

云南某院丙型病毒性肝炎合并疾病用药横断面分析及DDI研究

岳雯溪¹, 马国伟², 殷瑞¹, 周莹¹, 陈洁^{2*}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²昆明市第三人民医院, 云南省传染性疾病预防医学中心, 云南 昆明

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月31日

摘要

目的: 通过对昆明市第三人民医院的丙型病毒性肝炎患者合并疾病、合并疾病用药情况以及DDI研究, 规范临床合理用药。方法: 统计我院2021年1月~2022年12月期间诊断为“丙型肝炎病毒感染”或“丙型病毒性肝炎”的患者, 同时合并其他疾病, 按基线情况、抗病毒治疗方案、合并疾病用药、布及比例, 了解我院丙型病毒性肝炎患者合并疾病及合并用药情况。结果: 研究对象中, 男性占比70%, 女性占比30%; 年龄在45岁以上的患者占总数的85%。最常见的合并疾病是艾滋病(41%)和高血压(34%), 合并疾病最少的是慢性乙型肝炎, 占6%。合并艾滋病的患者中, 91.5%通过静脉吸毒感染丙肝和艾滋病, 最常用的抗HIV药物是拉米夫定(65.9%)。在合并高血压的丙肝患者中使用最多的降压药物是氨氯地平, 共238人使用。112位血脂异常的患者使用了降脂药物, 使用阿托伐他汀的人数最多。70位合并慢性乙型肝炎的患者使用了抗病毒药物, 替诺福韦最多。合并糖尿病患者中使用门冬胰岛素的患者最多(168人)。所选取的研究对象使用的DAAs有3种, 分别是索磷布韦维帕他韦、艾尔巴韦格拉瑞韦和来迪派韦索磷布韦。在纳入研究的2800例患者中, 共计336例存在禁止使用DDI风险, 616例存在潜在DDI风险。结论: 丙肝患者合并疾病排名前5位为: 艾滋病、高血压、高尿酸血症、糖尿病、血脂异常。合并疾病用药与DAAs存在DDI风险。

关键词

丙型病毒性肝炎, 合并疾病, 合并用药, DDI

Cross-Sectional Analysis and DDI Study of Drugs Used for Hepatitis C Combined with Disease in a Hospital in Yunnan Province

Wenxi Yue¹, Guowei Ma², Rui Yin¹, Ying Zhou¹, Jie Chen^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 岳雯溪, 马国伟, 殷瑞, 周莹, 陈洁. 云南某院丙型病毒性肝炎合并疾病用药横断面分析及 DDI 研究[J]. 微生物前沿, 2024, 13(1): 65-73. DOI: 10.12677/amb.2024.131007

¹College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan²Yunnan Infectious Disease Clinical Medical Center, Kunming Third People's Hospital, Kunming YunnanReceived: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 31st, 2024

Abstract

Object: Through the study of hepatitis C patients with combined diseases, drug use with combined diseases and DDI in Kunming Third People's Hospital, the clinical rational drug use was standardized. **Methods:** The patients diagnosed with "hepatitis C virus infection" or "hepatitis C virus" in our hospital during January 2021 to December 2022 were analyzed and combined with other diseases. Based on the baseline situation, antiviral treatment plan, combined drug use, drug use and proportion, the situation of patients with hepatitis C virus infection and combined drug use in our hospital was investigated. **Results:** The study subjects were 70% male and 30% female; Patients over the age of 45 account for 85% of the total. The most common co-morbidity was HIV/AIDS (41%) and hypertension (34%), while the least common co-morbidity was chronic hepatitis B (6%). Among patients with HIV, 91.5% contracted hepatitis C and AIDS through intravenous drug use, and the most commonly used anti-HIV drug was lamivudine (65.9%). Amlodipine was the most commonly used antihypertensive drug in patients with hepatitis C and hypertension, used by 238 patients. 112 patients with dyslipidemia were treated with lipid-lowering drugs, with atorvastatin being the largest group. Seventy patients with chronic viral hepatitis B were treated with antivirals, tenofovir being the most common. The largest number of patients with combined diabetes (168) used insulin aspartate. Three types of DAAs were used by the selected subjects, namely Sofosbuvir, Vopatavir, Elbavirgrevir, and Ledipavir. Of the 2,800 patients included in the study, a total of 336 were at risk of prohibited DDI use and 616 were at potential DDI risk. **Conclusion:** The top 5 diseases associated with hepatitis C patients were: AIDS, hypertension, hyperuricemia, diabetes, dyslipidemia. There is a risk of DDI with disease drugs combined with DAAs.

