

聚乙二醇化干扰素治疗慢性丙型肝炎的研究进展

贾因棠, 魏来

贾因棠, 魏来, 北京大学人民医院肝病研究所 北京市 100044
国家自然科学基金资助项目, No. 30170844
国家十五攻关项目, No. 2001BA705B06; 2004BA718B10
通讯作者: 魏来, 100044, 北京市西直门南大街 11 号, 北京大学人民医院肝病研究所. weelai@163.com
电话: 010-68314422-5726 传真: 010-68314422-5730
收稿日期: 2005-03-31 接受日期: 2005-04-09

摘要

慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致终末期肝病的主要病因之一, 干扰素(interferon, IFN)联用病毒唑是唯一相对有效的治疗药物, 但普通 IFN 疗效有限, 持久病毒应答率低, 聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)单用或联用病毒唑能显著提高持久病毒应答率, 根据患者的具体情况进行个体化治疗能最大限度地发挥其疗效, 而降低其副作用, 对一些难治性 HCV 感染, 如基因 I 型、伴肝硬化患者、对干扰素无应答者、肝移植后再发性肝炎及 HCV 合并 HIV 感染等复杂病例均初步显示出较普通 IFN 有较好的疗效。

贾因棠, 魏来. 聚乙二醇化干扰素治疗慢性丙型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(11):1327-1331
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1327.asp>

0 引言

慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致肝硬化、肝细胞癌等晚期肝病的主要原因之一^[1], 清除病毒能改善肝脏炎症、抑制肝纤维化、防止病情进展. 干扰素(interferon, IFN)是目前唯一相对有效的抗 HCV 治疗药物, 但普通 IFN 治疗慢性 HCV 感染持久病毒应答率(sustained virological response, SVR)低(12-16%), 与病毒唑(ribavirin, RBV)联用 SVR 也仅有 35-40%^[2]. 聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)的问世, 使丙型肝炎的治疗取得了很大进展, 其疗效明显优于普通 IFN^[3-6], 给大多数慢性丙型肝炎患者, 尤其是一些难治性患者带来福音. PegIFN 用于治疗 HCV 感染已有几年时间, 有较多文献报道, 但对一些病情复杂的难治性(无应答者、复发者、HCV 相关的肝硬化、合并 HIV 感染及肝移植等)HCV 感染的临床观察资料较少, 现将 PegIFN 治疗慢性 HCV 感染及复杂难治性 HCV 感染的研究进展作一综述。

1 PegIFN 对初治慢性丙型肝炎

慢性 HCV 感染需要进行抗病毒治疗的指征为: HCV RNA (+) 伴 ALT 异常 (\geq 正常值 2 倍) 或肝组织学检查有明显炎症、

坏死及纤维化病变^[7-8]. 几组大样本、多中心的 II 期及 III 期临床研究资料显示: PegIFN 单用或 PegIFN 与 RBV 联用治疗慢性丙型肝炎, SVR 明显高于普通 IFN 或 IFN 并用 RBV 治疗方案(表 1, 表 2). 经过多组资料分析表明^[9-13]; 与普通 IFN 一样, PegIFN 的疗效同样与宿主因素、病毒因素、用药方案及剂量有关, 有利于获得 SVR 的因素为: 长疗程、合用病毒唑、非基因 I 型、病毒载量低、无严重肝纤维化或肝硬化、年轻、女性、白种人等. 反之, 则为不利因素, 尤其是基因 I 型和或有肝硬化者明显低于基因 II 或 III 型及无肝硬化者。

