

HCV NS3/4A丝氨酸蛋白酶和NS5B RNA聚合酶抑制剂的临床研究进展

汪桦, 薛小平, 雷迎峰

汪桦, 薛小平, 西北工业大学生命科学院 陕西省西安市 710072
雷迎峰, 中国人民解放军第四军医大学微生物学教研室 陕西省西安市 710032
国家自然科学基金资助项目, No. 30600564; No. 30700710; No. 3070030
作者贡献分布: 此文由汪桦综述; 薛小平与雷迎峰审校。
通讯作者: 薛小平, 教授, 710072, 陕西省西安市友谊西路127号, 西北工业大学生命科学院. xuexp99@gmail.com
电话: 029-88460541 传真: 029-88460541
收稿日期: 2009-07-12 修回日期: 2009-08-20
接受日期: 2009-08-24 在线出版日期: 2009-09-08

Recent advances in the development of inhibitors targeting hepatitis C virus NS3/4A serine protease and NS5B RNA polymerase

Hua Wang, Xiao-Ping Xue, Ying-Feng Lei

Hua Wang, Xiao-Ping Xue, College of Life Science, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, Shaanxi Province, China
Ying-Feng Lei, Department of Microbiology, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30600564, 30700710 and 3070030
Correspondence to: Professor Xiao-Ping Xue, College of Life Science, Northwestern Polytechnical University, 127 Youyi West Road, Xi'an 710072, Shaanxi Province, China. xuexp99@gmail.com
Received: 2009-07-12 Revised: 2009-08-20
Accepted: 2009-08-24 Published online: 2009-09-08

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) NS3/4A serine protease and NS5B RNA-dependent RNA polymerase are vital for the processing and maturation of viral protein precursors and RNA replication. Recently, many studies focus on developing inhibitors targeting these two enzymes to fight against HCV infection. In this article, we will review the recent advances in the development of inhibitors targeting HCV NS3/4A protease and NS5B polymerase.

Key Words: Hepatitis C; NS3/4A serine protease; NS5B RNA-dependent RNA polymerase; Enzyme

inhibitor

Wang H, Xue XP, Lei YF. Recent advances in the development of inhibitors targeting hepatitis C virus NS3/4A serine protease and NS5B RNA polymerase. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(25): 2595-2600

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)NS3/4A丝氨酸蛋白酶和NS5B RNA依赖的RNA聚合酶是病毒蛋白前体加工成熟和复制过程中十分重要的两个酶, 是抗HCV治疗的理想靶点. 近年来, 关于HCV NS3/4A蛋白酶和NS5B RNA聚合酶抑制剂的研究是抗HCV研究最为活跃的方向, 本文综述了他们在临床试验中的最新研究进展.

关键词: 丙型肝炎; NS3/4A丝氨酸蛋白酶; NS5B RNA依赖的RNA聚合酶; 酶类抑制剂

汪桦, 薛小平, 雷迎峰. HCV NS3/4A丝氨酸蛋白酶和NS5B RNA聚合酶抑制剂的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(25): 2595-2600
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2595.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引起慢性肝炎的主要病原体之一, 主要通过血源传播. HCV基因组变异较大, 按照Simmonds命名系统, 可将HCV分为6个主要基因型即 I-VI, 各型又可分为若干个亚型(如 I a、I b、II a、II b、III a、III b等). HCV基因型分布具有明显的地域性, 其中 I、II 和 III 型呈全球性分布, 我国北方以 II a 型为主, 南方以 I b 型为主. 全球范围内, HCV感染人数约占总人口数的3%, 约为2亿人, 其中 I 型感染者占感染总人数的40%-80%^[1]. 目前, 我国的HCV感染者约4000万, 其中69%为 I 型感染(以 I b 型为主), 13%为 II 型感染(以 II a 型为主), 18%为其他类型感染^[2]. HCV的感染者约有60%-80%发展为慢性肝炎, 其中约20%发展

背景资料

HCV感染往往易引起慢性肝炎, 因此HCV感染已成为全球严重的公共卫生问题. 目前, 临床上标准的HCV治疗方案是IFN α 或peg-IFN α 和RBV联合使用. 但是, 这种治疗方案的疗效较低, 周期较长, 费用较高, 不良反应较严重. 随着临床上应用蛋白酶和逆转录酶抑制剂治疗HIV取得较好的疗效, 研发NS3/4A SP和NS5B RdRp抑制剂成为近年来抗HCV治疗的重要方向.

