· 论著·

# 利托那韦强化的达诺瑞韦联合达拉他韦治疗 1b 型慢性丙型肝炎的临床疗效分析

李文成 葛善飞 邬小萍 邓羊羊 徐玲君 王亮 熊英南昌大学第一附属医院感染科 330006 通信作者:熊英, Email: xiongying640322@163.com

【摘要】目的 观察应用利托那韦强化的达诺瑞韦(Ritonavir-boosted danoprevir, DNVr)联合盐酸达拉他韦(Daclatasvir, DCV)治疗 1b 型慢性丙型肝炎(CHC)患者的疗效和安全性。方法 收集 2018 年 8 月至 2019 年 2 月就诊于南昌大学第一附属医院感染科收治的 33 例基因 1b 型 CHC 患者,使用 DNVr + DCV 抗病毒治疗。分别于治疗前,治疗第 2、4、12 周,以及停药后第 12 周检测 HCV RNA 水平,观察患者肝肾功能等指标以及不良反应。采用重复测量的方差分析对数据进行分析。结果 33 例患者治疗前 HCV RNA 载量为  $1.12 \times 10^4 \sim 1.76 \times 10^7$  IU/mL,治疗第 2 周时所有患者病毒载量均低于检测值下限(HCV RNA <500 IU/mL),治疗结束后第 12 周持续病毒学应答率达到 100%,血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素水平均恢复正常(F=58.26、14.49 和 20.16,P<0.05)。治疗中 3 例患者发生轻微不良反应。结论 DNVr 联合 DCV 治疗基因 1b 型 CHC 患者可取得快速、强效病毒性应答,且具有良好的安全性。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性; 达诺瑞韦; 盐酸达拉他韦; 利托那韦; 疗效分析 DOI:10.3760/cma.j. issn. 1674-2397. 2019. 05. 0

# Efficacy and safety of ritonavir-boosted danoprevir combined with daclatasvir in treatment of patients with genotype 1b chronic hepatitis C

Li Wencheng, Ge Shanfei, Wu Xiaoping, Deng Yangyang, Xu Lingjun, Wang Liang, Xiong Ying Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

[Abstract] Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of ritonavir-boosted danoprevir (DNVr) combined with daclatasvir (DCV) in the treatment of patients with genotype 1b chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Thirty-three patients with genotype 1b CHC admitted in the Department of Infectious Diseases of the First Affiliated Hospital of Nanchang University from August 2018 to February 2019 were enrolled. All the patients received DNVr + DCV antiviral treatment. HCV RNA levels were detected before and 2, 4, 12 weeks after treatment, and after drug withdrawal, respectively. Indicators of liver and kidney function and adverse events were observed. ANOVAV of repeated measurement was used to analyze the data. **Results** The baseline viral loads of 33 patients ranged from 1.12 × 10<sup>4</sup> to 1.76 × 10<sup>7</sup> IU/mL. Two weeks after treatment the viral loads of all patients were down to the lowest limit of detection ( < 500 IU/mL). Serum ALT, AST and TBil levels returned to norml (F = 58.26, 14.49 and 20.16, all P < 0.05) and sustained virologic response reached 100% 12 weeks after drug withdrawal. Three cases had minor adverse reactions during the treatment. **Conclusion** DNVr combined with DCV can can achieve a rapid and strong virological response in the treatment of patients with genotype 1b CHC with good safety.

[Key words] Hepatitis C, chronic; Danoprevir; Daclatasvir; Ritonavir; Efficacy DOI:10.3760/cma.j. issn. 1674-2397. 2019. 05. 0

慢性丙型肝炎(Chronic hepatitis C, CHC)是导

引用格式:李文成, 葛善飞, 邬小萍, 等. 利托那韦强化的达诺瑞韦联合达拉他韦治疗 1b 型慢性丙型肝炎的临床疗效分析 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(5): DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2019. 05.0

致肝脏疾病进展的主要原因之一,有效地抗丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)治疗可达到清除病毒,提高患者生活质量和延长生存期的目的<sup>[1]</sup>。直接抗病毒药物(Direct-acting antiviral agents, DAAs)的面世是丙型肝炎治疗的里程碑,目前已有的

DAAs 包括 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5B 非核苷类逆转录酶抑制剂、NS5B 核苷类逆转录酶抑制剂和 NS5A 抑制剂。达诺瑞韦(Danoprevir, DNV)和盐酸达拉他韦(Daclatasvir, DCV)分别是 NS3/4A 蛋白酶抑制剂和 NS5A 抑制剂,利托那韦(Ritonavir, RTV)是一种强力细胞色素 P450 3A4 抑制剂。本研究收集的 CHC 患者,在接受 RTV 强化的 DNV(Ritonavirboosted danoprevir, DNVr)联合 DCV 方案治疗后均获得 100% 持续病毒学应答(Sustained virologic response, SVR),现报道如下。

