

# 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心 上海市 201508

徐庆年, 副主任医师, 主要从事急慢性肝胆疾病的基础与临床的研究。

国家十二五科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10004301004

作者贡献分布: 徐庆年与杨宗国对此文所做贡献均等; 此课题由徐庆年与陈晓蓉设计; 研究过程由徐庆年、陈晓蓉与杨宗国操作完成; 数据提取与分析由杨宗国与陆云飞完成; 本论文写作由徐庆年与杨宗国完成。

通讯作者: 陈晓蓉, 主任医师, 201508, 上海市金山区漕廊公路2901号, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心。

xiaorong3chen@163.com

电话: 021-37990333

收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-05-19

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

## A retrospective study of peginterferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients who had undergone previous antiviral therapy

Qing-Nian Xu, Zong-Guo Yang, Yun-Fei Lu, Xiao-Rong Chen

Qing-Nian Xu, Zong-Guo Yang, Yun-Fei Lu, Xiao-Rong Chen, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: the National Science and Technology Major Project during the "Twelfth Five-year Plan" Period, No. 2012ZX10004301004

Correspondence to: Xiao-Rong Chen, Chief Physician, Shanghai Public Health Clinical Center Fudan University, 2901 Caolang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China. xiaorong3chen@163.com

Received: 2013-04-26 Revised: 2013-05-19

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the virologic responses and safety of peginterferon plus ribavirin therapy for treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients who had undergone previous antiviral therapy.

**METHODS:** All patients were divided into two groups based on the type of previously used interferon. Virologic responses, including rapid vi-

rologic response (RVR), early virologic response (EVR), end-of-treatment virologic response (ETR) and sustained virologic response (SVR), relapse rate and discontinuation rate were assessed after retreatment with peginterferon plus ribavirin.

**RESULTS:** For CHC patients previously treated with peginterferon plus ribavirin, retreatment by the same regimen might be associated with lower RVR, EVR, ETR and SVR rates (21.1% vs 40.5%, 26.3% vs 43.2%, 47.4% vs 56.8%, 31.6% vs 46.0%) and a higher relapse rate (33.3% vs 19.0%), but no significance was found compared with those treated with standard interferon (all  $P > 0.05$ ). Achieving EVR might be a positive factor for achieving SVR in patients previously treated with interferons (IFNs) (OR = 20.43,  $P = 0.004$ ).

**CONCLUSION:** Peginterferon plus ribavirin therapy is effective for CHC patients previously treated with IFNs; however, retreatment with the same regimen for CHC patients previously treated with peginterferon plus ribavirin is not recommended. Achieving EVR might be a positive factor for achieving SVR in patients previously treated with IFNs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Peginterferon; Ribavirin; Retreatment; Chronic hepatitis C; Retrospective study

Xu QN, Yang ZG, Lu YF, Chen XR. A retrospective study of peginterferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients who had undergone previous antiviral therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1797-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1797>

## 摘要

**目的:** 评价聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者的病毒学应答及安全性。

## ■背景资料

50%以上的丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者对乙二糖干扰素(interferon, IFN)联合利巴韦林治疗应答不佳。经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者因其HCV病毒具有变异率高、病毒学应答低、复发率高、病情反复发作等特点,成为难治性CHC之一,该部分患者的抗病毒治疗一直困扰着临床工作者。

## ■同行评议者

丁义涛, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院

## ■ 研发前沿

聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林常规疗程治疗经治CHC仍可使部分患者获得持续病毒学应答,对于经治CHC仍可采用pegIFN联合利巴韦林的抗病毒治疗方案。但可以预见的是,在不久的将来,以pegIFN、利巴韦林联合直接抗病毒药物(directly acting antiviral agents)的三联抗病毒方案将成为治疗失败或治疗后复发CHC患者的标准治疗选择。

**方法:** 根据CHC患者经治方案的不同分组,分析再次以pegIFN联合利巴韦林治疗后的病毒学应答:快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR)、早期病毒学应答(early virologic response, EVR)、治疗结束时病毒学应答(end-of-treatment virologic response, ETR)、持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)、复发率及中止治疗比率,并分析影响临床结局的影响因素。