Keywords

Viral Hepatitis C, Co-Morbidity, Drug Combination, DDI

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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

Open Access

1. 引言

丙型肝炎病毒简称丙肝，是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的以肝损伤为主的传染性疾病，呈全球性流行。不同性别、年龄、种族人群均对 HCV 易感，且约有 75%~85% 的 HCV 急性感染者会发展为慢性 HCV 感染，可导致慢性肝炎、肝纤维化，部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌[1] [2]，HCV 相关 HCC 发生率在感染 30 年后为 1%~3%，主要见于进展期肝纤维化或肝硬化患者，一旦发展成为肝硬化，HCC 的年发生率为 2%~4% [3]。据统计，截止 2019 年全球约有 5800 万慢性丙肝患者，每年约有 175 万新发感染病例、40 万人死于丙肝相关性疾病[4]，我国 2020 年 HCV 感染者 948.7 万人[5]，严重威胁人民健康，给社会带来较大的经济负担，是不容忽视的公共卫生问题之一。目前丙肝常用治疗药物有干扰素、利巴韦林以及以索磷布韦/维帕他韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦、来迪派韦/索磷布韦等为代表的

直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)。DAA 类药物具有持续病毒学应答率高、疗程短、不良反应发生率低等优点,已广泛用于慢性丙型肝炎抗病毒治疗[2]。但是 DAA 药物需经过多种药物代谢酶代谢和不同的药物转运蛋白进行转运,容易与其他药物产生药物-药物相互作用(drug-drug interactions, DDI) [4]。韩国某项调查根据丙型肝炎病毒治疗方案统计数据,得出的结论是与 DAA 禁忌的处方药物比例从 2.0%到 38.9%不等[6]。当 HCV 患者合并其他疾病时,需注意 DAA 类药物与其他药物间的 DDI。利物浦大学药理学系根据药物实验和药物代谢特点制作了 DDI 网站,为临床医师查找特定药物潜在的 DDI 提供途径[7]。目前国内尚无针对丙肝患者合并其他疾病用药的 DDI 临床研究。本文对丙肝合并其他疾病患者用药情况进行分析,以期临床合理用药提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

按纳排标准纳入 2021 年 1 月至 2022 年 12 月期间就诊于昆明市第三人民医院肝病科确诊为 HCV 感染并合并其他疾病的患者。

2.2. 方法

收集患者基本资料(年龄、性别、感染途径)、抗病毒治疗方案、合并疾病、合并疾病用药等。合并疾病纳入出现频次最高的前 8 种疾病。依据利物浦大学数据库[7]、药品说明书、文献查询分析判断 DAAs 类药物与合并疾病用药之间是否存在 DDI。

所有纳入病例均符合《丙型肝炎防治指南(2022 年版)》[5]相关诊断标准;排除标准:1) 妊娠;2) 年龄 ≤ 18 岁;3) 除肝恶性肿瘤外的其他恶性肿瘤;4) 无其他合并疾病。

2.3. 合并疾病

根据国际疾病分类-10 编码,识别患者其他合并疾病。见表 1。

Table 1. International classification of diseases (ICD-10) for co-morbidities

表 1. 合并疾病的国际疾病分类-10 编码

疾病名称	国际疾病分类-10 编码
慢性乙型肝炎	B18.0、B18.1
糖尿病	E10-E14
高尿酸血症	E79.0
艾滋病	B20-B24
高血压	I10-I15
血脂异常	E78
肺结核	A16.2