1.1 单用 PegIFN Zeuzem *et al*^[9] 及 Reddy *et al*^[10] 对单用 PegIFN α -2a 治疗初治慢性丙型肝炎进行研究, 发现用不同剂量(45、90、180、270 μ g/wk) PegIFN α -2a, 疗效不同, 其疗效随剂量增加而提高, 但以 180 μ g/wk 为最佳剂量, 大于此剂量, 疗效不但不会增加, 反而下降. PegIFN α -2a 180 μ g/wk 48 wk 疗程, 治疗结束病毒清除率(end of treatment virological response, EVR) 可达 60-69%, 疗程结束后随访 24 wk, 即 72 wk 时, SVR 为 36-39%(基因 I 型 31%, 基因 II 或 III 型 67%). Lindays *et al*^[12] 研究单用 PegIFN α -2 b 对慢性丙型肝炎的疗效, 发现 PegIFN α -2 b 1.0 μ g/kg-wk 48 wk 疗程, 效果最佳, EVR 为 41%, SVR 为 25%(基因 I 型 14%, 非基因 I 型 49%). 由此可以看出, 单用 PegIFN 疗效与 IFN+RBV 相似, 较单用 IFN 3 MU 每周 3 次(tiw) 用药方案疗效提高 1 倍之多(表 1)。

1.2 PegIFN 与 RBV 联用 由于发现 IFN 与 RBV 联用, 可明显降低复发率, 提高 SVR. Manns *et al*^[13] 通过多中心联合研究, 对 1630 例患者进行 PegIFN α -2 b+RBV 疗效观察, 将患者随机分成 3 组: A 组 IFN α -2b 3MU tiw+RBV 1000-1200 mg/d \times 8 wk; B 组 PegIFN α -2b 1.5 μ g/kg-wk \times wk $>$ 0.5 μ g/kg-wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 4 wk; C 组 PegIFN α -2 b 1.5 μ g/kg-wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 8 wk, 48 wk 治疗结束时, C 组疗效最佳, 总 EVR 达 65%, 72 wk 时, 总 SVR 为 54%(基因 I 型 42%, 基因 II 或 III 型 82%), 而 B 组及 C 组 SVR 均为 47%. Fried *et al*^[14] 研究了 PegIFN α -2a 与 RBV 联用的疗效, 结果显示: PegIFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 8 wk 疗效最好, EVR 可达 69%, SVR 达 56%(基因 I 型 46%, 非基因 I 型 76%). 总之, PegIFN 联用 RBV 治疗慢性丙型肝炎, 疗效达到前所未有的高度(EVR 65-69%, SVR 54-56%, 对非基因 I 型 SVR

表1 单用不同剂量 PegIFN 与 IFN 治疗慢性丙型肝炎疗效比较

研究者	分组及方案	病例数(n)	病毒清除率(%)			
			总反应率	治疗结束(EVR)	基因 I 型(SVR)	非基因 I 型(SVR)
Zeuzem ^[8]	A: IFN α -2a 6MU tiw \times 2 wk \rightarrow 3MU tiw \times 36 wk	264	28	19		
	B: PegIFN α -2a 180 μ g/wk \times 48 wk	67	69	39	28	
Reddy ^[10]	A: IFN α -2a 3MU tiw \times 48 wk	33	12	3	4	
	B: PegIFN α -2a 45 μ g/wk \times 48 wk	20	30	10	14	69
	C: PegIFN α -2a 180 μ g/wk \times 48 wk	45	60	36	31	50
	D: PegIFN α -2a 270 μ g/wk \times 48 wk	41	56	29	12	67
Lindsay ^[12]	A: IFN α -2b 3MU tiw \times 48 wk	303	24	12	6	28
	B: PegIFN α -2b 0.5 μ g/kg /wk \times 48 wk	315	33	18	10	35
	C: PegIFN α -2b 1.0 μ g/kg /wk \times 48 wk	297	41	23	14	49
Heathcote ^[11]	A: IFN α -2a 3MU tiw \times 48 wk	88	14	7	2	15
	B: PegIFN α -2a 90 μ g/wk \times 48 wk	96	42	15	5	29
	C: PegIFN α -2a 180 μ g/wk \times 48 wk	87	44	30	12	51

tiw:每周3次用药.

可高达76-82%, 基因 I 型 SVR 也达42-46%), 较单用 PegIFN 疗效又提高了近1倍. 单用 PegIFN 治疗时, EVR 虽然很高, 但停药后复发率高, 故 SVR 低, 而与 RBV 联用后, 可明显降低复发率, 提高 SVR.

