

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.017>

他汀类药物提高抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎疗效的系统评价

杨艳东¹, 江勇²

(1. 河北省承德市围场县医院肝内科, 河北 承德 068400; 2. 天津医科大学第二医院消化科, 天津 300170)

[摘要] 目的: 评价他汀类药物对抗病毒治疗慢性丙型肝炎疗效的影响。方法: 检索PubMed, EMBASE, Cochrane Library, 万方数据库, 中国知网数据库中有关他汀类药物与慢性丙型肝炎抗病毒治疗的临床研究。结果: 5项RCTs和4项临床观察共计1 020例患者纳入本研究。RCTs研究显示: 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林的持续病毒应答率(sustained virological response, SVR; 58.1% vs 38.8%, OR=2.26, 95%CI 1.75~3.79, P=0.002), 不能提高直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)的SVR(OR=0.78, 95%CI 0.30~2.07; P=0.62)。观察性研究显示: 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林对HCV基因1型的SVR(65.3% vs 41.9%, OR=2.70, 95%CI 1.71~4.27, P<0.001), 对HCV基因2型或3型无作用(83.8% vs 86.1%, OR=0.91, 95%CI 0.42~1.97, P=0.81)。结论: 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的SVR, 尤其对基因1型HCV患者的作用明显; 对DAA抗HCV无明显作用。

[关键词] 他汀类药物; 慢性丙型肝炎; Meta分析

Statin therapy improves response to anti-HCV drugs in chronic hepatitis C: A systematic review and Meta-analysis

YANG Yandong¹, JIANG Yong²

(1. Department of Hepatology, Weichang County Hospital, Chengde Hebei 068400; 2. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of statins combine with anti-HCV drugs in chronic hepatitis C. **Methods:** The clinical studies on statin and anti-HCV drugs in chronic hepatitis C were searched in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Wanfang Database, the Chinese Biomedical Database. **Results:** A total of 1 020 participants in 5 randomized controlled trials (RCTs) and 4 prospective observational studies were enrolled. RCTs showed that statin therapy can improve sustained virological response (SVR) to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C (58.1% vs 38.8%, OR=2.26, 95% CI 1.75~3.79, P=0.002), while statin therapy can not improve SVR to direct acting antivirals (DAA) in chronic hepatitis C (OR=0.78, 95% CI 0.30~2.07, P=0.62). The observational studies found that statin therapy can improve SVR to interferon alfa and ribavirin in hepatitis C

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-26

通信作者 (Corresponding author): 杨艳东, Email: 1378636226@qq.com

genotype 1 (65.3% vs 41.9%, OR=2.70, 95% CI 1.71–4.27, $P<0.0001$); however, statin therapy cannot improve SVR to interferon alfa and ribavirin in hepatitis C genotype 2 or 3 (83.8% vs 86.1%, OR=0.91; 95% CI 0.42–1.97; $P=0.81$). **Conclusion:** Statin therapy can improve SVR to interferon alfa and ribavirin in hepatitis C genotype 1, it cannot improve SVR to DAA in chronic hepatitis C.

Keywords statins; chronic hepatitis C; Meta-analysis

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是慢性肝病的主要病因之一,已成为全球严重的公共问题。如控制不当,极易发展为肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌^[1]。有研究^[2]发现:慢性丙型肝炎与脂质代谢异常关系密切。部分研究^[3]证实:他汀类药物可提高抗病毒药物的持续病毒应答率(sustained virological response, SVR),起抗HCV作用。他汀类药物是一种强力的降脂药,可以降低患者心脑血管事件的发生率,为近年来最常用的处方药物之一,因其本身可引起肝损害,临床上用于慢性肝病人群时较为慎重。因此,有必要进行系统的Meta分析来进一步评价他汀类药物在慢性丙型肝炎抗病毒药物中的作用及安全性,以使更多的患者获益。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索外文数据库: PUBMED, EMBASE, Cochrane library和万方数据库,中国知网数据库(检索年限截止至2017年12月)。联合使用主题词或关键词: hepatitis C, hepatitis C virus, HCV, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, statin, 慢性丙型肝炎, 丙肝, HCV, 丙肝病毒, 他汀类药物, 3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: 1)所有对象均为慢性丙型肝炎患者; 2)成年患者; 3)试验包括他汀类药物组和非他汀类药物组; 4)对重复研究纳入最新发表的文章; 5)有统一且明确的诊断标准; 6)提供患者结局和测量方法; 7)语种为英语或汉语; 8)他汀类药物联合其他抗HCV药物的研究。

