

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.027

丙型肝炎病毒基因 3 型感染患者的诊疗现状及管理策略

李发英 综述, 于国英^{2△} 审校

青海省第四人民医院肝病二科, 青海西宁 810000

摘要:丙型肝炎病毒基因 3 型(HCV GT3)型感染的流行特征错综复杂,其流行病学特征、自然病史、治疗效果、预后及转归尚未得到充分评估,故该文对近年来 HCV GT3 相关文献进行综述,发现全球不同地区 HCV GT3 分布存在差异,中国 HCV GT3 型感染患者呈现较为明显的地域分布性,其中西南地区流行率最高;HCV GT3 与疾病进展有关,目前关于 HCV GT3 型感染患者疾病进展较其他基因型感染患者快的机制尚不清楚;针对 HCV GT3 型感染患者多种治疗方案均有很好的疗效,但需注意复发、再感染率较高,以及治疗后肝功能和代谢指标的变化对患者预后的影响。因此,深入研究和探索如何提升 HCV GT3 型感染患者的筛查率、规范化治疗、增加治愈率、加强治疗后的管理是必要的。

关键词:慢性丙型肝炎; 基因 3 型; 直接抗病毒药物; 耐药; 管理

中图法分类号:R512.6+3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)14-2011-06

**Diagnosis and treatment status and management strategies of patients
with hepatitis C virus genotype 3 type infection**

LI Faying, YU Guoying^{2△}

The Second Department of Liver Disease, the Fourth People's Hospital of Qinghai
Province, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: The epidemiological characteristics of hepatitis C virus genotype 3 (HCV GT3) type infection are complex, and its epidemiology, natural history, treatment efficacy, prognosis and outcomes have not been fully evaluated. Therefore, this article reviews the literature on HCV GT3 in recent years and finds that there are differences in the distribution of HCV GT3 in different regions of the world. HCV GT3 infected patients in China show a more obvious regional distribution, with the highest prevalence in the southwest region. HCV GT3 is associated with disease progression, and the mechanism by which HCV GT3 infected patients progress faster than other genotypes is currently unclear. Multiple treatment options have shown good efficacy for HCV GT3 infected patients, but attention should be paid to the high rates of recurrence and reinfection, as well as the impact of changes in liver function and metabolic indicators after treatment on patient prognosis. Therefore, it is necessary to conduct in-depth research and exploration on how to improve the screening rate, standardize treatment, increase cure rate, and strengthen post treatment management of HCV GT3 infected patients.

Key words: chronic hepatitis C; genotype 3 type; direct-acting antiviral drug; drug resistance; management

丙型肝炎病毒(HCV)是一种单链 RNA 的包膜病毒,具有 9.6×10^3 长的单链阳性 RNA 基因组,由于高度异质性,易发生突变,不同菌株的基因组差异约为 30%,导致 HCV 分为 8 个主要基因型(GT1~8)和 93 个亚型^[1-2],是全球肝脏疾病的主要病因之一,也是世界范围内的重大健康问题之一。全球约有 7 100 万人受到慢性感染,但据估计只有 20%的丙型肝炎患者知道自己的诊断^[3],只有 15%的已知丙型肝炎患者得到了治疗。其中每年有 40 万人死于该疾病,每年有 3%~6%的患者出现肝功能失代偿,近 20% HCV 感染患者发展为肝纤维化,最终导致肝硬

化的平均时间为 20 年^[4]。全球不同地区 HCV 基因型分布存在差异,其中 GT3 的流行病学特征、自然病史、疾病特点及预后与其他基因型存在明显差异,故本文旨在全面剖析 HCV GT3 型感染患者自然病史、流行病学特征、影响治疗应答率的关键因素,为临床提供管理策略,探索 2030 年消除丙型肝炎的模式。

1 HCV GT3 型感染流行病学研究现状

在全球范围内,HCV 感染者中以 GT1 为主(占 44%),其次是 GT3 感染(25%)^[5]。HCV GT3 具有独特的流行病学特征,分为 3a 和 3b。HCV GT3 分布有明显的地域性,在全球流行率最高的是南亚,南

