免疫应答几周之前,病毒载量就可达到最大值²⁹。HCV 可破坏固有免疫应答,其复制能力超过了 CD8+ T 细胞的清除能力,容易发展为慢性感染。

体液免疫在保护和清除 HCV 中作用微弱。HCV 包膜糖蛋白 E2 的高变异区域 1 (HVR1) 易导致抗原表位改变,产生变异株逃避体液免疫³⁰。慢性 HCV 感染者肝脏、骨髓、外周血中都可以看到 B 细胞克隆性扩增,这与混合性冷球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤有关³¹。

五、实验室检查

(一) HCV 血清学检测

1. 抗体检测:

抗-HCV 检测(化学发光免疫分析法 CIA,或者酶免疫法 EIA)可用于 HCV 感染者的筛查。快速诊断测试(RDTs)可以被用来初步筛查抗-HCV³²。对于抗体阳性者,应进一步进行 HCV RNA 检测,以确定是否为丙型肝炎患者。血清抗-HCV 滴度越高,HCV RNA 检出的可能性越大^{33,34}。一些血液透析和自身免疫性疾病患者可出现抗-HCV 假阳性,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抗-HCV 检测处于窗口期出现抗-HCV 阴性。因此,HCV RNA 检测有助于确诊这些患者是否合并感染 HCV。

2. 抗原检测:

在缺乏 HCV RNA 检测条件时,可考虑进行 HCV 核心抗原的检测,用于慢性 HCV 感染者的实验室诊断³⁵。

(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、灵敏度和精确度高并且检测范围广的方法,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、以及抗病毒治疗过程中及治疗结束后的应答评估。在应用聚乙二醇干扰素联合 RBV 治疗方案时,高灵敏度的 HCV RNA 检测试剂有助于更准确鉴定 RVR,从而为确定抗病毒治疗疗程提供更可靠的依据³⁶。在应用 DAA 的治疗方案中,绝大多数患者在短期治疗后,HCV RNA 迅速降低甚至低于检测水平。在这样情况下,高灵敏度的 HCV RNA 检测试剂的临床预测价值(如预测治疗失败)的重要性还需要进一步研究³⁷。

2. HCV 基因分型

HCV 基因分型的方法有分子生物学和血清学两大类,前者包括 DNA 测序法、型特异性引物扩增法、基因芯片、探针杂交等,后者是合成 HCV 特异性多肽来检测其特异性的抗体从而区分基因型,但不能区分亚型。分子生物学分型方法主要是基于 5'-UTR,但 5'-UTR 可以用于检测 1-5 型,不适合用于亚型的检测及 1 型与 6 型的区分³⁸。如果其它试剂不能区分亚型,可以采用基于核心区或 NS5B 区的 DNA 测序法³⁹。HCV 基因分型应当在抗病毒治疗前进行。

在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗基因 1 型、2/3 型患者中,不同基因型患者利巴韦林的用量不同,RGT 的调整策略也不一样³⁴⁰;在 DAA 治疗方案中,HCV 基因型及亚型的检测是现有 DAA 方案的基础,同样具有重要意义,但随着泛基因型 DAA 及 DAAs 组合的应用,基因型对治疗应答的影响需要更多的证据⁴¹。

3. HCV 耐药相关基因检测

DAA 的单药治疗容易导致耐药的发生，目前检测耐药相关基因突变的方法有 DNA 测序法，包括 PCR 产物直接测序法、新一代深度测序方法^{39,42}，以及体外表型分析法，即测定抑制病毒复制所需的药物浓度如 EC50 或 EC90。目前已确认的耐药相关突变位点主要有：① NS3/4A 靶点相关：V36M、T54A、Q80K、R155K、A156T 和 D168V；② NS5A 靶点相关：M28T、Q30E/H/R、L31M、H58D 和 Y93H/N；③ NS5B 靶点相关：S282T、C316N/H/F、M414T、A421V、P495L/S 和 S556G 等⁴³。

1a 型 HCV 感染患者如果在基线时存在 Q80K 耐药突变株，对 Simeprevir 联合干扰素和利巴韦林治疗应答不佳⁴⁴。因此对于 1a 型 HCV 感染者采用上述联合治疗时建议在治疗前检测耐药突变的存在⁴⁵，但对于非采用上述治疗 1a 型 HCV 感染者及其他基因型感染者目前认为没有必要在抗病毒治疗前进行病毒的耐药检测，因为即使有预存耐药株的存在也不会影响治疗疗效⁴⁶。

4. 宿主 IL28B 基因分型：

宿主 IL28B 基因编码 IFN-λ3，为 III 型干扰素。编码 IL28B 基因附近有一些单核苷酸多态位点与 HCV 病毒自发清除能力及对干扰素的应答有关。常用的 IL28B 基因分型方法包括 DNA 直接测序、TaqManSNP 探针法等。在干扰素治疗方案中宿主 IL28B 基因的多态性与持续病毒学应答（SVR）相关，特别是在感染了基因 1 型或 4 型病毒的患者中更加明显，但在基因 2 和 3 型病毒感染者中的作用还存有争议⁴⁷。IL28B 的 rs12979860 的 CC 基因型、rs8099917 的 TT 基因型以及 rs12980275 的 AA 基因型与 HCV 感染的自发清除和干扰素治疗应答良好具有相关性⁴⁸。在 DAA 治疗方案中，宿主 IL28B 基因的多态性对治疗应答反应没有预测价值。

六、肝纤维化非侵袭性诊断

目前常用的无创诊断方法包括血清学和影像学两大类。血清学方法通常是指包括多种临床指标的模型。其中 APRI 和 FIB-4 简单易行，但敏感性和特异性不强⁴⁹。APRI 为天冬氨酸氨基转移酶（AST）和血小板（PLT）比率指数（aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI），可用于肝硬化的评估⁵⁰。成人中 APRI 评分>2，预示患者已经发生肝硬化。APRI 计算公式为 $[(AST/ULN) \times 100 / PLT (10^9/L)]$ 。基于丙氨酸转氨酶（ALT）、AST、PLT 和患者年龄的 FIB-4 指数可用于患者肝纤维化的诊断和分期。 $FIB-4 = (年龄 \times AST) \div (血小板 \times ALT \text{ 的平方根})$ 。

影像学方法包括瞬时弹性成像（TE）、声辐射力脉冲成像/点的剪切波弹性成像（ARFI/pSWE）、二维剪切波弹性成像（2D-SWE）和核磁下弹性成像（MRE）等。

TE 是近年开始广泛使用的一种新的影像学无创诊断方法，对 HCV 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，帮助筛选出需优先治疗的患者¹。两者联合检测可以提高诊断准确性⁵¹。ARFI/pSWE、2D-SWE 还需要更多的研究。

推荐意见 1：可以采用血清学和/或瞬时弹性成像等影像学等无创诊断方法帮助判断是否存在丙型肝炎肝硬化或纤维化。目前的无创方法对于肝硬化的诊断效能优于显著肝纤维化。（A1）

推荐意见 2：血清学和瞬时弹性成像等影像学无创指标联合应用，可以提高显著肝纤维化的诊断准确率。当两者结果不一致时，建议进行肝活检明确诊断。（A1）

七、影像学诊断

目前常用的影像学诊断方法包括腹部超声检查、电子计算机断层成像（CT）和磁共振（MRI或MR）等，可以帮助监测慢性丙型肝炎的临床进展、判断有无肝硬化及其并发症、发现和鉴别HCC等占位性病变。

八、病理学诊断

肝组织活检对丙型肝炎的诊断、炎症活动度和纤维化分期评价、疗效和预后判断等方面至关重要。丙型肝炎的组织病理学与其他病毒性肝炎相似，可有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，CK19 免疫组化染色有助于鉴别；可见肝细胞大小泡混合或大泡性脂变，区带分布不明显，基因 3 型、1 型和 4 型较易见⁵²⁻⁵⁴。急性丙型肝炎无肝纤维化，肝细胞脂变较轻或无，一般无界面炎（旧称碎屑样坏死），临床上除非与其他肝病相鉴别通常不行肝活检。

慢性丙型肝炎病变活动及进展差异较大，且与肝脏酶学变化关系欠密切，肝活检意义重大^{55,56}。可见不同程度的汇管区周围界面炎，汇管区内较常见淋巴细胞聚集性浸润及淋巴滤泡形成，较易见小胆管损伤，往往存在不同程度的肝纤维化，包括汇管区纤维性扩大、纤维间隔形成等，Masson 三色染色及网状纤维染色有助于肝纤维化程度的评价。明显的（significant fibrosis, METAVIR 分期 $\geq$ F2）和进展期肝纤维化（advanced fibrosis, METAVIR 分期 $\geq$ F3）进一步发展，可出现小叶结构失常，肝细胞结节性再生，假小叶结构形成，即肝硬化。肝细胞及汇管区内铁颗粒沉积增加可能与 HCV 进展及干扰素治疗反应相关⁵⁷。病毒清除或抑制，炎症病变消退，组织学上肝纤维化及肝硬化可呈现不同程度的逆转⁵⁸⁻⁶⁰。

慢性丙型肝炎肝组织炎症坏死的分级（G）、纤维化程度的分期（S），推荐采用国际上常用的 METAVIR 评分系统⁶¹。组织学上肝硬化评价可分为活动期和静止期，建议采用 Laennec 肝硬化评分系统，即依据纤维间隔的宽窄、硬化结节的大小，将 METAVIR 肝纤维化分期中的 F4 细分为 F4A、F4B 和 F4C⁶²。此外，采用计算机辅助数字化图像分析测定肝组织胶原面积比例（collagen proportionate area, CPA）用于肝纤维化定量评价，在判断临床预后、与肝纤维化无创检测相关性等方面可能优于 METAVIR 肝纤维化半定量分期^{63,64}。

