

· 综 述 ·

丙型肝炎的抗病毒治疗进展

王国见¹,游 晶^{2△},段兴钧¹,杨微波²

(1. 云南省德宏州人民医院感染科,云南芒市 678400;2. 昆明医科大学

第一附属医院感染性疾病科,昆明 650032)

关键词: 肝炎,丙型;抗病毒治疗;持续应答率

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)25-3059-04

全世界约有 1.7 亿丙型肝炎患者,标准的抗病毒方案(聚乙二醇干扰素联合利巴韦林)仅使部分患者获得病毒学应答。影响抗病毒疗效的因素众多,如何把握有利因素,克服不利因素,提高患者的依从性,实现个体化治疗,从而提高抗病毒的应答率尤其是难治性丙型肝炎抗病毒的应答率,是全球的研究热点。

1 丙型肝炎的流行病学资料

自 1989 年发现丙型肝炎以来,全世界共发现约 1.7 亿丙型肝炎患者,全世界的感染率约 3%,是欧美、日本等地区引起肝硬化的主要原因。据调查,中国约有 3 000 万丙型肝炎患者,且还有逐年增加的趋势。丙型肝炎的主要危害是感染后极易慢性化,慢性化率约 80%~85%。发生肝硬化和肝癌(HCC)是丙型肝炎最主要的死因。中国以长江为界,南方的感染率(2.9%)低于北方(3.5%)^[1]。其中,吸毒人员的丙型肝炎病毒(HCV)阳性率更高,云南瑞丽吸毒人员 HCV 阳性率达 18.1%^[2]。因此,抗病毒治疗显得尤为重要。

2 丙型肝炎的病毒学特征

HCV 属于单股正链 RNA 病毒,易变异。目前 HCV 分 1~6 型,每型再分 a、b、c 3 个亚型。1 型呈全球性分布,6 型主要见于东南亚。中国主要以 1b 和 2a 为主,6 型可见于边境地区,比如云南德宏可见较多的 6 型,主要是经常往来于缅甸和中国的患者。2 型发生肝硬化概率显著高于 3 型^[3]。

3 丙型肝炎的传播途径及预防方法

目前,已经发现 HCV 主要经血液、体液、未经严格消毒的有创操作、纹身、静脉吸毒、性接触、母婴垂直传播、输血、血液透析^[4]等途径传播,家庭内部成员日常接触也可以传播^[5]。其传播途径类似于乙型肝炎和艾滋病,故可见乙型肝炎和丙型肝炎的混合感染,也可见丙型肝炎与人类免疫缺陷病毒(HIV)混合感染。因为 HCV 是 RNA 病毒,易变异,目前,没有确切有效的疫苗,故其预防的方法主要是切断上述传播途径。

4 丙型肝炎的治疗方法

治疗丙型肝炎的根本办法是抗病毒。抗病毒的目的是清除或者抑制血液和肝细胞的 HCV-RNA。目前,抗病毒药物主要是干扰素(IFN)和利巴韦林。

IFN 有普通 IFN 如 IFN α 2b、IFN α 2a、IFN α 1b 等,复合 IFN 和聚乙二醇干扰素 α (PEGIFN α) 2a/2b、人血清蛋白干扰素 α 2b。普通 IFN 和 PEGIFN 的快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)、持续病毒学应答(SVR)、治疗终点病毒学应答(ETVR)均有差异,PEGIFN 优于普通 IFN。目前,国际国内广泛使用 PEGIFN α 2a/2b 皮下注射,每周 1 次,剂量分别是每次 180 μ g 和每次 1.5 μ g/kg。其 SVR 基因 1 型约 40%~50%,非基因 1 型约 70%~80%,2 种 PEGIFN 的 SVR 没有显