1.3 PegIFN+RBV治疗方案的个体化 PegIFN+RBV治疗HCV感染的长期疗效虽然最好, 但不同剂量、不同疗程可能影响获得最佳效果. 为了最大限度地发挥疗效, 同时将副作用减少到最小, 应根据患者的不同基因型、有无肝硬化及体重等调整剂量和疗程, 尤其是 RBV 剂量, 主张按千克(kg)体重计算用量. Hadziyannis *et al*^[15]对 PegIFN+RBV 治疗慢性丙型肝炎的疗程和剂量进行对比研究, 发现对基因 II 及 III 型患者, 24 wk 短疗程、800 mg/d 小剂量 RBV 方案 (PegIFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 800 mg/d \times 24 wk) 可获得78%的SVR, 与48 wk长疗程、1 000-1 200 mg/d

大剂量 RBV 治疗方案 (PegIFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 48 wk) 疗效相似. 相反, 对基因 I 型患者, 用长疗程、高剂量 RBV 治疗方案, SVR 明显高于短疗程、小剂量 RBV 治疗方案 (二者 SVR 分别为51% vs 29%), 说明对基因 I 型患者, 应采用48 wk 疗程, RBV 1 000-1 200 mg/d; 而对基因 II 型及 III 型患者, 可采用24 wk 疗程, RBV 800 mg/d. 这样可以取得最佳疗效及最小副作用. 一项延长疗程的研究^[16], 发现在46 wk 及68 wk 治疗组 ETR 分别为74%及81%, 但68 wk 治疗组的治疗中途推出者较46 wk 组高(36% vs 17%), SVR 尚不清楚. 另有研究认为对感染基因 I 型患者延长疗程并不能增加疗效^[17].

2 对无应答者的再治疗

无反应者指接受正规 IFN 3MU tiw 治疗至少3 mo, ALT

表2 不同方案 PegIFN 与病毒唑合用治疗慢性丙型肝炎疗效比较

研究者	分组及治疗方案	病例数(n)	持久病毒清除率(SVR %)				
			总反应率	肝硬化	非肝硬化	基因 I 型	非基因 I 型
Manns ^[13]	A: IFN-2 α 3MU tiw+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 48 wk	505	47	41	49	33	79
	B: PegIFN α -2b 1.5 μ g/kg/wk \times wk > 0.5 μ g/mg /wk \times 44 wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 48 wk	514	47	43	57	34	80
	C: PegIFN α -2b 1.5 μ g/kg /wk \times 48 wk+RBV 800 mg/d \times 48 wk	511	54	44	57	42	82
Fried ^[14]	A: IFN α -2b 3MU tiw+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 48 wk	444	44	33	47	21	61
	B: PegIFN α -2a 180 μ g /wk \times 48 wk	224	29	21	31	36	45
	C: PegIFN α -2a 80 μ g/wk \times 48 wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 48 wk	453	56	43	58	46	76
Hadziyannis ^[15]	A: PegIFN α -2a 180 μ g /wk+RBV 800 mg/d \times 24 wk	207				29	78
	B: PegIFN α -2a 180 μ g /wk+RBV 1 000-1 200 mg/d \times 24 wk	280				41	78
	C: PegIFN α -2a 180 μ g /wk+RBV 800 mg/d \times 48 wk	361		50	65	40	73
	D: PegIFN α -2a 180 μ g /wk+RBV 1 000 mg/d \times 48 wk	426				51	77

仍异常或/和HCV RNA仍阳性^[18].这部分多为基因I型、体内病毒载量高、HCV准种多、合并其他病毒(HBV、HIV)感染或有肝硬化等不利因素.对无应答者,如再用IFN 3 MU tiw治疗24-48 wk,仅有3.8-4.9%患者获SVR,IFN 3 MU tiw +RBV治疗24 wk,SVR为13.2-15.2%^[19].加大IFN剂量(5 MU tiw+RBV 1000 mg/d × 48 wk),或用高剂量IFN(5-10 MU)每天给药诱导治疗后再用3 MU tiw +RBV 1000 mg/d维持治疗24 wk,可分别提高SVR到23%及33%^[20-21].而PegIFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 800-1 000 mg/d × 48 wk及PegIFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 800-1 000 mg/d +AMD 200 mg/d × 48 wk 二联或三联治疗方案,可使无应答者分别获得37.5%及45.2%的SVR^[22].Shiffman *et al*^[23]对普通IFN并用RBV治疗无应答者进行研究,用Peg IFN α -2a 180 μ g/wk +1 000-1 200 mg/d RBV,治疗20 wk时,如果HCV RNA转阴,继续治疗至48 wk,如HCV RNA一直阳性者,认为对Peg IFN α -2a无反应,210人完成48 wk疗程,结果有32%获得ETR,18%获SVR;Peg IFN α -2a + RBV再治疗对 α -2a无应答者较对IFN α -2a + RBV无应答者的SVR高(分别为28% vs 12%).