排除标准: 1)文献综述、会议简报、仅有摘要的文章; 2)研究对象为妊娠哺乳期妇女或儿童; 3)未提供患者结局和测量方法; 4)合并其他病毒感染患者,如HIV、乙型肝炎病毒。

1.3 文献资料提取和质量评价

文献纳入、数据提取和试验质量评价均由2名作者根据文献纳入和排除标准独立完成并交叉核对,如有异议向第三方咨询,讨论并取得最终一致。文献的质量评价: RCTs的研究使用Cochrane Handbook 5.10^[4]中的偏倚风险评估(assessing risk of bias)工具,同时采用Jadad评分评价文献质量评价: 1)随机分配方法是否正确, 2)双盲法的应用是否恰当, 3)退出与失访的记录,共5分, ≥ 3 分为文献质量可靠。观察性的病例对照研究采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表^[5],从3个方面对纳入文献进行质量评估: 实验组和对照组的选择、可比性、结果测量,共9分, ≥ 5 分为文献质量可靠。

1.4 统计学处理

应用Cochrane协作网提供的RevMan 5.30软件进行Meta分析,计数资料计算OR值及其95%CI。纳入研究间异质性的分析采用 χ^2 检验, $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$ 时,认为各研究间无异质性,反之,认为存在异质性。当 $I^2\geq 50\%$ 时,采用随机效应模型进行分析;当 $I^2<50\%$ 时,采用固定效应模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及文献质量

初步检索共获得国内外文献1 932篇(中文82篇,英文1 850篇)。通过阅读文题及摘要,排除综述、评论、重复研究、动物实验、会议报告、病案报道、仅有摘要的文献后得到28篇文献;阅读全文,根据纳入和排除标准进行筛选并剔除不符合要求的文献,最终得到9篇文献[6-14](图1;表1,2),包括5篇RCTs^[6-10],其中4篇^[6-9]关于他汀类药物与干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的研究,1篇^[10]关于他汀类药物与直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)为基础的(特拉匹韦)三联疗法治疗慢性丙型肝炎的研究, Jadad评分3篇为4分,2篇为3分;4篇为观察性的研究^[11-14],

均为他汀类药物与干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的研究, NOS评分1篇6分, 3篇为5分。

2.2 他汀类药物对抗病毒药物 SVR 的影响

2.2.1 RCTs 研究结果

2.2.1.1 异质性检验

各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=4.79$, $P=0.31$, $I^2=16\%$)。采用固定效应模型显示: 他汀类药物可提高抗病毒药物的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒药物的SVR分别为65.4%和53.6% (OR=1.78, 95% CI 1.13~2.79, $P=0.01$)。

2.2.1.2 亚组分析

根据抗病毒药物的类型进行亚组分析, 分为干扰素联合利巴韦林组^[7-10](含4项研究)、DAA组^[6](含1项研究)。干扰素联合利巴韦林组异质性检验显示: 各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=1.26$, $P=0.74$, $I^2=0$)。采用固定效应模型显示: 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林抗病毒的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物的SVR分别为58.1%和38.8% (OR=2.26, 95% CI 1.75~3.79, $P=0.002$), 但他汀类药物不能提高DAA的SVR (OR=0.78, 95% CI 0.30~2.07, $P=0.62$)。

2.2.2 观察性的研究结果

2.2.2.1 异质性检验

各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=7.58$, $P=0.18$, $I^2=34\%$)。采用固定效应模型显示: 他汀类药物