同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科; 刘纪, 教授, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所

研发前沿

目前,以HCV NS3/4A SP和NS5B RdRp为靶标,研发特异有效的药物是抗HCV研究的热点。但是,如何减少药物产生的各种不良反应是亟待解决的问题。

为肝硬化,并有约2%-5%的患者死于HCV感染导致的肝硬化和肝癌^[1]。因此,HCV感染已成为全球严重的公共卫生问题。目前,由于缺少特异有效的药物和疫苗,临床上标准的HCV治疗方案是 α -干扰素(interferon alfa, IFN- α)或聚乙二醇化 α -干扰素(pegylated interferon alpha, peg-IFN α)和利巴韦林(ribavirin, RBV)联合使用。其治疗效果在不同基因型之间有很大差异,I型的疗效仅为40%-50%,且治疗周期较长,费用较高,不良反应较严重^[3]。目前,抗HCV感染的临床研究主要有2个方向:一是改进干扰素和RBV;另一个是研发特异有效的抗HCV药物。RBV前体药物taribavirin和新型干扰素alb-IFN α -2b相继进入临床试验,结果表明:taribavirin虽然可以有效降低贫血等不良反应的发生率,但疗效却大大降低^[4],并且alb-IFN α -2b不能明显提高治疗效果^[5]。近年来,以HCV NS3/4A丝氨酸蛋白酶(NS3/4A serine protease, NS3/4A SP)和NS5B RNA依赖的RNA聚合酶(NS5B RNA-dependent RNA polymerase, NS5B RdRp)等为靶标,寻找HCV特定靶点抗病毒治疗(specifically targeted antiviral therapy for HCV, STAT-C)药物是抗HCV研究的重要方向。

1 HCV NS3/4A丝氨酸蛋白酶和NS5B RNA聚合酶
HCV属黄病毒(Flaviviridae)科,是单股、正链RNA病毒,基因全长9.6 kb,由5'非编码区,3'非编码区及位于其间的单一开放阅读框架(open reading frame, ORF)组成。ORF编码约3010个氨基酸的NH₂-C-E1-E2/NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH多聚蛋白前体^[1]。其中C, E1, E2, P7为结构蛋白区,NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B为非结构蛋白区。

NS3/4A SP是由NS3氨基末端180个氨基酸及辅助因子NS4A组成的异源二聚体。NS3/4A SP在病毒多聚蛋白前体的加工成熟中有着非常重要的作用,他在4个连接区域切割多聚蛋白前体: NS3/NS4A、NS4A/NS4B、NS4B/NS5A、NS5A/NS5B。此外,NS3/4A SP可以抑制细胞内抗病毒因子IRF-3的活性,从而抑制细胞内抗病毒反应^[6]。因此,NS3/4A SP已经成为研制抗HCV药物和疫苗的重要靶点。

NS5B RdRp是HCV复制过程中的关键酶。NS5B RdRp以HCV释放出的正链RNA为模板催化RNA负链的合成,再通过负链复制出大量的正链,与多聚蛋白体裂解产生的病毒蛋白共同包装为成熟病毒颗粒。此外,正常的哺乳动物细

胞不表达与NS5B RdRp功能相同的酶,使针对NS5B RdRp的抑制剂具有良好的选择性^[7]。因此,NS5B RdRp也是当今抗HCV研究的重要靶点。目前,已有多项NS3/4A SP和NS5B RdRp抑制剂进入临床试验^[8]。

2 NS3/4A丝氨酸蛋白酶抑制剂

NS3/4A SP抑制剂根据其作用位点,可分为2类:可逆共价结合抑制剂和非共价结合抑制剂^[9]。

2.1 NS3/4A SP可逆共价结合抑制剂 NS3/4A SP可逆共价结合抑制剂是基于NS3/4A SP的底物设计的抑制剂。其抑制原理是利用不易被切割的底物类似物来竞争NS3/4A SP的反应中心,从而降低NS3/4A SP的活性,抑制病毒的复制^[9]。