3 对复发者的再治疗

复发者指经过正规IFN 3MU tiw治疗6-12 mo后,ALT正常,HCV RNA转阴,但在停药后6 mo的随访中,ALT又异常和或HCV RNA阳转^[18].对复发者,用普通IFN α -2 b 3MU tiw × 24wk,仅有4-5%的SVR,而用IFN α -2 b 3MU tiw+RBV再治疗24或48 wk可分别有30%及44%的患者获得SVR^[24-25],对基因型为2/3型及病毒载量低的患者,可有95%SVR,基因I型者仅有24%获得SVR,与初治患者有相似疗效.Goncales *et al*^[26]用Peg-IFN α -2a 180 μ g/wk+RBV 1 000-1 200 mg/d对这类复发患者进行再治疗48 wk,88%基因I型及93%基因II型及III型患者获EVR,但目前尚无SVR的资料.总之,复发者对IFN+RBV或PegIFN+RBV的再治疗效果比无应答者好.

4 HCV感染相关的肝硬化患者的治疗

目前入选为治疗对象的HCV相关肝硬化患者,多为组织学诊断的早期肝硬化或为临床诊断的代偿性肝硬化患者^[11, 13].IFN对肝纤维化或早期肝硬化(进展性肝病)的治疗有相当重要的意义,因为清除病毒能改善炎症、抑制病变进展,甚至可以使肝纤维化程度减轻^[27],防止发展成为晚期肝硬化及肝细胞癌^[28].遗憾的是,肝硬化患者对IFN的治疗反应明显低于无肝硬化者.用普通IFN 3MU tiw × 48 wk或IFN 3MU tiw+RBV × 48 wk方案,仅分别有3%和15%患者获SVR^[29-30].而Health^[11]及Fried *et al*^[16]的研究资料显示:单用PegIFN α -2a 180 μ g/wk × 48 wk可使21-30%肝硬化患者获SVR.PegIFN α -2a 180 μ g/wk +RBV 1 000-1 200 mg/d × 48 wk,可使

SVR提高到43-44%^[15-16].另有研究表明^[31]PegIFN α -2a 180 μ g/wk +RBV 800 mg/d × 48 wk,治疗结束时,72%患者HCV RNA阴转,72 wk随访结束时,有51%患者获SVR.由此可见,PegIFN单用或与RBV联用,在很大程度上提高了肝硬化患者的病毒持久清除率.此外,即使病毒不能持续清除,对这些患者用IFN治疗也有益处,如Poynard *et al*^[32]对比单用PegIFN或PegIFN+RBV治疗组与单用IFN或IFN+RBV治疗组的治疗前后肝组织学改变,前者73%患者肝组织纤维化较前有所好转,8%患者较前加重;而后者39%患者肝组织纤维化较前改善,23%较前加重.但两组治疗均能减慢肝纤维化的进展速度.所以,目前多积极主张对进展性肝病用PegIFN进行治疗.

5 肝移植后再发性HCV肝炎

Vogel *et al*^[33]用PegIFN α -2a对一组肝移植后再复发性HCV肝炎进行再治疗,患者随机分为两组,A组IFN α -2a 180 μ g/wk;B组无治疗,48 wk疗程,随访12 wk,结果A组35%(8/32)获得EVR,而B组EVR为0,目前尚无SVR资料.