可提高抗病毒药物的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒药物的SVR分别为73.6%和56.0% (OR=2.16, 95% CI 1.49~3.12, $P<0.001$; 图3)。

2.2.2.2 亚组分析

根据HCV基因型进行亚组分析。HCV基因1型组异质性检验显示: 各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=0.60$, $P=0.74$, $I^2=0$)。采用固定效应模型显示: 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林抗病毒的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒的SVR分别为65.3%和41.9% (OR=2.70, 95% CI 1.71~4.27, $P<0.001$); 非HCV基因1型组(基因2型和基因3型)异质性检验显示, 各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=0.36$, $P=0.55$, $I^2=0$)。采用固定效应模型显示: 他汀类药物不能提高干扰素联合利巴韦林抗病毒的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒的SVR分别为83.8%和86.1% (OR=0.91, 95% CI 0.42~1.97, $P=0.81$)。

2.3 不良反应的比较

5项RCTs研究和2项观察性研究^[12,14]报告了不良反应发生的情况。其中3项RCTs^[6-8]研究报告了患者因不良反应退出。所有的报告均显示无严重的不良反应发生。对因不良反应退出的人数进行分析, 发现各研究之间不存在异质性 ($\chi^2=1.81$, $P=0.40$, $I^2=0$; 图4)。固定效应模型分析显示加用他汀类药物与不加用他汀类药物退出率分别为5.4%和4.0% (OR=1.37, 95% CI 0.45~4.18, $P=0.59$)。

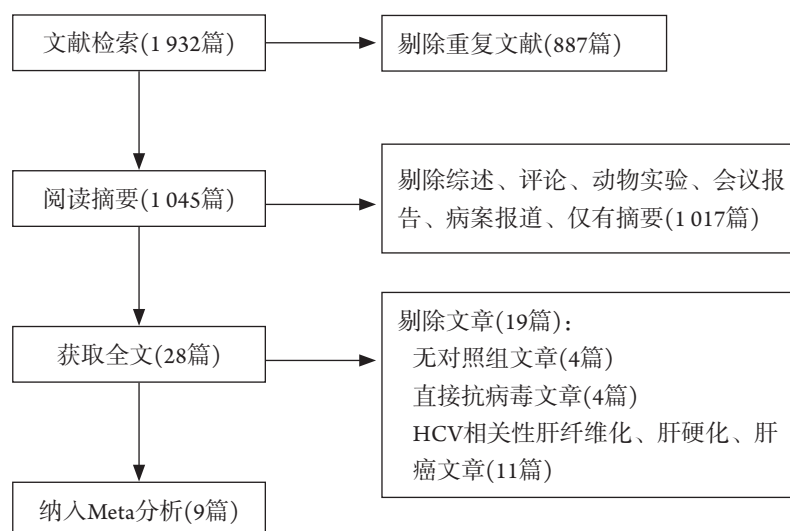


图1 文献检索、选择流程

Figure 1 Flowchart of selecting process for Meta-analysis

表1 纳入的RCTs文献的基本情况

Table 1 Basic information of RCTs literature included

作者	发表时间	国家	HCV 基因型	他汀组	对照组	患者例数[他汀组(男)/ 对照组(男)]	Jadad 评分
Atsukawa等 ^[6]	2014	日本	1b	前12周特拉匹韦+PEG-IFN- α +利巴韦林, 后12周PEG-IFN- α +利巴韦林+氟伐他汀30 mg/d共24周	12周特拉匹韦+PEG-IFN- α +利巴韦林, 后12周PEG-IFN- α +利巴韦林	58(30)/58(26)	4
Bader等 ^[7]	2013	美国	1	氟伐他汀20 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周或辛伐他汀10~80 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	24(-)/20(-)	3
Kondo等 ^[8]	2011	日本	1b	氟伐他汀20 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	46(26)/48(32)	4
Malaguarnera等 ^[9]	2010	意大利	1, 2	瑞舒伐他汀5 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	33(20)/32(18)	4
Shimada等 ^[10]	2012	英国	1b	匹伐他汀1~2 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	21(-)/21(-)	3

PEG-IFN- α : 聚乙二醇干扰素 α ; (-)表示无统计数据。

PEG-IFN- α : polyethylene glycol interferon α ; (-) means no statistics.

