

## Y型聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b注射液治疗HCV基因2/3型慢性丙型肝炎患者疗效和安全性的多中心随机对照试验研究\*

封波,尚佳,武淑环,陈红,韩英,李跃旗,张大志,赵龙凤,魏少峰,毛青,尹焯标,韩涛,汪茂荣,陈士俊,李军,谢青,甄真,高志良,张跃新,龚国忠,杨东亮,潘晨,盛吉芳,唐红,宁琴,施光峰,牛俊奇,罗光汉,孙永涛,尤红,王贵强,张伦理,彭劫,张琴,刘家俊,陈成伟,陈新月,赵伟,王润华,孙黎,魏来

**【摘要】**目的 以标准剂量的聚乙二醇干扰素(PegIFN) $\alpha$ -2a联合利巴韦林作为阳性对照,评价新型试验药物Y型PegIFN $\alpha$ -2b注射液联合利巴韦林治疗2型/3型慢性丙型肝炎(CHC)患者的疗效和安全性。方法 采用多中心、随机开放、阳性药对照的Ⅲ期临床试验,筛选符合要求的2型/3型CHC患者,按照2:1的比例随机分配到Y型PegIFN $\alpha$ -2b组和PegIFN $\alpha$ -2a组,同时口服利巴韦林,疗程24w,停药随访24w。采用Abbott RealTime HCV Genotype II检测HCV基因型,采用Cobas TaqMan实时定量PCR法检测血清HCV RNA水平。详细记录不良事件。主要疗效指标为持续病毒学应答(SVR),并进行非劣效检验。结果 本试验实际入组2型/3型CHC患者255例,实际治疗241例。全分析集(FAS)数据显示,158例试验组和83例对照组患者SVR分别为85.4%(95% CI 79.94%~90.94%)和79.5%(95% CI 70.84%~88.20%,  $P=0.2402$ )。对符合方案分析集(PPS)人群分析显示,试验组和对照组患者SVR分别为87.9%(95% CI 82.45%~93.27%)和85.9%(95% CI 77.82%~94.01%,  $P=0.7060$ ),率差的95%可置信区间均符合非劣效标准。对PPS人群分析显示,85.8%受试者获得了早期病毒学应答(RVR),RVR的阳性预测值为90.1%,试验组和对照组不良事件发生率相似,分别为95.6%和95.2%,严重不良事件发生率分别为3.8%和3.6%。结论 应用PegIFN $\alpha$ 联合利巴韦林治疗2型/3型CHC患者,新型试验药物Y型PegIFN $\alpha$ -2b具有与对照药物PegIFN $\alpha$ -2a相似的疗效和安全性。

**【关键词】**慢性丙型肝炎,聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b,临床试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2017.03.008

Efficacy and safety of type Y pegylated interferon  $\alpha$ -2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2/3 infection: a randomized PegIFN $\alpha$ -2a-controlled phase III clinical trial  
Feng Bo, Shang Jia, Wu Shuhuan et al. Hepatology Institute, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044

**【Abstract】** Objective To investigate the efficacy and safety of type Y pegylated interferon  $\alpha$ -2b (YPegIFN $\alpha$ -2b 40kD) in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2/3 infection in a

\* 基金项目: 国家科技部“十二五”重大专项(编号:2012ZX10002-003);“重大新药创制”十二五科技重大专项(编号:2012ZX09303019)

作者单位:100044 北京市 北京大学人民医院肝病研究所(封波,魏来);河南省人民医院(尚佳);郑州大学第一附属医院(武淑环);兰州大学第一医院(陈红);第四军医大学西京医院(韩英);解放军第302医院(李跃旗);重庆医科大学附属第二医院(张大志);山西医科大学第一医院(赵龙凤);安徽医科大学第一附属医院(魏少峰);第三军医大学西南医院(毛青);广州市第八人民医院(尹焯标);天津市第三中心医院(韩涛);解放军第81医院(汪茂荣);济南市传染病院(陈士俊);江苏省人民医院(李军);上海交通大学医学院附属瑞金医院(谢青);河北医科大学第三医院(甄真);中山大学附属第三医院(高志良);新疆医科大学第一附属医院(张跃新);中南大学湘雅二医院(龚国忠);华中科技大学同济医学院附属协和医院(杨东亮);福州市传染病院(潘晨);浙江大学医学院附属第一医院(盛吉芳);四川大学华西医院(唐红);华中科技大学同济医学院附属同济医院(宁琴);复旦大学附属华山医院(施光峰);吉林大学第一医院(牛俊奇);广西医科大学第一附属医院(罗光汉);第四军医大学唐都医院(孙永涛);首都医科大学附属北京友谊医院(尤红);北京大学第一医院(王贵强);南昌大学第一附属医院(张伦理);南方医科大学南方医院(彭劫);上海市公共卫生临床中心(张琴);厦门大学第一医院(刘家俊);解放军第85医院(陈成伟);首都医科大学附属北京佑安医院(陈新月);南京市第二医院(赵伟);厦门特宝生物工程股份有限公司(王润华,孙黎)