著差别。McHutchison 等^[6]对 3 070 例 HCV 基因 1 型患者随机分为 PEGIFN α 2a 组和 PEGIFN α 2b 组,每组根据体质量加利巴韦林 800~1 400 mg,给予 48 周的治疗,结果发现两组的 SVR 率没有显著差别,其中,PEGIFN α 2a 组 SVR 率为 40.9%,PEGIFN α 2b 组 SVR 率为 39.8%。但是 PEGIFN α 2a 组复发率(31.5%)显著高于 PEGIFN α 2b 组(20.0%)。

利巴韦林是一种合成的鸟嘌呤类似物,能抑制 DNA 和 RNA 病毒活性。其可能的抗病毒机制是利巴韦林进入被 HCV 感染的细胞后迅速磷酸化,其产物作为病毒合成酶的竞争抑制剂,抑制 RNA 聚合酶和 mRNA 鸟苷转移酶,从而引起细胞内的鸟苷三磷酸的减少,损害病毒 RNA 和抑制蛋白的合成,使病毒的复制受到抑制。大量研究表明 IFN 联合利巴韦林能大大提高抗病毒的疗效。

4.1 影响抗病毒疗效的因素 影响丙型肝炎抗病毒治疗疗效的因素很多,主要包括病毒、宿主和药物方面的诸多因素。

4.1.1 病毒载量 大量研究表明,病毒载量越低其 SVR 率越高。Park 等^[7]对 758 例慢性丙型肝炎(CHC)患者进行回顾性分析,所有患者均用 PEGIFN α 2a/2b 联合利巴韦林治疗,结果提示低病毒载量(HCV-RNA<600 000 U/mL)较高病毒载量(HCV-RNA>600 000 U/mL)组患者的 SVR 率更高。

4.1.2 病毒基因型别 大量研究表明,与基因 1 型相比,非基因 1 型患者的 SVR 率和 EVR 率均较高。谢尧等^[8]对 158 例基因 1 型和 44 例非基因 1 型丙型肝炎患者,应用 PEGIFN α 2a 治疗,结果发现基因 1 型的 SVR 率(25.2%)比非基因 1 型 SVR 率(43.1%)低;基因 1 型的复发率比非基因 1 型的复发率高。有研究表明,基因 1 型和 4 型,其 SVR 率类似,白种人比黑人的 SVR 率高。

4.1.3 肝脏纤维化程度 肝硬化与非肝硬化患者相比,其抗病毒效果相对有争议。Cheng 等^[9]对 896 例基因 1 型 HCV 相关肝硬化患者根据肝纤维化程度进行研究,RVR 率、EVR 率、SVR 率随纤维化程度的加重而降低,而复发率随纤维化程度加重而增加。Park 等^[7]对 244 例丙型肝炎患者用 PEGIFN α 2a 或 PEGIFN α 2b 加利巴韦林治疗,对肝纤维化进行分期分析,与 3、4 期纤维化患者相比,0~2 期纤维化患者其 SVR 率更高。但是 Prati 等^[10]对 431 例 CHC 患者进行随机分组为 PEGIFN α 2a 组和 PEGIFN α 2b 组,根据肝活检把肝脏纤维化程度分为 0~6 期,SVR 率在 PEGIFN α 2a 组中与肝纤维化程度没有明显关系,在 PEGIFN α 2b 组中 SVR 率受肝纤维化程度影响,纤维化程度越高,SVR 率越低。

4.1.4 肥胖 Alsio 等^[11]对 303 例基因型为 2、3 型的丙型肝炎患者,进行随机试验分析,肥胖能降低 PEGIFN 和利巴韦林在血中的浓度,降低其生物利用度,基线病毒载量与肥胖呈正

相关。体质量指数(BMI) >30 者与 BMI <30 者比较,SVR 率前者显著低于后者。有人对于体质量大于 85 kg,病毒载量大于或等于 400 000 U/mL 的患者增加 PEGIFN $\alpha 2a$ 为每周 360 μg 和利巴韦林的剂量为 1 600 mg/d,观察其 SVR 率没有明显提高^[12]。