表2 纳入的观察性研究的基本情况

Table 2 Basic information of observational literature included

作者	发表年份	国家	HCV 基因型	他汀组	对照组	病例数[他汀组(男)/ 对照组(男)]	NOS 评分
Kohjima等 ^[11]	2014	日本	1b, 2	匹伐他汀2 mg/d+廿六烷五烯酸乙酯800 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	101(46)/176(91), 45(-)/62(-)	6
Kurincic等 ^[12]	2014	美国	1, 3	氟伐他汀80 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	26(19)/45(26), 38(26)/53(33)	5
Shavakhi等 ^[13]	2014	日本	1	阿托伐他汀20 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林12周	PEG-IFN- α +利巴韦林12周	20(-)/20(-)	5
潘闻等 ^[14]	2013	中国	1, 2	氟伐地汀20~40 mg/d+PEG-IFN- α +利巴韦林48周	PEG-IFN- α +利巴韦林48周	27(16)/30(18)	5

PEG-IFN- α : 聚乙二醇干扰素 α ; (-)表示无统计数据。

PEG-IFN- α : polyethylene glycol interferon α ; (-) means no statistics.

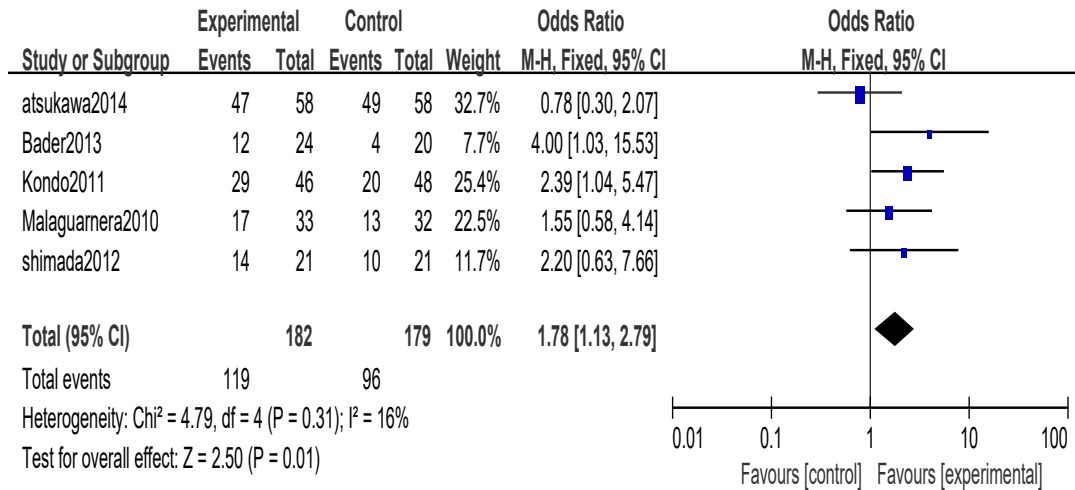


图2 RCTs关于他汀类药物对抗HCV药物SVR的影响