表 2 METAVIR 病理组织学评分系统

	界面炎	小叶内炎症坏死	炎症活动度 (A)
组织学活动度评分 (Histologic activity, A) *	0 (无)	0 (无或轻度)	0 (无)
	0	1 (中度)	1 (轻度)
	0	2 (重度)	2 (中度)
	1 (轻度)	0, 1	1
	1	2	2
	2 (中度)	0, 1	2
	2	2	3 (重度)
	3 (重度)	0, 1, 2	3

*组织学活动度 A=界面炎+小叶内炎症坏死

	病变	分期 (F)
纤维化分期 (Fibrosis, F)	无纤维化	0
	汇管区纤维性扩大, 但无纤维间隔形成	1
	汇管区纤维性扩大, 少数纤维间隔形成	2
	多数纤维间隔形成, 但无硬化结节	3
	肝硬化	4

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、应用血液制品史或明确的 HCV 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。部分患者无明显症状，表现为隐匿性感染。
 3. 实验室检查：ALT 多呈轻度和中度升高，也可在正常范围之内，有明确的 6 个月以内抗-HCV 和/或 HCV RNA 检测阳性结果的检测史。HCV RNA 常在 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。

（二）慢性丙型肝炎的诊断

1. 诊断依据：HCV 感染超过 6 个月，或有 6 月以前的流行病学史，或发病日期不明。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：肝活检病理诊断可以判定肝脏炎症分级和纤维化分期。HCV 单独感染极少引起重型肝炎，HCV 重叠 HIV、HBV 等病毒感染、过量饮酒或应用肝毒性药物时，可发展为重型肝炎。
3. 慢性丙型肝炎肝外表现：肝外临床表现或综合征可能是机体异常免疫反应所致，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

抗病毒治疗的目标是清除 HCV，获得治愈，清除或减轻 HCV 相关肝损害，阻止进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭或肝癌，改善患者的长期生存率，提高患者的生活质量⁶⁶。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，可降低但不能避免 HCC 的发生，需长期监测肝癌的发生情况；失代偿期肝硬化患者 HCV 的清除有可能降低肝移植的需求，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⁴⁵。

十一、抗病毒治疗的适应证

1. 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林（PR）治疗的适应证

DAAs 上市之前，PR 方案仍是我国现阶段 HCV 感染者接受抗病毒治疗的主要方案，可应用于所有基因型 HCV 现症感染，同时无治疗禁忌证的患者⁴⁸。该方案的治疗禁忌证包括绝对禁忌证和相对禁忌证（表 3）。如患者具有绝对禁忌证，应考虑使用以直接抗病毒药物（DAAs）为基础的方案。如患者具有相对禁忌证，而 DAAs 药物获取困难，则应充分考虑患者的年龄，对药物的耐受性，所患非 HCV 感染相关的其他疾病的严重程度，患者的治疗意愿及 HCV 相关肝病进展情况等因素，全面衡量后再考虑是否应用 PR 方案。

表 3 聚乙二醇化干扰素与利巴韦林的绝对禁忌证和相对禁忌证

	绝对禁忌证	相对禁忌证
聚乙二醇化 干扰素	妊娠或短期内有妊娠计划	中性粒细胞计数绝对值 $<1.5 \times 10^9/L$,
	具有精神分裂症或严重抑郁症等病史	血小板计数 $<90 \times 10^9/L$
	未控制的神经系统疾病如癫痫	未控制的甲状腺疾病
	未控制的自身免疫性疾病	
	处于失代偿期的肝硬化	
	伴有严重感染, 视网膜疾病, 心衰, 慢性阻塞性肺部等基础疾病。	
	未控制的高血压	
	未控制的糖尿病	
	除肝移植外的实体器官移植	
	对干扰素不良反应高度不耐受	
利巴韦林	2 岁以下儿童	
	妊娠或短期内有妊娠计划	男性 Hb $<13g/dL$, 女性 Hb $<12g/dL$
	严重心脏病	患有血红蛋白疾病
	对利巴韦林不良反应高度不耐受	肾功能异常, 血肌酐 $>1.5mg/dL$
		未控制的冠状动脉疾病

2. 直接抗病毒药物 (DAAs) 治疗的适应证

DAAs 在多个国家已有多种药物获批上市, 部分 DAAs 在我国尚处于临床试验阶段, 但不久将获批应用于临床。以 DAAs 为基础的抗病毒方案包括 1 个 DAA 联合 PR, DAAs 联合利巴韦林, 以及不同 DAA 联合或复合制剂⁴⁵。目前的临床研究暂未有关于 DAAs 药物绝对禁忌证的报道, 因此上述 DAAs 的三种方案可以涵盖几乎所有类型的 HCV 现症感染者的治疗。这些含 DAAs 的方案尤其适用于 PR 治疗后复发或是对 PR 应答不佳的患者。初治患者也可考虑使用含 DAAs 的方案, 以缩短疗程, 增加耐受性, 提高 SVR 率。当患者有干扰素治疗禁忌证时, 可考虑使用无干扰素方案; 当患者有利巴韦林禁忌证时, 可考虑使用不同 DAAs 联合或复合制剂。不同类型 DAAs 有不同的联合方案, 某一 DAA 与不同药物联合后适用的感染者人群受病毒基因型的影响。有的 DAAs 联合方案适用于所有基因型 HCV 感染的人群, 有的仅适用于某些基因型。DAAs 的适应证同时受疾病状态与药物相对禁忌证的影响。部分 DAAs 的代谢产物对肾功能的影响暂未确定, 严重肾功能受损患者的使用需慎重⁶⁶。DAAs 药物是否适宜在儿童中应用也暂不确定, 尚需要进一步的研究数据⁶⁷。

治疗人群: 所有 HCVRNA 阳性的患者, 只要有治疗意愿, 无治疗禁忌证, 均应接受抗病毒治疗。但

在医疗资源有限的情况下，应在考虑患者意愿，患者病情及药物可及性的基础上，让部分患者优先得到治疗。

具有重度肝纤维化或肝硬化的患者⁶⁸⁻⁷²、合并 HIV⁷³、HBV 感染⁷⁴、同时存在其他肝病（如 NASH）的患者^{75,76}、实体器官移植指针的移植前 HCV 感染者，或器官移植后出现 HCV 复发的患者^{77,78}，存在病情加重的高风险，通过采用适宜的抗病毒方案进行治疗能缓解病情，及时获益。这部分患者应优先治疗。

有显著的 HCV 感染相关肝外表现的患者（包括 HCV 感染相关冷球蛋白血症及其导致的系统性血管⁷⁹、HCV 免疫复合物相关的肾炎⁸¹、非霍奇金 B 细胞淋巴瘤等⁸²、合并 2 型糖尿病的患者^{83,84}、合并迟发性皮肤卟啉病⁸⁵以及疲劳虚弱的患者⁸⁶，发生了严重并发症，通过采用适宜的方案进行治疗，可以改善肝外症状，降低并发症进一步加重的风险。也应优先治疗。

活动性静脉用药者⁸⁷、有高危性行为者⁸⁸、处于育龄有怀孕意愿的女性⁸⁹、血液透析患者⁹⁰、服刑人员等⁹¹以及进行暴露性操作的医务人员存在传播 HCV 感染高风险，这部分患者采用适宜方案治疗后，自身有较大获益的同时也具有控制病毒传播的价值，同样应优先治疗⁴⁶。

上述优先治疗人群，如果存在干扰素和利巴韦林的禁忌证或者不能耐受干扰素和利巴韦林的治疗，需要尽早获得 DAAs 进行治疗。

有研究显示在重度纤维化发生之前启动抗病毒治疗能更大程度地降低肝硬化失代偿等终末期事件发生率⁹²，因此中度肝纤维化的慢性丙型肝炎患者也应积极考虑治疗。轻度肝纤维化或无纤维化的慢性丙型肝炎患者为避免肝病进一步发展，更应积极考虑治疗。但如果该类患者因药物可及性或经济等客观因素考虑延迟治疗，也要通过评估患者年龄，疾病的自然病程和相关并发症的发生风险，考虑患者的意愿及权益，知情同意后再作出是否延迟治疗的决定，并应定期随访评估⁹³。

推荐意见 3: 所有 HCV RNA 阳性的患者，只要有治疗意愿，无治疗禁忌证，均应接受抗病毒治疗。

推荐意见 4: PR 方案是我国现阶段 HCV 现症感染者抗病毒治疗的主要方案，可应用于所有基因型 HCV 感染同时无治疗禁忌证的患者。

推荐意见 5: 以 DAAs 为基础的抗病毒方案包括 DAA 联合 PR，DAAs 联合利巴韦林，以及不同 DAAs 联合或复合制剂，三种方案可涵盖几乎所有类型的 HCV 感染者。即使医疗资源有限，也要在考虑患者意愿，病情及药物可及性的基础上，再决定优先接受抗病毒治疗的患者。

十二、聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗初治患者及监测

一旦确诊为慢性丙型肝炎且血液中检测到 HCV RNA，即应进行规范的抗病毒治疗。治疗前应根据病毒载量、基因分型、肝纤维化分期以及有无抗病毒治疗禁忌证等综合评估⁹⁴。

目前我国批准用于慢性丙型肝炎的治疗药物为聚乙二醇化干扰素 α （PEG IFN- α ）、普通干扰素和利巴韦林⁹⁵。PEG IFN-2a 给药剂量为 180 μ g，每周 1 次皮下注射，按中国国家处方集 PEGIFN α -2b 推荐剂量为 1.5 μ g/kg 每周 1 次皮下注射⁹⁶。

