

- Vnitr Lek 2002;48:1025-1230
- 5 Gochee PA, Jonsson JR, Clouston AD, Pandeya N, Purdie DM, Powell EE. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor-alpha and cytochrome P450 2E1. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:386-392
 - 6 周侃, 姚光弼, 翟为溶. 慢性丙型肝炎的组织学特点和分类. *中华消化杂志* 1998;18:162
 - 7 刘霞, 王泰龄, 郑丽红, 赵静波, 彭向欣, 张晶. 丙型肝炎的病理观察. *中华病理学杂志* 1995;24:292
 - 8 成军. 丙型肝炎与肝脏脂肪变的相关性研究的临床意义. *临床肝胆病杂志* 2004;20:227-229
 - 9 翟为溶, 周侃, 姚光弼. 肝组织内丙型肝炎病毒不同抗原的定位及比较. *中华传染病杂志* 1999;17:11-14
 - 10 Benkoel L, Biagini P, Dodero F, De Lamballerie X, De Micco P, Chamlian A. Immunohistochemical detection of C-100 hepatitis C virus antigen in formaldehyde-fixed paraffin-embedded liver tissue. Correlation with serum, tissue and in situ RT-PCR results. *Eur J Histochem* 2004;48:185-190
 - 11 张长法, 周永兴, 王春杰, 姚志强. 地高辛标记探针原位杂交检测肝组织中丙型肝炎病毒 RNA. *肝脏病杂志* 1995;3:10-12
 - 12 Tanaka Y, Enomoto N, Kojima S, Tang L, Goto M, Marumo F, Sato C. Detection of hepatitis C virus RNA in the liver by in situ hybridization. *Liver* 1993;13:203-208
 - 13 Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435
 - 14 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699
 - 15 Chevallier M, Guerret S, Chossegros P, Gerard F, Grimaud JA. A histological semi-quantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1994;20:349-355

慢性丙型肝炎的规范性抗病毒治疗及研究进展

宁 琴, 韩梅芳

宁琴, 韩梅芳, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科、感染免疫研究室 湖北省武汉市 430030
 项目负责人: 宁琴, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科. qning@tjh.tjmu.edu.cn
 电话: 027-83662391
 收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

宁琴, 韩梅芳. 慢性丙型肝炎的规范性抗病毒治疗及研究进展. *世界华人消化杂志* 2004;12(10):2379-2382

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2379.asp>

0 引言

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(HCV)引起的一种以肝脏为靶器官的传染性疾病.我国肝炎患者为数众多,据1992-1995年全国病毒性肝炎血清流行病学调查表明,我国抗HCV阳性者占3.2%,约4 200万人,其中约70-80%的感染者将发展为慢性,即HCV感染后持续6 mo以上可以检测到HCV RNA.慢性患者由于进行性的

肝纤维化将导致在20 a内约有12.5%的人发展为肝硬化,部分发展为肝癌,严重影响了人们的生活质量.由于目前尚缺乏合适、有效的疫苗,远期危害更大.抗病毒治疗是慢性丙型肝炎(CHC)治疗的关键,其目的是根除或长期抑制病毒的复制,减轻肝内炎症和纤维化程度,从而抑制可能出现的肝硬化和肝癌的发生和发展.

1 抗病毒治疗及相关问题

1.1 IFN和利巴韦林抗病毒治疗 目前IFN是抗丙肝治疗的主要药物,根据细胞表面受体不同分为两型,1型IFN与表面受体IFNAR1/IFNAR2(一种异二聚体)结合,包括21种亚型如IFN α 、IFN β 等,而IFN γ 与一个独特的表面受体结合,属于2型.按制备来源IFN可分为天然和重组IFN两种,商品化IFN以重组IFN为主. IFN的抗病毒机制还不完全清楚,推测他可与靶细胞表面的特异性受体结合,诱导机体迅速合成具有抗病毒作用的功能蛋白质,如2',5'-寡腺苷酸合成酶(2',5'-AS)、dsRNA依赖蛋白激酶(RDPK),2',5'-AS可催化RNA降解,RDPK磷酸化起始因子eIF-2 α 可抑制HCV mRNA翻译的起始,阻断病毒进入靶细胞,抑制病毒复制;IFN促进HLA-I、II类分子及Fc受体、 β 2微球蛋白的表达,有助于杀伤性T细胞(Te)识别并杀伤靶细胞;IFN可激活免疫系统,提高Th/Ts比例,调整机体的免疫功能;靶细胞释放的细胞因子加强了NK细胞的活性而达到抗病毒作用.