#### 1 对象与方法

- 1.1 病例收集 选取南昌大学第一附属医院感染科 2018 年 8 月至 2019 年 2 月收治的 33 例 CHC 患者,其中男性 19 例,女性 14 例,年龄 24~72 岁,平均年龄(49.6±2.3)岁,初治患者 32 例。丙型肝炎诊断标准参照《丙型肝炎防治指南(2015 更新版)》<sup>[2]</sup>。纳入标准:(1)血清抗-HCV 阳性、HCV RNA 阳性;(2) HCV 基因型均为 1b 型;(3)患者有治疗意愿且服从治疗。排除标准:(1)恶性肿瘤病史;(2)孕期及哺乳期;(3)合并有自身免疫性肝脏疾病;(4)酒精性肝病。33 例患者均完成 12 周疗程治疗及停药后 12 周观察。所有患者均签署知情同意书,该研究经中国注册临床试验伦理审查委员会通过(伦理批号:ChiECRCT20190089)。
- 1.2 药物及疗程 DNV(杭州歌礼生物科技有限公司):口服,每次100 mg,2次/d;RTV(艾伯维医药贸易有限公司):口服,每次100 mg,2次/d;DCV(中美上海施贵宝制药公司):口服,每次60 mg,1次/d,疗程12周。
- 1.3 观察指标 观察 CHC 患者治疗前及治疗后病毒学应答情况,疗效判定标准<sup>[2]</sup>:(1)治疗 2 周病毒学应答:抗病毒治疗 2 周后 HCV RNA 不可测或较基线下降≥2 lg;(2)快速病毒学应答(RVR):抗病毒治疗 4 周时 HCV RNA 不可测;(3)完全早期病毒学应答(cEVR):治疗第 12 周时 HCV RNA 不可测;(4)SVR:治疗结束后 12 周(SVR12)HCV RNA 不可

- 测。其他指标:肝肾功能、肝硬度、B型超声等检测。 1.4 不良反应观察 观察并询问患者治疗过程中 是否有头晕、腹泻、恶心、呕吐等不良反应的发生,并 记录发生的频率和程度。
- 1.5 检测方法 HCV RNA、HBV DNA 检测试剂均为厦门安普利国产试剂(<500 IU/mL为阴性)。肝肾功能检测仪器为贝克曼库尔特 AU5421 型全自动生化分析仪。血常规检测仪器为 Sysmex XE-2100全自动血液分析仪。
- 1.6 统计学方法 运用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用重复测量资料的方差分析,P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

- 2.1 一般资料 7例(21.2%)患者合并其他疾病, 其中肾移植术后(肾功能正常)1例,服用他克莫司、 吗替麦考酚脂胶囊;合并慢性乙型肝炎1例;合并高 血压1例,服用替米沙坦;合并高血压和糖尿病1 例,给予缬沙坦、胰岛素治疗;合并焦虑症2例,合并 颅脑外伤史1例。
- 2.2 病毒学应答 33 例 CHC 患者 HCV RNA 基线 载量为  $1.12 \times 10^4 \sim 1.76 \times 10^7$  IU/mL,中位数为 lg5.74 IU/mL。 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^5$  IU/mL 3 例, $> 1.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^7$  IU/mL 13 例, $> 1.0 \times 10^7$  IU/mL 13 例, $> 1.0 \times 10^7$  IU/mL 4 例。所 有患者治疗 2 周后血清 HCV RNA 水平均低于检测值下限,治疗 4 周和 12 周无 1 例患者发生病毒学反跳,观察至停药后 12 周亦未发现复发现象。
- 2.3 生化学应答 33 例患者中,28 例转氨酶升高,5 例总胆红素升高,随着 HCV RNA 阴转,肝功能均恢复正常,停药 12 周肝功能与治疗前相比差异有统计学意义(F=58.26、14.49 和 20.16,P<0.05)。(表 1)
- 2.4 不良反应 治疗过程中仅部分患者发生轻微 不良反应,其中头晕乏力1例,便秘纳差1例,下肢 水肿1例,均可耐受,未予处理,症状自行消失。