第一作者 封波,男,46岁,医学博士,主任医师,副教授。研究方向:病毒性肝炎的基础和临床。E-mail:xyfyfb\_1@sina.com

通讯作者 魏来 E-mail:weilai@pkuph.edu.cn;孙黎 E-mail:sunli@amoytop.com

randomized PegIFN $\alpha$ -2a-controlled phase III clinical trial. **Methods** A multi-center randomized open-label and positive controlled phase III clinical trial was conducted in this study. Chronic hepatitis C (CHC) patients who met inclusion criteria were randomly allocated in a ratio of 2:1 to 2 cohorts and treated with YPegIFN $\alpha$ -2b or PegIFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g) respectively and ribavirin for 24 weeks and they were all followed-up for 24 weeks after discontinuation of the regimen. The primary efficacy was assessed by sustained virological response (SVR). **Results** Two hundred fifty-five participants with genotypes 2 or 3 HCV infection were enrolled. Intention-to-treat analysis showed that SVR were 85.4% (95% CI 79.94%-90.94%) and 79.5% (95% CI 70.84%-88.20%) in patients treated with YPegIFN $\alpha$ -2b and PegIFN $\alpha$ -2a respectively ( $P=0.2402$ ); 95% confidence intervals of rate difference conformed to standard of non-inferiority. Positive predictive value of rapid virological response for SVR was 90.1%; Additionally there were no significant differences in adverse effects (95.6% vs. 95.2%) and severe adverse effects (3.8% vs. 3.6%) between the YPegIFN $\alpha$ -2b- and control agent-treated patients with CHC. **Conclusions** YPegIFN $\alpha$ -2b provides an alternative efficacious treatment option in patients with chronic HCV genotypes 2/3 infection as its similar efficacy and safety to PegIFN $\alpha$ -2a in this pilot clinical trial.

【Key words】 Hepatitis C; Pegylated interferon  $\alpha$ -2b; Clinical trial

世界卫生组织(WHO)估计,全球1.3~1.5亿人存在丙型肝炎病毒(HCV)的慢性感染,其中每年的死亡病例有35~50万<sup>[1]</sup>。我国是全球HCV感染发病率最高的国家之一,主要以基因1b、2a和3型HCV感染为主<sup>[2]</sup>。在全球范围内,2型和3型HCV慢性感染者约占35.0%,而在中国这一比例约为33.2%<sup>[3]</sup>。尽管直接抗病毒药物获得了很大的进展,但聚乙二醇干扰素 $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ )联合利巴韦林具有最高的费效比,特别对于2型和3型HCV慢性感染者,仍是发展中国家慢性丙型肝炎(CHC)的标准治疗方案<sup>[4]</sup>。目前,国际上批准上市的PegIFN $\alpha$ 产品有PegIFN $\alpha$ -2a和PegIFN $\alpha$ -2b,前者采用40 KD的U型分支聚乙二醇分子,后者采用12 KD的直链聚乙二醇分子。不同聚乙二醇分子形成的PegIFN,其药学性质相差较大,支链聚乙二醇修饰蛋白质的pH抗性、热稳定性和抗蛋白酶水解能力均明显强于直链聚乙二醇<sup>[5]</sup>。作为首个可能用于临床的国产PegIFN $\alpha$ ,由厦门特宝生物工程股份有限公司开发的Y型PegIFN $\alpha$ -2b(YPegIFN $\alpha$ -2b,商品名“派格宾”),应用一种全球独特的新型Y型分支聚乙二醇修饰重组人干扰素 $\alpha$ 2b,经IIa和IIb期临床试验探索了其有效剂量及治疗CHC患者的初步疗效和安全性。本研究以标准剂量的PegIFN $\alpha$ -2a联合利巴韦林作为阳性对照,评价了YPegIFN $\alpha$ -2b联合利巴韦林治疗2型和3型CHC患者的疗效和安全性,为新药的注册上市提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 病例来源** 2012年4月~2013年11月北京大学人民医院等48家医院收治的CHC患者,入选标准:抗-HCV或HCV RNA阳性超过6个月,血清HCV RNA $\geq$ 2000 IU/ml,基因分型为2型或3型,18岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 65岁,育龄期妇女尿妊娠试验阴性。排除标准:孕妇、哺乳期妇女或研究期间有生育计划者,6个月内曾用过强力免疫调节剂、肝毒性药物2周以上,合并其它病毒现症感染,合并其它原因肝病,存在肝硬化、肝细胞癌(HCC),合并其他系统疾病,有神经、精神疾病病史或家族史,外周血中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $<90 \times 10^9/L$ 或血红蛋白低于正常参考值下限,血清总胆红素 $>2$ 倍正常参考值上限(ULN)、血清白蛋白 $<35$  g/L、凝血酶原时间较ULN延长3秒以上,不同基因型HCV混合感染。本试验严格遵守赫尔辛基宣言和药品临床试验管理规范,在ClinicalTrials.gov注册(注册号为NCT 01581398)。经过所在医院医学伦理委员会批准,患者给出知情同意书。

