

雷迪帕韦-索非布韦治疗丙型肝炎病毒/人类免疫缺陷病毒共感染者肝纤维化的疗效及安全性

卜岚¹ 白轩²

【摘要】目的 探讨雷迪帕韦(LDV)-索非布韦(SOF)治疗丙型肝炎病毒(HCV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)共感染者肝纤维化的疗效及安全性。**方法** 选取2014年3月至2015年6月西安市第八医院收治的HCV/HIV共感染者60例,根据患者是否有肝纤维化分为肝纤维化组(30例)和无肝纤维化组(30例)。肝纤维化组和无肝纤维化组患者均采用LDV/SOF固定剂量400 mg/d和常规抗HIV治疗方案分别治疗24周和12周。比较两组患者抗HCV治疗结束后病毒学应答(EOT)、持续病毒学应答12(SVR12)、持续病毒学应答24(SVR24)、不良反应以及生命健康评估(SF-12)情况。**结果** 随访期间,失访8例,失访率为13.3%。无肝纤维化组 and 肝纤维化组患者治疗结束后EOT、SVR12、SVR24病毒学应答率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均出现不良反应,不良反应发生率为100%;两组患者常见不良反应差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访12周和24周,两组患者躯体健康评分和心理健康评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗结束时患者SF-12评估身体健康评分差异有统计学意义($Z = -2.125, P = 0.028$)。**结论** LDV/SOF用于治疗HCV/HIV共感染者SVR较高。虽然治疗后不良反应发生率较高,但可通过对症治疗缓解。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 肝炎病毒, 丙型; 共感染; 雷迪帕韦; 索非布韦; 肝纤维化

Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir in liver fibrosis patients with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection Bu Lan¹, Bai Xuan². ¹Department of Infectious Diseases, The Eighth Hospital of Xi'an, 710061 Xi'an, China; ²the Second Department of Clinical Psychology, Xi'an Mental Health Center, 710061 Xi'an, China

Corresponding author: Bu Lan, Email: bulan19820327@126.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of redeepavir (LDV)-sofebutavir (SOF) in the treatment of liver fibrosis patients with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. **Methods** From March 2014 to June 2015, total of 60 patients with HCV/HIV coinfection were divided into two groups: fibrosis group (30 cases) and non-fibrosis group (30 cases). Patients in fibrosis group and non-fibrosis group were treated with LDV/SOF fixed dose for 400 mg/d and routine anti-HIV treatment for 24 weeks and 12 weeks, respectively. The virological response (SVR12), persistent virus response (SVR24), adverse reaction (ADR) and life health assessment (SF-12) were compared between the two groups, respectively. **Results** During the follow-up period, 8 cases were lost, the missing rate was 13.3%. There was no significant difference in the virological response rates of EOT, SVR12, SVR24 between patients in non-fibrosis group and fibrosis group after treatment (all $P > 0.05$). Both groups showed several adverse reactions, the incidence of adverse reactions were both 100%, with no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). There was no significant difference in somatic health score and mental health score between the two groups at 12 and 24 weeks follow-up (all $P > 0.05$). At the end of the treatment, there was a significant difference in the SF-12 scores of the patients ($Z = -2.125, P = 0.028$). **Conclusions** LDV/SOF could be used to treat HCV/HIV coinfection with higher SVR. Although the incidence of adverse reactions after treatment was high, it could be alleviated by symptomatic treatment.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Hepatitis C virus; Coinfection; Ledipasvir; Sofosbuvir; Liver cirrhosis

近年,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染治疗取得了巨大进展,新一代直接作用抗HCV病毒药物,如西米普韦(simeprevir)、达卡他韦(daclatasvir)、雷迪帕韦(ledipasvir, LDV)/索非布韦(sofosbuvir, SOF)复方制剂等批准上市^[1-2],使HCV的治疗变得简单易行。研究发现LDV/SOF固定剂量治疗丙型肝炎肝硬化具有较好的疗效,且安全性较好^[3-4]。临床研究也表明LDV/SOF治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和HCV共感染无肝纤维化患者持续性病毒学应答率较高^[5],但LDV/SOF对HCV/HIV共感染肝纤维化患者的疗效及安全性尚存争议。本研究旨在评估LDV/SOF联合治疗HIV和HCV-1型共感染的肝纤维化患者和无肝纤维化患者的疗效、安全性和健康评估,为LDV/SOF临床应用提供依据,现报道如下。