Figure 2 Effects of statins against SVR of HCV drugs in RCTs

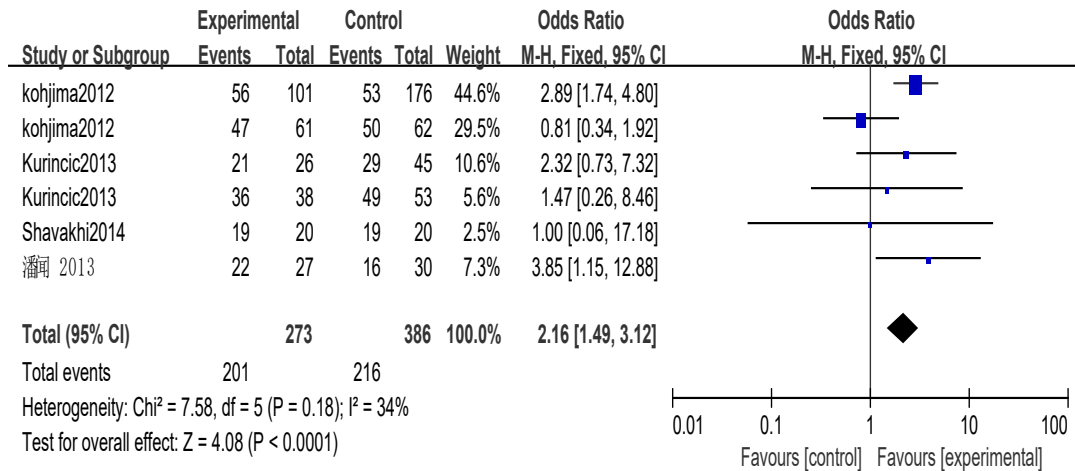


图3 观察性研究关于他汀类药物对抗HCV药物SVR的影响

Figure 3 Effects of statin drugs against SVR of HCV drugs in the observational studies

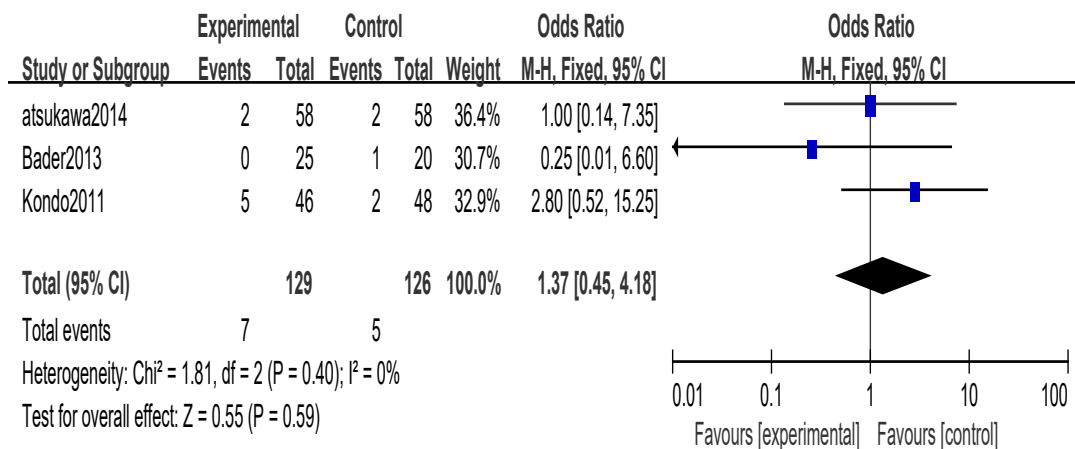


图4 RCTs中因毒副作用出组人数的比较

Figure 4 Comparison of the number of withdraw patients due to side effects in RCTs

3 讨论

全球有1.3~1.7亿人感染过HCV, 其中1 300万人HCV-RNA仍为阳性^[15], 可见丙型肝炎的诊治工作仍然任重而道远。Zhu等^[16]Meta分析发现: 他汀类药物可以提高干扰素联合利巴韦林对HCV的SVR, 快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)及早期病毒学应答(early virological response, EVR), 可作为干扰素联合利巴韦林抗HCV的辅助用药, 但该研究纳入的样本量较小、纳入的RCTs质量不高、无最新抗HCV药物DAA的研究、未评价不同HCV基因型的疗效。最近的研究还显示, 他汀类药物可预防及延缓HCV相关性肝纤维化^[17]、肝硬化^[18]、肝细胞癌^[19]的发生、发展。然而他汀类药物是一种强力的降脂药, 可以减低患者心脑血管事件的发生, 为近年来最常用的处方药物之一, 因其本身可引起肝损害, 临床上用于慢性肝病的人群时较为慎重。因此, 有必要对他汀类的药物对HCV的作用及安全性进行系统的评价, 以使更多的患者从中获益。