2.1.1 Telaprevir(VX-950): Telaprevir是一种口服的拟肽类抑制剂,其作用效果在HCV I型、II型和III型之间无明显差异^[10]。在Forestier *et al*^[11]进行的一项小规模I b期临床试验中,peg-IFN α 与Telaprevir联合治疗组经2 wk治疗后,血液中病毒载量平均下降可达5.5 log₁₀ IU/mL。此外,联合治疗组没有患者表现出病毒载量反弹(viral breakthrough),且病毒序列分析表明:抗药突变仅为2/7^[11]。因此,TPR(telaprevir, peg-IFN α , RBV)联合治疗可有效提高患者的持续病毒应答(sustained virological response, SVR),并降低抗药突变的发生率。在II期临床试验“PROVE-1”中,260例未经治疗的HCV I型感染者被分为4组。结果显示,TPR治疗12 wk后,PR(peg-IFN α , RBV)再治疗12 wk组和36 wk组,患者的SVR可分别达到61%和67%,复发率为2%和6%。然而,PR治疗48 wk组和单用TPR治疗12 wk组的SVR仅为41%和35%,复发率高达23%和33%^[12]。在另一项II期临床试验“PROVE-2”中,TPR治疗12 wk后,PR再治疗12 wk组的SVR为69%,复发率仅为14%。PR治疗48 wk组、TPR治疗12 wk组和TP治疗12 wk组的SVR分别为46%、60%和36%,复发率高达22%、30%和48%^[13]。以上结果表明,TPR治疗与PR治疗分段联合应用可以有效提高患者SVR的比率,总治疗周期控制在24 wk即可,且RBV在TPR治疗中不可或缺。但是,TPR治疗产生皮疹、瘙痒、贫血等不良反应的比率明显比PR治疗高^[12-13]。目前,Telaprevir已经进入III期临床试验。

2.1.2 Boceprevir(SCH-503034): Boceprevir是又一种口服的拟肽类抑制剂,能有效抑制HCV RNA复制。Sarrazin *et al*^[14]对PR治疗无效的I

相关报道

2007年,De Francesco *et al*以化学结构和作用机制为重点,较为详尽地介绍了HCV NS3/4A SP和NS5B RdRp抑制剂。

型感染者进行Boceprevir临床研究发现: 仅服用Boceprevir 2 wk, 400 mg tid, 治疗组的平均病毒载量可下降2.06 log₁₀ IU/mL. 并且, Boceprevir与peg-IFN α 联合治疗2 wk, 治疗组的平均病毒载量可下降2.88 log₁₀ IU/mL^[14].

在Kwo *et al*^[15]进行的II期临床试验“SPRINT-1”中, 595例HCV I型患者被分为6组, 采用较高剂量Boceprevir(800 mg tid)研究Boceprevir与PR的联合治疗情况. 并且, 为了减少Boceprevir耐药突变和提高SVR, 在2个试验组先进行4 wk的PR治疗, 再分别进行BPR(boceprevir, peg-IFN α , RBV)联合治疗24 wk和44 wk. 结果表明, 先进行4 wk PR前期治疗来提高试验组SVR的效果并不明显. 单独应用BPR联合治疗28 wk或48 wk, 可使试验组患者SVR(55%, 56%)或SVR12(66%, 74%)明显高于PR对照组SVR(36%)^[15]. 并且, 另一项研究表明, peg-IFN α 和RBV可减少Boceprevir治疗引起的耐药突变^[16].

以上试验结果表明, peg-IFN α 和RBV在Boceprevir临床治疗中必不可少, 他们不但可以提高患者中SVR的比率, 而且可以有效减少V36M, R155K, V36L等耐药突变的产生. 然而, BPR治疗产生的贫血等不良反应的比率比PR标准治疗要高, 且对于PR治疗无效患者采用BPR治疗产生SVR的比率仅为7%-14%^[16]. 目前, Boceprevir也已经进入III期临床试验.