△ 通信作者, E-mail: ygyqh999@126.com。

亚国家在全球的 HCV GT3 型感染患者占比最高(占 HCV 感染人群的 71%)^[3],中国则以西部地区为主,中国一项最新的流行病学研究表明 HCV GT3 型感染患者占 HCV 感染人群的 16.4%^[6],其中西南地区 3a、3b 亚型在 HCV GT3 型感染人群中占比较高,分别为 38.5%、46.8%,华中地区的 3a、3b 亚型在 HCV GT3 型感染人群中占比较低(2.4%、2.0%)。近年来全球 HCV GT3 型感染人数呈递增趋势,我国 HCV GT3 型感染人数由中国大陆北部向西南部逐渐增加。在云南某医院进行的一项 2008—2018 年 HCV 基因型分布变化回顾性研究发现^[7]:GT1b 型基因检出频率逐渐下降(28.26%至 8.16%),GT3b 基因检出频率逐渐上升(19.57%至 48.98%),同时,3a 型的基因检出频率也逐年递增(6.52%至 32.65%)。美国一项流行病学研究表明 HCV GT3 型感染患者在 HCV 感染人群中占比随着时间的推移而升高(2017 年为 12.9%,2018 年为 14.3%,2019 年为 15.0%)^[8]。分析 HCV GT3 型感染患者在 HCV 感染人群中占比持续上升的原因:可能与近年来基因分型检测的普及,更多 GT3 的患者被发现,且通过筛查人群的扩大使更多高危人群,如注射吸毒人群(IDUs)纳入筛查范畴;既往治疗人群多为 GT1 和 GT2 型,这也是 HCV GT3 型感染患者在 HCV 感染人群中占比上升的原因。多项研究证明 HCV GT3 型感染人群以静脉吸毒传播(IVDU)为主^[9-10]。2024 年针对我国 IDUs 和非 IDUs 丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)阳性率进行的 Meta 分析结果显示,IDUs 和 IDUs 抗-HCV 阳性率均在西南地区最高,分别为 82.5%和 32.2%,在华中地区最低,分别为 40.2%和 8.8%^[11]。HCV GT3 特异性感染途径及区域分布,为 HCV GT3 型感染患者的筛查及针对治疗提供了循证医学支持。

2 HCV GT3 型感染的临床特征及预后研究

2.1 HCV GT3 型感染的临床特征

长期感染 HCV 会导致慢性丙型肝炎(CHC),并可能逐步演化为肝纤维化、肝硬化,最终可能发展成肝细胞癌(HCC)或肝功能衰竭。有一项中国的队列研究表明,HCV GT3 型感染患者比 HCV GT1 感染患者更年轻[(39.5±8.7)岁 vs. (46.9±13.6岁)],疾病进展更快(平均感染时间 27.1 年 vs. 35.6 年)^[12];一项针对 236 例合并肝硬化的 HCV GT3 型感染患者研究显示,男性占 72%,男性比例明显高于女性^[4]。美国一项针对 HCV 感染退伍军人的研究发现,HCV GT3 型感染与肝硬化、HCC 的风险增加有关,HCV GT3 型感染患者发生 HCC 的风险明显高于其他基因型 HCV 感染患者($HR=1.47$)^[13]。另外,印度的一项关于 HCV 患者的研究表明,HCV GT3 型感染患者比其他型 HCV 感染患者有更高的肝脏硬度值(LSM)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平,其中 HCV GT3 型感染的肝硬化患者患病率高于非 HCV GT3 型肝硬化患者^[14]。

说明与其他 HCV 基因型感染患者相比,HCV GT3 型感染患者以男性为主,且肝纤维化、肝硬化发生风险更高,发病年龄更加年轻。另外,脂肪变性是 HCV GT3 型感染的特征之一。研究表明 HCV GT3 型较其他基因型 HCV 引起脂肪变性的风险增加高达 6.72 倍^[15]。肝脏脂肪变性可能最终导致纤维化进展加快。有研究指出,在严重肝纤维化的 HCV GT3 型感染患者中,血液中表达抑制分子的自然杀伤(NK)细胞亚群如 CD94⁺、CD38⁺ 和 CD73⁺ 细胞数量增加^[16],这表明 NK 细胞功能受到抑制。该发现为探索新的研究方向,以及开发治疗和预防肝纤维化的策略提供了重要依据。