3. 结果

3.1. 基本资料

本次研究纳入 2800 例患者,其中男性 2016 例(70%),女性 784 例(30%),85%以上患者年龄在 45 岁以上。其中 602 例患有 HCV 相关疾病,包括肝硬化 560 例(20%),肝癌 42 例(1.5%)。见表 2。

Table 2. General information of patients (n = 2800)**表 2.** 患者一般情况(n = 2800)

	基线特征	频数(%)
年龄	18~34	56 (2%)
	35~44	364 (13%)
	45~54	1610 (57.5%)
	55~64	560 (20%)
	65~74	154 (5.5%)
	≥75	56 (2%)
性别	男	1960 (70%)
	女	840 (30%)
HCV 相关疾病	肝硬化	560 (20%)
	肝癌	42 (1.5%)

3.2. 合并其他疾病情况

2800 例患者中最常见的合并疾病是艾滋病和高血压，因部分患者不止合并一种疾病，故合并其他疾病例数大于患者总数。见表 3。

Table 3. Hepatitis C with other diseases (n = 2800)**表 3.** 丙肝合并其他疾病情况(n = 2800)

合并疾病名称	频数(%)
艾滋病	1148 (41%)
高血压	952 (34%)
高尿酸血症	756 (27%)
糖尿病	420 (15%)
血脂异常	364 (13%)
慢性乙型肝炎	168 (6%)
肺结核	154 (5.5%)
肾功能不全	140 (5%)

3.3. 患者合并其他疾病用药情况

1148 例 HIV 合并 HCV 感染的患者，感染途径以静脉吸毒为主(1050 例)。其中 882 例患者接受规律抗病毒治疗；154 例暂未启动 HIV 抗病毒治疗；112 例虽已启动 HIV 抗病毒治疗，但治疗方案未知。952 例丙肝合并高血压的患者中，82 例未进行降压治疗，56 例虽已进行降压治疗但具体方案未知。420 例丙肝合并糖尿病患者中，84 例未使用药物进行降糖治疗，28 例已启动降糖治疗，但治疗方案未知。112 例血脂异常患者使用降脂药物。70 例丙肝合并慢性乙型病毒性肝炎的患者使用了抗病毒药物。详细用药情况见表 4。

Table 4. Drug use in patients with hepatitis C and other diseases**表 4.** 丙肝合并其他疾病患者用药情况

合并疾病	药物名称	频数(%)
艾滋病(n = 1148)	拉米夫定	756 (65.9%)
	替诺福韦	462 (40.2%)
	洛匹那韦利托那韦	392 (34.1%)
	依非韦伦	364 (31.7%)
	齐多夫定	252 (22%)
	艾考恩丙替	56 (4.9%)
	艾博韦泰	28 (2.4%)
	多替拉韦	28 (2.4%)
	阿巴卡韦	28 (2.4%)
	奈韦拉平	28 (2.4%)
	高血压(n = 952)	氨氯地平
厄贝沙坦		210 (22.1%)
美托洛尔		154 (16.2%)
硝苯地平		140 (14.7%)
培哚普利叔丁胺		112 (11.8%)
氢氯噻嗪		56 (5.9%)
拉西地平		42 (4.4%)
非洛地平		28 (2.9%)
尼群地平		14 (1.5%)
替米沙坦		14 (1.5%)
吲达帕胺		14 (1.5%)
糖尿病(n = 420)	普萘洛尔	14 (1.5%)
	门冬胰岛素	168 (40%)
	阿卡波糖	84 (20%)
	甘精胰岛素	84 (20%)
	恩格列净	28 (6.7%)
	二甲双胍	28 (6.7%)
	利格列汀	14 (3.3%)
	地特胰岛素	14 (3.3%)
	阿格列汀	14 (3.3%)
伏格列波糖	14 (3.3%)	

续表

血脂异常(n = 364)	阿托伐他汀	84 (22.2%)
	瑞舒伐他汀	14 (3.7%)
	非诺贝特	14 (3.7%)
慢性乙型病毒性肝炎(n = 168)	替诺福韦	42 (25%)
	恩替卡韦	28 (16.7%)