2.2 NS3/4A SP非共价结合抑制剂 NS3/4A SP非共价结合抑制剂是基于NS3/4A SP的酶切产物设计的抑制剂. 其抑制原理是, NS3/4A SP产生的酶切N末端产物可占据NS3/4A SP的活性位点, 且这种结合是非共价的^[9]. 因此, 利用酶切N末端产物类似物可抑制NS3/4A SP的活性.

2.2.1 BILN 2061: BILN 2061属于大环拟肽类药物, 是第一个进入临床试验的NS3/4A SP抑制剂. 用较高剂量的BILN 2061对HCV I型患者进行治疗, 2 d后, 患者的HCV病毒载量可下降2 log₁₀ IU/mL以上^[17]. 但是, 由于BILN 2061在动物实验中表现出的心脏毒性, 该药已被暂停临床试验^[18].

2.2.2 TMC435350: TMC435350也属于大环拟肽类药物. 在Reesink *et al*^[19]进行的临床I期试验中, HCV I型患者用药5 d后, 200 mg qd(once daily)组的平均病毒载量下降最大, 可达3.9 log₁₀ IU/mL. 并且, 试验过程中无患者出现严重的不良反应. 但是, 未感染HCV的对照组用药5 d后, TMC435350在其体内的积累效应高于HCV

患者3倍, 值得引起注意^[19]. 目前, TMC435350已进入II期临床试验.

2.3 其他NS3/4A SP抑制剂 ACH-806与其他NS3/4A SP抑制剂不同, 他阻止NS4A与NS3结合, 使其不能形成高活性的NS3/4A蛋白酶复合物, 从而达到抑制效果. 因此, ACH-806不会与其他抑制剂产生交叉抗性. 在Ib期临床试验中, 对HCV I型感染者用药5d后, 患者HCV病毒载量平均下降0.9 log₁₀ IU/mL^[20]. 近期研究表明, ACH-806可以引起肾脏功能紊乱, 因此该药已被暂停临床试验. 但是, ACH-806提供的抑制思路仍值得借鉴. 此外, 新型NS3/4A SP抑制剂MK-7009已进入II期临床试验, R7227(ITMN-191)和VX-500也进入I期临床试验.

3 NS5B RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂

NS5B RNA聚合酶抑制剂可根据其化学结构和作用机制分为2大类: 核苷类似物抑制剂(nucleoside analogue inhibitors, NI)和非核苷类似物抑制剂(non-nucleoside analogue inhibitors, NNI).

3.1 NS5B RdRP核苷类似物抑制剂 NI的抑制原理是非磷酸化的NI进入感染HCV的细胞后, 通过胞内磷酸激酶的催化, 转变为具有活性的NTP形式. 然后, 作为NS5B的底物与胞内NTPs竞争, 参与NS5B催化的HCV RNA复制. NTP形式的NI被插入到新生RNA链上后, 其糖单元上的特殊结构会阻止后续碱基的插入, 从而抑制新生RNA链的延伸^[21].

3.1.1 R7128: R7128是可口服的PSI-6130前体药物, 也是一种胞嘧啶类似物抑制剂. Reddy *et al*^[22]对PR治疗无效的HCV I型患者进行I期临床试验, 治疗2 wk后, 1500 mg bid组的平均病毒载量下降最大, 可达5 log₁₀ IU/mL. Lalezari *et al*^[23]将R7128与peg-IFN α , RBV联合应用, 对未经治疗的HCV I型患者进行临床研究. 经过4 wk联合治疗, 患者病毒载量下降约4.0 log₁₀ IU/mL, 快速病毒应答(rapid virological response, RVR)比率为45%. 治疗期间, 没有患者发生病毒载量反弹, 且R7128与peg-IFN α , RBV联合应用时, 基本无患者产生严重的不良反应^[23]. I期临床试验结果表明, R7128具有高效率和低毒性等诸多优点, 因此该药已成为具有应用前景的NI类抑制剂之一.