资料与方法

一、资料与方法

1. 一般资料:选取2014年3月至2015年6月于西安市第八医院住院的HCV/HIV共感染者60例,其中肝纤维化者30例(纤维化组),无肝纤维化者30例(无纤维化组)。60例HCV/HIV共感染者中男性47例,女性13例,年龄45~60岁,平均年龄(53.9 ± 6.9)岁。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有研究对象均签署知情同意书。

纳入标准:①接受抗病毒治疗的HIV/AIDS患者, HIV RNA < 50 拷贝/ml至少3个月, CD4细胞数 > 100个/mm³, 抗HIV治疗方法主要为拉替拉韦,或利匹韦林,或依非韦伦分别与恩曲他滨和替诺福韦酯的不同配伍;②HCV及肝纤维化诊断符合中华医学会肝病学会及传染病与寄生虫病学分会制定的丙型肝炎防治指南中诊断标准^[6];③患者HCV-1型共感染,且HCV RNA > 1 000 IU/ml;④接受聚乙二醇化干扰素/利巴韦林或特拉匹韦(telaprevir)和波普瑞韦(boceprevir)治疗HCV感染失败;⑤抗HCV感染治疗中断至少3个月;⑥既往肝组织活检显示肝纤维化病变,和(或)在18个月内进行过肝组织活检。

排除标准:Child-Pugh B或C型肝纤维化或肝纤维化失代偿期患者、任何器官移植者、有药物过敏史者、严重心脏或肺部疾病患者、恶性肿瘤、合

并其他病毒感染者。

2. 治疗方法:肝纤维化组患者接受口服LDV/SOF(Harvoni, 美国吉利德公司, 20140308, 400 mg/d)治疗24周。无肝纤维化组患者仅用相同的治疗方法治疗12周。两组患者均给予常规抗逆转录病毒治疗。下列情况治疗中断:①病毒学应答失败,定义为HCV RNA增加或高于最低点 ≥ 10 IU/ml;②不耐受,定义为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高至最低值的5倍, ALT > 正常上限。治疗后1周检测上述指标,并在随后2、4、8、12、16、20、24、36、42、48周再行检测,见表2。

3. 评价指标:主要疗效评价指标:持续性病毒应答24(sustained virological response 24, SVR24)即治疗结束并停药24周时血清HCV RNA低于检测下限(即< 10 IU/ml)。次要疗效指标:治疗结束(end of treatment, EOT)指抗HCV治疗12周/24周后;持续性病毒应答12(sustained virological response 12, SVR12),即治疗结束并停药12周时血清HCV RNA低于检测下限^[7]。

4. 不良反应:通过临床不良反应(头痛、高血压、瘙痒、头昏、失眠、疲倦、咳嗽等)和简明生命质量量表(12-item short form health survey, SF-12)^[8]评估安全性。

5. 随访:治疗结束后患者定期到医院复查血浆HCV RNA水平。无肝纤维化组于治疗结束第0、4、8、12、18、24周、肝纤维化组于治疗结束第0、4、12、18、24周定期由检验科定量检测患者血浆HCV RNA水平。治疗结束后随访时于第0、12、24周采用SF-12量表评价患者健康状况。

二、统计学处理

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料不服从正态分布,故采用中位数(四分位距)[M(IQR)]表示,两组患者间临床参数、SF-12评分比较采用Mann-Whitney U test; HCV病毒学应答、不良反应等计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组HCV/HIV共感染者的一般资料

两组HCV/HIV共感染者在随访过程中,失访8例,失访率为13.3%。无纤维化组失访2例,纤维化组失访6例,两组患者失访例数差异无统计学意义。

($\chi^2 = 2.308$ 、 $P = 0.129$)。纳入研究的无纤维化组患者28例,纤维化组患者24例。两组患者年龄、性别、HCV基因型、HCV RNA、HIV RNA < 50 拷贝/ml患者数、CD4细胞计数、HIV抗逆转录治疗方法、HCV治疗时间差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。治疗期间两组患者CD4细胞数均趋于稳定,详见表1。

二、两组HCV/HIV共感染者治疗及随访过程中抗HCV治疗的病毒学应答

无纤维化组患者治疗12周(治疗结束时)的病毒学应答率为96.4%,显著高于纤维化组(54.2%)($\chi^2 = 9.578$ 、 $P = 0.002$),详见表2。两组患者治疗结束后EOT、SVR12以及SVR24病