4.1.5 药物的影响 IFN 有 PEGIFN $\alpha 2a/2b$ 、普通 IFN $\alpha 2b/\alpha 2a/\alpha 1b$ 和复合 IFN 等。PEGIFN 是在普通短效 IFN 的基础上交联无毒性的聚乙二醇,其半衰期延长了约 10 倍,每周给药 1 次即可有效维持血药浓度。目前来看,PEGIFN 与普通 IFN 比较,无论是哪一型基因型,其 SVR 率均高于普通 IFN。

4.1.6 性别和年龄 与女性比较,男性患者的 SVR 率较高。年龄方面,40 岁以下患者的 SVR 率较 40 岁以上者高。此外,其他方面还有种族影响,据研究白种人比其他种族的 SVR 率更高。

4.2 抗病毒的疗程 中国 2004 年丙型肝炎防治指南指出,基因 1 型 PEGIFN α 联合利巴韦林抗病毒疗程为 48 周,非基因 1 型抗病毒疗程为 24 周。2009 年美国肝病学会丙型肝炎防治指南指出^[13],基因 1 型、4 型 PEGIFN α 联合利巴韦林治疗疗程为 48 周,对于基因 1 型病毒清除较慢者(即 12~24 周 HCV-RNA 转为阴性)治疗疗程应延长到 72 周。基因 2 型、3 型患者,治疗疗程应为 24 周。2011 年欧洲肝病协会丙型肝炎临床指南^[14]指出不管何种基因型,只要在 12 周 HCV-RNA 下降小于 2log 10 U/mL 或者 24 周仍然能够测出 HCV-RNA,则应当停止抗病毒。对于基因 1 型、4 型,能获得 RVR,且基线 HCV-RNA $<40\ 000\sim 80\ 000$ U/mL,治疗疗程可以考虑 24 周或者是 12~16 周。但是如果有肝硬化、代谢性疾病、胰岛素抵抗等即使能出现上述条件也不考虑缩短疗程。对于不能获得 EVR,不管是何种基因型抗病毒疗程均应该是 48 周。基因 1 型患者如果获得延迟病毒学应答(即 12~24 周 HCV-RNA 转为阴性),疗程应该延长到 72 周,这种情况对于其他基因型也适用。

4.2.1 缩短疗程 由于抗病毒的不良反应引起的患者不适,严重影响患者的生活,降低生活质量,目前,有人提出缩短疗程。2010 年英国国家卫生医疗研究院在 PEGIFN α 联合利巴韦林治疗 CHC 指南中指出^[15],对于 5 型和 6 型应进行 48 周的抗病毒治疗,对于 2 型、3 型且基线病毒量小于 80 000 U/mL,获得 RVR 治疗于 16 周仍然检测不到 HCV-RNA 者可以缩短到 16 周。基因 1 型、4 型获得 RVR 者基线 HCV-RNA $<60\ 000$ U/mL 者疗程可以缩短到 24 周。但是指南强调缩短疗程有增加复发的风险。

一项对 102 例 CHC 基因 4 型获得 RVR 患者进行随机分为 2 组:PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林 24 周组和 48 周组,发现两组的 SVR 率没有显著差别,但是不良反应 48 周组高于 24 周组^[16]。提示对于基因 4 型患者缩短疗程至 24 周其 SVR 率可以取得和 48 周疗程相似的 SVR 率,与 2010 年英国国家卫生医疗研究院采用 PEGIFN α 联合利巴韦林治疗 CHC 指南相一致。对于基因 6 型,SVR 率与 48 周疗程和 24 周疗程没有显著差别。有研究对 105 例基因 6 型 CHC 患者随机分为 48 周疗程组和 24 周疗程组,均给予标准疗法 PEGIFN α 联合利巴韦林,发现其 SVR 率在两组中没有显著差别^[17]。一项随机、多中心 3 期临床试验对除了 2 型、3 型以外的基因型进行研究,在 4 周获得 RVR 者,SVR 率于 24 周疗程(84%)和 48 周疗程(84%)没有显著差别,8 周获得 RVR 者 SVR 率于 36 周疗程(73%)和 48 周(74%)疗程没有显著差别^[18]。在一项对于基因 2 型和 3 型 PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林联合抗病毒治疗研究