3.1.2 R1626: R1626是R1479的前体药物, 也是一种胞嘧啶类似物抑制剂. 在Roberts *et al*^[24]进行

创新盘点
本文集中介绍了进入临床试验的HCV NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂, 重点阐述了这些抑制剂的临床试验疗效、不良反应和未来发展趋势.

应用要点

本文可为HCV NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂的研究人员提供参考,并且,为临床医生了解HCV酶类抑制剂的研究现状提供帮助。

的I期临床试验中,47例HCV I型患者被分为3组,分别服用R1626 1500 mg bid, 3000 mg bid, 4500 mg bid. 治疗2 wk后,组内平均病毒载量下降分别为1.2、2.6和3.7 log₁₀ IU/mL^[24]. 在Pockros *et al*^[25]进行的II期临床试验中,104例未经治疗的HCV I型患者被分为4组,来研究R1626与peg-IFN α , RBV的联合治疗情况. 治疗48 wk后, R6PR(R1626, peg-IFN α , RBV)联合治疗组的平均病毒载量下降最大,高达5.2 log₁₀ IU/mL. 然而,试验患者发生4级嗜中性白细胞减少症(<500个/ μ L)的比率高达42%-78%^[25]. 此外, R1626试验组患者发生皮疹和肠胃不良反应的比率也明显高于对照组. 因此, Roche公司已于2008-10暂停该药的临床试验.

3.1.3 Valopicitabine(NM283): Valopicitabine是第一个进入临床试验的NI类抑制剂. I期临床试验中, 800 mg/d的试验组平均病毒载量下降最大,可达1.21 log₁₀ IU/mL^[26]. 然而, II期临床试验表明, Valopicitabine会产生严重的肠胃不良反应^[27]. 2007-09, FDA宣布暂停该药的临床试验. 此外, 新型NI类抑制剂IDX184已进入I期临床试验. 另一种NI类抑制剂MK-0608, 已被Merck公司宣布放弃研发.

3.2 NS5B RdRP非核苷类似物抑制剂 NNI的抑制原理与NI不同, NNI通过与NS5B RNA聚合酶表面的变构位点结合, 改变酶的空间构象, 从而抑制其活性. 研究表明, NS5B RNA聚合酶表面至少存在4个变构结合位点^[28].

3.2.1 VCH-759: VCH-759是一种口服的NNI类抑制剂. 在Cooper *et al*^[29]进行的I期临床试验中, 32例未接受过治疗的HCV I型患者分别接受400 mg tid、800 mg bid、800 mg tid的VCH-759治疗. 经过10 d的治疗, 800 mg tid组的平均病毒载量下降最大,可达2.5 log₁₀ IU/mL^[29]. 虽然较多患者出现腹泻,但是无严重的不良反应发生. 此外,有部分患者体内出现M423T/V、L419M、I482L等突变株,引起病毒载量反弹. 这说明,该药可能需要与其他药物联合应用,以增加药效并减少突变株的产生. 目前, VCH-759与其他药物联合治疗的II期临床试验正在进行.

3.2.2 HCV-796: HCV-796是第一个进入II期临床试验的NNI类抑制剂. 在I期临床试验中, 1000 mg bid和1500 mg bid试验组患者平均病毒载量下降最大,可达1.4 log₁₀ IU/mL^[30]. 没有患者出现严重的不良反应,但有部分患者出现C316Y突变引起的病毒载量反弹. 在Kneteman

et al^[30]进行的II期临床试验中,研究了HCV-796与peg-IFN α , RBV的联合治疗情况. 初期结果表明, HCV-796与peg-IFN α 联合治疗可增加治疗效果,减少突变株的发生. 但是,试验中发现HCV-796具有严重的肝脏毒性. 因此, HCV-796已被停止临床试验. 此外, 新型NNI类抑制剂A-837093, GS-9190, GSK625433, VCH-916, PF-868554, ABT-333, ANA598已进入I期临床试验. 并且,由于治疗效果不佳, XTL 2125已被停止临床试验.