表1 两组 HCV/HIV 共感染者的一般临床资料

临床资料	无纤维化组 (28例)	纤维化组 (24例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.3 ± 7.6	54.5 ± 6.5	$t = 0.706$	0.112
性别 (例, 男/女)	24/4	17/7	$\chi^2 = 1.716$	0.190
HCV 基因型 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.013$	0.910
1a	5 (17.9)	4 (16.7)		
1b	23 (82.1)	20 (83.3)		
HCV RNA [M (IQR), \log_{10} IU/ml]	6.2 (5.8~6.3)	6.1 (5.5~6.4)	$U = 0.258$	0.857
HIV RNA < 50 拷贝/ml [例 (%)]	28 (100.0)	24 (100.0)	—	—
CD4 细胞计数 [M (IQR), cells/ μ l]	647 (489~879)	537 (465~758)	$U = 1.125$	
HIV 抗逆转录治疗 [例 (%)]			$\chi^2 = 6.451$	0.092
拉替拉韦+恩曲他滨+替诺福韦酯	22 (78.6)	15 (62.5)		
利匹韦林+恩曲他滨+替诺福韦酯	3 (10.7)	3 (12.5)		
依非韦伦+恩曲他滨+替诺福韦酯	0 (0.0)	2 (8.3)		
其他	3 (10.7)	4 (16.7)		
HCV治疗史 [例 (%)]			$\chi^2 = 1.520$	0.468
抗HCV治疗≥3个月 [例 (%)]	5 (17.9)	8 (33.3)		
HCV PI治疗失败 [例 (%)]	21 (75.0)	20 (83.3)		
HCV PI治疗不耐受而终止治疗 [例 (%)]	7 (25.0)	4 (16.7)		

注: “—”: 未行统计学比较

表2 两组 HCV/HIV 共感染者治疗及随访过程抗 HCV 治疗的病毒学应答

治疗及随访	无纤维化组 (28例)	纤维化组 (24例)	χ^2 值	P值
治疗时间				
1周	0 (0.0)	0 (0.0)		
2周	3 (10.7)	1 (4.2)	0.780	0.615
4周	12 (42.8)	6 (25.0)	1.821	0.177
8周	21 (75.0)	12 (50.0)	3.483	0.062
治疗后随访				
12周	27 (96.4) ^a	15 (54.2)	9.578	0.002
16周	27 (96.4)	19 (75.0)	3.773	0.052
20周	27 (96.4)	22 (91.7)	0.539	0.463
24周	27 (96.4) ^b	23 (95.8) ^a	0.012	0.911
30周	27 (96.4)	23 (95.8)	0.012	0.911
36周	27 (96.4) ^c	23 (95.8) ^b	0.012	0.911
42周	—	23 (95.8)	—	—
48周	—	23 (95.8) ^c	—	—

注: “—”: 数据缺失。^a: 治疗结束 (EOT), ^b: SVR12, ^c: SVR24

表3 两组 HCV/HIV 共感染者的不良反应

治疗结局	无纤维化组 (28例)	纤维化组 (24例)	χ^2 值	P值
因不良反应终止治疗者	0 (0.0)	1 (4.2)	—	—
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
出现不良反应者	28 (100.0)	24 (100.0)	—	—
严重不良反应者 ^a	5 (17.9)	4 (16.7)	0.013	1.000
常规不良反应				
疲劳	8 (28.6)	13 (54.2)	3.516	0.061
高血压	15 (53.5)	7 (29.2)	3.153	0.076
头痛	12 (42.9)	10 (41.6)	0.008	0.931
恶心	8 (28.6)	4 (16.7)	1.032	0.310
腹泻	7 (25.0)	5 (20.8)	0.126	0.722
咳嗽	9 (32.1)	5 (20.8)	0.840	0.359
睡眠障碍	12 (42.9)	14 (58.3)	1.238	0.266
视线模糊	5 (17.8)	6 (25.0)	0.395	0.530
关节疼痛	8 (28.6)	12 (50.0)	2.507	0.113
呼吸困难	10 (35.7)	11 (45.8)	0.550	0.458
流感样症状	6 (21.4)	8 (33.3)	0.931	0.335
记忆障碍	11 (39.3)	8 (33.3)	0.197	0.657

注：^a：严重不良反应者指含有两种以上常规不良反应；“—”：无相关统计学结果

表4 两组患者随访期间生命质量评估 [M (IQR)]

组别	例数	随访0周		随访12周		随访24周	
		躯体健康评分	心理健康评分	躯体健康评分	心理健康评分	躯体健康评分	心理健康评分
无纤维化组	28	49 (46~55)	42 (36~51)	50 (43~53)	46 (30~53)	48 (41~54)	46 (41~56)
纤维化组	24	39 (30~45)	42 (33~55)	44 (38~50)	43 (35~56)	41 (34~48)	44 (33~53)
U值		-2.125	-0.801	-1.148	-1.128	-0.925	0.613
P值		0.028	0.423	0.257	0.231	0.361	0.541