中,治疗 4 周获得 RVR 者,疗程缩短到 16 周其 SVR 率与疗程 24 周相比没有显著差别,但是这一结果是针对基线病毒量小于 80 000 U/mL 者。若基线病毒量大于 80 000 U/mL,则 SVR 率于 24 周疗程显著高于 16 周疗程^[19]。说明对于缩短疗程只能针对基线病毒量低的患者,其抗病毒疗效和标准疗程一致。

4.2.2 延长疗程 根据 2011 年欧洲肝病学会丙肝临床指南,无论何种基因型,只要病毒清除缓慢(即 12~24 周 HCV-RNA 转为阴性),其抗病毒疗程均应该延长到 72 周。

对于难治性 CHC 1 型患者,有学者提出延长疗程提高 SVR 率。一项多中心、开放、随机的实验研究对于难治性基因 1 型患者,血清 HCV-RNA 不可测时间达 36 周,其 SVR 率可达到 90%,而平均清除 HCV-RNA 的时间是 30 周,与推荐的标准疗程 48 周相比需要延长疗程^[20]。

4.3 抗病毒的新药 为了提高抗病毒的应答率,现在不断有新的抗病毒药物出现,如清蛋白干扰素(AlbIFN)、蛋白酶抑制剂、利巴韦林类似物等。

4.3.1 AlbIFN $\alpha 2b$ 相对分子质量约 85×10^3 ,半衰期比传统 IFN 延长约 20 倍,体内活性更高,每 2~4 周给药 1 次即可达到有效血药浓度,减少血药浓度波动,患者依从性更好。Zeuzem 等^[21]对 AlbIFN $\alpha 2b$ 进行安全性和有效性研究,指出基因 1 型患者用 AlbIFN 900 μg 或者 1 200 μg 每 2 周 1 次或者 1 200 μg 每 4 周 1 次,其 SVR 与 PEGIFN $\alpha 2a$ 180 μg 每周 1 次的患者类似,但是其治疗相关的不良反应于治疗 12 周时相对于 PEGIFN $\alpha 2a$ 180 μg 低。AlbIFN 每 4 周给药 1 次相对大剂量,其有效性比 PEGIFN $\alpha 2a$ 180 μg 高。

4.3.2 蛋白酶抑制剂 2011 年美国肝病学会肝病临床指南指出^[22]:为了提高丙型肝炎基因 1 型抗病毒的应答率,需要 3 联抗病毒治疗,即 Boceprevir/Telaprevir、PEGIFN 和利巴韦林联合应用。初治者标准治疗 4 周后加 Boceprevir 推荐剂量是每 800 毫克/次,每天 3 次,维持治疗 24~44 周。对于无肝硬化者,4 周标准治疗诱导后加 Boceprevir 3 联治疗,若在治疗的 4 周和 24 周 HCV-RNA 不能测得,可以考虑缩短总疗程到 28 周。推荐 Telaprevir 的剂量是每次 750 mg,每天 3 次,Telaprevir、PEGIFN 和利巴韦林治疗 12 周后,再用 PEGIFN 联合利巴韦林治疗 12~36 周,对于无肝硬化者,在治疗的 4、8 周不能测得 HCV-RNA 可以考虑缩短疗程至 24 周。对于肝硬化的 CHC 1 型患者,不管哪一种治疗方案,治疗疗程均应该达 48 周。

4.3.2.1 Telaprevir(VX-950) Telaprevir(VX-950)是 NS3/4A 蛋白酶抑制剂,能提高基因 1 型 SVR 率。Zeuzem 等^[23]对 663 例采用 PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林治疗无应答或者部分应答 CHC 基因 1 型患者进行随机分为 Telaprevir(VX-950)、PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林组和 PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林组,发现 Telaprevir(VX-950)组 SVR 率显著高于非 Telaprevir(VX-950)组。Kumada 等^[24]对初治 CHC 基因 1 型 126 例患者进行随机分为 Telaprevir(VX-950)、PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林组和 PEGIFN $\alpha 2a$ 联合利巴韦林组,同样得出类似结论。