**结果:** (1)既往采用pegIFN联合利巴韦林治疗的经治患者,再次以该方案治疗后获得RVR、EVR、ETR、SVR的比率相对偏低(分别为21.1% vs 40.5%, 26.3% vs 43.2%, 47.4% vs 56.8%, 31.6% vs 46.0%),与IFN组比较无统计学差异( $P>0.05$ ); (2)既往以pegIFN联合利巴韦林治疗的经治患者,再次以该方案治疗后的复发率相对较高,但与IFN组比较无统计学差异(33.3% vs 19.0%,  $P>0.05$ ); (3)经治CHC患者获得ETR可能为其获得SVR的有利因素( $OR = 20.43, P = 0.004$ )。

**结论:** 对经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒仍可取得相对有效的病毒学应答,既往以pegIFN联合利巴韦林抗病毒的经治CHC患者,不支持继续以相同方案抗病毒,获得ETR可能为该部分患者获得SVR的有利因素。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 聚乙二醇干扰素; 利巴韦林; 经治; 慢性丙型肝炎; 回顾性分析

**核心提示:** 经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者是难治性CHC之一。对于经治CHC患者的再治疗是目前值得关注的研究热点。本论文回顾性分析该人群再次以聚乙二醇干扰素(peginterferon)联合利巴韦林治疗后的病毒学应答及复发率,为临床治疗提供循证医学依据。

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1797-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1797>

## 0 引言

全球约1.7亿人感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 55%-80%感染者可发展为慢性化, 慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是肝硬化、肝癌的主要原因之一<sup>[1,2]</sup>。干扰素 $\alpha$ (interferon  $\alpha$ ,

IFN- $\alpha$ , 包括普通干扰素等)是抗HCV的有效药物。虽然蛋白酶抑制剂已被推荐应用于基因1型或经治CHC等难治性患者的抗病毒治疗<sup>[2,3]</sup>, 过去很长时期内干扰素联合利巴韦林的治疗方案为许多国家抗HCV的一线方案。但受HCV基因高度变异性以及病毒感染肝脏外其他组织细胞<sup>[4]</sup>等因素的影响, CHC病程发展过程中反复发作, 经聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林治疗后复发率为28.6%-52.9%<sup>[5]</sup>。另外, 干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗容易产生一系列不良反应, 如流感样症状、骨髓抑制、甲状腺疾病等, 亦可导致CHC患者中止抗病毒治疗<sup>[1-3]</sup>。对治疗后复发或因故中止治疗的CHC患者进行再治疗是CHC抗病毒的关键问题之一。本研究回顾性分析老年CHC患者接受pegIFN联合利巴韦林抗病毒的临床病毒学应答、复发率, 并对该部分患者接受抗病毒的安全性进行评价, 进一步分析各影响因素与上述临床结局的相关性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 56例经治CHC患者均为上海市公共卫生临床中心住院的患者, 既往采取含干扰素的抗病毒方案(包括单用普通干扰素、pegIFN, 普通干扰素联合利巴韦林及pegIFN联合利巴韦林)治疗中止或失败者, 既往抗病毒治疗时间 $\geq 4$  wk, 诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[6]</sup>及《丙型肝炎防治指南》中CHC诊断标准<sup>[7]</sup>。排除失代偿期肝硬化及其他慢性肝病(如自身免疫性肝病、代谢性肝病等), 排除合并其他嗜肝病毒感染及患有重要脏器疾病者(严重心、肺、肾疾病, 甲状腺疾病, 精神病等), 同时排除酗酒、吸毒及过敏体质者。

### 1.2 方法

**1.2.1 检测:** HCV RNA采用德国Qiagen公司RNA抽取试剂盒, 实时荧光定量RT-PCR方法检测, 以HCV RNA $<1.0 \times 10^3$  IU/mL为小于最低检测限(阴性); 血常规、肝肾功能、HCV基因分型(1a、1b、1c、2a、2i、3a、3b、5a、6a、6b, 基因型未检出等)均由上海市公共卫生临床中心检验科统一检测。

**1.2.2 治疗方案:** 所有患者均接受peg-IFN $\alpha$ -2a 135  $\mu$ g或180  $\mu$ g(派罗欣, 瑞士罗氏制药有限公司, 国药准字J20070055), 1次/wk, 皮下注射; 利巴韦林800-1200 mg/d, 分2-3次口服。派罗欣减量方案: 中性粒细胞计数 $<0.75 \times 10^9$ /L或血小板计