3.4. 联用 DAAs 的 DDI 风险

纳入研究的 3 种 DAAs 为索磷布韦维帕他韦、艾尔巴韦格拉瑞韦和来迪派韦索磷布韦。DDI 结果如表 5 所示。

Table 5. Combined with disease drug and DAAs drug DDI

表 5. 合并疾病用药与 DAAs 类药物 DDI

合并疾病	药品名称	索磷布韦维帕他韦 BCRP、P-gp、 OATP1B1/1B3 抑制剂	艾尔巴韦格拉瑞韦 P-gp、CYP3A 底物, BCRP、OATP 抑制剂	来迪派韦索磷布韦 P-gp、OATP、BCRP 抑制剂
高血压	氨氯地平 P-gp 底物			○
	非洛地平 CYP3A4、 P-gp 底物		○	○
	厄贝沙坦 P-gp 底物			○
	培哌普利叔丁胺	未知	未知	未知
血脂异常	阿托伐他汀 BCRP 抑制	○	○	○
	瑞舒伐他汀 BCRP、 OATP 抑制剂	○	○	△
慢性乙型病毒性肝炎	替诺福韦 P-gp 抑制剂	○		○
糖尿病	恩格列净 P-gp、BCRP、 OATP1B1/1B3 底物	○		
	伏格列波糖	未知	未知	未知
艾滋病	洛匹那韦利托那韦 CYP3A、OATP 抑制剂		○	△
	替诺福韦 P-gp 抑制剂	○		○
	依非韦伦 CYP3A/P-gp 的 中度诱导剂	△	△	
	奈韦拉平 CYP3A、 CYP2B6 诱导剂	△	△	
	艾考恩丙替 OATP1B 抑 制剂		△	

注：“△”代表“不可联用”；“○”代表“潜在相互作用”。

2800 例患者中, 336 例存在使用“不可联用”药物 DDI 风险, 其中 56 例使用依非韦伦与来迪派韦索磷布韦, 252 例使用依非韦伦与索磷布韦维帕他韦, 28 例使用奈韦拉平与索磷布韦维帕他韦。616 例存在“潜在相互作用”药物 DDI 风险, 其中 28 例使用阿托伐他汀与索磷布韦维帕他韦, 14 例使用阿托伐他汀与艾尔巴韦格拉瑞韦, 56 例使用替诺福韦与来迪派韦索磷布韦, 350 例使用替诺福韦与索磷布韦维帕他韦, 14 例使用恩格列净与索磷布韦维帕他韦, 14 例使用洛匹那韦利托那韦与来迪派韦索磷布韦, 70 例使用培哌普利叔丁胺与索磷布韦维帕他韦。

4. 讨论

Louie KS 等[8]基于美国医疗索赔数据库进行的为期 2 年研究, 发现 99.4% 的 HCV 患者至少有一种合并症, 包括原发性高血压(32.6%)、脂质代谢障碍(25.9%)和胃肠道疾病(24.4%)。Benjamin H 等[9]对来自英国 59 个专科中心的 6278 名 CHC 患者进行研究, 最常见的合并症是抑郁症(26.1%)、糖尿病(11.3%)、非肝脏恶性肿瘤(5.0%)和 HIV 合并感染(5.0%)。Ruzicka J D 等[10]基于日本医院医疗索赔数据库发现, 丙肝最常见的合并症是胃肠道疾病(41.7%), 其次是高血压疾病(31.4%)、代谢紊乱(28.2%)和糖尿病(26.1%)。王琴等[11]使用中国城镇医疗保险数据库对成人慢性丙型肝炎合并疾病及用药现状进行分析, 研究显示共有 1271 例慢性丙型肝炎患者合并其他疾病, 主要涉及 12 个病种, 28.9% 的患者合并糖尿病、28.2% 的患者合并高血压, 21.9% 的患者合并冠心病, 13.6% 为乙型肝炎丙型肝炎共感染。本研究发现, 常见的合并疾病是艾滋病、其次是高血压、高尿酸血症、糖尿病、血脂异常, 与目前国内外研究数据有所差异。