治疗应答是指抗病毒药物被机体吸收后产生的一系列病理生理反应,包括临床症状和体征的改善,生化、病毒学及病理学的改变.常用的指标为持续病毒应答(SVR),是指IFN治疗完成后持续6 mo或6 mo以上HCV RNA仍为阴性.SVR代表抗病毒治疗成功.有报道,长期的肝脏组织病理学的改善与成功的抗病毒治疗有着密切的联系.SVR可减轻纤维化,有效降低肝细胞癌(HCC)的发生率,降低肝衰竭和与肝病有关的死亡等其他并发症的发生.2000年亚太肝病学会上,将SVR作为慢性肝炎抗病毒治疗的目标.生化和组织学应答仅作为次要目标.

IFN治疗CHC的适应范围:18-60岁,HCV RNA阳性、ALT轻中度(正常值的2-10倍)升高、肝组织轻中度炎症改变、无禁忌证、代偿良好的CHC患者,而伴有肝硬化、老年人、HCV抗体阴性而HCV RNA阳性患者对IFN疗效不佳.禁忌证包括:进展型肝硬化、自身免疫性肝炎(AIH)、自身免疫性甲状腺炎,甲状腺功能亢进、糖尿病、精神分裂症、严重的血小板减少($<30 \times 10^9/L$)、白细胞减少($<2 \times 10^9/L$)、妊娠、严重冠心病、恶性肿瘤、脑发作性疾病等.

自1990年代采用IFN治疗丙肝以来,用标准的IFN治疗(即IFN α ,300-500 mu/次,3次/wk,皮下或肌肉注射,疗程12 wk)可使1/3的丙肝患者HCV RNA转阴,单独使用IFN 12 wk,获得SVR的患者占10-15%,

将IFN延长使用时间至24 wk,则提高至15-22%^[1].将IFN和利巴韦林联合治疗可以大大提高SVR率,有报道证实加用利巴韦林后SVR可达到31-47%.Buti *et al*^[2]研究发现,对于单用IFN治疗无效的患者加用利巴韦林后HCV RNA明显降低,有50%的患者有病毒学应答,37.5%获得SVR.目前推荐采用的干扰素是聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN),即IFN与聚乙二醇结合物,可使其免受酶的攻击,延长药物在体内作用时间.PEG-IFN分为两种:PEG-IFN α 2a(商品名PEGASYS),PEG-IFN α 2b(商品名PEG-INTRON).药代动力学显示IFN治疗后1 wk内体内浓度呈现波峰波谷状,而PEGASYS则呈现平缓的浓度曲线,在1 wk内保持了有效的药物浓度.几项大型开放性随机对照实验结果表明PEG-IFN可延长SVR至25-39%,与利巴韦林联用则将SVR提高至54-56%,其疗效比原来的IFN标准治疗及IFN和利巴韦林联合治疗都有明显的提高^[3-4].PEGASYS的推荐剂量为180 μ g/wk,而PEG-INTRON的推荐剂量为1.0-1.5 μ g/kg,疗程24-48 wk.

利巴韦林(Ribavirin)是一种核苷类广谱抗病毒药物,单独采用不能有效地持续清除病毒,但他与IFN联用后可显著提高持续病毒清除率.到目前为止尚不完全清楚利巴韦林增加IFN效应的机制,推测有几种可能:在宿主Th1/Th2平衡方面发挥免疫调节作用,Ning *et al*^[5]研究发现,利巴韦林可抑制巨噬细胞及Th2细胞因子的产生,而不影响Th1细胞因子的产生;抑制单磷酸次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)活性;对RNA依耐的RNA聚合酶(RdRp)有轻微抑制作用.1149例患者的临床实验证实:PEGASYS和利巴韦林联用、IFN和利巴韦林联用、PEGASYS和安慰剂联用,其SVR分别为56%、44%、29%^[6].可见PEG-IFN和利巴韦林联用的确是目前可行的最有效的抗病毒治疗方法.利巴韦林推荐剂量为800-1200 mg/d.

1.2 影响抗病毒治疗效果的病毒和宿主因素 影响抗病毒药物疗效的因素除了药物方面还有病毒和宿主方面.HCV容易变异,基因型较多.Simmonds将其分为6个基因型,11个亚型,其中1型和2型主要见于北美、欧洲和亚洲,4、5、6型主要分别见于中东、南非及中国香港.我国以1b型多见.病毒基因型是影响抗病毒效果的重要因素.研究发现,1型患者对抗病毒治疗比2型和3型更具抵抗性.对1型患者采用PEGASYS和利巴韦林联用、IFN和利巴韦林联用、PEGASYS和安慰剂联用,其SVR分别为46%、36%和21%,而2型或3型患者采用相应的方法,其SVR分别为76%、61%和45%^[6-7].采用PEG-IFN α 2b和利巴韦林联用,1型患者SVR为41%,而2型或3型患者为80%^[8].Hadziyannis *et al*^[9]发现,用PEG-IFN α 2a和利巴韦林联用24 wk或48 wk,1型患者采用标准剂量(1000-1200 mg/d)和48 wk疗程的治疗组获得SVR的比例为52%,而2型或3型患者治疗24 wk和48 wk以及利巴韦林减少剂量(800 mg/d)的

组获得SVR的比例均为80%,说明2型或3型患者用更短疗程及更少量的利巴韦林就可获得良好的疗效.

