

丙型肝炎的研究进展

袁征, 邵铭, 何晶

■背景资料

丙型肝炎是一种主要经血液传播的疾病, 丙型肝炎病毒感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化, 部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌, 对患者的健康和生命危害极大, 已成为严重的社会和公共卫生问题。目前聚乙二醇干扰素 α 与利巴韦林的联合治疗仍是世界多国广为接受的标准治疗方案。

袁征, 邵铭, 何晶, 江苏省中医院感染科 江苏省南京市 210029

江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 5

作者贡献分布: 本综述由袁征完成; 邵铭与何晶审校。

通讯作者: 邵铭, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中

路155号, 江苏省中医院感染科. jszygr@163.com

收稿日期: 2011-08-13 修回日期: 2011-10-10

接受日期: 2011-10-13 在线出版日期: 2011-10-18

Progress in hepatitis C research

Zheng Yuan, Ming Shao, Jing He

Zheng Yuan, Ming Shao, Jing He, Department of Infectious Diseases, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Fifth Batch “six large trades talent peak” of Jiangsu Province, No. 5

Correspondence to: Ming Shao, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. jszygr@163.com

Received: 2011-08-13 Revised: 2011-10-10

Accepted: 2011-10-13 Published online: 2011-10-18

Abstract

Hepatitis C is caused by the hepatitis C virus (HCV), which primarily has six genotypes. Hepatitis C is mainly transmitted via contact with blood contaminated by HCV. HCV infection is distributed worldwide, and China is a medium- to high-risk endemic area for HCV. Hepatitis C easily becomes chronic and even develops into liver cirrhosis and hepatoma. As a consequence, it places a major demand on early diagnosis and treatment of this disease. Currently, the diagnosis of hepatitis C mainly relies on the detection of HCV-RNA and viral genotypes. Combined therapy with polyethylene glycol interferon α (PEG-INF- α) and ribavirin (RBV) is the standard antiviral therapy regimen for HCV (SOC). What's more, the latest research has been focused on the responsible guide treat (RGT) based on the SOC. The application of newly developed small molecule drugs alone or in combination with SOC also represents a hot topic. This paper will provide a brief overview of progress in hepatitis C research.

■同行评议者

陈志辉, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院感染科

Key words: Hepatitis C; HCV-RNA; Genotype; Treatment

Yuan Z, Shao M, He J. Progress in hepatitis C research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(29): 3046-3052

摘要

丙型肝炎由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起, 主要经血液传播, 有6种主要的基因型。感染者呈全球分布, 我国属中、高流行区。丙型肝炎易慢性化发展为肝硬化、肝癌。HCV-RNA及基因型的检测对于丙型肝炎的诊断及治疗有着重要作用。目前聚乙二醇干扰素 α (polyethylene glycol interferon α , PEG-INF- α)与利巴韦林(Ribavirin, RBV)的联合治疗为抗HCV治疗的标准治疗(SOC)方案, 研究热点为基于SOC方案上的应答指导治疗(responsible guide treat, RGT)、新研发的小分子药物的单独应用及其与SOC的联合应用。本文就这些问题作简要综述。

关键词: 丙型肝炎; HCV-RNA; 基因型; 治疗

袁征, 邵铭, 何晶. 丙型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(29): 3046-3052

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3046.asp>

0 引言

丙型肝炎是一种由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起、主要经血液传播的肝脏急、慢性炎症的传染性疾病。自1989年美国Chiron公司发现HCV以来^[1], HCV感染逐渐成为一个世界性公共卫生问题。本文就丙型肝炎目前国内外研究进展作一综述。

1 流行病学

1.1 流行情况 全球约1.7-2.1亿人口为丙型肝炎病毒的慢性感染者, 其感染率在世界各地分布差异较大^[2]。按地理位置划分, 欧美等国家为低流行地区, 非洲则属高流行区^[3]。在西欧国家感染率达0.4%-3%, 东欧和中东地区较高^[4], 而在埃

及可达9%, 其感染率最高, 甚至在某些乡村地区这一数字可达50%^[5]. 我国属中、高流行区, 普通人群中抗-HCV阳性率平均为3.2%^[6], 以长江为界, 北方(3.6%)高于南方(2.9%)^[7].

