

丙型肝炎抗病毒治疗的研究进展

——2008 年第 59 次美国肝病研究协会(AASLD)年会内容介绍

Recent approach of antiviral therapy for hepatitis C virus infection

——Brief introduction of the 59th annual meeting of the American Association for the study of liver diseases

谭德明(TAN De-ming)

(中南大学湘雅医院,湖南长沙 410008)

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 丙型肝炎;抗 HCV 治疗;新型抗 HCV 药物;美国肝病研究协会

[中图分类号] R512.6⁺3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)03-0145-05

美国肝病研究协会(The American Association for the study of liver diseases, AASLD)第 59 次年会于 2008 年 10 月 31 日—11 月 4 日在美国旧金山召开。丙型肝炎的抗病毒治疗和新型抗丙型肝炎病毒(HCV)药物的研究是本次大会病毒性肝炎研究报告的主要内容之一。本文就此作如下主要介绍。

1 以聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)联合利巴韦林(RBV)为基础的抗病毒治疗

1.1 急性丙型肝炎的抗病毒治疗 Uriel 等^[1]报告一组在人免疫缺陷病毒(HIV)感染和静脉吸毒人群中发生的 22 例急性 HCV 感染。16 周后 HCV RNA 仍阳性的患者 16 例用 PEG-IFN/RBV 治疗,12 例完成了 4 周以上的治疗,在治疗第 4 周获得应答即快速病毒学应答(rapid viral response, RVR)占 50%(6/12);在治疗 12 周时获得早期病毒学应答(early viral response, EVR)达 90%(9/10);治疗结束,停药 24 周后的持续性病毒学应答(sustain viral response, SVR)占 75%(6/8)。另一组急性丙型肝炎患者接受 PEG-IFN 加 RBV 治疗,不论是 1 基因型还是非 1 基因型,96%的患者获得了 RVR,94%获得了 SVR。

1.2 慢性丙型肝炎的抗病毒治疗 以基因型和病

毒学应答时间为主要预测指标的个体化治疗仍为慢性丙型肝炎抗病毒治疗的主体。尽管有研究表明^[2], 2/3 基因型患者治疗后获得 RVR,16 周治疗获得的 SVR 与治疗 24 周的 SVR 相似,但对于有明显肝纤维化的患者,即使获得了 RVR,16 周治疗的复发率明显高于 24 周。对于 1/4 基因型,低病毒载量的患者获得了 RVR,24 周治疗与 48 周治疗所获得的 SVR 相当;高病毒载量者即使获得了 RVR,治疗 48 周的效果仍优于 24 周治疗的效果。获得 EVR 的 1/4 基因型患者 48 周和 72 周治疗的效果相当,但对于治疗 12 周仅有部分应答,24 周获得应答的状态称迟发性应答(late viral response, LVR)或部分早期病毒学应答(partial early viral response, pEVR),患者 72 周治疗的复发率要明显低于 48 周的治疗^[3]。以大剂量 PEG-IFN 诱导治疗 [PEG-IFN α 2b 3 mg/(kg·w)×12 周,1.5 mg/(kg·w)×36 周]联合 RBV 治疗所获得的 SVR 与常规 PEG-IFN 加 RBV 治疗的效果相似。先用 RBV 治疗 4~6 周,然后再联合应用 PEG-IFN 加 RBV 也未能提高 1 基因型患者的 RVR。

根据已有的研究资料,以基因型和病毒学应答时间为主要预测指标的个体化抗病毒治疗的主要内容包括:(1)2/3 基因型的慢性丙型肝炎患者获得了 RVR,可以只接受 16 周的 PEG-IFN 加 RBV 抗病

[收稿日期] 2009-01-05

[作者简介] 谭德明(1953-),男(汉族),湖南省麻阳县人,中南大学湘雅医院感染病科主任,教授、博士生导师,享受国家政府特殊津贴者,主要从事病毒性肝炎发病机制、诊断与治疗领域的研究。现任湖南省医学会传染病与寄生虫病专业委员会主任委员,中华医学会感染病分会常务委员;先后承担和参与了国家自然科学基金及省、部级科研课题 20 项,获省、部级科技进步奖 8 项;主编、参编专著 12 本,发表论文 105 篇。

