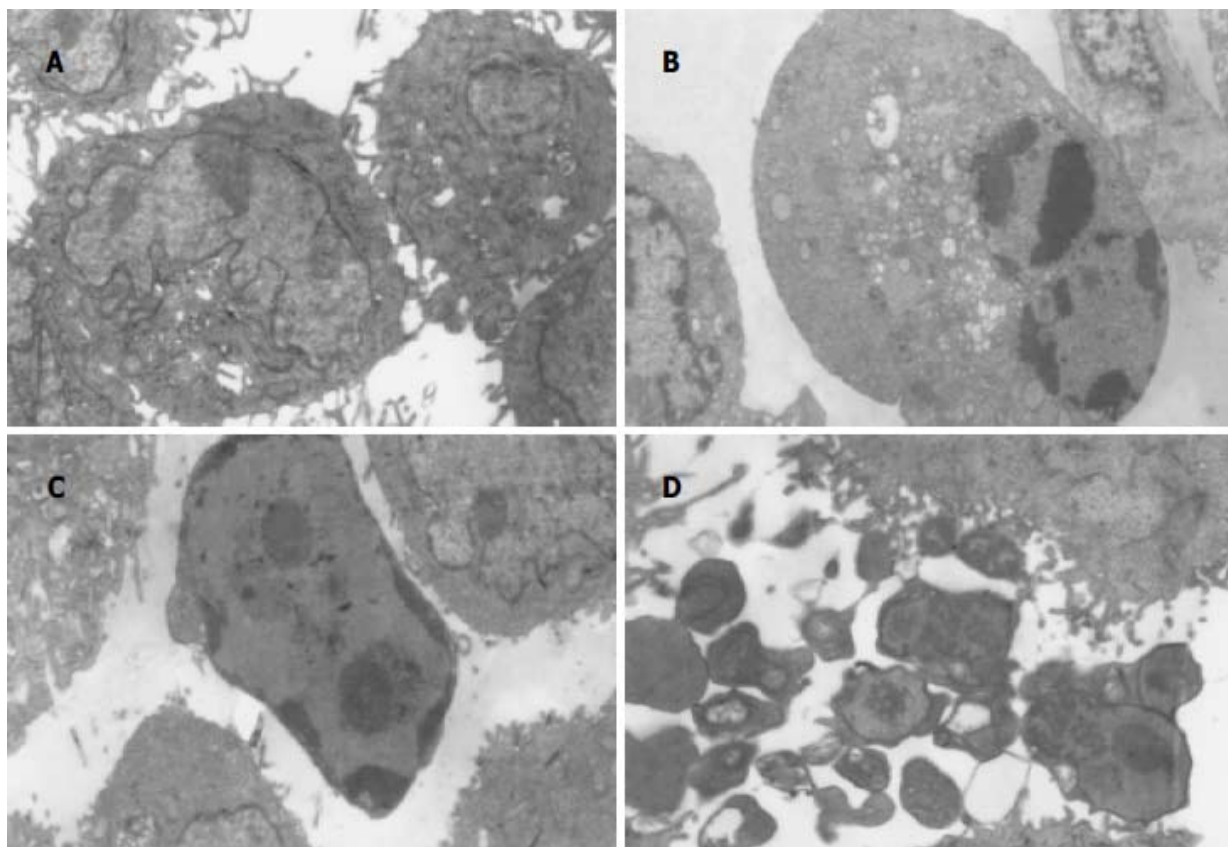


# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)