6 HCV合并HIV感染

Chung *et al*^[34]进行了一项包括133例HCV合并HIV感染者的治疗研究,患者配对分成两组,一组用普通IFN α -2a+RBV(600-1 000 mg/d)治疗,另一组用Peg α -2a+RBV(600-1 000 mg/d)治疗,SVR分别为12% vs 27%,其中基因I型SVR分别为6% vs 14%.另一项^[35]对HCV合并HIV感染患者的研究,所有入选患者均为代偿性肝病及HIV病情处于稳定阶段,患者被随机分为三组:A组.普通IFN α -2a 3 MU 3 tiw;B组. PegIFN α -2a 180 μ g/wk;C组. PegIFN α -2a 180 μ g/wk + RBV 800 mg/d,疗程48 wk,随访12 wk,SRV分别为12%、20%、40%;基因I型的SVR分别为7%、14%、29%,其结果令人鼓舞,倾向首选PegIFN α -2a+RBV治疗此类患者^[36],但主张延长疗程^[37].

总之,对慢性丙型肝炎的治疗,PegIFN明显优于普通IFN,其每周一次用药及高的持久病毒清除率等优点给慢性丙型肝炎患者带来福音.单用PegIFN治疗,初治慢性丙型肝炎可有30-39%的SVR.PegIFN与RBV联用,总的SVR可提高到54-56%,尤其是非基因I型,SVR可达78-82%,基因I型有42-46%获SVR,复发者的再治疗可获得与初治患者相同的疗效,肝硬化患者可有43-51%获SVR,无应答者也有37.5%获SVR.

治疗早期前12 wk,病毒动力学改变可预测SVR^[38].PegIFN+RBV的高病毒清除率与其增强患者体内CD₄⁺ Th-1细胞免疫反应有关^[39].

对一般患者,PegIFN副作用与普通IFN相似,没有明显严重的新副作用,决大多数患者能够耐受^[9, 12];对肝

硬化患者,用PegIFN+RBV较IFN+RBV治疗时的副作用发生率高,如白细胞减少、贫血、血小板减少、合并感染等,往往减少治疗剂量者较多,退出治疗者仅占很少数^[11-14]。

推荐剂量:PegIFN α -2b单用时,最佳剂量为1.0 μ g/kg,与RBV联合应用时,最佳剂量为1.5 μ g/kg;而PegIFN α -2a无论单用还是联用,最佳剂量均为180 μ g/kg,对基因II型及III型, RBV可用800 mg/d及24 wk疗程,难治性慢性丙型肝炎, RBV可用1 000-1 200 mg/d及48 wk长疗程^[15,40]。

目前,虽有PegIFN用于治疗HCV感染的复杂难治病例(合并HBV/HIV感染、肝移植后再发性丙型肝炎、肝硬化患者、无应答者等)的研究报道,但对不同情况时的治疗剂量、疗程、疗效及副作用等仍有待作进一步深入研究。