国外临床试验结果显示，PEGIFN α 联合利巴韦林治疗 48 周，停药后 24 周持续病毒学应答(SVR)（54%~56%）明显优于普通干扰素联合利巴韦林（44%~47%）⁹⁷。国外研究数据表明 HCV 基因 2 或 3 型接受 PEG IFN α -2a 联合利巴韦林或 PEG IFN α -2b 联合利巴韦林治疗 24 周，其 SVR 为 76% 和 82%。基因 3 型 SVR 略低于基因 2 型⁹⁸。

在 DAA 上市前，PEG IFN α 联合利巴韦林仍然是我国目前慢性丙型肝炎主要的抗病毒治疗方案，其次是普通 IFN α 与利巴韦林联合疗法，均优于单用 IFN。国家十一五重大传染病专项丙型肝炎的临床研究结果表明，对于基因 1b 型或高病毒载量（HCV RNA $\geq 4 \times 10^5$ IU/ml）的初治患者，采用 PEGIFN α 2a 联合利巴韦林治疗 48 周，在治疗 12 周时 HCV RNA < 15 IU/mL 的患者，90.8% 的患者可以获得 SVR；若未达到 cEVR 者，PEGIFN α 2a 联合利巴韦林治疗 72 周和 96 周，其 SVR 率差异无显著性意义¹⁰⁰。对基因 2/3 型患者治

疗 24 周, SVR 率为 90.0%, 基因 6 型患者 SVR 率为 100% (10/10)。因此,如无利巴韦林的禁忌证,均应采用联合治疗。

1. 治疗方案

在接受 PEG IFN α 联合利巴韦林治疗过程中应根据治疗中病毒应答进行个体化治疗 (Response-guided therapy, RGT)。治疗前、治疗 4 周、12 周、24 周应采用高灵敏度方法监测 HCV RNA 以评估病毒应答指导治疗。

(1) 基因1型或基因6型的治疗方案

①首先推荐使用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗,基本疗程为48周。在治疗过程中应根据不同应答给予相应处理,见图2^{47,94,100}。

②普通IFN α 联合利巴韦林治疗方案: IFN α 3~5MU,隔日1次肌肉或皮下注射,联合口服利巴韦林 1000mg/d,建议治疗48周。

③不能耐受利巴韦林不良反应者的治疗方案:可单用普通IFN α 或PEGIFN- α ,方法同上。或在医生指导下使用DAAs治疗。

(2) 基因2型、3型治疗方案

①聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林的治疗方案:这是HCV 基因2型或3型的首先推荐方案。利巴韦林给药剂量为每天800mg。但若患者存在低应答的基线因素,如胰岛素抵抗、代谢综合征、重度肝纤维化或肝硬化、年龄较大),利巴韦林则应根据体重给药^{47,94,100}。在接受PEG IFN α 联合利巴韦林治疗过程中应根据不同应答给予相应处理,见图3^{47,94,100}。

②普通IFN α 联合利巴韦林治疗方案: IFN α 3MU 每周3次肌肉或皮下注射,联合应用利巴韦林800~1000mg/d,治疗24~48周。

③不能耐受利巴韦林不良反应者的治疗方案:可单用普通IFN α 或PEGIFN α 。或在医生指导下使用DAAs治疗。

2. 接受干扰素联合利巴韦林治疗过程中患者的随访和监测

(1)治疗前监测:治疗前应检测肝肾功能、血常规、甲状腺功能、自身抗体、血糖、尿常规、眼底,可检测IL-28B基因分型。

(2)生化学检测:治疗期间每个月检查ALT,治疗结束后6个月内每2月检测1次。即使患者HCV 未能清除,也应定期复查ALT。

(3)病毒学检查:在治疗过程中采用敏感、准确的HCV RNA检测方法监测疗效。在基线、治疗4周、12周、24周、48周以及治疗结束后24周,检测血HCV RNA水平有助于监测疗效并指导疗程的决策。

(4)不良反应的监测:所有患者在每次随访中均应评估不良反应包括严重乏力、抑郁、失眠、皮肤反应和呼吸困难等。干扰素和利巴韦林对血液学的不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、血小板降低和淋巴细胞减少。在开始治疗后的第1个月内应每周检查1次血常规,以后间隔4~8周检查1次直至6个月,然后每3个月检查1次,如遇血细胞明显减低者,可以增加血常规的检测频率。所有患者在治疗过程中每12周、治疗结束后每3~6个月检测甲状腺功能,如治疗前就已存在甲状腺功能异常,则应每月检查甲状腺功能。对于老年患者,治疗前应做心电图检查和心功能判断。应定期评估精神状态,对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者,应停药并密切防护,给予相应治疗^{47,94,95,100}。

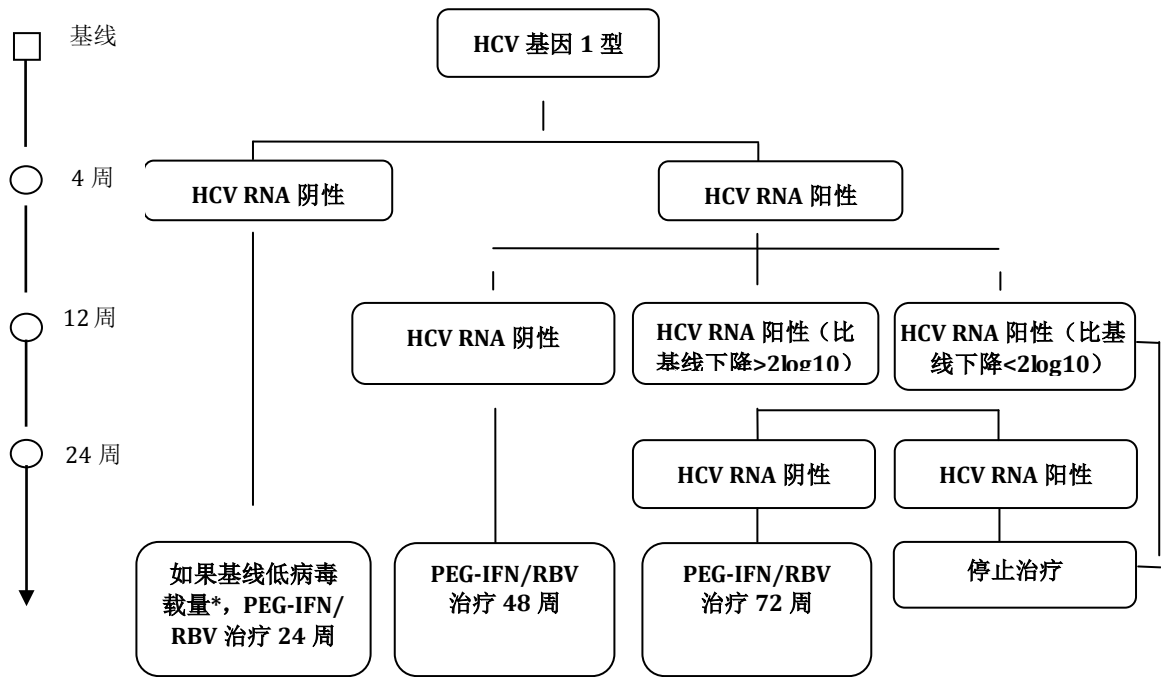


图2: HCV基因1型患者接受PEG-IFN联合利巴韦林过程中根据病毒学应答指导治疗。

建议在0周、4周、12周和24周采用高灵敏度方法检测HCV RNA
(最低检测下线:<15IU/mL)。*低病毒载量: HCV RNA<400 000IU/mL。

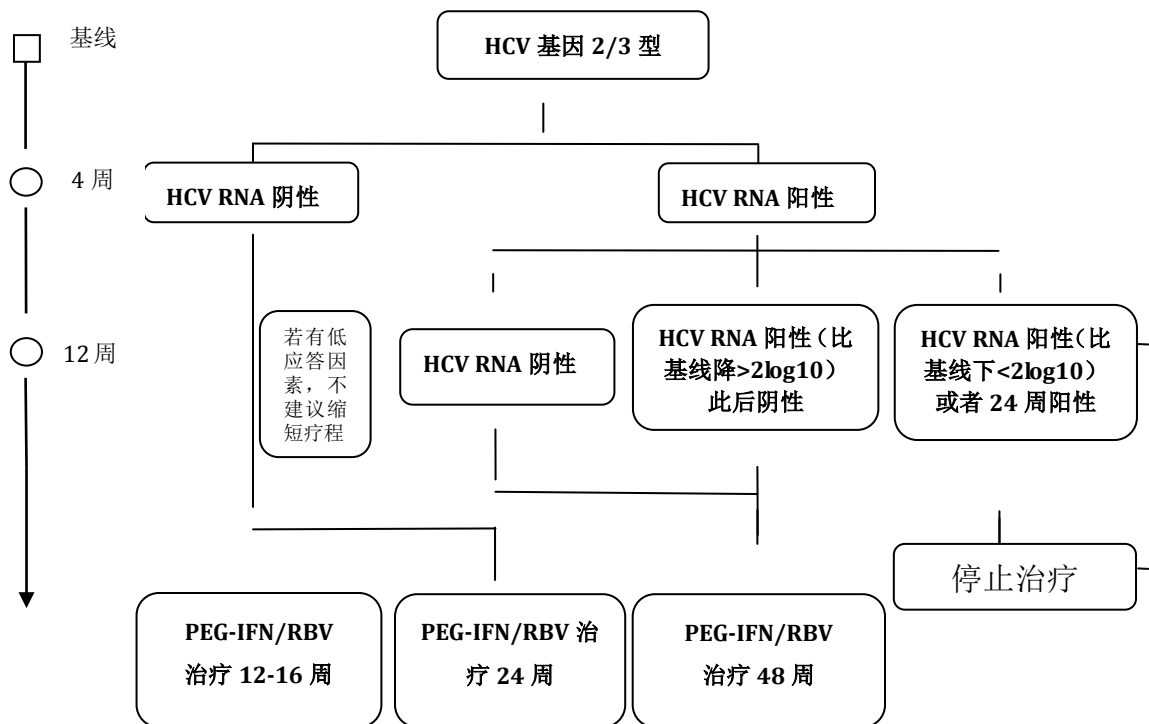


图3: HCV基因2/3型患者接受PEG-IFN联合利巴韦林过程中根据病毒学应答指导治疗。

建议在0周、4周、12周和24周采用高灵敏度方法检测HCV RNA（最低检测下线: $<15\text{IU/mL}$ ）。

低应答因素：胰岛素抵抗、代谢综合征、重度肝纤维化或肝硬化、年龄较大。

推荐意见6：一旦确诊为慢性丙型肝炎且血液中检测到HCV RNA，即应进行规范的抗病毒治疗。治疗前应根据病毒载量、基因分型、肝纤维化分期以及有无抗病毒治疗禁忌证等综合评估。（A1）