1.2 传播途径 HCV主要经血液传播, 包括输血、静脉吸毒、手术(包括外科手术、牙科治疗、内镜诊疗及纹身纹眉等)、性接触和母婴垂直传播等. 20世纪90年代之前传播途径主要为输血及输血液相关制品, 自从将抗-HCV检测引入献血员的筛查, 经输血传播丙型肝炎病毒已得到显著控制. 近年来新发感染HCV主要与静脉药瘾有关, 陈益等^[8]对湛江市某戒毒所的静脉吸毒者与非静脉吸毒者作对比, 发现静脉吸毒组HCV感染率为40.36%, 是非静脉吸毒组的4.16倍; 肝功能异常率为23.46%, 是非静脉吸毒组的3倍. 静脉吸毒组感染HCV和肝功能损害的危险性明显高于非静脉吸毒组. 另外, 经血液透析感染亦逐渐增多, 我国血液透析HCV感染的荟萃分析, 我国血液透析患者中的HCV感染率约为41.1%. 有报道^[9], 男性同性恋之间尤其是感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)者, 感染HCV的危险性更高.

1.3 基因型分布 根据目前统一的命名系统-Simmonds系统^[10,11], 以阿拉伯数字表示HCV基因型, 以小写的英文字母表示基因的亚型(如1a、2b、3c等), HCV有6种主要的基因型和更多的亚型共11型. 基因型1(亚型1a和1b)在全球分布最广, 占所有HCV感染的70%以上, 欧美国家以1型为主(欧洲为1b, 美国以1a为多), 基因2型在欧洲和亚洲均有广泛分布, 3型主要分布在印度、巴基斯坦、泰国和新加坡等国家, 4a型主要分布在中东、埃及和中非地区. 基因型5、6较少见, 6a型仅在越南、马来西亚等东南亚国家发现. 我国最主要的基因型为1b(66%), 其次为2a(14%), 在香港、澳门等地区可见6型分布.

1.4 自然史 急性HCV感染者中50%-90%无症状, 感染后自然阴转率低, 治疗效果差, 极易慢性化, 约75%-80%急性丙肝患者转为慢性感染, 其中至少20%患者经过10-20年发展为肝硬化, 而在肝硬化患者中每年有1%-4%可发展为肝细胞癌(HCC)^[12]. HCV感染者中发生HCC的几率是非HCV感染者的17倍^[13]. 肝硬化和HCC是慢性丙型肝炎的主要死亡原因, 其中, 失代偿性肝硬化是最主要的原因, 肝硬化失代偿的5年存活率约为50%, 10年的存活率仅为25%^[14]. 而一旦发展为HCC, 一年内病死率高达33%^[15,16]. 加速HCV

感染者肝病进展的外界因素包括酗酒, 糖尿病, 老龄, 非酒精性脂肪肝, 合并HIV或其他肝炎病毒的感染. 陈建^[17]等研究显示, 嗜酒的HCV感染者酒精摄入量与HCV-RNA水平有相关性, 提示嗜酒可促进HCV-RNA复制, 加快肝病进展. 有研究显示, 有糖尿病的慢性丙型肝炎患者发生肝癌的危险性比无糖尿病者高5.7倍^[18].

2 实验室检测

2.1 HCV-RNA的检测 HCV-RNA在感染1 wk内即可被检测到, 比抗体出现早数周时间, 直观地反映病毒的存在, 尤其在移植、HIV感染以及血液透析人群中, RNA检测常常作为HCV感染的主要确诊手段, 而且其检测对于指导临床抗病毒治疗尤为重要. 近年来HCV-RNA最主要的检测手段为基于核酸扩增检测技术(NAT)的聚合酶链反应法(PCR), 从最早的逆转录PCR(RT-PCR), 然后是套式PCR, 现在临床上多采用实时荧光定量PCR(RTQ-PCR), 检测灵敏度及特异性不断提高, 且实现了全自动定量检测, 大大提高检测水平^[19]. 目前竞争性逆转录PCR方法(competitive reverse transcription PCR, CTR-PCR)的敏感性可达到100拷贝/mL, 但该方法操作复杂, 技术难度要求较高.