表 1 33 例慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗后不同时间点肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周	治疗 12 周	停药 12 周	F 值	P 值
ALT(U/L)	87.24 ± 46.49	44.44 ± 25.62	27.31 ± 11.96	27.07 ±11.95	26.00 ± 11.45	23.72 ±11.12	58.26	< 0.05
AST(U/L)	$50.08 \pm 39.72$	$34.50 \pm 11.51$	$29.97 \pm 10.78$	$27.27 \pm 9.98$	$27.30 \pm 9.42$	$23.12 \pm 8.85$	14.49	< 0.05
$TBil(\mu mol/L)$	$15.05 \pm 7.80$	$13.77 \pm 7.30$	$13.73 \pm 7.95$	$11.70 \pm 5.92$	$9.77 \pm 4.74$	$8.48 \pm 3.15$	20.16	< 0.05
DBil(μmol/L)	$5.33 \pm 3.20$	$5.00 \pm 2.15$	$4.26 \pm 2.33$	$4.53 \pm 1.84$	$4.10 \pm 2.02$	$4.31 \pm 2.18$	2.29	>0.05

2.5 药物相互作用(DDI) 本组部分患者分别合并肾移植术后、高血压、糖尿病及心理障碍等疾病,用药较多,但未见明显药物不良反应。

### 3 讨论

CHC 防治是一个公共健康问题,目前国际上无 丙型肝炎针对性疫苗使用。全球目前约有慢性 HCV 感染者 1.8 亿人,我国约有 1 000 万例<sup>[2]</sup>,据统 计,每年我国肝癌死亡人数约 36 万,其中丙型肝炎继发的肝癌占 37.48%,且呈上升趋势<sup>[3]</sup>。由北京大学人民医院魏来教授牵头完成的 CCgenos 研究 (我国首个 HCV 和人类基因多态性流行病学调查)<sup>[4]</sup>发现,我国丙型肝炎患者以 HCV 基因 1 型为主(58.2%),其中 98% 为基因 1b 型。相较于其他基因型,1b 型 CHC 患者更容易快速发展为肝硬化和肝癌<sup>[5]</sup>,因此,针对基因 1b 型丙型肝炎患者持续有效抗病毒治疗,对于延缓疾病进展至关重要。

在DAAs 未上市之前,聚乙二醇干扰素(Peg IFN)联合利巴韦林(RBV)(简称 PR 方案)是我国 CHC标准治疗方案。现在国际学术界推荐使用 DAAs 抗 HCV 治疗,不良反应少,疗效佳<sup>[6-7]</sup>。在 DAAs 治疗中, NS3/4A 抑制剂联合 NS5A 抑制剂为 目前 1b 型丙型肝炎治疗的趋势。DNV 为新一代国 产 NS3/4A 抑制剂,抗病毒活性强,耐药屏障高,安 全性良好[8],且可高效抑制 NS3/4 蛋白,半抑制浓 度(Half maximal inhibitory concentration, IC50) 低于 同类药物<sup>[9]</sup>。而 RTV 可阻止达诺瑞韦代谢, 使低剂 量 DNV 作用显著。Kao 等[10] 的相关研究指出,含 RTV增敏 DNV 的抗病毒方案可取得较高的 SVR12。DCV 是 NS5A 蛋白酶抑制剂,可干扰 HCV RNA 复制和装配,是强效抗 HCV 药物之一,抗病毒 谱覆盖全部基因型[11-13],与其他 DAAs 之间无交叉 耐药现象,并在疗效上具有协同作用[14]。目前作 用同等靶点的 DAAs 有达拉他韦联合阿舒瑞韦 (Asunaprevir, ASV),格卡瑞韦(Glecaprevir, GLE) 联合 哌 仑 他 韦 ( Pibrentasvir, PIB ), 艾 尔 巴 韦 (Elbasvir, EBR) 联合格拉瑞韦(Grazoprevir, GZR)<sup>[15]</sup>。DCV + ASV 中国患者的 SVR12 为 92.4% [16], EBR/GZR 总体 SVR12 为 93% [17], GLE + PIB 总体 SVR12 为 97% ~ 100% [18],均取得了满 意的疗效。本研究采用 DNVr + DCV 治疗 2 周时 HCV RNA 载量均 < 500 IU/mL, RVR、cEVR、SVR12 均为100%。从治疗过程中的病毒学应答情况看, DNVr + DCV 方案从第2周起便表现出强大的病毒

抑制作用,起效快速且作用稳定。随着 HCV RNA 阴转,转氨酶逐渐降至正常。且转氨酶复常趋势与病毒清除的趋势相符,说明随着病毒清除肝内炎症得到控制<sup>[19]</sup>。