2.2 HCV GT3 型感染患者的复发率、再感染率高

直接抗病毒药物(DAA)的应用为丙型肝炎的治疗带来了革命性的突破,实现了病毒的有效清除。然而,目前降低 HCV 复发和再感染的风险成为急需解决的问题。HCV GT3 型感染患者是复发和再感染的主要人群。中山大学附属医院对 243 例经 DAA 治疗达到持续病毒学应答(SVR)的 CHC 患者展开长达 2 年的随访,结束随访时有 7 例复发,结果表明 3b 型患者的复发风险明显高于非 3b 型患者($OR=18.48$, $P=0.002$)^[17]。澳大利亚一项研究发现,在 99 例再次感染 HCV 的丙型肝炎患者中,83%患者最近有注射吸毒,再感染基因型主要为 GT1 型(40%)和 GT3 型(44%)^[18]。CUNNINGHAM 等^[19]在随访 177 例感染 HCV GT3 的吸毒人员时发现,经过治疗后,有 3 例复发,8 例再次感染,其中 88%的人员报告在治疗后继续注射毒品,38%的人员报告在治疗后共用针头/注射器。以上研究说明持续暴露的风险是再感染最主要的原因。总之,不同基因型的 HCV 在感染率、复发率和再感染率方面可能存在差异,而 HCV GT3 型复发率及感染率较高,这对于制订针对不同基因型 HCV 感染的治疗和预防措施具有重要意义。

2.3 HCV GT3 与脂肪变性、胰岛素抵抗(IR)等的关系

脂肪变性是 HCV 感染的主要并发症之一,同时也是影响肝纤维化和肝硬化病情恶化、抗病毒效果的关键指标。在不同基因型 HCV 感染中,HCV GT3 型感染合并脂肪变性更为常见。德国丙型肝炎登记处一项纳入 8 789 例 HCV 患者的研究显示,12.3% HCV 患者出现脂肪变性,其中 HCV GT3 型感染患者占 20.6%,且 HCV GT3 型感染患者的脂肪变性发生率明显高于非 HCV GT3 型感染患者($P<0.05$)^[20]。但也有相反的研究结果,如罗马尼亚某学者对 33 例 CHC 患者开展了长达 2 年的研究,结果显示脂肪变性在 CHC 患者中很常见(42.42%),其中 31 例(93.93%)患者为 HCV GT1 型感染,2 例(6.06%)患者为 HCV GT2 型感染^[21]。分析原因可能与入组病例数有关,针对此方面的研究目前中国几乎还处于空白状态。HCV GT3 型诱导的脂肪变性机制涉及病

毒介导的宿主脂质代谢调节,进而影响肝脏内脂肪代谢与运输过程。具体而言,该机制包括对微粒体甘油三酯转移蛋白(MTTP)、固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)及过氧化物酶体增殖因子相关受体 α (PPAR- α)等关键脂肪代谢酶的抑制,这些酶负责降解甘油三酯,其活性受抑导致脂肪变性加速^[22]。

IR 和 HCV 感染之间也存在一定关系,HCV GT3 型感染患者 IR 更加明显。通过对比 HCV 患者和健康人对胰岛素的敏感性发现,HCV 患者的脂肪组织具有更强的 IR,其中 HCV GT3 型感染患者中,肝脏 IR 更明显。巴西一项研究表明,HCV GT3 型感染患者达到 SVR 后,糖化血红蛋白水平明显降低($P < 0.05$)^[22],美国一项对 CHC 患者的研究显示,未治疗组糖尿病的发病率明显高于 DAA 治疗组的发病率($P < 0.05$)^[23]。HCV GT3 型感染患者经过抗病毒治疗在达到 SVR 后,糖化血红蛋白水平及 IR 均会改善,且 SVR 的实现与糖尿病风险降低有关,提示早期纠正代谢紊乱和早期引入抗病毒治疗是 CHC 患者治疗的重要目标。HCV GT3 型感染患者较其他基因型 HCV 感染患者疾病进展更快的机制尚不完全清楚,目前认为与脂肪变性率更高、IR 更强,肝纤维化进展更快有关;与静脉药瘾、不良生活习惯和经济条件有关,同时 HCV GT3 型感染患者也是复发和再感染的重点人群。