早期病毒反应(EVR)是指治疗12 wk时患者HCV RNA转阴或低于初值2 Log值以上,常用来监测病情,并预测疗效.Fried *et al*^[6]报道453例患者联合治疗后12 wk,EVR阳性率为86%,阴性率为14%,EVR阳性患者治疗结束后获得SVR的占65%,EVR阴性患者获得SVR的仅占3%,而无反应者达97%.说明不能达到EVR的患者很多(约97%)都不能达到SVR.对于1型患者,EVR阴性则可考虑早期终止抗病毒治疗,因为他们获SVR的几率很小(约3%).而对于2型或3型患者则EVR几乎为100%.Davis *et al*^[10]报道PEG-IFN α 2a及PEG-IFN α 2b分别与利巴韦林联合治疗后12 wk,获得EVR的分别占69%和76%,在这部分患者中,获得SVR的分别占67%和80%.而没有获EVR的患者,继续治疗也没有获得SVR.因此,EVR可以作为一种早期预测疗效的指标.

影响抗病毒效果的宿主因素包括:患者的免疫学特性,患者对治疗的依从性以及患者对副作用的耐受性.患者依从性高,则可使机体长期保持有效药物浓度.用PEG-IFN α 2a和利巴韦林联合治疗的一项453例患者的随机对照实验表明,1型和2、3型患者的依从性没有明显区别,其中达到EVR的患者有390例,占86%,这部分患者又分为完全疗程组(服用了总药量的80%并至少达到38 wk)、部分疗程组(未达到完全疗程).后者又分为减量组和撤药组.研究发现,完全治疗组245例患者中,获SVR的占75%,减量组和撤药组分别为67%和12%^[11].说明依从性高的完全治疗组疗效高于减量组和撤药组.而减量组的SVR又明显高于撤药组.如果由于副作用等不能耐受治疗,最好是减量而不是撤药,这样获SVR的可能性会高一些.

1.3 抗病毒治疗的相关问题

1.3.1 肝硬化患者的抗病毒治疗 通常认为肝硬化患者不能耐受IFN和利巴韦林联合治疗的副作用.实际上,据美国器官获取和移植网站的消息,在美国等待肝移植的肝硬化患者中,93%的丙肝患者末期肝病模型(MELD)评分 \leq 18(相应的Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分 \leq 7),其中62%的患者 \leq 10,31%的患者在11-18之间,根据Wiesner的研究,强烈推荐MELD评分 \leq 18的患者进行IFN为基础的抗病毒治疗.在这些等待肝移植的丙肝患者,绝大多数可以耐受抗病毒治疗,且可以从中受益.Forns *et al*的研究中有30例丙肝肝硬化患者,分别在5 mo内进行了肝移植,移植前均进行了IFN和利巴韦林的联合抗病毒治疗.由于副作用,有63%的患者进行了减量.治疗结束有9例患者达到治疗终末病毒应答(ETVR,即治疗结束HCV RNA阴性),6例患者移植后HCV RNA仍为阴性,提示移植前的抗病毒治疗有可能减少移植后丙肝再发的可能.而据报道,如不进行有效的抗病毒治疗,这类患者丙肝再发的可能性几乎为100%.尽管肝硬化代偿期患者比没有肝硬化的患

者其病毒应答率(指在治疗24 wk内HCV RNA 转为阴性)要低,但是确实有很多肝硬化的患者获得了ETVR及SVR.据Hadziyannis *et al*^[12]的研究报道,肝硬化患者用PEG-IFN α 2a和利巴韦林联合治疗48 wk,有50%获得SVR,其中,1型患者获得SVR的有41%,2型和3型为73%.必须指出的是:该实验的患者全部处于肝硬化代偿期,且没有其他并发症.一项大型研究报道了无肝硬化患者在IFN和利巴韦林联合治疗20 wk、治疗结束后48 wk及72 wk时HCV RNA阴性的比例分别为40%、37%和23%,而肝硬化组相应的比例仅为26%、23%和11%^[13].虽然这类患者获得病毒持续清除的比例较低,且在治疗过程中由于基础疾病引起的血细胞减少再加上IFN和利巴韦林导致的骨髓抑制和溶血,加重了治疗难度,但抗病毒治疗仍可控制纤维化进展,减少并发症的发生.