抗病毒治疗中患者不良反应大多轻微,均可耐受,且随着用药时间延长自行消失。其中1例为合并 HBV 感染,治疗前 HBV DNA 低于检测下限,肝功能正常,治疗4周后出现 HBV激活,予恩替卡韦抗病毒2周后 HBV DNA 降至检测下线。故对 HBV携带者在治疗期间和治疗结束后要密切观察 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<sup>[20]</sup>。

在真实世界中, CHC 患者合并症多,通常会联合使用多种药物,从而带来了 DDI 的风险。DNV 经细胞色素 P450(CYP)3A 亚型代谢, CYP3A 抑制剂(如酮康唑)或诱导剂(如利福平、利福布汀、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平)会改变 DNV 血药浓度。当RTV 与 DNV 合用时, CYP3A 诱导剂有可能降低DNV 和 RTV 的血药浓度<sup>[21]</sup>。而 DCV 与 CYP3A 诱导剂合用,可能导致 DCV 暴露剂量降低和疗效减弱<sup>[22]</sup>, DAAs 上市时间较短,且新药研发较快,对于其药代动力学的掌握尚不够充分,导致临床合并其他药物同时使用时,较易出现 DDI<sup>[23]</sup>,本组患者部分合并肾移植术后、高血压、糖尿病、用药复杂,但未见,DDI。

目前 DAAs 主要产自发达国家,价格昂贵,对于发展中国家的丙型肝炎患者,仅少数人可以负担,许多患者通过各种不正规渠道获取仿制药进行治疗,且其安全性及疗效一直受到争议,而 DNV 作为我国自主研发药物,疗效强、安全性好,获药渠道方便,本研究发现 RTV 强化的 DNV 联合 DCV 治疗基因 1b型 CHC 患者安全、疗效好,可为我国基因 1b型 CHC 患者提供更多选择,其强效、快速的病毒学应答,可考虑将疗程缩短至 8 周。但鉴于其样本量较少,需进一步扩大样本量验证该治疗方案的疗效及安全性,如若在我国自主研发药物的基础上,再一步降低HCV 治疗的成本和患者的经济负担,无疑会对我国乃至全球的丙型肝炎清除计划作出巨大贡献<sup>[24]</sup>。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李文成:数据收集、论文撰写、统计学分析;葛善飞、 邬小萍:论文选题、资料解释;王亮:直接参与检测、实施研究;邓羊 羊、徐玲君:统计分析、数据采集;熊英:研究设计、全面指导

### 参考文献

[1] Wang X, Gao F, Yuan G, et al. Ten-year follow-up analysis of

- chronic hepatitis C patients after getting sustained virological response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy [J]. J Viral Hepat, 2016, 23(12):971-976. DOI:10.1002/hep.26141.
- [2] 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 防治指南(2015 更新版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8 (6): 504-525. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2015. 06.002.
  - Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: a 2015 update [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2015, 8(6):504-525. DOI: 10.3760/cma. j. jssn. 1674-2397.2015.06.002. (in Chinese)
- [3] 张青叶,侯艺辉,张缭云. 直接抗病毒药物精准治疗山西省基因 1b 型慢性 HCV 感染者疗效分析[J]. 中华临床感染病杂志,2019,12(4):275-279. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1674-2397.2019.04.004.

  Zhang QY, Hou YH, Zhang LY. Efficacy of precision therapy with direct-acting antiviral drugs for patients with chronic HCV genotype 1b infection[J] Chin J Clin Infect Dis,2019,12(4):275-279. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1674-2397.2019.04.004.
- [4] 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.

(in Chinese)

Chinese)

- [5] Lok AS, Gardiner DF, Heode C, et al, Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders[J]. J Hepatol, 2014, 60(3):490-499. DOI:10.1016/j.jhep.2013.10.019.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 [J]. J Hepatol, 2017,66(1):153-194. DOI:10.1016/j. jhep. 2016. 09. 001.
- [7] 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. DOI:10:1002/hep.27950.