3 HCV GT3 治疗进展

3.1 初治 HCV GT3 型感染患者的治疗 目前推荐用于治疗 HCV GT3 型感染患者的药物有 4 种方案^[24]: sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) ± 利巴韦林 (RBV)、SOF + velpatasvir (VEL) ± RBV、SOF + VEL + voxilaprevir (VOX) 及 glecaprevir (GLE) + pibrentasvir (PIB)。临床研究表明初治 HCV GT3 型感染患者(包括肝硬化代偿期患者)采用上述方案均能达到很高的 SVR 率。一项关于上述 4 种方案治疗 HCV GT3 型感染患者的 Meta 分析显示:在非肝硬化患者中总的 SVR 率为 95.24%,GLE+PIB 方案的 SVR 率最高(98.54%),治疗时间最短(疗程为 8 周),其中 SOF+VEL±RBV 方案和 SOF+DCV±RBV 方案的 SVR 率几乎相同,分别为 94.61%、95.36%;HCV GT3 型感染合并肝硬化患者中,SOF+VEL±RBV 方案的 SVR 率高于 SOF+DCV±RBV 方案(分别为 92.73%和 88.72%);SOF+VEL+VOX 方案的 SVR 率为 84.97%,被推荐用于 HCV GT3 型感染复发患者的治疗^[25]。目前,关于 HCV GT3 型感染患者是否延长疗程及是否联合 RBV,以及 HCV GT3 型感染失代偿期肝硬化患者 DAA 治疗的时机及方案选择等问题仍存在争议。一项关于 SOF+DCV、SOF+VEL 及 GLE+PIB 3 种方案在 GT3 肝硬化患者中的研究结果显示,SOF+DAC 方案的 SVR 率为 94.9%,SOF+VEL 方案的

SVR 率为 93.6%,GLE+PIB 方案的 SVR 率为 100.0%,3 种方案疗效未见明显差异,其中将 RBV 加入 SOF+VEL 方案,SVR 率提高了 5%,即从 93.6%提高为 98.6%^[26]。但新加坡的一项研究得出相反结论:在 SOF+VEL 方案中加入 RBV 并没有明显增加代偿期 GT3 肝硬化患者的 SVR12 率[指 CHC 患者抗病毒治疗结束之后,随访 12 个月时,用灵敏检测试剂检测不到 HCVRNA(15 IU/mL)的状态],SOF+VEL 方案加入 RBV 前后的 SVR12 率分别为 95.0%、95.3%;但在失代偿期的肝硬化患者中,SOF+VEL 方案联合 RBV 可将 SVR12 率从 17.0%提高至 83.0%^[27]。另一项研究对 106 例 GT3 肝硬化患者的治疗效果进行了 24 个月的观察,结果显示,104 例患者的 SVR 率为 98.1%,其中采用 SOF+DAC±RBV 方案联合 RBV 治疗组的 SVR 率为 100.0%,未联合 RBV 组的 SVR 率为 90.4%,提示 HCV GT3 型感染肝硬化患者延长治疗疗程及联合 RBV 可以增加治疗成功率^[28]。而针对 HCV GT3 型感染失代偿期肝硬化患者,含有蛋白酶抑制剂如 glecaprevir 或 voxilaprevir 的 GLE+PIB 及 SOF+VEL+VOX 方案是禁忌用药,SOF+VEL+RBV 方案是最佳的选择。

3.2 复治及复发 HCV GT3 治疗 SOF+VEL+VOX、GLE+PIB+RBV+SOF 和 SOF+elbasvir/grazoprevir (ELB/GZR)±RBV 3 种方案常用于治疗复治及复发 HCV GT3 型感染患者。印度报道 1 例既往经 SOF+VEL 和 SOF+DCV+RBV 方案治疗失败的 GT3 患者,最后使用 SOF+VEL+VOX 方案 12 周成功达到 SVR12^[29]。澳大利亚某医院对既往接受含 NA5A 的 DAA 方案治疗后复发的 97 例 CHC 患者采用 SOF+VEL+VOX 方案治疗,其中 HCV GT3 型感染患者的 SVR12 率为 89.0%,当采用 SOF+VEL+VOX 复治失败时,GLE+PIB+RBV+SOF 方案是一种有希望的替代救援治疗方法^[30]。瑞士报道了 1 例 3a 肝硬化的低病毒载量患者先后采用了 SOF+VEL、SOF+DCV+RBV、SOF+VEL+VOX 3 种方案治疗,最后在接收 24 周的 GLE+PIB+SOF+RBV 方案治疗后达到 SVR^[31]。以上案例证实用于治疗 GT3 的 3 种泛基因方案中,当其中 1 种或 2 种,甚至 3 种方案未能达到 SVR 时,可使用另外的药物进行替换治疗。SOF 与 ELB/GZR±RBV 也可作为治疗 HCV GT3 型感染患者一线 DAA 治疗后复发这类难治性患者的备选方案,PAPALUCA 等^[32]对 40 例复发 HCV 患者(GT3 占 53%)给予 SOF+ELB+GZR+RBV 方案治疗 12 周,非 HCV GT3 型感染患者 SVR 率为 100.0%,HCV GT3 型感染患者 SVR 率为 95.0%。说明对于复发 HCV GT3 型感染患者采取上述方案是安全、有效的,但存在局限性问题是无法确定 SOF+ELB+GZR±RBV 方案