云南省吸毒人员, 外籍暗娼等 HCV 感染率较高, 截至 2019 年底, 约 11.17 万例 HIV 感染者接受艾滋病抗病毒治疗[12] [13]。该研究丙肝合并艾滋病的患者中, 91.5% 的患者是通过静脉吸毒感染的丙肝和艾滋病。合并 HIV 感染可降低 HCV 清除率, 增加慢性 HCV 感染的风险, 加速了 HIV-HCV 合并感染、更容易快速发展到肝衰竭或肝癌[14] [15] [16] [17] [18]。随着中国居民饮食文化的改变和饮食结构的调整, 高尿酸血症的患病率逐年增加, 云南高尿酸血症的患病率从 1990 年的 5.6%, 增加至 2018 年的 34.38%, 导致高尿酸血症的患病率较高[19]。

慢性丙型肝炎患者合并高尿酸血症相关报道较少, 有报道称高尿酸血症或血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平升高是常见代谢异常的表现, 研究者发现丙型肝炎患者高尿酸血症与肝损伤的组织学严重程度有关, 即随着肝脏纤维化分期的进展, 血清尿酸水平呈显著下降趋势[20]。

研究显示慢性丙肝患者 TG 升高, CHOL、HDL、LDL 减低, 显示慢性丙肝患者存在脂代谢紊乱。国外一项统计显示慢性 HCV 感染者中 70.5% 存在不同程度和不同形式的高脂血症, 在这些高脂血症中 61.3% 的呈现 HCV-RNA 阳性, 25.4% 呈现 HCV-RNA 阴性, 提示高脂血症的发生率与 HCV 病毒复制有关[21]。

HCV 感染与糖尿病密切相关[22]。Niccum 等[23]研究发现慢性 HCV 感染者患 T2DM 的风险是健康者的 3.8 倍, 因此 HCV 感染可能是导致 T2DM 的危险因素。Wong 等[24]研究发现, 慢性 HCV 感染可导致伴有代谢综合征的患者发展为 2 型糖尿病(T2DM)的风险增加 11 倍。

经 DAA 治疗的 HCV/HBV 共感染患者的 HBV 血清清除率显著提高, 在 DAA 治疗后有 HBV 再激活的风险, 但是治疗前 HBsAg 滴度较低的患者 HBV 再激活风险较低, 显性而非隐性 HBV 合并感染可能加速 HCV 相关肝脏疾病的进展[25]。

甲状腺功能也与肝脏功能密切相关, 随着肝脏受损程度的一步加重, FT3 和 FT4 的水平也随之一步步降低, 当肝脏功能受损时, 肝脏不能正常产生各种脱碘酶, 因此 T4 不能及时转化为反三碘甲状腺原氨酸(rT3)和 T3, 因此导致 FT3 水平下降; 另一方面, 一旦肝功能发生异常变化时, 甲状腺通常会跟着发生萎缩和退化性变, 使甲状腺减少激素的合成和分泌, 甲状腺功能障碍是慢性丙肝病毒感染常见的并发

症,无论是功能减退还是出现自身抗体都与丙肝病毒感染存在相关[26]。但甲状腺结节与丙肝之间的关联鲜有报道。

在联合用药方面,韩国[6] CHC 患者最常开的三种药物是镇痛药(83.3%)、胃肠道药物(80.1%)和抗菌药物(67.9%),几乎所有患者每年服用多种药物,且随年龄增长呈线性增加,97%的韩国患者存在显著的 DDI 风险。在英国[9],最常见的具有 DDI 潜力的药物是精神药物(抗抑郁药、阿片类药物和催眠药(38.6%)、抗糖尿病药(9.3%)、免疫抑制剂(6.1%)、他汀类药物(4.9%)和抗逆转录病毒药物(4.9%)。德国的研究先前报道了 31%~34%的 HCV 患者至少服用四种常规门诊药物[27] [28]。意大利的一项研究表明,31.0%的慢性 HCV 合并肝脏疾病患者至少使用四种联合药物,约 30%~44%的慢性 HCV 患者接受 DAAs 并使用联合药物存在 ddi 的风险[29]。此外,在韩国现实环境中[9],47,104 张处方中发现了 39 种禁忌症药物。97%的患者存在“禁忌症用药”或“需要减少剂量/额外监测”类别的 DDI 的潜在风险。