推荐意见7：在DAA上市前，PEG IFN α 联合利巴韦林仍然是我国目前治疗慢性丙型肝炎主要的抗病毒治疗方案。（A1）

推荐意见8：在接受PEGIFN α 联合利巴韦林治疗过程中应根据治疗中病毒应答进行个体化治疗。治疗前、治疗4周、12周、24周应采用高灵敏度方法监测HCV RNA评估病毒应答以指导治疗。（B1）

推荐意见9：无论何种基因型，如治疗12周HCV RNA下降幅度 $<2\log$ ，或24周仍可检测到，则考虑停药。（B1）

推荐意见10：在治疗过程中应定期监测血液学、生化学和HCV RNA以及不良反应等。（B1）

十三、聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗经治未获得持续病毒学应答患者

经过抗病毒治疗后仍有部分患者不能获得SVR，尤其是既往抗病毒治疗方案不规范，如单用普通IFN- α 或Peg-IFN- α ；使用普通IFN- α 联合利巴韦林或使用Peg-IFN- α 联合利巴韦林，但是普通IFN- α 、Peg-IFN- α 和/或利巴韦林的剂量不够、疗程不足。抗病毒治疗未获得SVR的患者可根据病毒应答情况分为以下两类：

（1）病毒复发（virological relapse）：治疗结束时HCV RNA未检测到，但是停药后24周内出现HCV RNA阳转。（2）病毒无应答（virological non-response）：治疗中从未出现过HCV RNA未检测到，其中部分患者治疗12周HCV RNA下降 $<2\log\text{IU/mL}$ ，称为病毒无应答（virological null response）。

1. 复发患者的再次治疗

应该首先考虑 DAAs 治疗方案。在 DAAs 不可及的情况下，既往单用普通 IFN- α 或 Peg-IFN- α 治疗复发的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 48 周，其 SVR 率为 93%；既往使用普通 IFN- α 联合利巴韦林治疗复发的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 48 周，其 SVR 率为 85%。既往经过规范 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗复发的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 48 周，SVR 率为 71%。cEVR 是 SVR 的重要预测因子，获得 cEVR 的患者，86.4% 获得 SVR¹⁰¹。国外的荟萃分析共入选 18 个 RCT 研究，对基因 1 型复发患者，应用高剂量的 Peg-IFN 或普通 IFN 联合利巴韦林延长治疗可改善 SVR 率为 43-69%¹⁰²。如果复发患者，不存在迫切治疗的需求，例如没有以下情况：显著肝纤维化或肝硬化（F3-F4）、HIV 或 HBV 合并感染等、等待肝移植、肝移植后 HCV 复发、明显肝外表现、传播 HCV 的高危个体等，可以选择等待更多的药物，获得更多可选的治疗方案后再治疗。

2. 无应答患者的再次治疗

应该首先考虑 DAAs 治疗方案。在 DAAs 不可及的情况下，既往单用普通 IFN- α 或 Peg-IFN- α 治疗无应答的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 72 周，其 SVR 率为 75%；既往使用普通 IFN- α 联合利巴韦林治疗无应答的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 72 周，其 SVR 率为 76%。既往经过规范 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗无应答的患者，再次给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 72 周，SVR 率为 47%。12 周能获得 cEVR 的患者 91% 获得 SVR¹⁰³。国外的一项荟萃分析共入选 18 个 RCT 研究，对基因 1 型无应答患者，应用高剂量的 Peg-IFN 联合利巴韦林治疗 SVR 率 $\leq 18\%$ ¹⁰²。另一项荟萃分析的结果提示无应答患者再次 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗 SVR 仅为 16.3%，但是无超重或基因 2/3 型患者 SVR 率则高。无应答患者再次治疗时，24 周仍未出现应答则应停止治疗¹⁰⁴。

推荐意见 11：既往 PR 治疗复发或无应答的患者应首先考虑 DAAs 治疗。（A1）

推荐意见 12：既往治疗未采用 Peg-IFN- α 联合利巴韦林，或者治疗的剂量不够、疗程不足导致复发的患者，可给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林再次治疗，疗程 48 周，治疗监测及停药原则同初治患者。（B2）

推荐意见 13：既往治疗复发的患者，如果不存在迫切治疗的需求，例如没有以下情况：显著肝纤维化或肝硬化（F3-F4）、HIV 或 HBV 合并感染等、等待肝移植、肝移植后 HCV 复发、明显肝外表现、传播 HCV 的高危个体等，可以选择等待获得可及适合的药物再治疗。（A2）

推荐意见 14：既往治疗未采用 Peg-IFN- α 联合利巴韦林，或者治疗的剂量不够、疗程不足无应答的患者，可给予 Peg-IFN- α 联合利巴韦林再次治疗，疗程延长至 72 周，治疗监测及停药原则同初治患者。（B2）

推荐意见 15：既往规范治疗无应答患者，可等待获得可及适合的药物再治疗，但是有迫切治疗需求的患者应尽早进行直接抗病毒药物的治疗。（A2）

十四、直接抗病毒药物治疗初治及经治患者

我国目前 HCV 感染的标准治疗方案是 Peg-IFN- α 联合利巴韦林，按此治疗仍有相当一部分患者不能治愈或者不能耐受该治疗方案。针对 HCV 生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的许多小分子化合物得到了迅速发展，提高了抗病毒的疗效。这些药物统一命名为抗 HCV 的直接抗病毒药物（directly acting antivirals, DAAs），包括非结构蛋白（non-structural, NS）3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS5B 聚合酶抑制剂等。2011 年以来，这类药物中的多种药物已经陆续在美国和欧洲等地上市，上市的药物如下表 4 所示。

表 4. 2015 年美国、欧盟及部分亚太国家批准上市的治疗丙型肝炎药物

类别	药品	规格	使用剂量
NS3/4A 蛋白酶抑制剂	Simeprevir	150mg, 胶囊	1 粒 Qd (早上服用)
NS3/4A 蛋白酶抑制剂	Asunaprevir	100mg, 胶囊	1 粒 Bid (早晚服用)
NS5A 抑制剂	Daclatasvir	30 或 60mg, 片剂	1 片 Qd (早上服用)
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	Sofosbuvir	400mg, 片剂	1 片 Qd (早上服用)
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂/ NS5A 蛋白抑制剂	Sofosbuvir/ledipasvir	400mg sofosbuvir, 90mg ledipasvir, 片剂	1 片 Qd (早上服用)
NS3/4A 蛋白酶抑制剂/ NS5A 抑制剂 /CYP3A4 强力抑制剂	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	75mg paritaprevir, 12.5mg ombitasvir, 50mg ritonavir, 片剂	2 片 Qd (早上服用)
NS5B 聚合酶非核苷类似物抑制剂	Dasabuvir	250mg, 片剂	1 片 Bid (早晚服用)

不同 HCV 基因型患者, 采用的 DAA 治疗方案以及疗程不同。因此, 患者进行 DAA 抗病毒治疗前, 一定要检测 HCV 基因型, 甚至针对基因 1 型患者, 需要区分为是 1a 型还是 1b 型。

如果患者能够获得 DAA, 可以考虑采用以下的治疗方案。

1. 基因 1 型初治或者 PR 治疗失败的患者

(1) Peg-IFN- α Qw、利巴韦林 (<75 kg 1000mg Qd, $\geq$ 75 kg 1200mg Qd)、simeprevir 150 mg Qd, 先联合治疗 12 周, 之后, 对于初治和既往复发的患者再单独应用 Peg IFN- α 和利巴韦林治疗另 12 周 (总疗程 24 周), 对于既往部分应答或无应答者应治疗另 36 周 (总疗程 48 周)。经直接测序检测到基线存在 NS3 蛋白酶序列 Q80K 变异的基因 1a 型感染者, 不采用该联合方案, 但是国内基因 1a 型患者比例仅为 1.4% 左右⁶。我国和韩国的数据显示初治基因 1 型患者采用该方案的 SVR 率为 91%, 并且耐受性良好。IL28B CC 患者 SVR 率为 94%, 非 CC 患者为 79%; METAVIR 评分为 F4 的 5 例患者均获得了 SVR¹⁰⁵。在治疗 4 周, 12 周或 24 周时。HCV RNA $\geq$ 25 IU/ml, 应该停止治疗。

(2) Peg-IFN- α Qw、利巴韦林、sofosbuvir 400 mg Qd, 治疗 12 周。国外数据显示初治患者采用该方案, 总体 SVR 率为 89%, 基因 1a 型患者为 92%, 而基因 1b 型患者为 82%¹⁰⁶, 既往 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗失败的患者 SVR 率预计为 78%¹⁰⁷。