**14/2005**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (总第142期)

述 评	1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来 1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿
胃 癌	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众
肝 癌	1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓 1663 肝癌组织中TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1R II和NF- $\kappa$ B的表达 缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春 1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达 吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛 1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义 吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛 1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林 1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达 丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌
病毒性肝炎	1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因 张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠 1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛 1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕 1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳
基础研究	1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用 路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚 1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进 1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成 1721 $^{103}\text{Pd}$ 诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响 何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯
文献综述	1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建 1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐 1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣 1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建 1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华 1747 聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江 1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣
研究快报	1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏 1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓 1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周 1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋 1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定 温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿 1773 阿霉素对胃癌细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛 1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm">http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm</a>
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005  American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005  ISGCON 2005 November 11-15, 2005 <a href="mailto:isgcon2005@yahoo.co.in">isgcon2005@yahoo.co.in</a> <a href="http://www.isgcon2005.com">isgcon2005.com</a>  Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 <a href="http://www.asge.org/education">www.asge.org/education</a>  II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 <a href="mailto:gec@stradini.lv">gec@stradini.lv</a> <a href="http://www.gastroenterologs.lv">www.gastroenterologs.lv</a>  2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 <a href="mailto:c.chase@imedex.com">c.chase@imedex.com</a> <a href="http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm">www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm</a>  10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 <a href="mailto:isde@sapmea.asn.au">isde@sapmea.asn.au</a> <a href="http://www.isde.net">www.isde.net</a>

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊)  创刊 1993-01-15 改刊 1998-01-25 出版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: <a href="mailto:wcjd@wjgnet.com">wcjd@wjgnet.com</a> <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a> 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893 印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市2345信箱) 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
---	---	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展

周平, 谢仁江

周平, 空军总医院感染内科 北京市 100036  
谢仁江, 湖南城步县人民医院 湖南省城步县 422500  
通讯作者: 周平, 100036, 北京市, 空军总医院感染内科. zhoup428@sina.com  
电话: 010-66928472  
收稿日期: 2005-04-15 接受日期: 2005-05-14

## 摘要

在慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗中,  $\alpha$ -干扰素占有重要地位. 近几年来, 随着聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素(PEG-IFN $\alpha$ )的研制成功, 使慢性乙肝的治疗效果有了进一步的提高. 本文就 PEG-IFN $\alpha$  的临床种类和药理学特点及其治疗 HBeAg 阴性和 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎的进展情况进行了综述.

周平, 谢仁江. 聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1747-1749  
<http://www.wjnet.com/1009-3079/13/1747.asp>

## 0 引言

病毒性肝炎是临床上最常见的疾病之一, 严重威胁人们的身体健康. 尤其是慢性乙型病毒性肝炎(慢性乙肝)已成为我国和当今世界一个较为严重的公众健康问题. 目前全球大约有 3.5 亿慢性乙肝病毒(HBV)感染者, 其中约 75% 分布在亚太地区. 我国 HBV 感染率约为 60%, 人群中约有 10% 为慢性 HBV 携带者. 对于慢性乙肝的治疗, 虽然目前临床上尚无特效的治疗方法, 但积极有效的抗病毒治疗有助于患者肝脏功能的改善、病情的稳定, 可以减缓或终止肝硬化的发生, 降低肝癌的发生率, 提高患者的生活质量. 在慢性乙肝的抗病毒治疗中,  $\alpha$ -干扰素占有重要地位. 特别是近几年来, 随着聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素(PEG-IFN $\alpha$ )的研制成功, 使慢性乙肝的治疗效果有了进一步的提高. 本文就 PEG-IFN $\alpha$  治疗慢性乙肝的进展情况进行了综述.

## 1 PEG-IFN $\alpha$ 的种类和特点

目前市场上已经获得美国 FDA 和欧盟批准的 PEG-IFN $\alpha$  产品有 2 种, 一是由瑞士罗氏公司研制生产的 Pegasys(商品名: 派罗欣, PEG-IFN $\alpha$ -2a), 其分子质量为 40 ku, 由于 PEG 为分枝状, 可使患者体内干扰素有效血药浓度长达 168 h, 达到持续抑制病毒的目的, 同时分枝状的空间结构减少了干扰素的抗原性, 降低了中和抗体的产生, 主要分布于肝脏, 直接作用于病毒复制的靶器官, 分布容积低, 因此, 无需根据体重调节剂量, 使用方便. 使用剂量为每次 180  $\mu$ g, 每周 1 次. 二是由美国先灵葆雅公司研制生产的 Peg-Intron(商品名: 佩乐能, PEG-IFN $\alpha$ -2b), 其分子