**1.2 试验设计和样本量计算** 本试验为多中心、随机开放、阳性药平行对照试验,采用中央随机交互式网络响应系统(interactive web response system, IWRS)实现动态随机,以PegIFN $\alpha$ -2a注射液作为对照药物。试验包含两个临床研究组:即基因2/3型和以基因1型为主的非2/3基因型患者(另文发表),两组均采用非劣效设计的独立临床试验。依据文献<sup>[6]</sup>和YPegIFN $\alpha$ -2b II期临床试验结果,PegIFN $\alpha$ 治

疗中国基因 2/3 型 CHC 患者的持续病毒学应答 (SVR) 约为 92%。设定 80% 把握度 ( $1-\beta$ )，按多剂量调整的单侧  $\alpha$  显著性检验水平为 0.025，试验组和对照组按 2:1 设计，非劣效界值设定为 12%<sup>[7,8]</sup>，使试验组和对照组建立非劣效关系，两组样本量分别需要 122 和 61 例，考虑到研究中的合理脱落 (20%)，分别计划入组 146 和 73 例，共 219 例。治疗方案为 PegIFN $\alpha$  180  $\mu$ g 皮下注射，1 次/w，联合口服利巴韦林 800 mg/d，分早、晚两次餐中服用，疗程为 24 w 随访 24 w。

1.3 血清检测 在北京大学人民医院肝病研究所中心实验室检测血清 HCV RNA 和 HCV 基因分型。采用罗氏公司 COBAS Taqman HCV 实时定量 PCR 检测平台检测血清 HCV RNA (最低检测限为 15 IU/ml，最低定量检测限为 43 IU/ml)。以 Abbott RealTime HCV Genotype II 检测 HCV 基因型。在各医院检测血生化 and 血清学指标。

1.4 疗效考核指标 SVR：即治疗结束并停药 24 周时定量检测血清 HCV RNA 低于检测下限 (即 <15 IU/ml)；次要疗效指标有治疗 4 周、12 周、24 周时 HCV RNA 低于检测下限的患者比例。其他指标有无效应答率和复发率。安全性指标：各种不良事件。定义：复发是指治疗结束 HCV RNA 定量低于检测下限，但停药随访 24 周时 HCV RNA 定量高于检测下限；快速病毒学应答 (RVR) 是指治疗 4 周时 HCV RNA 低于检测下限；早期病毒学应答 (EVR) 指与基线比，治疗 12 周时 HCV RNA 水平至少下降 2 log<sub>10</sub>；无效应答 (Null response) 指在治疗 12 周过程中血清 HCV RNA 水平下降从未  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/ml<sup>[9]</sup>。