毒学应答率差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.012$ 、 $P = 0.911$)。

三、两组HCV/HIV共感染者的不良反应

两组患者均出现不良反应，不良反应发生率为100%。常见不良反应为疲劳、高血压、头痛、恶心、腹泻、咳嗽、睡眠障碍、视线模糊、关节疼痛、呼吸困难、记忆障碍以及流感样症状。两组患者不良反应差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表3。以上常见不良反应均经过对症治疗后均得以改善。

四、两组HCV/HIV共感染者随访期间生命质量评估

治疗结束时患者SF-12评估身体健康评分差异有统计学意义 ($Z = -2.125$ 、 $P = 0.028$)。随访12

周和24周两组患者躯体健康评分和心理健康评分差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表4。

讨 论

HIV/HCV共感染已成为全球重要的公共卫生问题，高效抗逆转录病毒治疗和抗HCV治疗已被证实可用于延缓HIV/HCV共感染者肝纤维化进展以及减少终末期肝病的并发症^[9]。聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联合治疗是我国治疗慢性丙型肝炎患者的标准方案，但接受此治疗方案的成人患者持续病毒学应答率约为54%~82%，且具有严重的不良反应和较差的耐受性^[10-12]，故为HIV/HCV共感染者寻求更有效的治疗方案十分必要。

近年新批准上市了一系列直接抗病毒药物用于治疗慢性丙型肝炎,尤其对有干扰素使用绝对禁忌证的慢性丙型肝炎患者疗效较好^[13]。对聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联合治疗失败的肝硬化患者,2015年美国丙型肝炎协会研究指南及美国传染病学会及欧洲肝脏研究协会建议采用LDV/SOF治疗^[14-16]。李洪军^[17]研究发现LDV/SOF治疗丙型肝炎肝硬化临床疗效较好,且不良反应少。Fazel等^[18]研究发现LDV/SOF治疗HCV感染者,包括先前接受直接抗病毒治疗失败的患者、肝移植患者、失代偿性肝硬化、HIV/HCV共感染者,耐受性好,不良反应少。Townsend等^[19]研究表明LDV/SOF可用于治疗HCV单一感染和HIV/HCV共感染者,且使用抗逆转录病毒治疗对LDV/SOF治疗HCV无影响。Falade-Nwulia等^[20]研究发现LDV/SOF治疗HIV/HCV共感染者疗效好,且与患者种族无关。本研究发现LDV/SOF标准化治疗方案及蛋白抑制剂治疗失败的HIV/HCV-1共感染的肝纤维化患者和非肝纤维化患者SVR12、SVR24率均较高,表明LDV/SOF也可用于HIV/HCV-1共感染者。Osinusi等^[21]研究表明LDV/SOF治疗HIV/HCV-1共感染的非肝硬化患者,SVR12达98%,略高于本研究结果,提示LDV/SOF也同样适用于我国HIV/HCV-1共感染者。有研究还显示LDV/SOF治疗HIV/HCV共感染者SVR率与HCV单一感染者SVR率相似^[22-23]。本研究结果显示LDV/SOF也可用于肝纤维化共感染者;但与非肝纤维化者相比,肝纤维化共感染者病毒学应答较慢,故肝纤维化共感染者可能需要更长治疗时间。

本研究中两组患者均出现不同程度的不良反应,但症状较轻,经过对症治疗后均得到改善,且研究过程中无停药或死亡病例。HIV/HCV共感染者不良反应率显著高于单一HCV治疗的肝纤维化患者^[3]。Younossi等^[24]研究发现LDV/SOF治疗HCV-1感染者可在一定程度上改善健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQL)。本研究中两组患者在随访期间SF-12评估结果提示这可能与共感染或药物直接相互作用有关。

本研究的局限性:①纳入对象为抗逆转录病毒治疗HIV/HCV共感染者,LDV/SOF与抗逆转录病毒治疗药物的相互作用未知,尚有必要研究药物药代动力学变化,阐明药物间相互作用;②肝纤维化患者均为肝纤维化代偿期者,且仅比较两组病毒

学应答率,未检测肝纤维化标志物水平变化,用以评估LDV/SOF治疗肝纤维化的疗效,后续研究尚需探讨LDV/SOF对HIV/HCV共感染者肝纤维化的疗效;③研究样本量较小,有必要扩大样本量,进一步验证LDV/SOF治疗HIV/HCV共感染者的临床疗效。