的最佳治疗持续时间和 RBV 的作用,特别是对于 HCV GT3 型感染患者,还需前瞻性研究进一步探索。

3.3 影响 HCV GT3 型感染患者治疗效果的因素 目前 HCV GT3 型感染患者 SVR 率仍有提升的空间,探讨影响疗效的因素非常必要,影响疗效的因素主要有以下因素,(1)有无肝硬化情况:西班牙某医院观察 76 例 HCV GT3 型感染患者的 SVR12 率,发现有肝硬化和无肝硬化患者中 SVR12 率分别为 83.3% 和 98.4%^[33]。同样新疆某医院对 33 例 HCV GT3 型感染合并肝硬化患者采用 SOF+VEL±RBV 方案治疗发现,总 SVR12 率为 87.9%,代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的 SVR12 率分别为 93.8% 和 82.4%^[34]。提示疾病严重程度与 DAA 治疗后 SVR 率有关。(2)基因亚型不同:韦新焕等^[35]对北京地区静脉吸毒的 HCV GT3 型感染患者采用 SOF+VEL 方案治疗,3a、3b 型 SVR12 率分别为 95.83% 和 67.92%;在另外一项 GLE+PIB 的临床试验(VOYAGE-1)中,26 例 HCV GT3 型感染患者总 SVR12 率为 76.9%(20/26),其中 GT3a 型患者 SVR12 率高达 92.9%,而 GT3b 型 SVR 率仅为 58.3%^[36]。提示不同 GT3 亚型其疗效存在差异。(3)性别:美国一项研究比较了不同性别 HCV GT3 型感染患者的临床疗效,结果显示,女性 HCV GT3 型感染患者与男性 HCV GT3 型感染患者 SVR12 率分别为 94.0%、87.0%,女性 HCV GT3 型感染患者 SVR12 率更高^[37],提示性别与 SVR 率有关,但目前造成这种差异的因素尚不清楚。(4)存在耐药性相关替代(RAS):有研究表明 RAS 的出现也会影响 DAA 治疗方案的抗病毒效果,其中 Y93H、A30K、L31M 耐药较常见,并且不同点位耐药患者 SVR 率也差异明显^[38]。意大利某医院对 539 例 HCV GT3 型感染患者进行了耐药分析,结果显示 Y93H 或 A30K 耐药患者的 SVR 率为 72.2%,而无 NS5A-RAS 患者的 SVR 率为 95.7%^[39];德国某医院进行的 II 期和 III 期临床试验中对 HCV GT3 型感染合并肝硬化的患者分析显示,基线 NS5A RAS 患者和无 RAS 的 SVR 率分别为 80.0% 和 97.0%(Y93H 患者的 SVR 率为 60%)^[40]。另 1 项研究表明,耐药突变体改变了 HCV NS3/4A-配体相互作用,导致结合位点内能量分布不平衡,从而产生耐药性,目前有一种潜在的 HCV NS3/4A G3 变体抑制剂——Cpd-217^[41],被鉴定为与所有 NS3/4A G3 变体相互作用,具有明显的共价对接得分,值得进一步进行体外和体内研究,为针对 HCV G3 NS3/4A 的耐药设计和开发提供理论基础。(5)有无合并其他疾病:波兰一项研究结果显示,HCV GT3 单一感染患者与 HIV-HCV GT3 合并感染患者治疗的 SVR 率分别为 97.0%、87.3%,HCV GT3 单一感染患者的 SVR 率更高^[42]。HCV-HIV 合并感染可加速 HCV 的发病进程,从而增加抗反转录病毒治疗的肝