2.2 HCV基因型的检测 HCV基因型的检测有分子学方法和血清学方法. 分子学方法有直接测序、特异性引物PCR法、特异性探针杂交法(LIPA)、限制性片段长度多态性分析(RFLP)法、荧光共振能量转移探针的解离曲线分析法、引物特异的延伸分析(PSEM)法、异源分子迁移率分析(HMA)法等; 血清学方法包括重组免疫印迹试验(RIBA)和酶免疫试验(EIA)^[20]. 每种方法都有各自的优点和不足, 所有这些方法都能正确辨别主要的基因组别, 但只有核苷酸的直接测序在区分亚型中是有效的. 在HCV分型中应采用何种方法, 主要取决于实验室的现有条件以及分型的目的. 对临床而言, 能准确确定主要组型就已足够, 但对于流行病学研究而言, 亚型的检测是必需的.

2.3 肝纤维化的评估 肝纤维化的轻重对慢性HCV感染患者的治疗选择及预后判断尤为重要^[21]. 目前肝活检仍是评价肝脏炎症及纤维化分级分期的最主要检查方法^[22], 最常见的用于肝组织学诊断的计分系统有IASL、Batts-Ludwig、Metavir和Ishak等4种.

无创检测方法有血清学相关标志物的检测

■ 研发前沿

近年来研究较多的肝细胞材料为猪肝细胞和肿瘤源性肝细胞株(C3A、HepG2等), 但动物肝细胞存在发生免疫反应及传播动物源性病毒的危险, 肿瘤源性肝细胞株分化程度低、生物学功能低下, 且在临床应用中存在细胞逃逸进入患者体内引起肿瘤的危险, 限制了临床的广泛应用.

■相关报道

有PROVE3的研究结果提示加用Telaprevir可明显提高既往抗病毒失败患者的SVR率。

及瞬时弹性技术。血清学有常用的透明质酸、层黏蛋白、III型前胶原氨基末端肽及IV型胶原等检测,近年来在新的血清标志物研究上亦取得一定的进展,如基质金属蛋白酶(MMP)和基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)^[23],人体微纤维关联性蛋白4(MFAP4)^[24],细胞角蛋白(CK)^[25]等血清中纤维化标志物的研究对诊断纤维化程度有一定意义,肝脏穿刺前初步筛查可以减少肝脏穿刺的数量,但是不能取代肝脏穿刺的价值^[26]。瞬时弹性检测FibroScan是建立在超声诊断基础上的快速、非侵袭性测量肝脏硬度的新技术^[27],其操作简单,可重复性强,国外多项研究^[28-30]表明其可在一定程度上反应HCV感染患者肝纤维化程度。Sporea^[31]将199例丙型肝炎的FibroScan与肝穿刺病理作对照研究,发现FibroScan与肝穿刺病理的纤维化诊断的敏感性为59.6%,特异性为93.3%,诊断准确率在77.3%。但FibroScan检测也存在其局限性,国外报道近5%的FibroScan受检者即使进行30次测量后也不能获得有效的测量值,提示FibroScan检测可能受到某些受检者特征及操作者主观因素的影响。国内有研究称,体质量指数是影响检测成功率的最主要因素^[32]。

以上这些方法在综合评估肝病病情上起到一定作用,但至今还没有1项能完全取代肝组织学检查。

3 抗病毒治疗

3.1 发展方向 聚乙二醇干扰素 α (Polyethylene glycol interferon α , PEG-IFN- α)与利巴韦林(Ribavirin, RBV)的联合治疗仍是目前世界多国广为接受的标准治疗(SOC)方案^[21,33-36],近年来抗病毒的研究热点为基于SOC方案上的应答指导治疗(RGT)^[37]、新研发的小分子药物的单独应用及其与SOC的联合应用^[38]。发展方向为制定出高效、短疗程、便于操作、更好的耐受性及依从性的治疗方案。

3.2 目的和终点 2011年欧洲丙肝防治指南^[39]指出,丙型肝炎的治疗目的是清除病毒、防止HCV相关肝病的发生(包括肝纤维化、肝硬化和HCC)。治疗的终点为获得持续病毒学应答(SVR),即抗病毒治疗结束24 wk时HCV-RNA仍低于检测下限。