[通讯作者] 谭德明 E-mail:dmt2008@yahoo.com.cn

毒治疗;对于未能获得 RVR,但获得了 EVR 的患者需接受 24 周抗病毒治疗。(2)1 基因型并且低病毒载量的患者获得了 RVR,如对抗病毒治疗药物耐受差者可接受 24 周抗病毒治疗;其他 1 基因型患者,尽管取得了 RVR 也应接受 48 周抗病毒治疗。(3)不论病毒的基因型怎样,只获得 pEVR 或 LVR 的患者应延长疗程至 72 周。(4)对于 12 周或 24 周抗病毒治疗无应答的患者可考虑停止已用的抗病毒药物治疗,或更改更强而有效的抗病毒药物的联合治疗,或改用小剂量的 PEG-IFN 治疗,以延缓疾病进展。

1.3 影响和预测 PEG-IFN 加 RBV 治疗效果的主要因素 影响和预测 PEG-IFN 加 RBV 治疗效果的因素除病毒的基因型、病毒载量以及治疗后的应答时间外,其他的主要因素有 HCV 基因变异,特别是核心基因与 NS5A 基因中 ISDR 结构域的变异。核心基因非 Glu70 表型和变异型 ISDR 感染者治疗后获得 SVR 的可能性较高^[4]。1 基因型感染者,非裔美国人治疗后的 SVR 明显低于其他人种。<50 岁、肝细胞内磷酸化 STAT-1 的高表达、HCV 特异性 CD4 增加均与高 SVR 相关。高体重和胰岛素抵抗的患者治疗效果较差,获得了 SVR 的患者均有胰岛素抵抗的改善,联合应用二甲双胍或吡格列酮能增加胰岛素抵抗患者的抗病毒治疗应答^[5-6]。肝纤维化是影响抗病毒治疗的另一个重要因素,对于有明显肝纤维化或肝硬化的患者,经治疗后获得 SVR 的可能性较低,其影响力高于高病毒载量的影响^[7]。

1.4 慢性丙型肝炎特殊人群抗病毒治疗 Schwarz 等报道^[8],应用 PEG-IFN α 2a [180 μ g/($m^2 \cdot w$)]或 PEG-IFN α 2a 加 RBV [15 mg/($kg \cdot d$)]治疗 5~17 岁儿童和青少年慢性丙型肝炎患者,联合治疗效果显示 47% 的 1 基因型感染者获得 SVR,非 1 基因型感染者获得 SVR 为 80%,明显高于 PEG-IFN α 2a 单药治疗,其不良反应也与成人所见相似,约 54% 的患者因不良反应需要将药物减量,因不良反应停药者约 7%。因此,在儿童和青少年慢性丙型肝炎患者使用 PEG-IFN 加 RBV 是安全有效的。有研究表明^[9],在使用 PEG-IFN 加 RBV 再治疗的儿童慢性丙型肝炎患者中停药后的复发率高,建议对于儿童慢性丙型肝炎患者接受再次 PEG-IFN 加 RBV 治疗时宜延长疗程,减少复发。终末期肾病和肾衰竭接受血液透析的慢性丙型肝炎患者对药物的耐受性差,特别是对 RBV 的耐受性差,影响了抗病毒治疗效果。比较不同剂量药