表 1 两组患者基线水平比较

基线因素	pegIFN组	IFN组	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
<i>n</i>	19	37		
性别(男/女)	10/9	24/13	0.788	0.375
年龄(岁)	52.0±11.55	52.04±10.13	0.83	0.41
HCV RNA(log10 IU/mL)	6.34(3.01–7.35)	6.43(3.27–7.41)	0.018	0.985
基因型(1b/非1b)	6/13	19/18	1.986	0.159
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.97±0.84	2.32±0.93	1.026	0.312
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	100(66–283)	93(35–396)	0.566	0.571
血红蛋白(g/L)	130.4±20.5	136.3±18.3	0.807	0.426
ALT(U/L)	55(29–78)	61(18–160)	1.095	0.274
AST(U/L)	43(17–96)	50(19–128)	0.195	0.845
输血感染/吸毒/不明原因	15/0/4	24/2/11	–	0.364

pegIFN: 聚乙二醇干扰素; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; IFN: 干扰素。

数 $<50 \times 10^9/L$ 时, 派罗欣减量(180-135-90  $\mu g$ 依次递减); 中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $<25 \times 10^9/L$ 时, 暂停派罗欣治疗。利巴韦林减量方案: 85 g/L $\leq$ 血红蛋白 $<100$  g/L时, 利巴韦林减量至600 mg/d, 血红蛋白下降至85 g/L以下, 暂停利巴韦林治疗。白细胞(中性粒细胞)和/或血小板减少者口服利可君片(江苏吉贝尔药业有限公司, 国药准字H32025444), 40 mg/次, 3次/d。根据HCV基因型, 疗程24(HCV基因非1型)或48 wk(HCV基因1型), 随访时间24 wk以上。

1.2.3 病毒学应答: 快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR): 治疗4 wk时HCV RNA低于检测下限; 早期病毒学应答(early virologic response, EVR): 治疗12 wk时HCV RNA低于检测下限或定量检测降低2 log以上; 治疗结束时病毒学应答(end-of-treatment virologic response, ETR): 治疗结束时HCV RNA低于检测下限或定量检测降低2 log以上; 持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR): 治疗结束至少随访24 wk, HCV RNA低于检测下限。复发是指治疗结束时HCV RNA低于检测下限(阴性), 停药后HCV RNA又变为阳性。

**统计学处理** 采用统计软件SPSS18.0进行统计分析。所有统计检验均采用双侧检验, 数值变量正态分布资料采用mean $\pm$ SD进行统计描述, 统计分析采用 $t$ 检验; 非正态分布资料采用中位数(最小值-最大值)进行统计描述, 统计分析采用秩和检验; 分类变量采用频数(构成比)进行统计描述, 统计分析采用 $\chi^2$ 检验。影响因素回归分析采用单因素及多因素Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线情况 既往采用pegIFN抗病毒者19例, 采用普通干扰素IFN抗病毒者37例, 两组基线水平一致性较好( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 病毒学应答、复发率及中止治疗率比较 既往采用IFN抗病毒的经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林治疗后, 其病毒学应答比率普遍高于pegIFN组, 复发率相对较低(19.0% vs 33.3%), 但均无统计学差异( $P>0.05$ )。IFN组8例中止治疗, 其中2例因精神抑郁停止治疗, 5例未获得EVR停止治疗, 1例抗病毒期间死亡。pegIFN组3例中止治疗, 其中1例未获得EVR停止治疗, 1例发现肝癌停止治疗, 1例抗病毒期间死亡(表2)。

2.3 经治CHC患者获得SVR的影响因素分析 二分类Logistic单因素回归分析显示, EVR、ETR可能为影响经治CHC患者获得SVR的潜在影响因素( $P<0.10$ ); Logistic多因素回归采用enter法, 分析显示, 获得ETR的经治CHC患者获得SVR的比率明显高于未获得ETR者( $P<0.01$ )(表3)。

## 3 讨论

HCV感染由于进展隐匿、慢性率高及预后不良而倍受关注。以干扰素为基础的治疗在临床上一度居于主导地位, 但疗程长、有效率低、不良反应大等问题仍未得到根本解决, 进而加剧了HCV治疗中止、治疗后复发的可能<sup>[8,9]</sup>。因病毒学应答不佳或既往治疗有效却难以耐受干扰素和/或利巴韦林不良反应而中止治疗的患者, 其再次治疗方案及疗程等缺乏有效的循证医学证据。而该部分患者与基因1型患者、老年