(3) Sofosbuvir 400 mg 和 ledipasvir 90 mg 复合片剂, 1 片 Qd。无肝硬化患者疗程 12 周, 甚至无肝硬化的基线低病毒载量 (HCV RNA < 6×10^6 IU/mL) 的初治患者可考虑缩短疗程至 8 周; 代偿期肝硬化患者应联合利巴韦林疗程 12 周; 代偿期肝硬化患者如有利巴韦林禁忌或不耐受, 则不使用利巴韦林, 但是疗程延长至 24 周; 如果为代偿期肝硬化经治患者以及存在不利于应答因素, 应联合利巴韦林并且疗程延长至 24 周。国外数据显示使用该方案治疗患者总体 SVR 率为 93%-99%¹⁰⁸⁻¹¹⁰。

(4) Ombitasvir (75 mg)、paritaprevir (12.5 mg) 和 ritonavir (50 mg) 复合单片药 (2 片 Qd, 与食物同服) 以及 dasabuvir 250 mg Bid, 基因 1b 型无肝硬化患者疗程 12 周; 基因 1b 型肝硬化患者疗程 12 周, 并且联合利巴韦林; 基因 1a 型无肝硬化患者疗程 12 周, 并且联合利巴韦林; 基因 1a 型肝硬化患者疗程 24 周, 并且联合利巴韦林。国外数据显示使用该方案治疗患者总体 SVR 率为 91%-100%¹¹¹⁻¹¹⁵。

(5) Sofosbuvir 400 mg Qd 和 simeprevir 150 mg Qd, 疗程 12 周。肝硬化患者加用利巴韦林, 对于利巴韦林禁忌的肝硬化患者, 需将疗程延长至 24 周。国外数据显示该方案 SVR 率为 93%-96%⁴⁴。

(6) Sofosbuvir 400 mg Qd 和 daclatasvir 60 mg Qd, 疗程 12 周。肝硬化患者加用利巴韦林, 对于利巴韦林禁忌的肝硬化患者, 需将疗程延长至 24 周。国外一项 IIb 期临床试验的数据显示 SVR 率为 95%-100%¹¹⁶。

(7) Asunaprevir 100 mg Bid 和 daclatasvir 60 mg Qd, 疗程 24 周。日本的一项开放 III 期临床试验数据显示, 基因 1b 型患者 SVR₂₄ 为 87.4% (干扰素不合适/干扰素不耐受), 80.5% (无应答或部分应答), 肝硬化患者和非肝硬化患者 SVR 相似, 分别为 90.9% 和 84.0%¹¹⁷。

2. 基因 2 型初治或者 PR 治疗失败的患者

(1) sofosbuvir 400 mg Qd 和利巴韦林 (<75 kg 1000mg Qd, ≥75 kg 1200mg Qd), 疗程 12 周。肝硬化患者, 特别是肝硬化经治患者, 疗程应延长至 16~20 周。该方案总体 SVR 率 95%, 无肝硬化患者可达 97%, 而肝硬化患者为 83%¹¹⁸。

(2) 肝硬化和/或经治患者可应用 Peg-IFN-α QW、利巴韦林和 sofosbuvir 400 mg Qd, 疗程 12 周, 或者 sofosbuvir 400 mg Qd 和 daclatasvir 60 mg Qd, 疗程 12 周。

3. 基因 3 型初治或者 PR 治疗失败的患者

(1) Peg-IFN-α Qw、利巴韦林 (<75 kg 1000mg Qd, ≥75 kg 1200mg Qd) 和 sofosbuvir 400 mg Qd 三联治疗, 疗程 12 周。

(2) 利巴韦林和 sofosbuvir 400 mg Qd, 疗程 24 周。非肝硬化初治患者采用此方案 SVR 率为 94%, 非肝硬化经治患者为 87%, 而肝硬化经治患者 SVR 率仅为 60%, 因此肝硬化经治患者不建议选择此方案¹¹⁹。

(3) Sofosbuvir 400 mg Qd 和 daclatasvir 60 mg Qd, 无肝硬化患者疗程 12 周, 有肝硬化患者, 联合利巴韦林疗程为 24 周。

4. 基因 4 型初治或者 PR 治疗失败的患者

对于基因 4 型患者, 含 IFN 和 DAA 的两个三联方案同基因 1 型患者。使用无 IFN 方案 Sofosbuvir 400 mg 和 ledipasvir 90 mg 复合片剂, 或者 sofosbuvir 400 mg Qd 和 simeprevir 150 mg Qd, 或者 sofosbuvir 400 mg Qd 和 daclatasvir 60 mg Qd 的方案, 同基因 1 型。采用 ombitasvir (75 mg)、paritaprevir (12.5 mg) 和 ritonavir (50 mg) 复合单片药 (2 片 Qd, 与食物同服) 治疗时, 需要联合利巴韦林, 但是不联合 dasabuvir, 无肝硬化患者疗程 12 周, 肝硬化患者疗程 24 周¹²⁰。

5. 基因 5/6 型初治或者 PR 治疗失败的患者

(1) Peg-IFN-α Qw、利巴韦林 (<75 kg 或 ≥75 kg 的患者剂量分别为 1000 或 1200 mg/d) 和 sofosbuvir 400 mg Qd, 疗程 12 周。

(2) Sofosbuvir 400 mg 和 ledipasvir 90 mg 固定剂量联合片剂, 1 片 Qd, 具体方案同基因 1 型¹²¹。

(3) Sofosbuvir 400 mg Qd 和 daclatasvir 60 mg Qd, 疗程 12 周。肝硬化患者加用利巴韦林, 利巴韦林禁忌的肝硬化患者需将疗程延长至 24 周。

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), 在治疗的基线、第 4 周、12 周、治疗结束时、治疗结束后 12 或 24 周应检测 HCV RNA。采用 Peg-IFN-α、利巴韦林和 simeprevir 三联治疗的患者, 如果治疗第 4 周、12 周或 24 周时的 HCV RNA 用灵敏试剂能检测到, 应停止治疗, 更换为包括另一种 DAA 的含 IFN 的治疗方案, 或者不包括蛋白酶抑制剂的无 IFN 治疗方案。育龄期妇女和/或她们的男性伴侣必须在使用利巴韦林时以及停药后 6 个月采用有效的避孕措施; 接受 sofosbuvir 治疗的患者, 应定期监测肾功能; 皮疹和间接胆红素升高但不伴 ALT 升高, 可能与 simeprevir 相关。使用 DAA 治疗, 应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, 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其他合并用药。

表 5 初治以及既往 PR 治疗失败的无肝硬化患者的治疗方案

治疗方案	基因 1a 型	基因 1b 型	基因 2 型	基因 3 型	基因 4 型	基因 5/6 型
PegIFN- α , RBV	48 周或 72 周		24 周 或 48 周	24 周或 48 周	48 周或 72 周	48 周或 72 周
PegIFN- α , RBV 和 simeprevir	12 周。初治/复发再单独应用 Peg IFN- α 和利巴韦林治疗另 12 周(总疗程 24 周)；既往部分应答或无应答者应治疗另 36 周(总疗程 48 周)		不适用	不适用	12 周。初治/复发再单独应用 Peg IFN- α 和利巴韦林治疗另 12 周(总疗程 24 周)；既往部分应答或无应答者应治疗另 36 周(总疗程 48 周)	不适用
PegIFN- α , RBV 和 sofosbuvir	12 周		12 周	12 周	12 周	12 周
Sofosbuvir 和 RBV	不适用		12 周	24 周	不适用	不适用
Sofosbuvir 和 ledipasvir	8-12 周不联合 RBV		不适用	不适用	12 周不联合 RBV	12 周不联合 RBV
Ritonavir-paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir	12 周联合 RBV	12 周不联合 RBV	不适用	不适用	不适用	不适用
Ritonavir-paritaprevir 和 ombitasvir	不适用		不适用	不适用	12 周联合 RBV	不适用
Sofosbuvir 和 simeprevir	12 周不联合 RBV		不适用	不适用	12 周不联合 RBV	不适用
Sofosbuvir 和 daclatasvir	12 周不联合 RBV		12 周不联合 RBV	12 周不联合 RBV	12 周不联合 RBV	12 周不联合 RBV
Asunaprevir 和 Daclatasvir	不适用	24 周不联合 RBV	不适用	不适用	不适用	不适用

表6 初治以及既往PR治疗失败的肝硬化患者的治疗方案

治疗方案	基因 1a 型	基因 1b 型	基因 2 型	基因 3 型	基因 4 型	基因 5/6 型
PegIFN- α , RBV 和 simeprevir	12 周。初治/复发再单独应用 Peg IFN- α 和利巴韦林治疗另 12 周（总疗程 24 周）；既往部分应答或无应答者应治疗另 36 周（总疗程 48 周）		不适用	不适用	12 周。初治/复发再单独应用 Peg IFN- α 和利巴韦林治疗另 12 周（总疗程 24 周）；既往部分应答或无应答者应治疗另 36 周（总疗程 48 周）	不适用
PegIFN- α , RBV 和 sofosbuvir	12 周		12 周	12 周	12 周	12 周
Sofosbuvir 和 RBV	不适用		16-20 周	不适用	不适用	不适用
Sofosbuvir 和 ledipasvir	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV，或 24 周联合 RBV（有疗效预测不佳因素）		不适用	不适用	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV，或 24 周联合 RBV（有疗效预测不佳因素）	
Ritonavir-paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir	24 周联合 RBV	12 周联合 RBV	不适用	不适用	不适用	不适用
Ritonavir-paritaprevir 和 ombitasvir	不适用		不适用	不适用	24 周联合 RBV	不适用
Sofosbuvir 和 simeprevir	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV		不适用	不适用	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV	不适用
Sofosbuvir 和 daclatasvir	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV		12 周不联合 RBV	24 周联合 RBV	12 周联合 RBV，或 24 周不联合 RBV	
Asunaprevir 和 Daclatasvir	不适用	24 周不联合 RBV	不适用	不适用	不适用	不适用