综上,本研究发现LDV/SOF固定剂量对HCV治疗失败或不耐受的HCV-1基因型与HIV共感染非肝纤维化或肝纤维化患者治疗后均能获得较高SVR。虽然肝纤维化和非肝纤维化共感染者治疗12周后的SVR均较高,但肝纤维化共感染者LDV/SOF治疗持续24周能达到最高的SVR。此外,在治疗过程中,患者均产生不良反应,但症状均较轻微,并通过对症治疗得以缓解。

参 考 文 献

- [1] Tarragó AM, Pereira GL, Victória FDS, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy for current hepatitis C virus genotype 4 achieves SVR: a case report of HCV genotype 4 from the Amazon[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(6):861-863.
- [2] Sulkowski MS, Feld JJ, Lawitz E, et al. Efficacy and safety of 6 or 8 weeks of simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir for HCV genotype 1 infection[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(6):631-639.
- [3] 龙云铸, 谭英征, 李丹, 等. 雷迪帕韦-索非布韦治疗丙肝肝硬化的疗效与安全性研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(3):433-435.
- [4] Ji F, Wei B, Yeo YH, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(5):550-562.
- [5] Isakov V, Gankina N, Morozov V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic patients with previously untreated genotype 1 HCV infection ± HIV-1 co-infection[J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(3):239-247.
- [6] 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]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4):194-199.
- [7] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2011, 54(4):1433-1444.
- [8] Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity[J]. Med Care, 1996, 34(3):220-233.
- [9] 肖宏, 卢洪洲. HIV/HCV合并感染的治疗新进展[J]. 肝脏, 2017, 22(1):69-72.
- [10] Tan SS, Adlin Nadia Z. The clinical features and treatment outcome of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in routine care[J]. Med J Malaysia, 2017, 72(3):165-174.
- [11] 张莹, 冷雪君, 颜学兵, 等. 抗HCV直接抗病毒药与其他药物的相互作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(2):105-110.
- [12] Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV

- coinfection in adults[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2018,19(1):49-64.
- [13] Hézode C, Fourati S, Chevaliez S, et al. Sofosbuvir-daclatasvir-simeprevir plus ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with Hepatitis C[J]. *Clin Infect Dis*,2017,64(11):1615-1618.
- [14] Scott LJ. Ledipasvir/Sofosbuvir: A review in chronic hepatitis C[J]. *Drugs*,2018,78(2):245-256.
- [15] Lawitz E, Poordad F, Hyland RH, et al. Ledipasvir/sofosbuvir-based treatment of patients with chronic genotype-1 HCV infection and cirrhosis: results from two Phase II studies[J]. *Antivir Ther*,2016,21(8):679-687.
- [16] Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV inpatients coinfectd with HIV-1[J]. *N Engl J Med*,2015,373(8):714-725.
- [17] 李洪军. 雷迪帕韦-索非布韦治疗丙肝肝硬化的临床分析[J]. *中国现代药物应用*,2017,11(1):145-147.
- [18] Fazel Y, Lam B, Golabi P, et al. Safety analysis of sofosbuvir and ledipasvir for treating hepatitis C[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2015,14(8):1317-1326.
- [19] Townsend K, Petersen T, Gordon LA, et al. Effect of HIV co-infection on adherence to a 12-week regimen of hepatitis C virus therapy with ledipasvir and sofosbuvir[J]. *AIDS*,2016,30(2):261-266.
- [20] Falade-Nwulia O, Sutcliffe C, Moon J, et al. High hepatitis C cure rates among black and nonblack human immunodeficiency virus-infected adults in an urban center[J]. *Hepatology*,2017,66(5):1402-1412.
- [21] Osinusi A, Townsend K, Kohli A et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection[J]. *JAMA*,2015,313(12):1232-1239.
- [22] Rosenthal ES, Kottlilil S, Polis MA. Sofosbuvir and ledipasvir for HIV/HCV co-infected patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2016,17(5):743-749.
- [23] Bunnell KL, Vibhakar S, Glowacki RC, et al. Nephrotoxicity associated with concomitant use of ledipasvir-sofosbuvir and yenofovir in a patient with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection[J]. *Pharmacotherapy*,2016,36(9):e148-e153.
- [24] Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2018,66(1):112-116.

(收稿日期: 2018-01-26)

(本文编辑: 孙荣华)

卜岚, 白轩. 雷迪帕韦-索非布韦治疗丙型肝炎病毒/人类免疫缺陷病毒共感染者肝纤维化的疗效及安全性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(5):488-493.