4.3.2.2 Boceprevir Boceprevir 是另一种 NS3/4 高效抗病毒蛋白酶抑制剂。Kwo 等^[25]对 520 例初治 CHC 基因 1 型患者进行 2 期临床试验,标准抗病毒方案诱导 4 周后,随机分为 PEGIFN $\alpha 2b$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、利巴韦林(800~1 400 mg)联合 Boceprevir(800 mg,每天 3 次)组和 PEGIFN $\alpha 2b$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) + 利巴韦林(800~1 400 mg)组,SVR 率 Boceprevir 组高于非 Boceprevir 组,其不良反应贫血和味觉倒错 Boceprevir 组高于

非 Boceprevir 组。

4.3.2.3 IDX320 一种新型大环的 NS3/4A 蛋白酶抑制剂,与 PEGIFN α 联合利巴韦林治疗基因 1 型能显著提高 SVR 率。一项随机双盲试验中,IDX320 200 mg,每天 2 次,加于标准疗法中,相对于标准疗法,治疗 3 d 其 SVR 率下降 3.8 log(10) U/mL,远高于标准疗法 SVR 率 0.04 log(10) U/mL 下降值^[26]。

4.3.3 多肽酶抑制剂 R1626 是强效多肽抑制剂,在一个 2 期临床试验中研究者 Paul 等^[27]将 R1626(1 500 mg,2 次/天)联合 PEGIFN α 2a 加或者不加利巴韦林治疗基因 1 型 CHC 患者,治疗 4 周后 HCV-RNA 不可测率在三联疗法中达 74%,远高于标准疗法 PEGIFN α 2a 联合利巴韦林组(5%),HCV-RNA 于三联疗法中下降 5.2 log(10) U/mL,远高于标准疗法 2.4 log(10) U/mL。其不良反应主要是粒细胞减少,随 R1626 剂量加大而增加。

4.3.4 利巴韦林类似物 Taribavirin 是利巴韦林的类似物,在体内转换为利巴韦林。Poordad 等^[28]对 278 例初治 CHC 基因 1 型患者根据体质量分别给予 Taribavirin(20、25、30 mg/kg)和利巴韦林(800~1 400 mg/d)联合 PEGIFN α 2b(1.5 μ g/kg),研究发现各组的 SVR 率没有显著差别,但是不良反应如贫血在低剂量 20、25 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 组相对于利巴韦林组更低。因此,按体质量给药,Taribavirin 相对利巴韦林更安全。

4.4 抗病毒的不良反应和处理 IFN 联合利巴韦林抗病毒可以出现很多不良反应,其发生能降低患者的生活质量以及对治疗的依从性。如何处理不良反应,对于提高患者的 SVR 率,提高患者的依从性至关重要。IFN 的不良反应主要有流感样症状、发热、头痛、全身肌肉疼痛、恶心、呕吐、甲状腺疾病、精神改变如抑郁症、白细胞减少、血小板减少、贫血、脱发、体质量减轻、腹泻、失眠等。这些不良反应不是永久性的,随治疗结束上述症状自行消失。对于发热、流感样症状群可以服用解热镇痛药缓解,也可以于睡前注射 IFN 减轻流感样症状。此类症状随疗程的延长可逐渐消失。

4.4.1 外周中性粒细胞减少 外周中性粒细胞在 1.0×10^9 /L 以上多数患者能耐受,不需要处理。当外周中性粒细胞在 1.0×10^9 /L 以下时可以用升白细胞治疗。当外周中性粒细胞在 0.75×10^9 /L 以下时需要 IFN 减量。当外周中性粒细胞在 0.5×10^9 /L 以下时则需要暂停 IFN。