HCV的复制与细胞内的脂质代谢关系密切^[20], HCV的生长、成熟、降解以及分泌与极低密度脂蛋白有关^[21]。他汀类药物可减少HCV复制的关键蛋白-胆固醇和四异戊二烯化蛋白的合成, 从而抑制HCV的复制、阻断炎症信号通路^[20]。体外实验^[22]也证实: 他汀类药物可以抑制甲羟戊酸途径, 减少HCV-RNA的复制, 起到抗病毒的作用。此外, 他汀类药物还可以改善胰岛素抵抗和肝脂肪变性, 从而改善抗病毒药物的SVR^[9]。因此, 他汀类药物可直接或间接抑制HCV的复制起到治疗慢性丙型肝炎的目的。

本研究中RCTs的研究结果显示: 他汀类药物可提高抗病毒药物的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒药物的SVR分别为65.4%和53.6%, 二者比较有统计学意义, 存在一定的异质性。根据抗病毒药物的类型分为干扰素联合利巴韦林组、DAA组进行亚组分析后发现: 干扰素联合利巴韦林组中他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物的SVR分别为58.1%和38.8%, 二者比较有统计学意义, 他汀类药物不能提高DAA疗法的SVR。DAA是近年来丙肝治疗的重大成果, 其应用可使患者获得较高的SVR^[23]。本研究显示他汀类药物联合DAA为基础的三联疗法对其SVR无明显影响, 但仅一项研究不足以反映他汀类药物对DAA抗HCV的整体情况。鉴于低密度脂蛋白胆固醇可显著影响

DAA抗病毒效果, 而他汀类药物可有效地降低低密度脂蛋白胆固醇^[24], 以及体外实验证实他汀类药物可增加DAA抗病毒效果、延缓或防止其耐药性的发生^[2], 他汀类药物联合DAA抗HCV的治疗仍值得进一步研究。同时, 需要注意他汀类药物与DAA间的相互作用引起的不良反应, 如3D疗法与阿托伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀存在配伍禁忌; 一些他汀类药物与DAA药物联合时, 需结合肝功能情况调整给药的剂量^[25]。观察性的研究结果显示: 他汀类药物可提高抗病毒药物的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒药物的SVR分别为73.6%和56.0%, 二者比较有统计学意义, 存在一定的异质性。根据HCV基因型进行亚组分析发现: HCV基因1型中他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林抗病毒药物的SVR, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒药物的SVR分别为65.3%和41.9%, 二者比较有统计学意义; 非HCV基因1型组(基因2型和基因3型)中他汀类药物不能提高干扰素联合利巴韦林抗病毒药物的SVR, 二者比较无统计学意义。我国HCV感染约75%为基因1型^[26], 因此, 他汀类药物联合干扰素和利巴韦林方案适用于我国人群, 值得今后深入研究。

本Meta分析中有7项研究^[6-10,12,14]比较了加用他汀类药物与不加用他汀类药物抗病毒的不良反应。各研究均提示加用他汀类药物组和不加用他汀类药物组不良反应相近, 差异无统计学意义。因各研究仅罗列了不同症状的单项人数, 未报道各自研究中总的发生不良反应人数, 故本研究未能对不良反应进行比较。但分析因不良反应而退组人员后发现, 加用他汀类药物与不加用他汀类药物退出率相近, 也说明了加用他汀类药物并未增加不良反应。他汀类药物与抗病毒药物联合应用后, 主要不良反应包括发热、乏力、粒细胞减少、神经精神症状、胃肠道反应、肝损伤等, 但这些不良反应不能除外与抗病毒药物自身有关。

本研究尚存在以下不足: 1) 纳入的文献数量及质量不足, 全部文献难以达到随机、对照、盲法的要求, 选择性偏倚及实时性偏倚无法避免; 2) 针对各他汀类的研究数量不一, 增加了评价的异质性; 3) 对DAA的研究较少(仅1项), 不足以说明他汀类药物对DAA抗HCV的整体情况; 4) 针对我国人群的研究较少(仅1项), 不能完全反映我国实际情况。