十五、特殊人群抗病毒治疗推荐意见

1. 儿童的治疗和管理

儿童 HCV 感染的诊断及评价与成人一样，但一般来说儿童感染时间相对较短，疾病进展缓慢，治疗指征与成人相比应该更严格，即有明显肝纤维化时（F2 以上）开始治疗。HCV 感染母亲所生的新生儿诊断依赖 HCV RNA 的检测。

2014 年 WHO 指南指出，尽管在儿童中开展的临床研究比较少，但结果显示儿童抗病毒治疗疗效与成人相似。目前被批准的儿童抗病毒治疗药物为干扰素（普通和聚乙二醇干扰素），适合 2 岁以上的儿童。

临床研究显示儿童CHC应用PEG-IFN/RBV联合治疗总的SVR为50-70%，与成人的SVR相似。主要的不良反应是流感样症状和白细胞减少^{122,123}。同时研究结果也显示，在不同基因型中，IFN联合RBV与IFN单药治疗的SVR不同，其中基因2和3型的SVR明显高于基因1型（90%和50%），联合治疗明显高于单药治疗目前DAA均未做儿童的临床研究，尚无儿童用药指征。

2. 肾损害患者的治疗和管理

HCV感染合并慢性肾损害包括慢性肾病、血液透析及肾衰竭的患者。治疗前应该评估两种疾病的风险及疾病的严重程度，然后决定是否进行抗病毒治疗及选择何种治疗方案。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。

合并肾损害患者首选的治疗是无IFN和无RBV的DAAs方案，药物选择与单纯慢性丙型肝炎患者相同。如果患者的GFR>60mL/min，DAAs无需调整剂量，如果患者的GFR<30mL/min或终末期肾病一般不能应用DAAs，因为以Sofosbuvir为代表的DAAs药物都是在肾脏排泄，目前还没有关于其在肾功能不全患者中应用的安全性资料。如果一定要应用需在专家指导下，调整剂量后应用⁴⁶。

其次也可以选择PEG-IFN α 联合RBV的治疗方案，但RBV和PEG-IFN α 都需要调整剂量。如果患者的GFR在20–40 mL/min之间，应该将PEG-IFN α -2a的剂量降至135 μ g/周，PEG-IFN α -2b的剂量降至1 μ g/kg/周，同时RBV的剂量也应该调整为每天200 mg 或200 mg隔日1次¹²⁴⁻¹²⁶。

3. 肝移植患者的治疗和管理

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¹²⁷。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。首选无IFN的DAAs联合治疗方案，肝移植超过3月的患者也可以应用PEG-IFN联合RBV的治疗方案。等待肝移植的患者至少应该在移植前30天进行抗病毒治疗，以防止移植肝感染。如果肝功能为Child-Pugh A级可以选择RBV(1000 或1200 mg，体重 <75 kg 或 >75 kg) 联合sofosbuvir (400 mg)，直到肝移植。如果是HCC准备移植的患者，且肝功能为Child-Pugh A级，也可以选择PEG-IFN- α /RBV/Sofosbuvir的治疗方案，治疗至少12周。如果肝功能为Child-Pugh B和C级，选择sofosbuvir/RBV或sofosbuvir+ledipasvir或sofosbuvir/daclatasvir/RBV方案治疗12周，但要密切观察药物的不良反应^{45,46}。

4. 肝硬化患者的治疗和管理

大量的队列研究和系统综述显示，伴有明显肝纤维化和肝硬化的患者获得SVR后临床上出现失代偿和HCC的几率明显降低^{128,129}。然而有明显肝纤维化或肝硬化的患者获得SVR的几率，即使采用新的DAAs治疗方案也低于轻、中度纤维化的患者。同时对于肝硬化患者治疗时，还应该密切观察药物的不良反应。因为这组患者一般来说年龄相对较大，容易伴发其他疾病，或者同时应用其他药物，患者的依从性也相对较低。此外，对于肝硬化患者即使清除了病毒，仍然需要监测HCC及门脉高压等相关的并发症¹³⁰。

一般来说，对于肝功能代偿较好的肝硬化患者，根据病毒基因型的不同，可以选择12-24周以IFN为基础的“二联”或“三联”治疗方案。如果可以获得DAAs的情况下，应该首先选择无IFN的DAAs联合治疗方案。应该强调的是对于Child-Pugh B/C级的失代偿肝硬化患者，首选治疗是尽早进行肝移植。如果不能进行肝

移植，抗病毒治疗的目的是要改善肝功能和提高生存期。由于患者处于疾病的晚期，多伴有其他器官受累，抗病毒治疗需要在专家指导下进行^{129,130}。尽管失代偿肝硬化患者应用sofosbuvir/RBV48周的治疗已经取得了较好的疗效并在一定程度上改善肝功能，但长期预后和是否改善门脉高压还需要进一步观察。

5. 吸毒患者的治疗和管理

主要指静脉吸毒患者。应该关注吸毒与疾病进展、吸毒与疗效的关系。重点强调吸毒人群 HCV 感染的监测，同时治疗期间必须戒毒。由于吸毒人群应用 PEG-IFN α 治疗的依从性差且疗效低于一般人群，因此如果可以获得 DAAs，最好选择无 IFN 的治疗方案，并强调个体化治疗。

6. 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，早期予以干扰素联合利巴韦林治疗 HCV 总体清除率达 53%，其中基因 2/3 型为 86%；而基因 1/4 型为 30%¹³¹。血友病等凝血功能紊乱的患者合并 HCV 感染时，其抗 HCV 治疗的方案与非凝血功能紊乱患者相同，但要注意补充相应凝血因子，同时针对疾病进展的监测建议选用纤维弹性成像等无创性检查更安全。抗 HCV 的 DAAs 可用于该类患者的 HCV 治疗⁴⁵。

地中海贫血、镰刀细胞贫血的患者合并 HCV 感染时，聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗可能引起贫血进一步加重，因此针对该类患者建议选用无干扰素和无利巴韦林的 DAAs 联合治疗方案。若必须含有 RBV 的联合方案是，要注意定期监测血常规，必要时予以输血等支持治疗。

7. 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神经、精神异常，常见为焦虑、抑郁、失眠等，应与肝性脑病鉴别^{132,133}。既往有精神病史的患者，为聚乙二醇干扰素 α 治疗禁忌，针对该类患者条件许可可考虑予以无干扰素的 DAAs 抗 HCV 治疗。若治疗期间出现精神症状，可予以抗精神类药物。在使用抗精神药物和抗 HCV 药物治疗时，要注意药物间的相互作用，如 simeprevir 可增加咪达唑仑的血药浓度，对于这类患者应注意定期复查。

8. HBV 合并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因素⁴⁵。因此对于该类患者要注意检测 HBV 和 HCV 的活动状态，以决定如何选择抗病毒治疗方案¹³⁴。如果患者 HCV RNA 阳性且 HBV DNA 低于检测值时，应根据 HCV 基因型选用抗 HCV 药物；该类患者在经治疗 HCV 获得 SVR 后，HBV DNA 有再次活动的风险，因此在治疗期间和治疗后要注意监测 HBV DNA 水平，若 HBV DNA 水平明显升高应加用核苷(酸)类似物抗 HBV 治疗¹³⁴。若 HBV DNA 阳性而 HCV RNA 也阳性，可考虑现予以聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗 HCV 治疗，但在治疗期间注意监测 HBV DNA 水平，若 HBV DNA 活动可考虑加用核苷类似物抗 HBV 治疗。若 HCV RNA 阴性而 HBV DNA 阳性，可考虑予以干扰素或核苷类似物抗 HBV 治疗。若 HBV DNA 和 HCV RNA 均低于检测值，可定期复查肝功能、肿瘤标记物、肝脏 B 超、HBV DNA 和 HCV RNA 等，暂缓予以抗病毒治疗¹³⁵。

9. HIV 合并感染患者的治疗和管理

合并 HIV 感染时可能引起病情进展，尤其是伴有免疫功能不全或 CD4⁺细胞明显降低的患者，因此所有合并 HIV 感染患者均需要评估是否抗 HCV 治疗。治疗前可予以肝脏穿刺活检或非侵入性检查评估肝脏严重情况。当合并 HIV 感染患者伴免疫力低下，合并 CD4⁺细胞 <200 个/ul 时予以抗 HCV 治疗可以增加 CD4⁺细胞水平。予以聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗时，应尽量避免使用去羟肌苷，司他夫定和齐多夫定等药物。

针对合并 HIV 感染的慢性丙型肝炎患者，其治疗方案与慢性 HCV 患者相同。对于合并 HIV 感染的

患者，若 HIV 处于非活动性复制状态，仍可予以聚乙二醇干扰素 α 治疗。针对基因 2/3 型患者，可考虑予以聚乙二醇干扰素 α 联合固定剂量的利巴韦林抗病毒治疗；针对基因 1 型患者，聚乙二醇干扰素 α 联合以体重为基础的利巴韦林剂量抗病毒治疗。但目前有部分学者认为以体重为基础的利巴韦林剂量与传统 800mg qd 剂量相比，疗效无明显增加¹³⁶。同时增加利巴韦林剂量可能引起贫血等潜在风险。对于早期应答理想的患者疗程为 24 周，对早期应答效果不佳的患者疗程应为 48 周。