4.4.2 血小板减少 血小板减少可出现自发性出血如牙龈出血、皮肤淤点淤斑等。血小板高于 50×10^9 /L,如果出现上述症状则需处理。如果血小板低于 50×10^9 /L,但是没有出现上述症状在严密观察下继续抗病毒。如果血小板低于 30×10^9 /L,即使没有症状也需要停止抗病毒治疗。所以,血小板减少的情况应根据临床观察决定抗病毒治疗。

4.4.3 贫血 抗病毒引起的贫血主要是利巴韦林破坏红细胞引起,Hb 在 85~100 g/L 需要减少利巴韦林剂量处理,如果 Hb 低于 80 g/L,则需要暂停利巴韦林。为了完成抗病毒治疗,可以加用升红细胞治疗。

4.4.4 甲状腺疾病 主要有甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退。当出现上述症状后需要请专科协助治疗。严重者需要暂停抗病毒治疗。

4.4.5 精神疾病 主要包括性情改变、抑郁。抗病毒治疗过程中需要严密观察患者性情改变特别是抑郁,一旦出现抑郁则需要立即停止抗病毒,并请专科治疗抑郁。

4.4.6 其他少见的不良反应 主要有:(1)间质性肺炎,一旦出现则需要停药,并加用糖皮质激素缓解。(2)肾脏损害和心

律失常等,如果出现,则需要停药。

5 结 论

CHC 的并发症多,危害大,治疗 CHC 时间长,花费高,不良反应大,目标是以最小的花费最少的不良反应达到最理想的 SVR 率。故需要根据基因型、病毒载量及 EVR 选择最适合的药物和疗程进行个体化治疗。加之一些新药的出现对提高 SVR 率提供了新的可能。如何做到个体化治疗,从而提高抗病毒的疗效,预防 CHC 相关的肝硬化和肝癌是 CHC 抗病毒治疗最终的目标。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会.丙型肝炎防治指南[J].中华传染病杂志,2004,22(2):131-136.
- [2] 杨忠枯,李洲林,尹正留,等.瑞丽市中国籍吸毒人员与缅甸籍吸毒人员 HIV、HCV 及梅毒流行病学调查分析[J].中华疾病控制杂志,2012,16(7):590-593.
- [3] 宋玉国,黄建文,张吉林,等. HCV 基因分型在丙肝诊断和治疗中的应用[J].北华大学学报:自然科学版,2000,1(2):119-121.
- [4] 肖嘉,吴宇红. 血透患者丙肝感染情况分析[J].河北医学,2000,6(12):1084-1085.
- [5] 刘岩. 对丙型肝炎家庭内传播的认识[J].国际护理学杂志,1999,18(7):20-21.
- [6] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection[J]. N Engl J Med, 2009, 361(6): 580-593.
- [7] Park SH, Park CK, Lee JW, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multicenter, retrospective observational study[J]. Gut and Liver, 2012, 6(1): 98-106.
- [8] 谢尧,徐道振,陆志檬,等.慢性丙型肝炎抗病毒治疗应答独立预测因子的研究[J].中华肝脏病杂志,2004,12(8): 485-488.
- [9] Cheng WS, Roberts SK, Mc Caughan G, et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing[J]. J Hepatol, 2010, 53(4): 616-623.
- [10] Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, et al. Hyporesponsiveness to PegIFN α 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis[J]. J Hepatol, 2012, 55(2): 341-347.
- [11] Alsio A, Rembeck K, Askarieh G, et al. Impact of obesity on the bioavailability of peginterferon- α 2a and ribavirin and treatment outcome for chronic hepatitis C genotype 2 or 3[J]. PLoS One, 2012, 7(5): 37521.
- [12] Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, et al. Progress study investigators. Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads [J]. Gastroenterol, 2010, 139(6): 1972-1983.
- [13] 王慧,贾继东.美国肝病学会 2009 年丙型肝炎指南要点介绍[J].肝脏,2009,14(3):231-233.
- [14] European Association of the Study of the Liver. 2011 Euro-

pean association of the study of the liver hepatitis C virus clinical practice guidelines[J]. *Liver Int*, 2012, 32(1): 2-8.