质量为 12 ku, PEG 为直链, 使用剂量需按体重计算, 每千克体质量 0.5-1.0  $\mu$ g, 每周注射 1 次. 由于前者的相对分子质量明显大于后者, 因此其半衰期较长, 注射 1 wk 内血药浓度更稳定. 但从临床疗效和不良反应发生率看, 两种 PEG-IFN $\alpha$  比较接近. 最近有学者<sup>[1]</sup>对这两种 PEG-IFN $\alpha$  治疗基因型 1 丙型肝炎病毒感染者的早期病毒学反应进行了一对一的研究. 该研究阶段性分析结果发现, 在治疗慢性丙肝基因 1 型患者时, 两种 PEG-IFN $\alpha$  的药代动力学(PK)和病毒清除能力存在差异. 在治疗的前 4 wk, 派罗欣血清谷值可持续处于高水平; 治疗第 8 wk, 派罗欣组平均 HCV RNA 水平( $\lg 10$ )降低  $3.22 \pm 0.236$ , 佩乐能组降低  $2.65 \pm 0.279$ . 提示在治疗慢性丙肝基因 1 型患者时, 派罗欣早期病毒清除能力优于佩乐能.

与普通干扰素相比, PEG-IFN $\alpha$  具有下列特点<sup>[2]</sup>: (1) 可经过肾脏和肝脏清除, 肝脏清除在其中起重要作用, 支链聚乙二醇的作用使肾脏清除率较普通干扰素明显下降, 使得其在肝脏的暴露时间延长, 能够更好地发挥其抗病毒活性. 因肾脏不是主要代谢途径, 故可以适用于轻、中度(肌酐清除率  $> 20$  mL/min)肾功能不全患者. (2) 体内吸收速度相当快, 药物在体内的循环时间明显延长, 而且在患者体内基本保持一种非常稳定的血药浓度, 可持续 7 d, 在这 7 d 里, 血药浓度基本上是恒定的, 这样其对病毒所产生的抑制作用当然也就是持续性而非间歇性的. (3) 每周给药 1 次, 5-8 wk 后可达稳态血药浓度, 在稳态时, 最大血药浓度( $C_{\max}$ )和最小血药浓度( $C_{\min}$ )之间仅有 1.5-2.0 倍的差别, 此后 PEG-IFN $\alpha$  不再积蓄. (4) 干扰素的聚乙二醇化还可以降低免疫原性, 当干扰素分子聚乙二醇化以后, 聚乙二醇分子就在干扰素分子外面形成一个分子屏障, 保护其免受酶的分解, 降低其免疫原性, 也就是说其诱导产生干扰素抗体的能力也随着干扰素的聚乙二醇化有所下降.

## 2 PEG-IFN $\alpha$ 治疗 HBeAg(-)/HBV DNA(+)慢性乙肝

Marcellin *et al*<sup>[3]</sup>报道: PEG-IFN $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg(-)/HBV DNA(+)慢性乙肝临床疗效明显, 在改善肝脏功能, ALT 复常率和血清 HBV DNA 阴转等方面疗效优于拉米夫定. 该项研究为随机、部分双盲、多国多中心试验. 共有 537 例 HBeAg(-)/HBV DNA(+)慢性乙肝患者被纳入临床研究. 分为 PEG-IFN $\alpha$ -2a+安慰剂(177 例); PEG-IFN $\alpha$ -2a+拉米夫定(179 例)和拉米夫定(181 例)3 组, 分别接受 (1) PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g, 每周 1 次 + 安慰剂, 每