毒性,并影响免疫重建。其次,在临床上,笔者发现当 CHC 患者合并糖尿病时,也会影响 SVR 率,但目前缺少相关研究。

4 HCV GT3 型感染的防控策略

目前,全球在积极探索 HCV GT3 型感染患者筛查及治疗管理模式。澳大利亚某医疗机构针对被监禁人群实施了 RNA 即时检测(POCT 检测),发现 HCV 抗体检测率增加了 3 倍,在 POCT 干预期间治疗率更高^[43]。苏格兰西部专家病毒学中心(WoSS-VC)于 2009 年开始进行干血斑(DBS)测试,DBS 可允许非专业工作人员进行非侵入性标本采集,为在监狱、戒毒服务中心和药房等非传统环境中进行 HCV 检测提供了可能,大多数 GT3 感染与注射吸毒有关,在 IDUs 中进行 DBS 检测可明显提高 HCV 的检出率和 HCV 感染的诊断率,特别是 HCV GT3 型感染患者^[44]。另外在中国开展了一项 HCV 自检的试点研究,此项活动明显提高了 HCV 的检出率,超过一半(58.6%)的 HCV 自检者是第 1 次进行 HCV 检测^[45]。故开展多种形式的丙型肝炎筛查,是发现 HCV 感染,特别是 HCV GT3 型感染的可行方案,也是进行优化治疗的基础。

5 总结及展望

与其他基因型相比,部分地区的 HCV GT3 型感染人数呈上升趋势,HCV GT3 型具有侵袭性强,临床病程长,预后差等特点。虽然初治 HCV GT3 型感染患者 SVR 率高,但对 3b 型合并肝硬化、存在耐药、复发复治、糖尿病和合并 HIV 感染患者,治疗效果仍需关注。加强 HCV GT3 型感染患者的筛查和干预,对推进 2030 年消除丙型肝炎工作有积极的意义。但目前 HCV GT3 型感染的防治工作仍存在以下问题:(1)关于 HCV GT3 型感染患者的疾病进展较其他基因型感染患者更快的机制尚不完全清楚,但脂肪变性是 HCV GT3 型感染的特征之一,是肝纤维化和肝硬化进展的关键指标,有待进一步深入研究其疾病进展机制。(2)肝硬化患者、育龄期和妊娠期女性治疗方案选择都是急需解决的问题。(3)HCV GT3 型感染患者采用何种筛查模式,如何确保 HCV 治疗的连续性,随访成功率都是待解决的问题。(4)如何解决大部分发展中国家 CHC 人群药物的可及性及可负担性都是目前面临困境。

未来的研究应聚焦于探索规避 RAS 对 DAA 的影响,探索不同医疗条件下的新治疗方案,特别是 3b 型合并肝硬化、存在耐药、复发复治、糖尿病和合并 HIV 感染患者的治疗方案。另外,应从不同 HCV 基因型的持久细胞和体液反应出发,加强研发具有交叉保护作用的疫苗,最终达到消除丙型肝炎的目标。