- [15] 王江滨. 2010 年英国国家卫生医疗研究院 PEGIFN α 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎指南[J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(1): 24-26.
- [16] El Khayat HR, Fouad YM, El Amin H, et al. A randomized trial of 24 weeks versus 48 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in Egyptian patients with hepatitis C virus genotype 4 and rapid viral response[J]. *Trop Gastroenterol*, 2012, 33(2): 112-117.
- [17] Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, et al. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2012, 55(5): 1012-1018.
- [18] Lee SS, Sherman M, Ramji A, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotype 2 or 3[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(1): 37-47.
- [19] von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, et al. Peginterferon- α -2a(40 kD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterol*, 2005, 134(2): 522-527.
- [20] Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon α 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus duration of IFN- α 2b therapy for HCV[J]. *JID*, 2004, 189(15): 964-970.
- [21] Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, et al. Albinterferon α -2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2008, 51(2): 407-417.

- [22] Marc GG, David RN, Doris BS, et al. 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[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 1433-1443.
- [23] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Realize study team. telaprevir for retreatment of HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 363(25): 2417-2428.
- [24] Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan[J]. *J Hepatol*, 2012, 55(1): 78-84.
- [25] Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon α -2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 705-716.
- [26] de Bruijne J, van Vliet A, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C Patients treated once daily with IDX320; a novel macrocyclic HCV protease inhibitor[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(4): 633-642.
- [27] Paul JP, David N, Eliot G, et al. R1626 plus peginterferon α -2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin[J]. *J Hepatol*, 2008, 51(2): 385-397.
- [28] Poordad F, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Virologic response rates of weight-based taribavirin versus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(4): 1208-1215.

(收稿日期: 2013-03-15 修回日期: 2013-05-20)

(上接第 3049 页)

掌握。在空气加压舱中气管切开患者与其他患者同舱治疗,可节省医疗资源。

综上所述, HBO 治疗有利于 SBI 气管切开后肺部感染患者痰液稀释和排出, 肺部症状体征好转, 拔管时间提前; 自创呼吸回路连接装置能保证气管切开患者在空气加压舱中安全有效地进行 HBO 治疗, 值得推广应用。

参考文献:

- [1] 王正国. 创伤学基础与临床[M]. 武汉: 湖北长江出版集团, 2007: 1733-1737.
- [2] 张志宏, 许海雄, 李克民, 等. 重症颅脑损伤术后早期气管切开对防止肺部感染的影响[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(12): 52-54.
- [3] 李温仁, 倪国坛. 高压氧医学[M]. 上海: 科学技术出版社, 1998: 87-353.
- [4] 许立民, 孔磊, 肖泉, 等. 高压氧条件下无阻力气管套管给氧对重型颅脑损伤并肺部感染患者的影响[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(9): 819-822.

- [5] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 379-381.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(3): 314-320.
- [7] Singbartl G. Cardiovascular and pulmonary changes in patients with an isolated cerebral lesion. II. Extrascular lung water and pulmonary gas exchange (neurogenic lung edema)[J]. *Anaesthesist*, 1989, 38(3): 360-374.
- [8] 王龙益, 张学斌, 韩旭, 等. 气管切开后拔除患者气管套管时机的选择[J]. *西部医学*, 2007, 19(2): 195-196.
- [9] 刘康峰, 黄文娟, 马劲光, 等. 沐舒坦联合肺灌洗对重型颅脑损伤气管切开后患者肺部感染的疗效[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(11): 1156-1159.
- [10] 李宁, 黄怀. 高压氧临床治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 33-52.
- [11] 钱元诚. 呼吸治疗的基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 338-339.

(收稿日期: 2013-03-18 修回日期: 2013-05-22)