天1次;(2)PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g,每周1次+拉米夫定100 mg,每天1次;(3)拉米夫定100 mg,每天1次治疗.共治疗48 wk,随访24 wk.结果显示,PEG-IFN $\alpha$ -2a+安慰剂组和PEG-IFN $\alpha$ -2a+拉米夫定组在ALT复常率和血清HBV DNA $<2.0 \times 10^7$ 拷贝/L的比率(59%和43%;60%和44%)明显高于拉米夫定组(44%, $P = 0.004$ 和 $P = 0.003$ ;29%, $P = 0.007$ 和 $P = 0.003$ ).血清HBV DNA持续 $<4 \times 10^5$ 拷贝/L的比率,在PEG-IFN $\alpha$ -2a+安慰剂组和PEG-IFN $\alpha$ -2a+拉米夫定组分别为19%和20%,亦明显高于拉米夫定组(7%, $P < 0.001$ );在应用PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗的患者中,有12例患者HBsAg转阴,而拉米夫定组无1例HBsAg转阴.但PEG-IFN $\alpha$ -2a+安慰剂和PEG-IFN $\alpha$ -2a+拉米夫定两组间无显著差异.

$\alpha$ -干扰素在治疗HBeAg阳性慢性乙肝期间或治疗后不久,出现ALT显著升高,这与HBeAg/HBeAb血清转换和乙肝病毒抑制增加相关,但对HBeAg阴性慢性乙肝,ALT升高与病毒应答的关系尚未确定.Piratsvuth *et al*<sup>[4]</sup>首次报告:HBeAg阴性慢性乙肝患者接受干扰素抗病毒治疗期间,ALT显著升高与病毒应答相关.该研究为随机、部分双盲、多国多中心试验,纳入537例HBeAg阴性慢性乙肝患者,患者接受以下3种治疗方法之一:(1)PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g,每周1次+安慰剂,每天1次;(2)PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g,每周1次+拉米夫定100 mg,每日1次;(3)拉米夫定100 mg,每日1次.共治疗48 wk,随访24 wk.复合主要终点为:(1)ALT复常;(2)24 wk随访结束后(72 wk)HBV DNA $<2.0 \times 10^7$ 拷贝/L.ALT显著升高为ALT峰值 $>$ 正常值上限10倍;ALT中度升高为ALT峰值在5-10倍正常值上限之间.结果显示,治疗期间,单用PEG-IFN $\alpha$ -2a组ALT显著升高发生率明显高于PEG-IFN $\alpha$ -2a联合拉米夫定组及单用拉米夫定组( $P = 0.007$ 和 $P = 0.038$ ).随访期间,单用拉米夫定组或联用PEG-IFN $\alpha$ -2a组ALT显著升高较PEG-IFN $\alpha$ -2a组更常见( $P = 0.033$ 和 $P = 0.021$ );ALT中等升高发生率也可见类似的趋势.总之,治疗期间ALT显著升高与72 wk随访结束时ALT复常显著相关( $P = 0.011$ ),但ALT中度升高与随访结束时ALT复常无相关性.研究者指出,能获得持续病毒学应答的患者在治疗过程中,ALT显著升高更常见.该研究提示,PEG-IFN $\alpha$ -2a单用或联合拉米夫定以及单用拉米夫定治疗HBeAg阴性慢性乙肝患者,ALT显著升高可能有益.

### 3 PEG-IFN $\alpha$ 治疗HBeAg(+)/HBV DNA(+)慢性乙肝

在最早的一项应用PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗HBeAg(+)/HBV DNA(+)慢性乙肝的临床研究中,Cooksley *et al*<sup>[5]</sup>对194例既往未曾接受过 $\alpha$ -干扰素治疗的患者,分别随机予以PEG-IFN $\alpha$ -2a 90、180、270  $\mu$ g,每周一次、普通 $\alpha$ -2a干扰素450万U,每周3次,治疗24 wk,随访24 wk.结果发现,予以PEG-IFN $\alpha$ -2a 90、180、

270  $\mu$ g,每周一次治疗的患者中,HBeAg阴转率分别为37%、35%和29%;接受普通 $\alpha$ -2a干扰素治疗的患者为25%.予以PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗的患者持续应答(HBsAg(-)、HBV DNA(-)和ALT正常)的比率是接受普通 $\alpha$ -2a干扰素治疗患者的两倍(24% vs 12%, $P = 0.036$ ).4组患者在学习过程中,不良反应的发生率和严重程度大致相同,无显著差异.作者认为PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗HBeAg(+)/HBV DNA(+)慢性乙肝,在HBsAg(-)、HBV DNA(-)和ALT复常等方面疗效优于普通 $\alpha$ -2a干扰素.