4 结论

近年来,许多大型医药企业针对NS3/4A SP和NS5B RdRP研发抑制剂,并相继进入临床试验. 尽管,一些NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂可以有效降低患者体内的HCV RNA病毒载量,并呈现良好的应用前景. 但是,这些抑制剂单独用于抗HCV治疗,往往易使HCV产生抗药突变株,而引起病毒载量的反弹. 因此,未来对HCV抗药突变株进行分析研究,以及对抗HCV药物联合应用进行临床研究,是NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂进行STAT-C治疗的重要趋势. 临床试验表明:一些NS3/4A SP和NS5B RdRP的抑制剂与peg-IFN α , RBV联合应用可以减少HCV抗药突变株的发生,增加抑制剂的治疗效果. 但是,某些抑制剂单独治疗或与PB联合治疗会产生各种严重的不良反应. 不久前, R1626、HCV-796等被停止临床试验,都是因为其产生的严重不良反应. 因此,如何减少NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂产生的各种严重不良反应,也是开发新型药物需要解决的重要问题. 虽然NS3/4A SP和NS5B RdRP抑制剂目前仍存在的问题,但是从总体上看,他们的各项临床试验结果还是令人满意的. 因此,随着未来各项研究的深入,有理由相信:一种毒性低、药效高、治疗周期短、用药成本低的理想抗HCV药物必将会出现.

5 参考文献

- 1 Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis* 2008; 14: 10-14
- 2 Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 336-345
- 3 Soriano V, Madejon A, Vispo E, Labarga P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Sheldon J, Bottecchia M, Tuma P, Barreiro P. Emerging drugs for hepatitis C. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13: 1-19
- 4 Gish RG, Arora S, Rajender Reddy K, Nelson DR, O'Brien C, Xu Y, Murphy B. Virological response and safety outcomes in therapy-naïve patients

- treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: a randomized, phase 2 study. *J Hepatol* 2007; 47: 51-59
- 5 Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48: 407-417
- 6 Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 939-945
- 7 Beaulieu PL, Tsantrizos YS. Inhibitors of the HCV NS5B polymerase: new hope for the treatment of hepatitis C infections. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 838-850
- 8 Thompson AJ, McHutchison JG. Review article: investigational agents for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 689-705
- 9 De Francesco R, Carfi A. Advances in the development of new therapeutic agents targeting the NS3-4A serine protease or the NS5B RNA-dependent RNA polymerase of the hepatitis C virus. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 1242-1262
- 10 Tong X, Guo Z, Wright-Minogue J, Xia E, Prongay A, Madison V, Qiu P, Venkatraman S, Velazquez F, Njoroge FG, Malcolm BA. Impact of naturally occurring variants of HCV protease on the binding of different classes of protease inhibitors. *Biochemistry* 2006; 45: 1353-1361
- 11 Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 640-648
- 12 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-1838
- 13 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850
- 14 Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270-1278
- 15 Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, Davis M, Galati J, Gordon S, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson F, Jacobson I, Rubin R, Koury K, Brass C, Chaudhri E, Albrecht J. HCV SPRINT-1 final results:SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon (peginterferon alfa-2B)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S4
- 16 Schiff E, Poordad E, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, Gordon S, McHutchison J, Ghalib R, Poynard T, Sulkowski M, Treppe C, Rizzetto M, Zeuzem S, Marcellin P, Mendez P, Brass C, Albrecht JK. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S46
- 17 Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, Fornis X, Erhardt A, Crönlein J, Chaves RL, Yong CL, Nehmiz G, Steinmann GG. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347-1355
- 18 Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y, Reesink HW, Wedemeyer H, Avendano C, Riba N, Yong CL, Nehmiz G, Steinmann GG. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 832-835
- 19 Reesink H, Verloes R, Abou Farha K, Van Vliet A, Weegink C, van't Klooster G, Aharchi F, Marien K, Van Remoortere P, de Kock H, Broeckaert F, Fanning G, Meyvisch P, Van Beirendonck E, Simmen K. Safety of the HCV protease inhibitor TMC435350 in healthy volunteers and safety and activity in chronic hepatitis C infected individuals: a phase I study. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S28
- 20 Pottage JC, Lawitz E, Mazur D, Wyles D, Vargas H, Ghalib R, Gughotti R, Donohue M, Robison H. Short-term antiviral activity and safety of ACH-806 (GS-9132), an NS4A antagonist, in HCV genotype 1 infected individuals. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl 1): S294
- 21 Carroll SS, Olsen DB. Nucleoside analog inhibitors of hepatitis C virus replication. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 17-29
- 22 Reddy R, Rodrigues-Torres M, Gane E, Robson R, Lalezari J, Everson GT, DeJesus E, McHutchison JG, Vargas HE, Beard A, Rodriguez CA, Hill GZ, Symonds W, Berrey M. Antiviral activity, pharmacokinetics, safety, and tolerability of R7128, a novel nucleoside HCV RNA polymerase inhibitor, following multiple, ascending, oral doses in patients with HCV genotype 1 infection who have failed prior interferon therapy. *Hepatology* 2007; 46(Suppl 1): LB9
- 23 Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres M, DeJesus E, Nelson D, Everson G, Jacobson I, Reddy R, Hill GZ, Beard A, Symonds WT, Berrey MM, McHutchison JG. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S29
- 24 Roberts SK, Cooksley G, Dore GJ, Robson R, Shaw D, Berns H, Hill G, Klumpp K, Najera I, Washington C. Robust antiviral activity of R1626, a novel nucleoside analog: a randomized, placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48: 398-406
- 25 Pockros PJ, Nelson D, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Everson GT, Fried MW, Ghalib R, Harrison S, Nyberg L, Shiffman ML, Najera I, Chan A, Hill G. R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin. *Hepatology* 2008; 48: 385-397
- 26 Godofsky E, Afdhal N, Rustgi V, Shick L, Duncan L, Zhou XJ, Chao G, Fang C, Fielman B, Myers M, Brown N. Phase I/II dose escalation trial assessing tolerance, pharmacokinetics, and antiviral activity