1.3.2 副作用问题 采用IFN和利巴韦林联合治疗的主要副作用为溶血和骨髓抑制引起的贫血、白细胞减少、血小板降低以及流感样症状、皮疹、抑郁,极少患者出现甲状腺功能异常和视网膜病变自身免疫性疾病等.对于较常出现的血细胞减少,目前推荐在抗病毒治疗中,给予促红细胞生成素(EPO),粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等,给予上述治疗后仍不能改善病情,则考虑减量,甚至停药.

1.3.3 初次抗病毒治疗无应答患者的再次治疗 再次治疗的目的是获得SVR.但前提是患者曾经获得过EVR或者VR.没有病毒应答的、对IFN不敏感的患者,不考虑采用同样的方案进行再次治疗,而需要更有效的治疗,同样的治疗只会产生同样无效的结果.单独用IFN或者IFN与利巴韦林联合治疗不能获得SVR的患者,可采用PEG-IFN和利巴韦林联合治疗.据报道,对单独用IFN或者IFN与利巴韦林联合治疗均没有达到SVR的有进行性肝纤维化和肝硬化的患者,改用PEG-IFN α 2a(180 μ g/wk)和利巴韦林1 000-1 200 mg/d联合治疗,有35%的患者HCV RNA转阴,18%的患者达到SVR^[14].以下提示再次抗病毒治疗疗效较差:以前曾用过IFN与利巴韦林联合治疗不能获得SVR;1型患者;血清HCV RNA $>1.5\times 10^6$ IU/mL,肝硬化等.此外,一些常见的易引起治疗无应答的因素包括:正在使用其他静脉内用药,饮酒,没有正规服药,或者由于贫血而导致减量.以上因素改善后,可以再次进行抗病毒治疗.

1.3.4 关于减量的问题 有研究报道,对1型患者,采用联合治疗方案,服用利巴韦林量少于总量的80%,或者疗程短于标准疗程(48 wk)的80%为减量组,结果:未减量组和减量组的SVR分别为51%和34%^[15].有研究还证明,利巴韦林的减量特别是在治疗12 wk和24 wk之间的减量比PEG-IFN减量对SVR的影响更大.在24 wk以后予PEG-IFN或者利巴韦林减量,对于24 wk时已经HCV RNA转阴的患者其SVR没有多大影响.

2 抗病毒药物的研发及临床实验

HCV RNA结构和其编码的病毒蛋白在丙肝的生活周期中发挥重要作用,也代表了特异性抗病毒抑制剂的理想靶点.主要有5'端和3'端非编码区(UTR)、P7蛋白、NS3丝氨酸蛋白酶、NS3解旋酶和NS5B蛋白即RdRp.有些药物的靶点是攻击细胞表面受体或与病毒表面结构相关联的部位,阻止病毒进入细胞或者是中和病毒,或者通过宿主免疫反应加速感染细胞的死亡,有的是通过减缓或者逆转肝纤维化来阻止肝病的发展.

2.1 新的干扰素 现有的IFN治疗还需要优化,其药代动力学差,生物学活性有限,还缺乏最佳的治疗指数.有研究小组正在试图改善IFN的功能,包括改变原有的氨基酸序列,增加聚乙二醇,改变糖基化方式,制造融合蛋白等.据研究,IFN α con1是第二代IFN,他被巧妙的加入了IFN α 亚型的某些氨基酸序列,经研究证实在体外实验和临床实验中比天然1型IFN更有效.通过这种基因重组的方法,从人源20个IFN α 家族编码序列中产生的新的IFN α ,其抗病毒活性比IFN α 2b增加了285 000倍. IFN与聚乙二醇的结合可增加药物的血浆暴露率,增加病毒反应率.除了已批准用于临床的Peg IFN α ,一种Peg IFN β 已进入临床实验阶段.聚乙二醇化IFN α con1也进入临床评价阶段. IFN α _z是IFN α 和人类血清白蛋白的融合蛋白,该分子具有与IFN α 2相似的抗病毒活性和抗增殖活性,且药代动力学上有更大的改善.新药的发现和发展为丙肝患者提供了新的希望.