对于合并 HIV 感染而且 HIV 活动的 HCV 基因 1 型的患者，无论是丙型肝炎初治或经治，均建议予以 ledipasvir/sofosbuvir 加利巴韦林治疗 12 周，若存在利巴韦林禁忌或代偿期肝硬化患者可予以 ledipasvir/sofosbuvir 治疗 24 周⁴⁶。

10. 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 50-90%，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 治疗目前观点不统一。部分学者认为若伴有 ALT 升高，无论有无其他临床症状均建议抗 HCV 治疗¹³⁷；而其他学者建议每 4 周复查一次 HCV RNA，对持续 12 周 HCV RNA 阳性患者才考虑抗病毒治疗¹³⁸。

单用干扰素治疗获得持续病毒清除率高达 90%；但合并 HIV 感染时，单用聚乙二醇干扰素 α 其 SVR 较低。若早期抗 HCV 治疗病毒应答佳，则建议持续单用聚乙二醇干扰素 α 治疗 12 周；若应答不佳则考虑联合或不联合利巴韦林抗病毒治疗，疗程持续 48 周。对于 HIV 患者合并急性 HCV 感染时，可考虑予以聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林治疗，其疗程为 24 周。针对慢性 HCV 的无干扰素、无利巴韦林治疗方案也可用于急性 HCV 患者，但目前数据较为有限。HCV 暴露后预防性予以抗 HCV 治疗目前缺乏有效数据。

推荐意见 16: PEG-IFN α -2a 104ug/M²体表面积，PEG-IFN α -2b 60ug/M²体表面积，每周 1 次皮下注射，联合 RBV 15mg/kg/d，治疗时间同成人。

推荐意见 17: Simeprevir, daclatasvir, 及 ritonavir boosted paritaprevir, ombitasvir 和 dasabuvir 均在肝脏代谢，可以用于合并肾功能不全的患者，而 eGFR<30 ml/min/1.73 m² 和终末期肾病的患者使用 Sofosbuvir 目前没有证据。DAAs 治疗方案，无肝硬化患者治疗 12 周，肝硬化患者治疗 24 周。PEG-IFN α 联合 RBV 应根据 eGFR 调整剂量。

推荐意见 18: 肝移植前至少 30 天应该开始抗病毒治疗，防止移植后 HCV 再感染。Sofosbuvir+RBV（基因 2 型），sofosbuvir+ledipasvir（基因 1、4、5、6 型）或 sofosbuvir+daclatasvir+RBV（所有基因型）。

推荐意见19: 肝移植后复发或再感染的患者，首选sofosbuvir+RBV或sofosbuvir+ledipasvir 或 sofosbuvir+daclatasvir+RBV,疗程12周。肝移植超过3月的患者也可以PEG-IFN α +RBV，疗程24-48周或 PEG-IFN α +sofosbuvir+RBV，疗程12周。

推荐意见 20: 代偿肝硬化（Child-Pugh A 级），根据不同基因型应用标准剂量 PEG-IFN α 联合 RBV 的治疗方案，疗程 48-72 周，PEG-IFN α +sofosbuvir+RBV，疗程 12-24 周；sofosbuvir+daclatasvir，疗程 12-24 周，优先推荐无 IFN 的治疗方案。

推荐意见21: 失代偿肝硬化（Child-Pugh B/C级），选择无IFN和无RBV的治疗方案，所有基因型均可以采用sofosbuvir+daclatasvir联合治疗，疗程24 周。选择sofosbuvir+Ledipasvir，基因1/4/5/6型：疗程24周。基因2/3型：疗程16-20周，IFN为基础的治疗是禁忌证，DAAs均不需要调整剂量。

推荐意见22: 所有肝硬化患者获得SVR后仍然需要每6月做肝脏超声来监测HCC。

推荐意见 23: 首选无 IFN 或 PEG-IFN 为基础的新“三联”治疗方案，但仍需要评估其安全性和有效性。获得 SVR 后，仍需通过 HCV RNA 检测监督其再感染及重新吸毒。

推荐意见 24: 血友病等凝血功能紊乱的患者合并 HCV 感染，针对 HCV 的治疗方案与不合并血友病的患者方案相同（B2）。

推荐意见 25: 地中海贫血、镰刀细胞贫血等患者合并 HCV 感染时，抗 HCV 治疗方案与非贫血患者

相同，但建议选用无干扰素和无利巴韦林的 DAA 联合治疗方案，必须选用利巴韦林治疗时，注意监测血常规等，必要时予以输血治疗（B2）。

推荐意见 26：有精神病史的 HCV 患者，条件允许可考虑予以无干扰素的 DAA 抗 HCV 治疗（B2）。抗 HCV 治疗前应评估精神状态，治疗期间注意监测精神状态，必要时予以抗精神类药物治疗（C2）。在使用抗精神药物和抗 HCV 药物治疗时，要注意药物间的相互作用（B2）。

推荐意见 27：合并 HBV 感染时，针对 HCV 的治疗与单纯 HCV 感染治疗的方案相同（B1）。

推荐意见 28：在抗 HCV 治疗的同时注意监测 HBV DNA，若 HBV DNA 明显活动时可予以核苷类似物抗 HBV 治疗（B1）。

推荐意见 29：合并 HIV 感染时，针对 HCV 的治疗与单纯 HCV 感染治疗的方案相同（B1）。

推荐意见 30：合并 HIV 感染时，若 HIV 不活动而 HCV 活动，针对基因 2、3 型 HCV 患者，即使干扰素早期应答不佳仍可考虑予以聚乙二醇干扰素 α 延长疗程治疗（B1）。

推荐意见 31：合并 HIV 感染时，若 HCV 基因 1 型患者，可考虑予以 ledipasvir/sofosbuvir 治疗（A1）。

推荐意见 32：急性感染 HCV 感染患者，推荐单用聚乙二醇干扰素 α 治疗（A1）。

推荐意见 33：HIV 患者合并急性 HCV 感染时可考虑予以聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林治疗，疗程 24 周（B1）。

十六、监测和随访

（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症，寻找抗病毒治疗时机。对于肝硬化失代偿和 HCC 患者，首先应该考虑肝移植。如果确实目前不能治疗，推荐以无创诊断方式每年复查、评价一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 个月复查一次腹部超声和 AFP。

对于既往抗病毒治疗失败者，应该明确既往治疗的方案以及治疗失败的临床类型（无应答，或复发，或突破）、有无肝硬化，根据药物可及性和 DAA 的靶点不同选择没有交叉靶点的 DAA 组合方案。并推荐以无创诊断方式每年复查、评价一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 个月复查一次腹部超声和 AFP。每年复查一次胃镜，观察食管胃底静脉曲张情况。

（二）、肝硬化患者的监测和管理

对于肝硬化患者，无论抗病毒治疗是否获得 SVR，均应该每 6 个月复查一次腹部超声和 AFP。每年复查一次胃镜，观察食管胃底静脉曲张情况。

推荐意见 34：未治疗或治疗失败的患者，以无创诊断方式每年复查、评价一次肝纤维化的进展情况；

推荐意见 35：对于有肝硬化基础的患者，无论是否获得 SVR，每 6 个月复查一次腹部超声和 AFP。

十七、待解决的问题

1. 慢性丙型肝炎进展至肝硬化，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。
2. DAA 治疗丙型肝炎的新方案的探索，特别是适合全基因型的标准方案的研究。
3. 对 DAA 与 PR 治疗策略进行药物经济学评价。
4. DAA 治疗慢性丙型肝炎获得 SVR 后长期有效性和安全性问题。
5. DAA 治疗丙型肝炎肝硬化及其失代偿患者，获得 SVR 后改善疾病并发症及预后研究。
6. DAA 治疗对预防肝硬化及其并发症和 HCC 的长期影响。
7. DAA 的耐药及药物相互作用，特别需要关注 DAA 与中草药相互作用的问题。
8. 进一步深入研究 DAA 在特殊人群：妊娠、儿童、合并 HIV 感染、肾功能障碍及肾衰竭、肝移植等丙型肝炎患者中的有效性和安全性问题。
9. 开展卫生经济学研究、探索降低药物价格、提高治疗可及性的有效途径。

参考文献

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1333–42.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C[J]. *Liver Int*, 2009, 29 Suppl 1:74–81.
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection.
4. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges[J]. *Future Virol*, 2013, 8(4):371–380。
5. 陈圆生, 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。
6. 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):545–53.
7. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–973.
8. Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology*. 2015; Jun 10. doi: 10.1002/hep.27934.
9. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(2):98–104.
10. 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.
11. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection[J]. *Int J Med Sci*, 2006, 3(2):47–52.
12. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5):1586–1592.
13. Kim AY, Kuntzen T, Timm J, et al. Spontaneous control of HCV is associated with expression of HLA-B 57 and preservation of targeted epitopes[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2):686–696.
14. Thursz M, Yallop R, Goldin R, et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus[J]. *Lancet*, 1999, (9196):2119–2124.
15. 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.
16. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. *Hepatology*. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 2001, 34(4 Pt 1):809–816.
17. Li JF, Liu S, Ren F, et al. Fibrosis progression in interferon treatment-naïve Chinese plasma donors with chronic hepatitis C for 20 years: a cohort study[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 27:49–53.
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.
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.
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.
21. Ohki T, Tateishi R, Sato T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(4):459–464.
22. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than