[8] 魏来. 达诺瑞韦及其联合 PR 方案治疗慢性丙型肝炎研究进展

- [J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(2): 84-89. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2018. 02. 003. Wei L. Clinical advances on danoprevir and triple therapy of danoprevir with Peg IFN and ribavirin regimen in treatment of chronic hepatitis C[J] Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(2): 84-89. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2018. 02. 003. (in
- [9] Jiang Y, Andrews SW, Condroski KR, et al. Discovery of danoprevir (ITMN-191/R7227), a highly selective and potent inhibitor of hepatitis C Virus (HCV) NS3/4A Protease [J]. J Med Chem, 2014, 57 (5): 1753-1769. DOI: 10. 1021/jm400164c.
- [10] Kao JH, Tung SY, Lee Y, Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol,

- 2016,31(10):1757-1765. DOI:10.1111/jph.13374.
- [11] Gamal N, Gitto S, Andreone P. Efficacy and safety of Daclatasvir in hepatitis C; an overview [J]. J Clin Transl Hepatol, 2016, 4 (4):336-344. DOI:10.14218/JCTH.2016.00038.
- [12] Macdonald A, Harris M. Hepatitis C virus NS5A; tales of a promiscuous protein [J]. J Gen Virol, 2004,85(9):2485-2502. DOI:10.1099/vir.0.80204-0.
- [13] Belema M, Nguyen VN, Bachand C, et al. Hepatitis C virus NS5A replication complex inhibitors: the discovery of daclatasvir [J]. J Med Chem, 2014, 57 (12): 5057-5071. DOI: 10. 1021/jm401836p.
- [14] Antonini TM, Bedoya JU, Teicher E, et al. P0837: Efficacy of sofosbuvir and daklinza in HIV/HCV co-infected patients with advanced fibrosis [J]. J Hepatol, 2015, 62: S651. DOI: 10. 1016/S0168-8278(15)31039-4.
- [15] 王京京,王艳斌. 丙型病毒性肝炎直接抗病毒药物研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(3):258-261. DOI:10.3969/j. issn. 2095-8552. 2019. 03. 003.

  Wang JJ, Wang YB. Progress in direct antiviral drugs for hepatitis C virus[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2019,47(3):258-261. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-8552. 2019. 03. 003. (in Chinese)
- [16] Wei L, Wang FS, Zhang MX, et al. Daclatasvir plus asunaprevir in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype lb infection [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (12):1361-1372. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i12. 1361.
- [17] 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/jph.14509.
- [18] 杜凌遥,唐红.应用直接抗病毒药物治疗丙型肝炎的现状与展望[J]. 肝脏,2019,24(6):606-608. DOI:10.14000/j. cnki. issn. 1008-1704.2019.06.002.

  Du LY, Tang H. Current situation and prospect of direct antiviral therapy for hepatitis C[J]. Chin Hep, 2019,24(6):606-608. DOI:10.14000/j. cnki. issn. 1008-1704. 2019. 06. 002. (in Chinese)
- [19] 安子英,盛秋菊,张翀,等. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎肝硬化早期抗病毒疗效及安全性临床实践研究[J]. 传染病信息,2016,29(2):81-84,96. DOI:10.3969/j. issn. 1007-8134. 2016. 02.005.

  An ZY, Sheng QJ, Zhang C, et al, Early efficacy and safety of
  - An ZY, Sheng QJ, Zhang C, et al, Early efficacy and safety of direct-acting antiviral agents for the treatment of cirrhotic patients with hepatitis  $C[\,J\,]$ . Infectious Disease Information, 2016,29(2): 81-84,96. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8134. 2016. 02. 005 . (in Chinese)
- [20] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1):167-185. DOI:10.1016/j. jhep. 2012. 02. 010.
- [21] Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week ravidasvir plus

Chinese)

- ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(8):1507-1510. DOI:10.1111/jgh.14096.
- [22] 郝竟琳,韩杰,付萌萌,等.盐酸达拉他韦片及阿舒瑞韦软胶囊联合用药治疗丙型肝炎的分析探讨[J]. 首都食品与医药, 2018,25(15):51-52. DOI:10. 3969/j. issn. 1005-8257. 2018. 15.041.

  Hao JL, Han J, Fu MM, et al. The combination of dalarovir hydrochloride tablets and asurrivir soft capsule. Discussion on the treatment of hepatitis C[J]. Capital Medicine, 2018,25(15):51-52. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8257. 2018. 15. 041. (in
- [23] 汪梦兰,唐红. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物的相互作用[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(2);229-232. DOI:10.3969/j. issn.

- 1001-5256. 2018. 02. 002.
- Wang ML, Tang H. Drug-drug interaction of direct-acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C[J]. J Clin Hepatol, 2018,34(2):229-232. DOI:10.3969/j. issn. 1001-5256. 2018. 02.002. (in Chinese)
- [24] Wei L, Xu XY, Guan YJ, et al. Efficacy and safety of all-oral, 12 week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin in treatment-naive non-cirrhotic HCV genotype 1 patients; results from a phase 2/3 clinical trial in China[C]//AASLD Abstracts. Hepatology,2018:584A.

(收稿日期:2019-09-09) (本文编辑:彭芳)