参考文献

[1] MBISA J L, LAPP Z, BIBBY D F, et al. Identification of 2

- novel subtypes of hepatitis C virus genotype 8 and a potential new genotype successfully treated with direct acting antivirals[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(6): e1254-e1262.
- [2] MEDINA C, GARCÍA A H, CRESPO F I, et al. A synopsis of hepatitis C virus treatments and future perspectives [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(10): 8255-8276.
- [3] ROUDOT-THORAVAL F. Epidemiology of hepatitis C virus infection[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(3): 101596.
- [4] ZAREBSKA-MICHALUK D, JAROSZEWICZ J, PARFIE-NIUK-KOWERDA A, et al. Effectiveness and safety of pan-genotypic regimens in the most difficult to treat population of genotype 3 HCV infected cirrhotics[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3280.
- [5] PIMENOV N, KOSTYUSHEV D, KOMAROVA S, et al. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia[J]. *Pathogens*, 2022, 11(12): 1482.
- [6] TANG Q, CHEN Z W, LI H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis [J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 66.
- [7] JIA Y Y, ZOU X, YUE W, et al. The distribution of hepatitis C viral genotypes shifted among chronic hepatitis C patients in Yunnan, China, between 2008—2018[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1092936.
- [8] REAU N, SULKOWSKI M S, THOMAS E, et al. Epidemiology and clinical characteristics of individuals with hepatitis C virus infection in the United States, 2017—2019[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(12): 5777-5790.
- [9] 杨宏, 排云珍, 章银娣, 等. 云南德宏地区丙型肝炎病毒基因分型特点分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(5): 566-569.
- [10] 申恩瑞, 朱静, 何志乔, 等. 建水地区不同人群丙肝基因分型的流行情况[J]. *云南医药*, 2023, 44(1): 28-31.
- [11] WANG X, GU H, ZHANG H, et al. Oral Core-Shell nanoparticles embedded in hydrogel microspheres for the efficient site-specific delivery of magnolol and enhanced antiulcerative colitis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(29): 33948-33961.
- [12] WU N, RAO H Y, YANG W B, et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese National cohort[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 253-261.
- [13] KRAMER J R, CAO Y, LI L, et al. Longitudinal associations of risk factors and hepatocellular carcinoma in patients with cured hepatitis C virus infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(11): 1834-1844.
- [14] BARNES E L, LOFTUS E V J, KAPPELMAN M D. Effects of race and ethnicity on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 677-689.
- [15] MAGRI M C, MANCHIERO C, PRATA T V G, et al. The influence of gene-chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 97(2): 115025.
- [16] TSUKANOV V V, SAVCHENKO A A, CHEREPNIN M A, et al. Association of blood NK cell phenotype with the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C with genotype 1 or 3[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(5): 472.
- [17] LI M Y, LI Y T, ZHANG Y, et al. Five-year follow-up of sustained virological response with hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy: a single-center retrospective study[J]. *Medicine (Madr)*, 2024, 103(7): e37212.
- [18] CARSON J M, HAJARIZADEH B, HANSON J, et al. Effectiveness of treatment for hepatitis C virus reinfection following direct acting antiviral therapy in the REACH-C cohort [J]. *Int J Drug Policy*, 2021, 96: 103422.
- [19] CUNNINGHAM E B, HAJARIZADEH B, AMIN J, et al. Reinfection following successful direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection among people who inject drugs[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(8): 1392-1400.
- [20] STRNAD P, RAU M, BUGGISCH P, et al. Prognostic impact of steatosis in the clinical course of chronic HCV infection—results from the German Hepatitis C-Registry [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0264741.
- [21] STAN I S, BICIUSCĂ V, DURAND P, et al. Diagnostic and prognostic significance of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2021, 62(3): 765-775.
- [22] SPARVOLI J M H, SPARVOLI A C, PEREIRA A A, et al. Effects of hepatitis C virus genotypes and viral load on glucose and lipid metabolism after sustained virological response with direct-acting antivirals [J]. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2023, 69(5): e20221163.
- [23] BUTT A A, YAN P, ASLAM S, et al. Hepatitis C virus (HCV) treatment with directly acting agents reduces the risk of incident diabetes: results from electronically retrieved cohort of HCV infected veterans (ERCHIVES) [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(6): 1153-1160.
- [24] ZAREBSKA-MICHALUK D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(11): 1006-1021.
- [25] ZHUANG L W, LI J N, ZHANG Y, et al. Real-World effectiveness of direct-acting antiviral regimens against hepatitis C virus (HCV) genotype 3 infection; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Ann Hepatol*, 2021, 23: 100268.
- [26] SORIA A, FAVA M, BERNASCONI D P, et al. Comparison of three therapeutic regimens for genotype-3 hepatitis C virus infection in a large real-life multicentre cohort [J]. *Liver Int*, 2020, 40(4): 769-777.
- [27] WONG Y J, THURAIRAJAH P H, KUMAR R, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in a real-world chronic hepatitis C genotype 3 cohort [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(5): 1300-1308.
- [28] LIONETTI R, PICCOLO P, LENCI I, et al. Daclatasvir, sofosbuvir with or without ribavirin for 24 weeks in hepa-