3.3 疗效预测因素

3.3.1 基因型: 基因型对于治疗应答预测及确定抗病毒治疗疗程有重要作用。基因1型和4型尤

其是1b型对治疗的反应较差,基因2型和3型对治疗应答较好。北美的许多临床研究资料显示HCV基因1型的感染者经SOC初治48 wk取得SVR率可达40%以上,在西欧这一数字可达50%以上。而基因2型和3型经SOC初治24 wk可获得70%以上SVR率^[40]。而且目前的RGT个体化治疗也因基因型的不同而有不同策略。

3.3.2 宿主IL-28B的基因多态性: IL-28B IFN- λ 3是一类属于IFN- λ 家族的新型白介素编码基因,位于19号染色体上^[41]。2009年,有3个研究小组^[42-44]采用全基因组相关性研究(genome-wide association studies, GWAS)方法,在IL-28B基因上定位了2个与HCV疗效相关性最强的基因多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs): rs12979860-IL-28B上游3 kb处和rs8099917-IL-28B上游8 kb处,认为携带该2处SNPs的患者抗HCV治疗效果较好。Ge等^[42]调查发现,携带SNP-rs12979860的纯合子基因型患者对SOC的SVR率是未携带该基因患者的2倍。同时,他们还发现不同人种携带该保护性等位基因的概率是不一样的:东亚人最高,欧洲人次之,非洲裔美国人最低。Thomas等^[43]的研究也显示IL28-B基因的多态性也和种族分布有关,其中东亚人具有保护性基因的概率最高。IL28-B基因多态性研究是抗HCV治疗上的一个新突破,根据其基因型可以预测患者的自愈率以及对PEG-IFN- α 和RBV联合治疗的SVR率。在决定治疗方案前,可测定患者的rs12979860或rs8099917的基因型,对于携带该基因的患者,可以制定24或48 wk的SOC方案;不携带该基因的患者,如果其病情发展缓慢,可以推迟治疗,等到新的靶向药物的上市,如果其病情进展较快,必要时早期做肝移植手术^[45]。

3.3.3 治疗前基线病毒载量: 根据治疗前低基线病毒载量水平(<400000-800000 IU/mL),2011年欧洲丙肝防治指南^[39]对于获得RVR(即治疗4 wk时HCV-RNA低于检测下限)的患者建议可将疗程缩短:基因1型或4型缩短为24 wk,基因2型或3型缩短为12-16 wk。而有研究显示,对于基因1型和4型,基线病毒载量高(>800 000 IU/mL)的患者即使获得RVR也可能治疗失败。

3.3.4 应答时间: 根据患者对治疗应答的不同模式(包括快速病毒学应答RVR、早期病毒学应答EVR及延迟病毒学应答DVR)来预测长期疗效、决定疗程、调整治疗方案,可以使疗效最大化,疗程合理化,复发最低化,此为RGT的原理及意义所在。故2011年欧洲丙型肝炎防治指南^[39]作出

如下调整: (1)对于基因1型和4型: 如果患者治疗前基线病毒载量低, 经治疗获得RVR, 可将疗程缩短为24 wk; 如果病毒清除延迟(HCV-RNA在12 wk-24 wk转为阴性), 即获得DVR, 应考虑将治疗时间延长到72 wk以减少复发率; (2)对于基因2型和3型: 如果患者治疗前基线病毒载量低, 经治疗获得RVR, 可将疗程缩短为12-16 wk; 对于未获得EVR或仅获DVR或合并影响因素(如肥胖、胰岛素抵抗等)者, 只要在24 wk时病毒低于检测下限, 可将疗程延长至48 wk或72 wk; (3)不论基因型如何, 若治疗12 wk时病毒载量减少 $<2\log$ IU/mL, 并且在24 wk时病毒仍可测得, 均应考虑停止治疗。

3.3.5 肝硬化: 目前干扰素(interferon, IFN)是治疗HCV感染唯一的有效治疗药物, 但HCV相关的肝硬化患者, 尤其是失代偿期肝硬化, 应用标准剂量的IFN会产生严重的不良反应和后果, 甚至危及患者的生命。因此, 探索小剂量维持治疗的方案是必要的。因为相当比例的患者对于小剂量的IFN仍然具有一定水平的应答。