2.2 口服干扰素诱导剂 他们能在感染位点通过诱导或调节细胞因子的反应而产生有效的免疫反应,代替或者补充目前IFN的胃肠外用,主要问题是如何将有效成分运输到肝脏.这方面的药物分子有咪唑喹诺酮、咪唑莫特及核苷类似物ANA245、ANA971(2003年美国肝病年会).

ANA245是一种低分子量的核苷类似物,可诱导产生多种细胞因子(包括IFN α),在一系列病毒感染模型中显示了免疫反应介导的抗病毒活性,然而较大剂量口服其生物利用度仍有限.

2.3 利巴韦林类似分子 溶血性贫血是限制利巴韦林剂量的常见副作用,提示需要某种其作用相似而毒性更少的分子. Levovirin是利巴韦林的左旋糖基类似物,既有相似的功能,因为是左旋异构体,他不参与磷酸代谢过程,不会抑制宿主的IMPDH,也就不会产生溶血性贫血,在前期临床实验和动物实验中都能很好的耐受,在常规的短期体内和体外实验中没有诱导突变的作用. Wiramidine是利巴韦林的脒基形式,并可经过腺苷脱氨酶转化为利巴韦林,首过效应将使该药运输到肝脏,而肝脏富含脱氨酶,可使其更多的聚集在肝脏,其临床实验正在进行.

2.4 某些特异性抗病毒抑制分子 功能性的病毒成分(包括病毒RNA结构和病毒酶),成为这类药物的靶点.反

义核苷酸、核酶及RNA干扰的方法都已用来探索丙肝的治疗。病毒基因组拥有许多不同于人类的核苷酸序列,因而可以作为基因治疗的靶点。有研究小组已经证实,反义核苷酸可以在体内和体外实验中抑制HCV RNA的翻译。其中ISIS14803是一种20个核苷酸的反义核苷酸,他能与翻译起始密码附近的核糖体进入位点(IRES)结合,从而抑制HCV RNA的翻译。他在体内和体外模型中均可减少HCV RNA的量及病毒蛋白量,该药已经进入临床研究阶段。其他抗病毒分子还包括P7抑制剂、HCV蛋白酶抑制剂、HCV NS3解旋酶抑制剂及HCV RdRp抑制剂等,都有不同的优缺点,与之相关的研究目前均有一定的进展。

总之,目前国内外对HCV患者推荐的治疗方案是PEG-IFN和利巴韦林联合治疗,大量的研究正在寻求治疗丙肝的更安全、更有效、更价廉的药物,他们的出现将为丙肝患者提供新的希望。

3 参考文献

- 1 Van Soest H, van Hattum J. Treatment of chronic hepatitis C: lessons from human immunodeficiency virus dynamics. *Scand J Gastroenterol* 2001;234:93-97
- 2 Buti M, Morral S, Sanchez F, Martell M, Stalgis C, Esteban R. High-Dose interferon-alpha2b plus ribavirin for retreatment of interferon-nonresponsive patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 2001;46:2396-2400
- 3 Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated(40-KD)interferon-2a compared with interferon-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438
- 4 Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. Hepatitis interventional therapy group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403
- 5 Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, Fung L, Ding JW, Liu MF, Rotstein O, Phillips MJ, Levy G. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998;160:3487-3493
- 6 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982
- 7 Fried MW, Peter J, Hoots K, Gaglio PJ, Talbut D, Davis PC, Key NS, White GC, Lindblad L, Rickles FR, Abshire TC. Hepatitis C in adults and adolescents with hemophilia: a randomized, controlled trial of interferon alpha-2b and ribavirin. *Hepatology* 2002;36:P967-972
- 8 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965
- 9 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355

- 10 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652
- 11 Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609
- 12 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Pegasys international study group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355
- 13 Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313
- 14 Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE. Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial group. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023
- 15 McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. International hepatitis interventional therapy group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069

慢性丙型肝炎抗病毒失败者再治疗探讨

聂青和,程勇前

聂青和,中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038。
程勇前,中国人民解放军解放军 302 医院感染五科 北京市 100039
项目负责人:聂青和,710038,陕西省西安市新寺路1号,中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心。nieqinghe@hotmail.com
电话:029-83377742 传真:029-83537377
收稿日期:2004-09-20 接受日期:2004-10-08

聂青和,程勇前.慢性丙型肝炎抗病毒失败者再治疗探讨.世界华人消化杂志 2004;12(10):2382-2385

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2382.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(HCV)的基础和临床各方面研究已经有了很大进展,但是在诊断、治疗、疫苗研制等方面还不尽如人意,彻底控制丙型肝炎的危害还有很远的路程要走。慢性丙型肝炎目前常用的治疗方法是普通 α 干扰素,300 wu, 3次/wk, 疗程1 a。但是用这种方法治疗的持