物在不同肾功能损害程度时的排泄情况,发现因药物不良反应需调整药物剂量的频率高于肾功能正常者。肾功能受损时基本上能耐受 RBV 200 mg/d 的剂量^[10]。肾衰竭接受血液透析的慢性丙型肝炎患者接受 PEG-IFN 加 RBV 获得的治疗效果与无肾衰的患者相似,只是在治疗的第 1 个月内红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的用量较大。静脉药瘾合并丙型肝炎者的抗病毒治疗效果主要与用药的依从性有关,依从性好者获得 SVR 可能性高,和非静脉药瘾者相似;也有报道静脉药瘾合并丙型肝炎者的抗病毒治疗可获得更高的 SVR^[11]。一组血友病合并丙型肝炎的患者接受 PEG-IFN 加 RBV 治疗获得了良好效果,57% RVR、94% EVR、85% ETR,未发现明显的严重毒副作用;外周血中性粒细胞下降的发生率为 23%,贫血的发生率为 16%,血小板下降率为 4%^[12]。Zantut-Wittmann 等报道^[13]了 29 例慢性丙型肝炎伴中枢性甲状腺功能低下(central hypothyroidism)患者接受 PEG-IFN 加 RBV 治疗的效果,其中 12 例患者是治疗前就有中枢性甲状腺功能低下表现,17 例是在治疗过程中出现的,治疗后的 SVR 仅 29%;治疗后的不应答率与中枢性甲状腺功能低下相关,是正常者的 3.83 倍,提示慢性丙型肝炎患者在治疗前应进行甲状腺功能的评估,以便更好地预测疗效。有学者^[14]应用水飞蓟素静脉注射联合 PEG-IFN 加 RBV 治疗 PEG-IFN 加 RBV 无应答的患者,取得了较好的疗效。20 例无应答患者首先分别接受 14 d 的 5 mg/($kg \cdot d$)、10 mg/($kg \cdot d$)、15 mg/($kg \cdot d$)和 20 mg/($kg \cdot d$)的水飞蓟素静脉注射,随后改为口服水飞蓟素 280 mg/d;在治疗的第 7 天加用 PEG-IFN 加 RBV。水飞蓟素静脉注射用药 7 d 后,血清 HCV RNA 水平分别下降(0.55 \pm 0.5)lg(5 mg/kg)、(1.41 \pm 0.59)lg(10 mg/kg)、(2.11 \pm 1.15)lg(15 mg/kg)、(3.02 \pm 1.01)lg(20 mg/kg)。治疗后第 15 天(加用 PEG-IFN 加 RBV 第 7 天),血清 HCV RNA 水平分别下降(1.63 \pm 0.78)lg(5 mg/kg)、(4.16 \pm 1.28)lg(10 mg/kg)、(3.69 \pm 1.29)lg(15 mg/kg)、(4.8 \pm 0.89)lg(20 mg/kg)。有 7 例获得了 RVR,有 57% (8/14)获得了 EVR。尽管先前的报道均为对于无应答的患者长期应用小剂量 PEG-IFN α 2a 未能减少肝硬化失代偿等并发症的发生以及改善患者的临床结局。但根据 1 年 PEG-IFN α 2a 加 RBV 治疗结束时血清病毒载量下降水平进行的分层分析则发现,其病毒载量下降程度与后期的小剂量 PEG-IFN α 2a

治疗所获得的肝脏炎症和纤维化改善有关(表 1)^[15]。另一组小剂量 PEG-IFN α 2b[0.5 μ g/(kg·w)] 长期治疗 657 例无应答的慢性丙型肝炎患者,

治疗后肝纤维化较治疗前明显改善;治疗 6 年,患者随访的脱落率 5%,药物剂量减少率 17%,33 例发生了肝硬化失代偿并发症^[16]。

表 1 前期治疗结束时血清病毒载量下降水平与小剂量 PEG-IFN α 2a 治疗疗效的关系(%)

	炎症记分改善的百分数			纤维化记分改善的百分数		
	<2 lg*	2~4 lg*	>4 lg*	<2 lg*	2~4 lg*	>4 lg*
PEG-IFN α 2a(90 μ g/w)治疗组	26	37	65	3	19	60
对照组	17	17	41	-14	-17	22

* 表示前期治疗结束时血清病毒载量下降水平

1.5 提高 RVR 能提高 HCV 1 基因型慢性丙型肝炎治疗的 SVR RVR 是预测慢性丙型肝炎患者治疗效果的一个主要因素。慢性丙型肝炎,不论是 1 基因型病毒感染还是非 1 基因型病毒感染,抗病毒治疗后如能获得 RVR,则 80% 以上的患者能获得 SVR。1 基因型病毒感染的患者,非裔美国人慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗获得 SVR 的比例较低与治疗后的低 RVR 有关。因此,提高 1 基因型或其他难治性慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的 RVR 则有可能提高治疗后的 SVR。Zeuzem 等^[17]联合应用 Telaprevir(T)加 PEG-IFN α 2a(P)加 RBV(R)治疗 1 基因型的慢性丙型肝炎患者,PR 治疗组 RVR 为 15%,TPR 联合治疗组能将 RVR 提高到 69%;所获得的 SVR 分别为 48%(PR)和 68%(TPR)。联合使用硝唑尼特(nitazoxanide, NTZ)加 PEG-IFN α 2a(P)加 RBV(R)治疗 4 基因型慢性丙型肝炎患者,治疗后 PR 治疗组 RVR 和 SVR 分别为 38%和 50%;而 NTZ 加 PR 治疗组获得 RVR 和 SVR 则更高,分别为 64%和 79%^[18]。说明联合治疗能提高治疗后的 RVR,均能提高难治性丙型肝炎的治疗效果。