我国有研究用小剂量IFN α -2b联合利巴韦林治疗HCV相关肝硬化失代偿期患者12 mo, 结果显示, 抗病毒治疗组HCV RNA转阴率为93.1%, 对照组为0, 抗病毒治疗后随着HCV RNA的转阴ALT均下降到40 U/L以下, 而对照组ALT水平经降酶治疗后可暂时降至正常, 停药后又会出现升高。抗病毒治疗组中无1例患者出现严重不良反应, 对照组中有2例(3.3%)因严重并发症而导致死亡^[46]。小剂量IFN α -2b开始逐渐加量联合利巴韦林方案可用于治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化患者, 但治疗的远期疗效还有待进一步观察^[47]。而HALT-C研究^[48]发现, 对于HCV相关肝硬化患者, 小剂量长疗程的聚乙二醇干扰素治疗, 无论获得SVR与否, 并不能显著降低肝癌的发生率。

3.3.6 其他不良预测因素: 其他一些可能预测不良SVR的因素还包括: 如高体重指数、高龄 >40 岁、胰岛素抵抗、代谢综合征、肝细胞脂肪变性或纤维化等。对于具备这些因素的患者, 可能需要延长疗程或加大剂量。

4 药物研究进展

由于PEG-IFN联合RBV的标准治疗仍有部分患者难以获得SVR, 选择合理的药物靶点、研发高效抗HCV药物成为亟待解决的问题。目前, 直接针对HCV生活周期的小分子抑制剂-统称为

“特异性靶向HCV抗病毒治疗”(STAT-Cs)成为国际上HCV研究领域关注的一个热点。研究和发展中的药物分为以下几类: (1)干扰素的新型制剂: 白蛋白干扰素, 缓控型干扰素(如Locteron), 干扰素脂质体, 复合干扰素; (2)蛋白酶抑制剂: 针对NS3/4A丝氨酸蛋白酶, 包括Telaprevir、Boceprevir、SCH446211、TMC435350、Vaniprevir(MK-7009)、Narlaprevir(SCH 900518)等; (3)聚合酶抑制剂: 针对NS5B聚合酶, 主要分为核苷类和非核苷聚合酶抑制剂两类; (4)非结构基因5A抑制剂, 如BMS-790052。

4.1 干扰素新剂型 为克服干扰素的半衰期短、给药频率高、不能持久抑制病毒等缺点, 近年来开发出了很多类型的长效干扰素^[49]。目前已广泛应用的PEG-IFN α -2a和PEG-IFN α -2b半衰期分别为77-90 h和36-40 h, 将无生物活性的PEG与干扰素连接, 改变药物代谢动力学特性, 减缓排泄速度, 延长半衰期, 同时缩小了体内血药峰谷浓度差; 人血清白蛋白融合干扰素(Albinterferon)是运用生物工程技术, 通过构建编码人血清白蛋白和IFN α -2b的融合基因, 并在载体中高效表达而获得, 借助人白蛋白半衰期较长的特点将干扰素给药时间间隔延长至2-4 wk。在一项对932例基因2/3型感染者的研究中, 使用白蛋白干扰素 α -2b每2 wk 900和1200 μ g患者的SVR率均与接受PEG-IFN α -2a相近^[50]。但Albinterferon在不良反应方面却并没有表现出很强的优势, 和PEG-IFN α -2a类似; Locteron是一类缓控型IFN α -2b, 每2周注射一次, 前期试验对比于PEG-IFN α -2b, Locteron明显减少流感样症状的发生, 表明患者对Locteron具有更好的耐受性^[51]。此外, 其他处于研发中的干扰素修饰物有干扰素脂质体、复合干扰素, 以期开发出长效、高效的干扰素。

4.2 蛋白酶抑制剂 HCV基因的NS3蛋白酶有N端色氨酸蛋白酶和C端RNA解旋酶的双功能蛋白, 色氨酸蛋白酶异质二聚体结合辅助因子NS4A显著增强蛋白水解过程, 发挥酶的活性, 催化多种蛋白前体的成熟, 在HCV的复制过程中发挥重要的作用。因此NS3/4A蛋白酶的抑制剂可抑制病毒复制。