本研究中,34%的患者存在 DDI 风险,12%的患者使用了禁止联用的两种药物。最常见的药物是抗 HIV 药物依非韦伦(32.4%)、替诺福韦(42.6%)。对于合并用药尚存在改进空间,规范我院丙肝患者用药,规避 DDI 风险。

根据药品说明书,来迪派韦索磷布韦是药物转运体 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的一种体外抑制剂。是 CYP3A 与 P-gp 的底物,是 BCRP、OATP 的抑制剂。CYP3A 强效诱导剂可显著降低艾尔巴韦格瑞韦浓度,禁止联用,与 CYP3A 中效诱导剂应谨慎联用,CYP3A 强抑制剂可使其血浆浓度升高,应谨慎联用。索磷布韦维帕他韦是 BCRP 抑制剂、P-gp 抑制剂,OATP1B1/1B3 的轻度抑制剂,强效 CYP 诱导剂可降低其血浆浓度,甚至导致其失活,故禁止联用。三种药物均禁止与强效 P-gp 诱导剂联用,避免三药血浆浓度降低而失去疗效。具体抗病毒药物能否与合并疾病用药见表 5。

DAAs 类药物治疗丙肝很有效但 ADR 不容忽视,尤其与其他药物联合使用时,会发生相互作用而增加其风险,需要引起重视,需加强用药安全性监测。本研究结果显示尚有 34%的患者存在 DAA 与其他药物联用的 DDI 风险,基于本研究结果,基于“药师工作站”系统,协助药师加强处方审核及干预,以弹出提示框方式,时时提醒医师 DDI 风险。肝病科临床药师也加强相关科室 DAA 类药物 DDI 知识培训,重视丙肝患者合并疾病和合并用药情况,规范丙肝患者合理用药流程。

基金项目

昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2022-16-01-003); 云南省科技人才和平台计划 - 云南省孔令义专家工作站(2019IC047)。

参考文献

- [1] World Health Organization (2019) Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- [2] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel, Chung, R.T., Davis, G.L., *et al.* (2015) Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology*, **62**, 932-954. <https://doi.org/10.1002/hep.27950>
- [3] Irshad, M., Mankotia, D.S. and Irshad, K. (2013) An Insight into the Diagnosis and Pathogenesis of Hepatitis C Virus Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 7896-7909. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7896>
- [4] Rando-Segura, A., Buti, M., Quer, J., *et al.* (2019) Viral Load Measurements in Individuals with Hepatitis C Virus Infection: On the European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, Article 013709. <https://doi.org/10.1128/JCM.01379-19>
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 29-46.
- [6] Chung, J.W., Choi, H.Y., Ki, M., *et al.* (2021) Comorbidities and Prescribed Medications in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Population-Based Study. *Gut and Liver*, **15**, 295-306. <https://doi.org/10.5009/gnl19387>