最近Lau *et al*<sup>[6]</sup>报道:应用派罗欣单一治疗、与拉米夫定联合治疗及拉米夫定单一治疗HBeAg阳性的慢性乙肝患者的疗效和安全性结果.该项大规模多中心研究结果显示,HBeAg阳性慢性乙肝患者采用派罗欣单一治疗或联合治疗,治疗后应答率显著高于拉米夫定单一治疗;联合治疗的应答率并不高于派罗欣单一治疗;派罗欣治疗未出现非预期不良事件,联合拉米夫定未明显改变派罗欣的安全性.该研究共纳入814例HBeAg阳性慢性乙肝患者,所有患者按1:1:1接受下列治疗:派罗欣180  $\mu$ g、每周1次+安慰剂、每天1次;派罗欣180  $\mu$ g、每周1次+拉米夫定100 mg,每天1次;拉米夫定100 mg,每天1次.患者接受48 wk治疗,并在随后的24 wk无治疗随访期结束后接受评价.联合主要终点为HBeAg血清转化或HBV DNA $<10^8$ 拷贝/L,次要终点为HBeAg消失和ALT恢复正常.全部治疗组患者的基线特征具有可比性.总体人群主要为亚洲人(85-87%).随访24 wk(第72 wk)后,派罗欣单一治疗组或联合治疗组中达到主要终点和次要终点的患者比例显著高于拉米夫定单一治疗组(表1).第72 wk时,派罗欣(+拉米夫定)治疗组16例患者出现HBsAg血清转化,而拉米夫定单一治疗组没有患者出现HBsAg血清转化.全部治疗组中,因安全性原因停止治疗的比例都很低( $\leq 3\%$ ).大多数不良事件轻微,所有治疗组的严重不良事件发生率都很低(2-6%).派罗欣单一治疗组与联合治疗组的不良事件相似.这一结果与上述在HBeAg阴性慢性乙肝患者中进行的研究结果类似.作者认为基于派罗欣的安全性和有效性研究结果,应将派罗欣作为HBeAg阳性的慢性乙肝患者的一线治疗方案.

对于慢性乙肝,抗病毒治疗完全应答的标志应为HBsAg/HBsAb血清转换.经拉米夫定治疗的患者,很少出现HBsAg/HBsAb血清转换,阿德福韦治疗1 a后,约1.6%的患者出现HBsAg/HBsAb血清转换.PEG-IFN $\alpha$ 除有抗病毒作用外,还具有免疫调节作用,可能参与诱导HBeAg阴转及HBsAb出现.在抗病毒治疗中,HBV基因型可影响PEG-IFN $\alpha$ 的临床效果.Janssen *et al*<sup>[7]</sup>报告:慢性乙肝患者单用PEG-IFN $\alpha$ -2b及其联用拉米夫定,对HBsAg/HBsAb血清转换率作用相同.HBV基因型对HBsAg/HBsAb血清转换可产生影响.该项研究为全球多中心、随机、双盲、对照试验,纳入266例HBeAg阳性慢性乙肝患者,接受PEG-IFN $\alpha$ -2b 100  $\mu$ g每周1次,联合拉米

表1 3组患者主要终点和次要终点比

	派罗欣 + 安慰剂(271例)	派罗欣 + 拉米夫定(271例)	拉米夫定(272例)
联合主要终点			
HBeAg血清转化	32%( $P < 0.001$ )	27%( $P = 0.023$ )	19%
HBV DNA $<10^8$ 拷贝/L	32%( $P = 0.012$ )	34%( $P = 0.003$ )	22%
次要终点			
HBeAg消失	34%( $P < 0.001$ )	28%( $P = 0.043$ )	21%
ALT恢复正常	41%( $P = 0.002$ )	39%( $P = 0.006$ )	28%