4.2.1 Telaprevir: Telaprevir是目前研究最广泛的STAT-Cs药物之一, 已经进入临床III期研究阶段。Telaprevir应用于基因1型感染者已有3个疗效和安全性临床研究, 分别针对美国初治患者(PROVE1 250例)、欧洲初治患者(PROVE2 334

■创新盘点

本文从各个疗效预测因素方面探讨抗病毒治疗方法的选择及调整, 并对抗病毒新药的研发进行了概述。

■同行评价

本文对丙型肝炎目前的流行病学及诊断治疗进行了全面细致的总结,对临床工作有较好的参考作用。

例)和既往治疗失败者(PROVE3 453例)^[52,53]。其中PROVE1方案中三药联合应用12 wk再继续应用PEG-IFN α -2a+RBV 36 wk比标准方案PEG-IFN α -2a+RBV 48 wk的SVR率高出26%。而在PROVE3方案中对于既往治疗失败者的研究中,三药联合应用24 wk再继续应用PEG-IFN α -2a+RBV 24 wk比标准方案PEG-IFN α -2a+RBV 48 wk的SVR率高出38%。加用Telaprevir后的不良反应主要有瘙痒、皮疹和贫血。然而, Telaprevir治疗短期内即可导致病毒耐药株的出现,从而限制了该药的长期应用,目前已发现的体内突变株为V36A/M, T54A, R155K/T, A156S/T/V。

4.2.2 Boceprevir: Boceprevir是另一种蛋白酶抑制剂。在针对基因1型感染者的SPRINT-1的研究中,先以PEG-IFN α -2b+RBV治疗4 wk作导入期,继而Boceprevir+PEG-IFN α -2b+RBV治疗44 wk,所获得的SVR率达75%,较对照组标准方案治疗48 wk 38%的SVR率高出37%。该研究还显示,降低RBV剂量(400-1 000 mg/d)将降低治疗的SVR率^[54]。报道的Boceprevir相关的不良反应包括头疼、恶心、乏力、贫血等。长期使用该药同样可导致病毒的耐药突变,已发现的变异株有V36M, T54S和R155K等。

5 结论

丙型肝炎由于其患者基数大、分布广、难治性等特点已成为世界性公共卫生问题。由于人类对该疾病的不断深入认识,近20年来已取得了极大进展,同时亦存在挑战。首先,自20世纪90年代各国开展献血员的HCV抗体筛查以来,该病毒的传播已得到明显控制,然而由于反复输血、血透及静脉吸毒人群的增多, HCV传播仍在蔓延,今后是否将HCV-RNA引入献血员的筛查用于更灵敏的检测HCV,牵涉到更多的经济卫生政策问题,以及对吸毒人群的控制及管理需政府作出更多的工作。关于HCV预防性疫苗问题,目前已有DNA疫苗获准进入临床试验,是否能将其用于普通人群的接种保护机体免于感染,令人拭目以待。其次,在丙型肝炎的治疗方面,从开始的干扰素 α 应用到丙型肝炎的抗病毒治疗中,到INF联合RBV治疗,继而迎来PEG-IFN联合RBV确立标准抗病毒方案,近年来又发展出应答指导的个体化治疗阶段,丙型肝炎的抗病毒治疗方案在不断优化。今后的小分子化合物的发展及其与标准方案联合应用必将在提高应答率、减低复发率上发挥更大优势。但

是, HCV感染的抗病毒治疗仍面临诸多挑战,如HCV感染早期宿主的免疫反应如何清除病毒及相关基因多态性对抗病毒治疗疗效的影响,为何不同HCV基因型对治疗效果反应差别大,对于难治性及复发患者的治疗及如何减少及控制小分子化合物应用过程中出现的耐药问题等。对于这些问题,仍需进一步研究与探讨。