综上所述, 他汀类药物可提高干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的SVR, 尤其对HCV基因

1型的患者作用明显, 对DAA抗HCV作用不明显, 且在慢性丙型肝炎中的安全性较好, 因此, 适用于慢性丙肝的治疗。但结论有待于更严谨的大样本临床研究证实。

参考文献

- Neal KR, Trent Hepatitis C Study Group, Ramsay S, et al. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study[J]. *Gut*, 2007, 56(8): 1098-1104.
- Delang L, Paeshuyse J, Vliegen I, et al. Statins potentiate the in vitro anti-hepatitis C virus activity of selective hepatitis C virus inhibitors and delay or prevent resistance development[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 6-16.
- Villa E, Karampatou A, Camma C, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 818-829.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0[updated March 2011][S/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, et al. Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(7): 781-787.
- Bader T, Hughes LD, Fazili J, et al. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(9): 622-627.
- Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, et al. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(9): 615-622.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, et al. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with α -interferon and ribavirin: Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients[J]. *Hepat Mon*, 2011, 11(2): 92-98.
- Shimada M, Yoshida S, Masuzaki R, et al. Pitavastatin enhances antiviral efficacy of standard pegylated interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a prospective randomized pilot study[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 299-300.
- Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, et al. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(2): 250-260.
- Selic Kurincic T, Lesnicar G, Poljak M, et al. Impact of added fluvastatin to standard-of-care treatment on sustained virological response in naïve chronic hepatitis C Patients infected with genotypes 1 and 3[J]. *Intervirology*, 2014, 57(1): 23-30.
- Shavakhi A, Minakari M, Bighamian A, et al. Statin efficacy in the treatment of hepatitis C genotype 1[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(Suppl 1): S1-S4.
- 潘闻, 鲍旭丽, 王金环, 等. 氟伐他汀对合并高胆固醇血症的慢性丙型肝炎的抗病毒疗效的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8206-8208.
PAN Wen, BAO Xuli, WANG Jinhuan, et al. Effect of fluvastatin on the antiviral treatment on patients with chronic hepatitis C and hypercholesterolemia[J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Version*, 2013, 7(18): 8206-8208.
- Su FH, Wu CS, Sung FC, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113579.
- Zhu Q, Li N, Han Q, et al. Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(3): 373-379.
- Simon TG, King LY, Zheng H, et al. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 18-23.
- Yang YH, Chen WC, Tsan YT, et al. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5): 1111-1117.
- Tsan YT, Lee CH, Ho WC, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1514-1521.
- Zhao TT, Le Francois BG, Goss G, et al. Lovastatin inhibits EGFR dimerization and AKT activation in squamous cell carcinoma cells: potential regulation by targeting rho proteins[J]. *Oncogene*, 2010, 29(33): 4682-4692.
- Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion[J]. *J Virol*, 2008, 82(5): 2120-2129.
- Peng LF, Schaefer EA, Maloof N, et al. Ceestatin, a novel small molecule inhibitor of hepatitis C virus replication, inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(4): 609-616.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13): 1195-1206.
- Sheridan DA, Neely RD, Bassendine MF. Hepatitis C virus and lipids

- in the era of direct acting antivirals (DAAs)[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(1): 10-16.
25. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 199-236.
26. 田绿波, 陈肖潇, 贺黎铭, 等. 国境口岸入境人群丙型肝炎病毒的

基因分型研究[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12): 903-907.

TIAN Lübo, CHEN Xiaoxiao, HE Liming, et al. Genotype study on hepatitis C among entry foreigners in China[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(12): 903-907.

本文引用: 杨艳东, 江勇. 他汀类药物提高抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎疗效的系统评价[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 1012-1019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.017

Cite this article as: YANG Yandong, JIANG Yong. Statin therapy improves response to anti-HCV drugs in chronic hepatitis C: A systematic review and Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(5): 1012-1019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.017