## ■ 相关报道

对于既往以IFN联合利巴韦林治疗失败的CHC患者, pegIFN联合利巴韦林再治疗可取得一定比例的病毒学应答。Goncalves等研究结果表明22.2%的基因1型经治CHC患者与40%的基因3型经治CHC患者可取得持续病毒学应答。Huang等认为pegIFN联合利巴韦林对于基因2型的治疗后复发的CHC患者疗效较好, 尤其是再次治疗时获得早期病毒学应答(early virologic response)的患者。



## ■创新盘点

本文回顾性分析了经治CHC患者再次以pegIFN联合利巴韦林抗病毒后的病毒学应答、复发率, 及该人群持续病毒学应答(sustained virologic response)的影响因素, 为临床治疗提供依据。

表 2 两组患者病毒学应答及复发率比较  $n(\%)$ 

分组	<i>n</i>	RVR	EVR	ETR	SVR	复发率	中止治疗率
pegIFN组	19	4(21.1)	5(26.3)	9(47.4)	6(31.6)	3(33.3)	3(15.8)
IFN组	37	15(40.5)	16(43.2)	21(56.8)	17(46.0)	4(19.0)	8(21.6)
$\chi^2$		—	1.197	0.445	1.071	—	—
<i>P</i> 值		0.185	0.274	0.505	0.301	0.397	0.732

RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ETR: 治疗结束时病毒学应答; SVR: 持续病毒学应答; pegIFN: 聚乙二醇干扰素; IFN: 干扰素。

表 3 经治慢性丙型肝炎患者获得SVR的影响因素

影响因素	SVR	单因素		多因素	
		OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
性别(男/女)	13/10	0.4(0.11–1.47)	0.167	—	
合并症(有/无)	4/19	0.31(0.07–1.4)	0.128	—	
RVR(是/否)	11/12	2.46(0.56–10.68)	0.231	—	
EVR(是/否)	16/7	6.23(1.52–25.49)	0.011	2.42(0.39–14.89)	0.341
ETR(是/否)	22/1	20.0(3.48–114.92)	0.001	20.43(2.58–161.62)	0.004
基因型(1b/非1b)	8/15	0.35(0.09–1.33)	0.122	0.30(0.05–1.88)	0.296
经治方案(pegIFN/IFN)	6/17	0.5(0.13–1.91)	0.310	—	
年龄(岁)	—	0.99(0.93–1.06)	0.734	—	
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	—	1.54(0.66–3.59)	0.313	—	
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	—	1.01(1.0–1.02)	0.076	1.03(0.99–1.04)	0.517
血红蛋白(g/L)	—	0.99(0.95–1.04)	0.649	—	
ALT(U/L)	—	1.0(0.99–1.02)	0.604	—	
AST(U/L)	—	1.0(0.96–1.04)	0.914	—	
HCV RNA(log10 IU/mL)	—	0.63(0.29–1.35)	0.232	0.66(0.26–1.71)	0.394

SVR: 持续病毒学应答; RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ETR: 治疗结束时病毒学应答; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; pegIFN: 聚乙二醇干扰素; IFN: 干扰素。

患者、合并肾功能不全等特殊人群CHC患者被列为难治性CHC。对于经治CHC的再治疗是目前值得关注的研究热点之一<sup>[10-12]</sup>。初次治疗中止的患者多由于不能耐受干扰素或利巴韦林的不良反应, 而导致CHC初次治疗失败或治疗后复发的影响因素包括HCV基因型、病毒载量、肝脏纤维化程度、年龄、IFN剂型、剂量及对治疗的依从性等<sup>[13,14]</sup>。HCV病毒的高度变异性及耐药性是CHC初次治疗失败或治疗后复发的主要原因。HCV是一种高度变异的病毒, 这种变异使得HCV在感染者体内形成复杂多样的HCV准种群, 有可能对机体的抗病毒免疫应答产生影响<sup>[15]</sup>。HCV复制子在应用一定水平的IFN- $\alpha$ 进行加压培养条件下, 在NS4B、NS5A的基因序列中都发现了一致性的基因替换<sup>[16]</sup>。这表明这些位点的基因替换与HCV对干扰素的抵抗性有关。