夫定 100 mg 每天 1 次或安慰剂治疗, 共治疗 52 wk. 在治疗 32 wk 后, PEG-IFN $\alpha$ -2b 剂量减半. 停药后随访 26 wk. 结果显示, 在随访结束前, 共有 85 例 (36%) 患者 HBeAg 阴转. HBeAg 阴转患者中, A 基因型 (90 例) 占 47%, B 基因型 (23 例) 占 44%, C 基因型 (39 例) 占 28%, D 基因型 (103 例) 占 25% ( $P < 0.001$ , A 型 *vs* D 型和 B 型 *vs* C 型). 多变量分析显示, 基因型是 HBeAg 阴转的重要的独立预测因子. 在所有患者中, 18 例 (7%) 出现 HBsAg 阴转, 16 例 (6%) 出现 HBsAg/HBsAb 血清转换. PEG-IFN $\alpha$ -2b 联合拉米夫定治疗, 未能增加 HBeAg 阴转、HBsAg 阴转及 HBsAg/HBsAb 血清转换. 16 例 HBsAg/HBsAb 血清转换患者中, 3 例出现于用药期间, 13 例出现于停药随访期间. 所有出现 HBsAg/HBsAb 血清转换的患者在随访结束时, ALT 均为正常, HBV DNA 低于  $10^6$  拷贝/L. HBsAg/HBsAb 血清转换率随 HBV 基因型不同而不同, A 型 11 例 (13%), B 型 2 例 (9%), C 型 0, D 型 2 例 (2%). HBeAg 阴转患者中, HBsAg/HBsAb 血清转换率分别为 A 型 28%, B 型 20%, C 型 0, D 型 8%.

研究者认为, HBeAg 阳性的慢性乙肝患者接受 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗 1 a, 可使 HBsAg/HBsAb 血清转换率达 6%, 但联合使用拉米夫定并不增加 HBsAg/HBsAb 血清转换率. 1/3 的 A 基因型患者出现 HBsAg/HBsAb 血清转换, 提示对 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者, 抗病毒治疗时应考虑 HBV 基因型. PEG-IFN $\alpha$  对 A 和 B 基因型疗效最好.

以上文献报告的结果显示: PEG-IFN $\alpha$  无论是在治疗 HBeAg 阳性, 还是 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者方面, 都具有良好的临床效果. 其疗效均优于普通 $\alpha$ -2a 干扰素和拉米夫定, 但联合应用拉米夫定并不能明显提高 PEG-IFN $\alpha$

治疗的应答率. HBV 基因型对 PEG-IFN $\alpha$  的抗病毒效果有一定影响, PEG-IFN $\alpha$  对 HBV A 和 B 基因型疗效较好, 对 C 和 D 基因型疗效较差.

#### 4 参考文献

- 1 Bisceglie AMD, Rustgi VK, Thuluvath P, Davis M, Ghalib R, Lyons MF, Ondovik MS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon  $\alpha$ -2a or  $\alpha$ -2b with ribavirin in treatment naive patients with genotype chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):734A
- 2 黄阿农, 郑苏芹, 童郁温. 抗丙型肝炎病毒新药 - 聚乙二醇干扰素. *医药导报* 2004;23:779-780
- 3 Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R. Peginterferon  $\alpha$ -2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217
- 4 Piratvisuth T, Marcellin P, Lau G, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Rui J, Lu ZM, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. ALT flares and sustained ALT response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with Peginterferon  $\alpha$ -2a (40KD) (Pegasys®), Peginterferon  $\alpha$ -2a (40KD) plus lamivudine or lamivudine alone. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):656A-657A
- 5 Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC. Peginterferon  $\alpha$ -2a (40KD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305
- 6 Lau G, Piratvisuth T, Kang XL, Marcellin P, Thongasawat S, Cooksley G, Gane E, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, Pluck N. Peginterferon  $\alpha$ -2a (40KD)(Pegasys®) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):171A
- 7 Janssen HL, Flink HJ, Zonneveld MV, Niesters HG, Man RAD, Schalm SW, Erasmus MC. HBsAg seroconversion in chronic HBV patients treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2b alone or in combination with lamivudine. The role of HBV genotype. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):660A

编辑 王谨晖 审读 张海宁