- [7] University of Liverpool (2018) HEP Drug Interactions. <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
- [8] Louie, K.S., St. Laurent, S., Forssen, U.M., *et al.* (2012) The High Comorbidity Burden of the Hepatitis C Virus Infected Population in the United States. *BMC Infectious Diseases*, **12**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-86>
- [9] Hudson, B., Walker, A.J. and Irving, W.L. (2017) Comorbidities and Medications of Patients with Chronic Hepatitis C under Specialist Care in the UK. *Journal of Medical Virology*, **89**, 2158-2164. <https://doi.org/10.1002/jmv.24848>
- [10] Ruzicka, D.J., Tetsuka, J., Fujimoto, G., *et al.* (2018) Comorbidities and Co-Medications in Populations with and without Chronic Hepatitis C Virus Infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3148-z>
- [11] 王琴, 饶慧瑛, 于宁, 等. 成人慢性丙型肝炎合并疾病及用药现状分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 225-232.
- [12] Shi, W., Cai, L., Lu, L., *et al.* (2012) Design of Highly Potent HIV Fusion Inhibitors Based on Artificial Peptide Sequences. *Chemical Communications*, **48**, 11579-11581. <https://doi.org/10.1039/c2cc35973a>
- [13] Chong, H., Wu, X., Su, Y., *et al.* (2016) Development of Potent and Long-Acting HIV-1 Fusion Inhibitors. *AIDS*, **30**, 1187-1196. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001073>
- [14] Park, J.S., Saraf, N. and Dieterich, D.T. (2006) HBV plus HCV, HCV plus HIV, HBV plus HIV. *Current Gastroenterology Reports*, **8**, 67-74. <https://doi.org/10.1007/s11894-006-0066-9>
- [15] Lascar, R.M., Lopes, A.R., Gilson, R.J., *et al.* (2005) Effect of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T Cell Responses in Patients Who Have Resolved HBV Infection. *Infectious Diseases*, **191**, 1169-1179. <https://doi.org/10.1086/428502>
- [16] Goeser, F., Glässner, A., Kokordelis, P., *et al.* (2016) HIV Mono-Infection Is Associated with an Impaired Anti-Hepatitis C Virus Activity of Natural Killer Cells. *AIDS*, **30**, 355-363.
- [17] Hyun, C.B. and Coyle, W.J. (2004) Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus Coinfection: An Emerging Problem? *Southern Medical Journal*, **97**, 401-407. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000072356.46523.29>
- [18] Chew, K.W. and Bhattacharya, D. (2016) Virologic and Immunologic Aspects of HIV-Hepatitis C Virus Coinfection. *AIDS*, **30**, 2395-2404. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001203>
- [19] 杨玉杰, 陆明, 朱垚. 高尿酸血症流行病学调查进展[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(3): 173-177.
- [20] Jang, T.Y., Yeh, M.L., Huang, C.I., *et al.* (2018) Association of Hyperuricemia with Disease Severity in Chronic Hepatitis C Patients. *The Public Library of Science*, **13**, e0207043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207043>
- [21] Degasperis, E., Galmozzi, E., Pelusi, S., *et al.* (2020) Hepatic Fat—Genetic Risk Score Predicts Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhotic HCV Treated with DAAs. *Hepatology*, **72**, 1912-1923. <https://doi.org/10.1002/hep.31500>
- [22] Cuadros, D.F., Miller, F.D.W., Nagelkerke, N., *et al.* (2015) Association between HCV Infection and Diabetes Type 2 in Egypt: Is It Time to Split Up? *Annals of Epidemiology*, **25**, 918-923. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.09.005>
- [23] Niccum, B.A., Stine, J.G., Wynter, J.A., *et al.* (2020) Success of Direct-Acting, Antiviral-Based Therapy for Chronic Hepatitis C Is Not Affected by Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, **38**, 40-46. <https://doi.org/10.2337/cd18-0112>
- [24] Wong, A.H., Sie, J., Chen, A., *et al.* (2020) Glycemic Control after Initiating Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus and Type 2 Diabetes Mellitus Using the United States Integrated Healthcare System. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, **9**, 16-23. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_19_110
- [25] Shih, Y.F. and Liu, C.J. (2020) Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses*, **12**, Article 741.
- [26] 刘淼, 陈华锋, 李梦华. 丙肝患者的甲状腺激素及相关抗体水平的研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33(2): 242-243.
- [27] Maasoumy, B., Port, K., Calle Serrano, B., *et al.* (2013) The Clinical Significance of Drug-Drug Interactions in the Era of Direct-Acting Anti-Viral Agents against Chronic Hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **38**, 1365-1372. <https://doi.org/10.1111/apt.12523>
- [28] Höner zu Siederdisen, C., Maasoumy, B., Marra, F., *et al.* (2016) Drug-Drug Interactions with Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, **62**, 561-567. <https://doi.org/10.1093/cid/civ973>
- [29] Kondili, L.A., Gaeta, G.B., Ieluzzi, D., *et al.* (2018) Real-Life Data on Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Chronic Hepatitis C Viral Infection Undergoing Antiviral Therapy with Interferon-Free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLOS ONE* **13**, e0172159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172159>