- hepatic insulin resistance[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3):932-941.
23. Kamal SM, Turner B, He Q, et al. Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(4):771-779.
 24. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7):2557 - 2576.
 25. Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Hepatology*, 2014; 60(3):807-814.
 26. 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.
 27. Heim MH. Innate immunity and HCV[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3):564-574.
 28. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy[J]. *Science*, 1998, 282(5386):103-107.
 29. Thimme R, Oldach D, Chang KM, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(10):1395-1406.
 30. Dowd KA, Netski DM, Wang XH, et al. Selection pressure from neutralizing antibodies drives sequence evolution during acute infection with hepatitis C virus[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7):2377-2386.
 31. Dammaco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy[J]. *Semin Liver Dis*, 2000, 20(2):143-157.
 32. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015, 63(1):199-236.
 33. Long L, Shen T, Gao J, et al. Effectiveness of HCV core antigen and RNA quantification in HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Nov 5;14:577.
 34. 龙璐, 刘媛, 段昭君, 等. 抗 HCV 抗体水平在不同 HCV 感染人群中的临床意义评价. *中华肝脏病杂志*. 22(4): 244-250.
 35. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al., APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2012, 6(2):409-435.
 36. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6):832-8.
 37. Sarrazin C, Wedemeyer H, Cloyd G, et al. Importance of very early HCV RNA kinetics for prediction of treatment outcome of highly effective all oral direct acting antiviral combination therapy[J]. *J Virol Methods*, 2015, 214:29-32.
 38. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2005, 42(4):962-73.
 39. Yang R, Cong X, Du S, et al. Performance comparison of the versant HCV genotype 2.0 assay (LiPA) and the abbot realtime HCV genotype II assay for detecting hepatitis C virus genotype 6[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(10):3685-92.
 40. Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, et al. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5):1012-8.
 41. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4):1127-35.
 42. Abe H, Hayes CN, Hiraga N, et al. A translational study of resistance emergence using sequential direct-acting antiviral agents for hepatitis C using ultra-deep sequencing[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9):1464-72.

43. Larrat S, Vallet S, David-Tchouda S, et al. Naturally Occurring Resistance- Associated Variants of Hepatitis C Virus Protease Inhibitors in Poor Responders to Pegylated Interferon-Ribavirin. *J Clin Microbiol*. 2015 Jul;53(7):2195-202.
44. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.
45. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):199-236.
46. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus[J]. *Hepatology*, 2015;62(3):932-954.
47. Masao Omata, Tatsuo Kanda, Ming-Lung Yu, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*, 2012 Apr, 6(2), 409-435.
48. Geneva: World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. 2014 Apr (ISBN: 978 92 4 154875 5) .
49. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64.
50. 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. *Hepatology* 2003;38:518-26.
51. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52(2):191-8.
52. Martini A, Fattovich G, Guido M, et al. HCV genotype 3 and squamous cell carcinoma antigen (SCCA)-IgM are independently associated with histological features of NASH in HCV-infected patients[J]. *J Viral Hepat*, 2015 Jan 22, doi: 10.1111/jvh.12394. [Epub ahead of print].
53. 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):523-9.
54. Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M, et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4[J]. *Gut*, 2009, 58(12):1662-9.
55. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):675-83.
56. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5):1580-6.
57. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, et al. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):1490-500.
58. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2):251-6.
59. 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):30-6.
60. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2):532-43.
61. Badossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 1996, 24:289-93.
62. 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):556-63.
63. Huang Y, de Boer WB, Adams LA, et al. Image analysis of liver biopsy samples measures fibrosis and predicts clinical outcome. *J Hepatol*, 2014, 61(1):22-7.
 64. Ding H, Ma JJ, Wang WP, et al. Assessment of liver fibrosis: the relationship between point shear wave elastography and quantitative histological analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3):553-8.
 65. 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):2439-48.
 66. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(2): 213-25.
 67. El-Shabrawi M, Hassanin F. Treatment of hepatitis B and C in children[J]. *Minerva Pediatr*, 2014, 66(5): 473-89.
 68. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1): 329-37.
 69. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C[J]. *Clin Gastroenterol H*, 2011, 9(6): 509-U145.
 70. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis[J]. *Jama-J Am Med Assoc*, 2012, 308(24): 2584-93.
 71. Nakamoto S, Kanda T, Shirasawa H, et al. Antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection with cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(8): 1133-41.
 72. Boccaccio V, Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals[J]. *Liver Int*, 2014, 34 Suppl 1: 38-45.
 73. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 767-75.
 74. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 221-8.
 75. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(11): 656-65.
 76. Monje-Agudo P, Castro-Iglesias A, Rivero-Juarez A, et al. Impact of HIV infection on sustained virological response to treatment against hepatitis C virus with pegylated interferon plus ribavirin[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, Jul 9. [Epub ahead of print].
 77. Marino Z, Londono MC, Forns X. Hepatitis C treatment for patients post liver transplant[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(3): 251-8.
 78. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 108-17.
 79. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(21): 1490-5.
 80. Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 24-30.
 81. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(7): 465-70.
 82. Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 93(3): 246-56.
 83. Desouky DE, Kasemy Z, Abdel-Hamid AE, et al. Insulin Resistance and Prediabetes in Hepatitis C Virus

- Patients: A Cross-Sectional Case-Control Study[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(2):77-80.
84. Zornitzki T, Malnick S, Lysy L, et al. Interferon therapy in hepatitis C leading to chronic type 1 diabetes[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1): 233-9.
 85. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2003, 39(4): 620-7.
 86. Racciatti D, Gorgoretti V, Sepede G, et al. An Italian study on health-related quality of life and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome and patients with chronic HCV virus infection: similarities and differences[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(3): 673-81.
 87. Xu CJ, Zhang CP, Luo BF, et al. Prevalence and characterization of hepatitis B and C virus infections in a needle-sharing population in Northern China[J]. *Bmc Public Health*, 2015, 15: 460.
 88. Zou X, Chow EP, Zhao P, et al. Rural-to-urban migrants are at high risk of sexually transmitted and viral hepatitis infections in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bmc Infect Dis*, 2014, 14: 490.
 89. Lambert J, Jackson V, Coulter-Smith S, et al. Universal antenatal screening for hepatitis C[J]. *Ir Med J*, 2013, 106(5): 136-9.
 90. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney International*[J]. 2004, 65(6): 2335-42.
 91. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Enhancing assessment and treatment of hepatitis C in the custodial setting[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57 Suppl 2: S70-4.
 92. Leidner AJ, Chesson HW, Xu F, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1860-9.
 93. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, et al. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(2): 57-61.
 94. EASL Clinical Practice Guideline. Management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatology*, 2011, 55(2):245-264.
 95. 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43 (7): 551-555.
 96. 中国国家处方集编委会.《中国国家处方集》人民军医出版社 2010 年.
 97. 魏来 主编.《丙型肝炎-临床诊断与治疗手册》[M]. 科学出版社 2012 年.
 98. Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6):2241-2242.
 99. 陈新月, 尚佳, 杨瑞锋, 等. 难治性慢性丙型肝炎初治患者优化治疗后的高病毒学应答率[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23 (6): 412-417.
 100. EASL Clinical Practice Guideline. Management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatology*, 2014, 60(2):392-420.
 101. 饶慧瑛, 杨瑞锋, 尚佳, 等. 不同疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎复发患者的疗效比较及影响因素. *中华内科杂志*. 2015, 54(8):699-704.)
 102. Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, et al. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(8):969-983.)
 103. 尚佳, 徐小元, 陈新月, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎无应答患者的疗效及影响因素. *中华临床感染病杂志*. 2015, 8(3):232-237.)
 104. Cammà C, Cabibbo G, Bronte F, et al. Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin: a meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(4):675-81.

105. Wei L, Han T, Yang D, et al. Simeprevir plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Results from the Phase III TIGER study conducted in East Asian patients living in China and Korea[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9 (S1):S61.
106. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20):1878-1887.
107. Mishra P, Florian J, Qi K, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6):1196-1200.
108. 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.
109. 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.
110. 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.)
111. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(17):1594-1603.
112. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21):1983-1992.
113. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(17):1604-1614.
114. Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(2):359-365.
115. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2014(21), 370:1973-1982.)
116. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(3):211-221.
117. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*, 2014;59:2083-91.
118. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20):1878-1887.
119. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21):1993-2001.
120. Pol S, Reddy KR, Baykal T, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results[J]. *Hepatology*, 2014, 60:1129A.
121. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection[J]. *Hepatology*, 2014;60:1274A.
122. Hu J, Doucette K, Hartling L, et al. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review[J]. *PloS One*, 2010, 5(7):e11542.
123. Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2014, 18(65):i-xxii, 1-202.
124. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1):182 - 189.
125. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity[J]. *Hepatology*, 2010,

52(3):1143-55.

126. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21(10):681-689.
127. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand[J]. Transplantation, 2010, 90(11):1165-1171.
128. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(3):280-288.
129. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis[J]. JAMA, 2012, 308(24):2584-2593.
130. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety[J]. J Hepatol 2014, 60:S28.
131. Kevans, D, Farrell G, Hopkins S, et al., Haematological support during peg-interferon therapy for HCV-infected haemophiliacs improves virological outcomes[J]. Haemophilia, 2007, 13(5): 593-8.
132. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, et al., HCV-Related Nervous System Disorders[J]. Clinical & Developmental Immunology, 2012, 2012:236148..
133. van der Meer, A.J. Achieving sustained virological response: what's the impact on further hepatitis C virus-related disease?[J] Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2015, 9(5): 559-566.
134. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. Jul 2012;57(1):167-185.
135. Liu, C.J. Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: Resolved and unresolved issues[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014, 29(1): 26-30.
136. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al., Peginterferon alfa-2a Plus Ribavirin for HIV-HCV Genotype 1 Coinfected Patients: A Randomized International Trial[J]. Hiv Clinical Trials, 2012, 13(3): 142-152.
137. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ .Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2006. 13(1): 34-41.
138. 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.



中华医学会肝病学会
中华医学会感染病学会