1.6 新型干扰素抗 HCV 的临床研究 Kuzushita 等^[19]应用干扰素 β 加强治疗 PEG-IFN α 2ab 加 RBV 治疗 24 周末达到病毒学阴转的患者。17 例患者 24 周后改用干扰素 β 3MU, 静脉给药, 2 次/d, 共 14 d, 然后再用 PEG-IFN α 2ab 加 RBV 至 72 周。干扰素 β 治疗结束后,11 例患者病毒学阴转,阴转率 65%;有病毒学应答的 11 例患者中,6 例完成了 72 周治疗,5 例获得了治疗结束时应答(end treatment response, ETR)。Trepo 等^[20]报道了一种新型 IFN α 2ab 制剂, IFN α 2abXL 治疗慢性丙型肝炎的一期临床研究结果:给予不同剂量的 IFN α 2abXL,1 次/周,治疗 2 周后,27MU 时抗病毒作用最强,与 PEG-IFN α 2ab 比较,其病毒载量分别

下降 0.61 lg 和 0.21 lg; IFN α 2abXL 的抗病毒活性强于 PEG-IFN α 2ab ($P < 0.05$),而不良反应则明显小于 PEG-IFN α 2ab。3 型干扰素,PEG-IFN lambda(PEG-RIL-29)1b 期临床结果表明,这种新型干扰素每 2 周给药 1 次,能维持有效药物浓度,治疗 4 周后的病毒载量下降中位值为 2.15 lg (0.59 lg~5.18 lg)^[21]。

2 丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗

丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗(specifically targeted antiviral therapies for HCV, STAT-C)是指特异性抑制 HCV NS3/4A 和 NS5B 核酸多聚酶作用的蛋白酶抑制剂的抗 HCV 治疗,是近年来 HCV 感染治疗药物研究的新进展。此次会议收录的相关论文所涉及的药物包括 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂: Telaprevir (VX950)、ITMN - 191 (R7227)、ITMN - 5489、BI201335、MK7009、TMC435350; NS5B 核酸多聚酶抑制剂: BILB1941、PF00868554、R7128、PSI7851、PSI 6206、IDX375、ANA598、GI60667(LDI133)等。这些药物除 Telaprevir 进入三期临床研究外,其他药物均处于临床前期或一期临床研究阶段。由于这些药物在短期治疗后均不可避免地诱导病毒的耐药变异,而使治疗失败,并发现在未用过 STAT-C 药物的患者体内也存在耐药突变^[22-23]。因此,这类药物的研究和开发,多注重多种药物的联合应用,以产生药物的协同作用,并减少和避免耐药基因变异。本次会议上有多篇论文是关于联合用药研究的报告,如应用亚基因复制子或感染性 HCV 细胞培养系统,研究不同蛋白酶抑制剂联合应用,或非 STAT-C 药物与 STAT-C 药物的联合应用,能明显增强对 HCV 复制的抑制和预防耐药变异株的产生^[24]。临床研究多为 STAT-C 药物与 PEG-IFN 加 RBV 联