我们的前期研究显示<sup>[17]</sup>, 初次治疗的CHC患者较经治患者可取得较高的病毒学应答比率, 且经治患者再次以pegIFN联合利巴韦林抗病毒后复发率较高。李明慧等<sup>[5]</sup>总结经治患者再治疗产生较低病毒学应答、高复发率的原因存在以下几种可能: (1)由于普通IFN抗原性较强, 治疗后容易产生IFN抗体, 经pegIFN再治疗容易导致pegIFN有效率降低而治疗失败<sup>[18,19]</sup>; (2)基于HCV基因型的高度变异性, 既往IFN治疗可能导致pegIFN再治疗时的HCV准种与初次治疗时存在差异, pegIFN治疗时HCV准种中可能存在IFN变异株, 导致pegIFN再治疗的低病毒学应答; (3)IFN的选择: 经过IFN治疗选择后的CHC复发患者, 在IFN免疫压力作用下准种的数目和模式发生了变化, 对IFN敏感的病毒株被清除, 不敏感的病毒株数量上未达到可检出的水平, 在

以后成为优势株, 使pegIFN再治疗失败; (4)peg-IFN再治疗疗程短: 对于CHC复发患者再治疗的疗程过短, 也可能是导致其不能获得较高SVR的原因之一<sup>[20]</sup>。一般而言, 首次治疗部分应答者再次治疗才可以获得SVR, 无应答者再次治疗获得SVR的几率相对较小。首次治疗后复发患者常可获得再次治疗的病毒学应答<sup>[21]</sup>。

Herrine等<sup>[22]</sup>研究表明, 既往采用普通IFN联合利巴韦林抗病毒治疗后复发的CHC患者, 再次使用pegIFN联合利巴韦林治疗可取得较高的SVR(38%-45%)。对于既往经pegIFN联合利巴韦林抗病毒未达到SVR的CHC患者不推荐再次以pegIFN联合利巴韦林治疗<sup>[1]</sup>。本研究结果进一步表明, 经治患者再次治疗取得病毒学应答的比率较低, 复发率较高。然而既往采用普通IFN或pegIFN抗病毒方案对再次治疗后病毒学应答、复发率及中止治疗比率均未显示出统计学差异。但既往采用普通IFN治疗失败, 再次以pegIFN联合利巴韦林治疗后的病毒学应答比率普遍较pegIFN组高, 复发率偏低。由于本研究纳入病例数较少, 既往采用普通IFN治疗与pegIFN相比, 再次以pegIFN抗病毒可能取得较高的SVR。我们推测, 扩大样本后该部分差异可能存在统计学意义。因此, 对于既往采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒治疗失败的CHC患者, 我们仍不支持再次采用相同方案治疗。为明确既往治疗方案对再次抗病毒治疗的影响, 需要更多的前瞻性大样本的临床研究证实。

大量研究表明, EVR是SVR的最准确预测因子, 尤其是完全性EVR的预测价值更大。大约97%-100%的基因1型初治未获得EVR的CHC患者不能达到SVR<sup>[23-25]</sup>。我们对经治CHC患者取得SVR的影响因素进一步分析, EVR对SVR的预测并未显示出统计学差异, 而获得ETR可能成为该部分患者获得SVR的有利因素。既往研究结果认为<sup>[26]</sup>, 获得ETR并非获得SVR的有效预测因素, 但获得ETR对CHC患者而言十分必要。在一定程度上我们的研究结果与既往研究结果相左。基于以上研究结果, 我们认为, 良好的依从性及对pegIFN与利巴韦林的不良反应的有效预防与控制, 尽可能足疗程抗病毒获得ETR是该部分获得更好临床疗效的前提。

随着蛋白酶抑制剂的问世, 大量临床研究结果表明, 蛋白酶抑制剂对基因1型或治疗后复发的CHC患者有较好的临床疗效<sup>[2,3]</sup>。HCV基因型的高度特异性和高耐药突变率限制了包括蛋

白酶抑制剂在内的各类药物的单独使用<sup>[27]</sup>。虽然对于经治CHC仍可采用pegIFN联合利巴韦林的抗病毒治疗方案, 但可以预见的是, 在不久的将来, 以pegIFN、利巴韦林联合直接抗病毒药物(directly acting antiviral agents, DAAs)的三联抗病毒方案将成为治疗失败或治疗后复发CHC患者的标准治疗选择<sup>[28-30]</sup>。