7 参考文献

- Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47
- McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):57-65
- Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002;24:1363-1383
- Perry CM, Jarvis B. Spotlight on peginterferon α -2a (40 kd) in chronic hepatitis C. *Bio Drugs* 2002;16:213-217
- Kozlowski A, Harris JM. Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. *J Control Release* 2001;72:217-224
- Traynor K. NIH panel recommends combination HCV treatment. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1320
- EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):3-8
- National Institutes of health consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):2S-10S
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672
- 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 alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982
- 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
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Moreno R, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Perez R, Testillano M, Planas R, Sola R, Garcia-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Berenguer M, Montoro M, del Olmo J, Lopez G, Tomo S, Casanovas T, Castellanos G, Castro A, Salmeron J, Munoz-Sanchez M. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS[®]) and ribavirin (COPEGUS[®]) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: Preliminary results of the TERA-VIC-4 study. *Hepatology* 2003;38:306A
- Berg T, Von Wagner M, Hinrichsen H, Heintges T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski H, Klapperich B, Zeuzem S. Comparison of 48 or 72 weeks of treatment with peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS[®]) plus ribavirin (COPEGUS[®]) in treatment-naive patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1. *Hepatology* 2003;38:317A
- Sievert W. Management issues in chronic viral hepatitis: hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:415-422
- Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33:231-240
- Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carenzi S, Smedile A, Roffi L, Croce G, Colletta C, Cariti G, Andreoni M, Biglino A, Calleri G, Maggi G, Tappero GF, Orsi PG, Terreni N, Macor A, Di Napoli A, Rinaldi E, Ciccone G, Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 2001;34:133-138
- Malik AH, Kumar KS, Malet PF, Ostapowicz G, Adams G, Wood M, Yarbrough K, Jones A, Lee WM. A randomized trial of high-dose interferon alpha-2b, with or without ribavirin in chronic hepatitis C patients who have not responded to standard dose interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:381-388
- Herrine SK, Brown Jr R, Esposito S, Bernstein DE, Te H, Galati JS, Lok AS, Ondovik MS, Lentz E, Harb GE. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2A (PEGASYS[®]) combination therapies in patients who relapsed on REBETRON[™] therapy. *Hepatology* 2002;36:358A
- 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 alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferrari L, Paiano A, Del Poggio P, Bacca D, Fruttaldo L, Mongio F, Francavilla R, Scotto G, Grisorio B, Calleri G, Annese M, Barelli A, Rocchetto P, Rizzo G, Gualandi G, Poltronieri I, Barbarini G. Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107: 112-118
- Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carenzi S, Smedile A, Cariti G, Andreoni M, Orsi PG, Biglino A, Tabone M, Roffi L, Croce G, Manca A, Tappero G, Ciccone G, Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus

- ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002;36:959-966
- 26 Goncales F, Bernstein DE, Berg C, Sette H Jr, Rasenack J, Giago M, Jensen DM, Cooksley WGE, Ackrill AM. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin in chronic hepatitis C: Retreatment of patients who relapsed virologically after 24 weeks of therapy. *Hepatology* 2002;36:361A
- 27 Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. Histological improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524
- 28 Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma development: natural surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181
- 29 Farrell G, Cooksley WG, Dudley FJ, Watson K. Efficacy and tolerance of a 6-month treatment course of daily interferon alpha -2a for chronic hepatitis C with cirrhosis. For the Australian hepatitis C study group. *J Viral Hepat* 1997;4:317-332
- 30 Gane EJ, Holland J, Duxfield J, Chapman B, Bain H. Viral kinetics of combination pegylated interferon-alpha 2a plus ribavirin in patients with hepatitis C cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:357A
- 31 Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, Bellobuono A, Chemello L, Pastore G, Chen DS, Brouwer JT. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Europe Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:408-413
- 32 Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313
- 33 Vogel W, Ferenci P, Fontana R, Saab S, Labrecque D, Pappas SC, Sidhu RK, Harb GE. Peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS®) in liver transplant recipients with established recurrent hepatitis C: Interim results of an ongoing randomized multi-center trial. *Hepatology* 2002;36:312A
- 34 Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459
- 35 Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pisse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;35:438-450
- 36 Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, Duca P; Italian Co-infection Study (ICOS) Group. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther* 2005;10:309-317
- 37 Soriano V, Nunez M, Camino N, Maida I, Barreiro P, Romero M, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J. Hepatitis C virus RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004;9:505-509
- 38 Tsubota A, Arase Y, Someya T, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S, Ikeda K, Akuta N, Hosaka T, Kobayashi M, Kumada H. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005;75:27-34
- 39 Kamal SM, Fehr J, Roesler B, Peters T, Rasenack JW. Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD₄ T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1070-1083
- 40 Perry CM, Jarvis B. Spotlighton peginterferon-[alpha]-2a (40 kD): in chronic hepatitis C. *Bio Drugs* 2001;61:2263-2288

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

广东中西医结合、中医消化病学术会议

本刊讯 广东中西医结合、中医消化病学术会议定于 2005-11 在广州召开, 现将征稿通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文、结构式摘要 (800 字左右) 各一份, 电脑打印 (附软盘), 2005-09-30 截稿。

2 联系方式

广东省广州市广州大道北 1838 号南方医院消化科 智发朝 教授, 电话: 020-65641531.