名词解释

- 1 持续病毒应答 (SVR): 治疗结束后24 wk内, 患者血清HCV RNA的PCR检测为阴性, SVR是丙型肝炎药物治疗评价的重要指标。
- 2 SVR12: 治疗结束后12 wk内, 患者血清HCV RNA的PCR检测为阴性。
- 3 快速病毒应答 (RVR): 治疗4 wk时患者血清HCV RNA的PCR检测为阴性, RVR是SVR的重要预测因子。

同行评价

本文综述了HCV NS3/4A蛋白酶和NS5B RNA聚合酶抑制剂的研发的最新研究进展,对临床及研究具有参考价值.

- of NM283, a novel antiviral treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; 126: A681
- 27 Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Fornasiere E, Rapetti R, Pirisi M. Valopicitabine dihydrochloride: a specific polymerase inhibitor of hepatitis C virus. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 150-158
- 28 Tomei L, Altamura S, Bartholomew L, Bisbocci M, Bailey C, Bosserman M, Cellucci A, Forte E, Incitti I, Orsatti L, Koch U, De Francesco R, Olsen DB, Carroll SS, Migliaccio G. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus RNA replication by nonnucleosides. *J Virol* 2004; 78: 938-946
- 29 Cooper C, Lawitz EJ, Ghali P, Rodriguez-Torres M, Anderson FH, Lee SS, Bédard J, Chauret N, Thibert R, Boivin I, Nicolas O, Proulx L. Evaluation of VCH-759 monotherapy in hepatitis C infection. *J Hepatol* 2009; 51: 39-46
- 30 Kneteman NM, Howe AY, Gao T, Lewis J, Pevear D, Lund G, Douglas D, Mercer DF, Tyrrell DL, Immermann F, Chaudhary I, Speth J, Villano SA, O'Connell J, Collett M. HCV796: A selective nonstructural protein 5B polymerase inhibitor with potent anti-hepatitis C virus activity in vitro, in mice with chimeric human livers, and in humans infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 49: 745-752

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-、 \pm 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 45.6 ± 24 岁, 56.4 ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应为 3.56 ± 0.27 ng/L, 131.6 ± 0.4 mmol/L, $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm \times 6 cm \times 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg \cdot d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (科学编辑: 李军亮 2009-09-08)