合应用治疗难治性慢性丙型肝炎,取得了明显的协同作用,可提高 RVR 和 SVR。

3 非 STAT-C 抗病毒药物的研究

体外研究证明^[25], 硝唑尼特能抑制 HCV 复制的早期阶段,并能诱导 EIF2A 和 PKR 磷酸化,有利于抑制 HCV 复制;硝唑尼特与 STAT-C 药物联合应用可起到抑制 HCV 复制的协同作用,并不产生耐药基因变异。临床研究也表明硝唑尼特与 PEG-IFN 和 RBV 联合用药,能提高 RVR 和 SVR。本次会议资料表明,硝唑尼特与 PEG-IFN 和 RBV 联合应用可能为难治性丙型肝炎提供新的治疗途径。通过应用 Fab 噬菌体文库(Fab phage display library)筛选出的单克隆抗体 AR3 对感染 HCV 的小鼠有保护作用,同型病毒的保护率达 100%,不同型病毒的保护率为 40%,认为这种抗体有可能作为慢性 HCV 感染肝移植患者预防 HCV 再感染的治疗。表达重组抗 HCV 抗体的腺病毒在细胞内表达 IgG1 型抗体能抑制 HCV 的复制。细胞内与 HCV 复制相关联的一些细胞内相互影响的分子,包括影响病毒入侵细胞,影响 HCV 蛋白质合成或病毒复制不同环节的物质,均可能抑制 HCV 复制,如 CF102、KNK - 437、ME3738、环孢霉素、SCY635 等。针对 HCV NS5 和 CD81 的 shRNA 也能抑制 HCV 的复制。

4 结束语

到目前为止,PEG-IFN 加 RBV 是丙型肝炎的主要治疗措施。急性丙型肝炎患者 90% 以上的病毒自发性清除发生在感染后的 16 周以内。因此,急性丙型肝炎的抗病毒治疗应在病程的 16 周以后开始,PEG-IFN 或 PEG-IFN 加 RBV 治疗的 SVR 不受病毒基因型的影响,均能达到 90% 以上。慢性丙型肝炎的治疗主要是以基因型和病毒学应答时间为主要预测指标的个体化治疗。本次会议的资料表明,1 基因型 HCV 感染治疗后 SVR 低和其他难治性丙型肝炎患者不易获得治疗后的 SVR 均与其不能获得 RVR 有关。因此,提高 RVR 是提高难治性丙型肝炎治疗效果的关键。初步结果显示,PEG-IFN 加 RBV 与 Telaprevir 或与硝唑尼特联合应用能显著提高 1 基因型 HCV 感染者的 RVR 和 SVR。其他 STAT-C 药物与 PEG-IFN 加 RBV 联

合应用也能获得明显抗病毒的协同作用。

[参考文献]

- [1] Uriel A J, Fiere D S, Carriero D C, *et al.* An on-going outbreak of acute HCV in HIV infected men in New York city: Rates of spontaneous clearance and treatment responses[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 531A.
- [2] Bruno S, Hadziyannis S J, Shiffman M L, *et al.* Are there differences in treatment outcomes between HCV genotype 2 and 3 patients with advanced fibrosis treated with peginterferon alfa-2a(40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) ? [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 860A.
- [3] Oze T, Hiramatsu N, Yokushijin T, *et al.* Extended treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy can suppress the relapse rate after treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients with late viral response[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 853A.
- [4] Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, *et al.* Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 848A.
- [5] Elgouhari H M, Cesario K B, Lopez R, *et al.* Pioglitazone improves early virologic kinetic response to PEG IFN/RBV combination therapy in hepatitis C genotype 1 naïve PTS[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 383A.
- [6] Romero-Gomez M, Diago M, Andrade R J, *et al.* Metformin with peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance (TRIC-1): Final results of randomized and double-blinded trial[J]. 2008, 48(4Suppl): 380A.
- [7] Marotta P, Cooper C, Wong D K, *et al.* Impact of advanced fibrosis and cirrhosis on sustained virologic response of HCV G1-infected patients: Results of the Canadian power program [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 849A.
- [8] Schwarz K, Gonzalez-Peralta R P, Murray K F, *et al.* Peginterferon with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children and adolescents: Final results of the PEDS-C trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 418A.
- [9] Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, *et al.* Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin chronic hepatitis C in children[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 855A.
- [10] Wang K, Lawal A A, Majchrowicz M, *et al.* Pharmacokinetics of ribavirin in patients with renal impairment or end-stage renal disease and chronic hepatitis C during treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and RBV (COPEGUS) [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 1142A.
- [11] Waizmann M, Wolle K, Ackermann F, *et al.* High rates of sustained virologic response in HCV-infected injection drug us-