6 参考文献

- 1 Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 2451-2455
- 2 Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005; 115: 1220-1232
- 3 Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 74-81
- 4 Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-162
- 5 Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008; 47: 1371-1383
- 6 刘姐姐, 王全楚. 输血后丙型肝炎患者的临床特点及自然病程. *实用肝脏病杂志* 2008; 11: 410-411
- 7 刘丽君, 魏来. 丙型肝炎病毒的流行病学. *传染病信息* 2007; 20: 261-264
- 8 陈益, 连文, 陈嘉林. 湛江市静脉内毒瘾者感染HCV和肝功能分析. *实用预防医学* 2004; 11: 483-484
- 9 van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24: 1799-1812
- 10 Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973
- 11 Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1527-1538
- 12 庄辉. 重视丙型肝炎的研究. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 65-66
- 13 Zein NN. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 4: S2-S6
- 14 魏来. 丙型肝炎病毒感染后的自然史. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 102
- 15 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458
- 16 Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51: 810-820
- 17 陈建, 王敏, 李延青. 酒精对慢性丙型肝炎患者的影响. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 624-625
- 18 刘红春. 糖尿病可能与慢性丙型肝炎患者发生肝癌有

- 关. 国外医学消化系疾病分册 2002; 22: 189-190
- 19 冯国钢. 丙型肝炎病毒临床检验技术研究进展. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 2782
- 20 解莹, 谢晨. 丙型肝炎病毒基因分型的研究进展. 大连医科大学学报 2010; 32: 470-474
- 21 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374
- 22 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
- 23 戴颖, 朱莹. 基质金属蛋白酶抑制剂-1与肝纤维化. 中国全科医学 2008; 11: 906-908
- 24 Mölleken C, Sitek B, Henkel C, Poschmann G, Sipos B, Wiese S, Warscheid B, Broelsch C, Reiser M, Friedman SL, Tornøe I, Schlosser A, Klöppel G, Schmiegel W, Meyer HE, Holmskov U, Stühler K. Detection of novel biomarkers of liver cirrhosis by proteomic analysis. *Hepatology* 2009; 49: 1257-1266
- 25 Cummings J, Ranson M, Butt F, Moore D, Dive C. Qualification of M30 and M65 ELISAs as surrogate biomarkers of cell death: long term antigen stability in cancer patient plasma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 921-924
- 26 Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3682-3694
- 27 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
- 28 Bacon B R. All hepatitis C patients should be offered liver biopsy and treatment. *AGA Perspectives* 2005; 4: 4
- 29 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54
- 30 de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-179
- 31 Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Curescu M, Cornianu M, Lazar D. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6513-6517
- 32 李林芳, 戴琳, 张琪. 瞬时弹性记录仪检测肝纤维化影响因素及稳定性分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 595
- 33 McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, Dore G, Gane E, Guan R, Hamid SS, Hardikar W, Hui CK, Jafri W, Jia JD, Lai MY, Wei L, Leung N, Piratvisuth T, Sarin S, Sollano J, Tateishi R. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-633
- 34 de Bruijne J, Buster EH, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knecht RJ, van Erpecum KJ, Schalm SW, Bakker CM, Zaaijer HL, Janssen HL, Reesink HW. Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008; 66: 311-322
- 35 Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 81-91
- 36 Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289-351
- 37 Pai SA, Kini D, Shetty K, Rao UV. Psammomatous carcinoid of the rectum. *J Clin Pathol* 2003; 56: 978
- 38 魏来. 丙型肝炎研究进展. 中国继续医学教育 2010; 2: 9-17, 83
- 39 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264
- 40 Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-972
- 41 许刚, 任浩. IL-28B基因多态性在丙型肝炎患者治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 661-666
- 42 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
- 43 Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801
- 44 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-1104
- 45 Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol* 2010; 45: 903-910
- 46 陈立艳, 周莉, 马英骥, 颜炳柱, 毕蔓茹, 杨宝山, 王威. 小剂量干扰素联合利巴韦林对丙型肝炎失代偿期肝硬化的治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2925-2928
- 47 阮连国, 朱清静, 蔡艳萍, 周星, 李霞, 万十千. 小剂量干扰素 α -2b递增方案联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化的疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2010; 2: 207
- 48 Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-2441
- 49 徐丙发, 范清林, 魏伟. 干扰素 2α 及长效干扰素抗肝炎

- 病毒作用机制的研究进展. 中国药理学通报 2008; 10: 1276-1279
- 50 Nelson D, Benhamou Y, Chuang WL. Efficacy and safety results of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in interferon alfa treatment-naïve patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): s378
- 51 Kronenberger B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009; 8: 103-112
- 52 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
- 53 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Gooser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhani 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
- 54 Kwo P, Lawitz E, McCone J. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus PegIntron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): s4

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审阅过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.