## 4 参考文献

- 1 Omata M, Kanda T, Yu ML, Yokosuka O, Lim SG, Jafri W, Tateishi R, Hamid SS, Chuang WL, Chutaputti A, Wei L, Sollano J, Sarin SK, Kao JH, McCaughan GW. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; 6: 409-435 [DOI: 10.1007/s12072-012-9342-y]
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264 [PMID: 21371579 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.023]
- 3 Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444 [PMID: 21898493 DOI: 10.1002/hep.24641]
- 4 Meier V, Mihm S, Braun Wietzke P, Ramadori G. HCV-RNA positivity in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic HCV infection: does it really mean viral replication? *World J Gastroenterol* 2001; 7: 228-234 [PMID: 11819765]
- 5 李明慧, 谢尧, 赵辉, 欧尉妮, 徐道振, 陆志檬, 贾继东, 王宇明, 赵桂珍, 张树林, 张大志. CHC干扰素治疗后复发患者的干扰素再治疗. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 3-6
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 7 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 194-198
- 8 Cheng WS, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, Rawlinson W, Marks PS, Thommes J, Rizkalla B, Yoshihara M, Dore GJ. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *J Hepatol* 2010; 53: 616-623 [PMID: 20619475 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.024]
- 9 George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49: 729-738 [PMID: 19072828 DOI: 10.1002/hep.22694]
- 10 Sjogren MH. The importance of successful re-treatment in refractory HCV patients. *Clinical Roundtable Monograph* 2010; 6(suppl 6): 4-7
- 11 Yee HS, Currie SL, Tortorice K, Cozen M, Shen H, Chapman S, Cunningham F, Monto A. Retreatment of hepatitis C with consensus interferon and ribavirin after nonresponse or relapse to pegylated interferon and ribavirin: a national VA clinical prac-

## ■应用要点

对经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒仍可取得相对有效的病毒学应答; 既往以pegIFN联合利巴韦林抗病毒的经治CHC患者, 不支持继续以相同方案抗病毒治疗。

## ■同行评价

本文回顾性分析 pegIFN 联合利巴韦林治疗经治 CHC 患者的疗效, 本文结论对临床治疗有重要的指导价值, 有一定的临床意义。

- 12 Shin SR, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. Risk factors for relapse in chronic hepatitis C patients who have achieved end of treatment response. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 957-963 [PMID: 20546450 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06176.x]
- 13 Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4400-4409 [PMID: 20845506]
- 14 Yang Z, Zhuang L, Yang L, Chen X. Efficacy and Tolerability of Peginterferon  $\alpha$ -2a and Peginterferon  $\alpha$ -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 739029 [PMID: 23662098 DOI: 10.1155/2013/739029]
- 15 杨东亮. 丙型肝炎-进展与挑战. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 1-2
- 16 成军. 丙型肝炎病毒基因变异及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 54-55
- 17 杨宗国, 叶佩燕, 陈晓蓉, 刘成. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎初治与再治患者的回顾性研究. *中华全科医师杂志* 2011; 11: 836-839
- 18 Halfon P, Pérusat S, Bourlière M, Bronowicki JP, Trimoulet P, Benhamou Y, Leroy V, Marcellin P, Foucher J, Penaranda G, Chêne G, Couzigou P. Neutralizing antibodies to interferon- $\alpha$  and circulating interferon in patients with chronic hepatitis C non-responding to pegylated interferon plus ribavirin re-treated by pegylated interferon- $\alpha$ -2a and ribavirin (ANRS HC16 GAMMATRI substudy). *J Med Virol* 2010; 82: 2027-2031 [PMID: 20981789 DOI: 10.1002/jmv.21909]
- 19 Santantonio T, Milella M, Antonelli G, Scagnolari C. Neutralizing antibodies to interferon alpha in a chronic hepatitis C patient non-responder to pegylated interferon. *J Hepatol* 2006; 45: 759-761 [PMID: 16979777 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.08.007]
- 20 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 [PMID: 12297844]
- 21 Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-972 [PMID: 16107837 DOI: 10.1038/nature04082]
- 22 Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 719-726 [PMID: 15844708 DOI: 10.1007/s10620-005-2563-3]
- 23 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Häussinger 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 [PMID: 12324553 DOI: 10.1056/NEJMoa020047]
- 24 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-652 [PMID: 12939591 DOI: 10.1053/jhep.2003.50364]
- 25 Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, Bläckberg J, Sangfelt P, Wallmark E, Weiland O. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J Viral Hepat* 2005; 12: 473-480 [PMID: 16108761 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00621.x]
- 26 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374 [PMID: 19330875 DOI: 10.1002/hep.22759]
- 27 康富标, 赵敏. 丙型肝炎抗病毒治疗进展. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 933-935
- 28 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206 [PMID: 21449783 DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]
- 29 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416 [PMID: 21696307 DOI: 10.1056/NEJMoa1012912]
- 30 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horgan A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428 [PMID: 21696308 DOI: 10.1056/NEJMoa1013086]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