- titis C genotype 3 cirrhosis: a real-life study[J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(3):434-438.
- [29] TIWARI P, KATIYAR H, RAI P, et al. Use of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for sofosbuvir nonresponder genotype 3 HCV infection in India[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(2):669-671.
- [30] ZHU H J, FANG Y, MIAO Q Q, et al. Regulating Near-Infrared photodynamic properties of semiconducting polymer nanotheranostics for optimized cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9):8998-9009.
- [31] BERNHARD B, STICKEL F. Successful fourth line treatment of a relapse patient with chronic hepatitis C virus infection genotype 3a using sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, and ribavirin: a case report[J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58(5):451-455.
- [32] PAPALUCA T, SINCLAIR M, GOW P, et al. Retreatment with elbasvir, grazoprevir, sofosbuvir ± ribavirin is effective for GT3 and GT1/4/6 HCV infection after relapse[J]. *Liver Int*, 2019, 39(12):2285-2290.
- [33] MARGUSINO-FRAMINÁN L, CID-SILVA P, ROTESALVO S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin vs. glecaprevir/pibrentasvir in genotype 3 hepatitis C virus infected patients[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(e1):e41-e47.
- [34] ABULITIFU Y L H, LIAN J S, ADILJIANG M N E, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-velpatasvir in patients with cirrhosis associated with genotype 3 hepatitis C infection in Xinjiang, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:6463-6470.
- [35] 韦新焕, 杜晓菲, 柳雅立, 等. 索磷布韦/维帕他韦治疗静脉药瘾基因 3 型丙型肝炎持续病毒学应答的真实世界研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(12):16-21.
- [36] WEI L, WANG G Q, ALAMI N N, et al. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies—a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2)[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9):839-849.
- [37] ZHOU S, QI K, BERSOFF-MATCHA S J, et al. Sex-re-
- lated difference analyses of efficacy and safety in clinical trials of direct-acting antivirals to treat chronic HCV genotype 1 and 3 infections[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 31(2):78-87.
- [38] MUSHTAQ S, HASHMI A H, KHAN A, et al. Emergence and persistence of resistance-associated substitutions in HCV GT3 patients failing direct-acting antivirals[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:894460.
- [39] DI MAIO V C, BARBALISCIA S, TETI E, et al. Resistance analysis and treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 3-infected patients within the Italian network VIRONET-C[J]. *Liver Int*, 2021, 41(8):1802-1814.
- [40] SARRAZIN C. Treatment failure with DAA therapy: importance of resistance[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6):1472-1482.
- [41] IMAN K, MIRZA M U, SADIA F Z A, et al. Pharmacophore-assisted covalent docking identifies a potential covalent inhibitor for drug-resistant genotype 3 variants of hepatitis C viral NS3/4A serine protease[J]. *Viruses*, 2024, 16(8):1250.
- [42] PIEKARSKA A, JABŁONOWSKA E, GARLICKI A, et al. Real Life results of direct acting antiviral therapy for HCV infection in HIV-HCV-coinfected patients: epi-ter2 study[J]. *AIDS Care*, 2020, 32(6):762-769.
- [43] MCCARTNEY E M, RALTON L, DAWE J, et al. Point-of-Care testing for hepatitis C in the priority settings of mental health, prisons, and drug and alcohol facilities—the PROMPt study[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(4):965-973.
- [44] MONGALE E, ALLEN S, BREW I, et al. Development and optimisation of a reception testing protocol designed to eliminate HCV in the UK prison population[J]. *JHEP REPORTS*, 2024, 6(1):100937.
- [45] WANG C, ZHAO P Z, WEIDEMAN A M, et al. Expanding hepatitis C virus test uptake using self-testing among men who have sex with men in China: two parallel randomized controlled trials[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):279.

(收稿日期:2024-09-05 修回日期:2025-03-11)

(上接第 2010 页)

- [29] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and Inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6):805-820.
- [30] XIN X, CHEN C, XU X, et al. Caffeine ameliorates metabolic-associated steatohepatitis by rescuing hepatic Dusp9[J]. *Redox Biol*, 2025, 80:103499.
- [31] WIJARNPRECHA K, THONGPRAYOON C, UNGPRASERT P. Impact of caffeine in hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(1):17-22.
- [32] YANG L, YU X, ZHANG Y, et al. Caffeine treatment started before injury reduces hypoxic-ischemic white-matter damage in neonatal rats by regulating phenotypic microglia polarization[J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(6):1543-1554.
- [33] FAN F S. Coffee reduces the risk of hepatocellular carcinoma probably through inhibition of NLRP3 inflammatory activation by caffeine[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1029491.

(收稿日期:2024-10-12 修回日期:2025-04-16)