- ers receiving directly observed therapy with peginterferon alfa-2a and once daily ribavirin [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 855A.
- [12] Sul H R, Kim H J, Chung S J, *et al.* Higher response rate from peginterferon alpha-2a plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with hemophilia [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 867A.
- [13] Zantut-Wittmann D E, Pavan M H P, Pavin E J, *et al.* Central hypothyroidism in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 881A.
- [14] Ferenci P, Scherzer T, Kerschner H, *et al.* Intravenous silibinin for treatment of nonresponders to peginterferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 1141A.
- [15] Marishima C, Shiffman M L, Lindsay K, *et al.* Reduced hepatic inflammation is related to HCV RNA suppression and correlates with less fibrosis progression and fewer cirrhosis complications in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 434A.
- [16] Kaiser S, Lutze B, Werner C R, *et al.* Long-term low dose treatment with pegylated interferon alpha 2b for 6 years leads to a significant reduction in fibrosis and inflammatory score in a subgroup of chronic hepatitis C nonresponse patients with fibrosis or cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 357A.
- [17] Zeuzem S, Hezode C, Ferenci P, *et al.* Telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: Final results of the PROVE2 study [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 418A.
- [18] Rossignol J, Elfert A, Keeffe E B, *et al.* Evaluation of a 4 week lead-in phase with nitazoxanide (NTZ) prior to peginterferon plus NTZ for treatment of chronic hepatitis C: final report [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 1132.
- [19] Kuzushita N, Mita E, Nakazuru S, *et al.* Effect of twice daily intravenous interferon-beta booster treatment given for two weeks in patients still HCV-RNA positive at week 24 of peginterferon α 2b plus ribavirin therapy [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 333A.
- [20] Trepo C, rouzier R, Raffanel C, *et al.* Consistent results for antiviral activity and safety of sustained-release interferon-alpha-2b (IFN-ALPHA-2B XL) compared to marketed IFN-ALPHA 2B and its pegylated form (PEG-IFN-ALPHA-2B) in two phase 1 trials in hepatitis C (HCV) patients [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 534A.
- [21] Lawitz E J, Zaman A, Muir A J, *et al.* Interim results from a phase 1b dose-escalation study of 4 weeks of peg-interferon lambda (PEG-RIL-29) treatment in subjects with hepatitis C virus genotype 1 with prior virologic response and relapse to peginterferon alpha and ribavirin [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 385A.
- [22] Barbotte L, Ahmed-Belkacem A, Chevaliez S, *et al.* Characterization of a new amino acid substitution (V36C) associated with Telaprevir (VX950) resistance in a patient treated with telaprevir, peginterferon alpha 2a and ribavirin [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 1154A.
- [23] Kuntzen T, Timm J, Berical A, *et al.* Naturally occurring STAT-C resistance mutations in treatment-naive HCV infected patients: An international multi-center study [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 429A.
- [24] Tan H, Rajyaguru S, Wu T, *et al.* Combination of the NS3/4A protease inhibitor ITMN 191 (R7227) with the active moiety of the NS5b inhibitors R1626 or R7128 enhances replication clearance and reduces the emergence of drug resistant variants [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 1153A.
- [25] Korba B, Elazar M, Liu P, *et al.* Potential role for nitazoxanide in combination with STAT-C agents for the inhibition of HCV replication without the development of resistance [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4Suppl): 356A.

· 信息 ·

CDC 与 HICPAC 发布关于对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌感染预防控制指南

美国疾病预防与控制中心 (CDC) 和美国医院感染控制实践顾问委员会 (HICPAC) 在 2006 年针对医疗机构多重耐药菌株的管理指南基础上, 于 2009 年 3 月 20 日公布了《医疗机构对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌 (CRE) 感染预防控制指南》。该指南提出: 1. 应回顾过去 6~12 个月该医疗机构中 CRE 的微生物学资料; 2. 如果发现有未确定的 CRE 感染, 需要在高危科室进行现患率调查以确定是否有其他 CRE 感染病例; 3. 流行病学人员应调查并主动监测已经恢复的 CRE 感染临床病例。此指南刊登于《每周发病率和死亡率报告 (MMWR)》上, 详见 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm> 或 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009, 58(10): 256-260.

(中南大学湘雅医院 黄 勋)