1.5 统计学方法 计量资料分别以均数  $\pm$  标准差或中位数 (四分位数间距) 表示，分类指标的描述用例数及百分比。对 SVR 采用全分析集 (full analysis set, FAS) 和符合方案分析集 (per protocol set, PPS) 进行评价。计算试验组与对照组治疗后病毒学应答率差值 (试验组 - 对照组) 及其双侧 95% 可信区间。以可信区间的下限判断是否达到非劣效标准。当 95% 可信区间的下限大于 -12% 时，则非劣效结论成立。应用 SAS 9.2 版统计分析软件。根据变量的数据特征，采用 *t* 检验对两组受试者的年龄、身高、体质量、体质指数、基线实验室检查指标等定量数据进行比较；采用卡方检验 / Fisher 确切概率法对两组受试者的性别、民族、药物过敏史、吸烟饮酒史、

家族史、过敏史、丙型肝炎治疗史、既往伴发疾病史、精神状态、体格检查等定性变量进行比较。统计检验均采用双侧检验，*P* 值小于或等于 0.05 被认为所检验的差别具有统计学意义 (特别说明者除外)。

2 结果

2.1 受试者入组和随访情况 本试验共选择 989 例 CHC 患者，排除 173 例。在纳入的 816 例患者中，非基因 2 型或 3 型感染者 561 例 (另文发表)，HCV 基因 2 型或 3 型感染 255 例，排除 14 例，随机将 241 例 CHC 患者分成两组，即试验组 158 例 (干扰素初治患者 149 例，既往接受过干扰素治疗者 9 例) 和对照组 83 例 (干扰素初治患者 74 例，既往接受过干扰素治疗者 9 例)。筛选及随访情况见图 1。

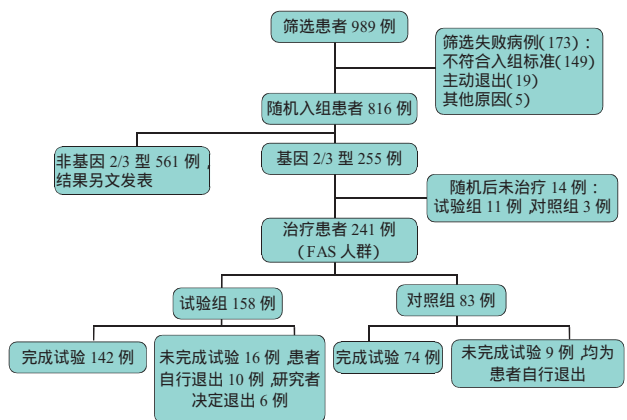


图 1 989 例 CHC 患者入组和随访情况 (FAS) 全分析集

2.2 受试者人口学资料和基线特征 两组受试者年龄、性别、体质指数、基因型构成、HCV RNA 水平、血红蛋白、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白、胆红素和 APRI 积分以及 IL28B 基因多态性构成方面均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )，具有良好的可比性 (表 1)。

2.3 病毒学应答情况 在抗病毒治疗 4 w、12 w、24 w 和抗病毒治疗结束后 24 w 两组患者病毒学应答情况见表 2。在治疗过程中各时间点试验组与对照组患者病毒学应答率的差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )；复发、无效应答和病毒学突破率也无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

2.4 两组主要疗效指标的非劣效检验 FAS 人群试验组与对照组 SVR 相差 5.92%，95% 可信区间为 -4.35%~16.20%；PPS 人群试验组与对照组 SVR 相差 1.94%，95% 可信区间为 -7.79%~11.68%。率差的 95% 可信区间下限都大于 12% (本试验非劣效界值设定为 12%)，表明试验组非劣效于对照组。

表1 两组受试者人口学资料和基线指标(%  $\bar{x} \pm s$ )的比较

	试验组(n=158)	对照组(n=83)	P值
平均年龄(岁)	40.5± 10.4	41.8± 11.5	0.4019
男性	83(52.5)	44(53.0)	0.9434
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.4± 3.8	23.4± 3.5	0.9749
基因型			0.9743
基因2型	112(70.9)	59(71.1)	
基因3型	46(29.1)	24(28.9)	
干扰素初治	149(94.3)	74(89.2)	0.1834
HCV RNA(Ig IU/ml)	5.8± 0.8	5.8± 0.9	0.6276
HCV RNA≥ 6 lg IU/ml	77(48.7)	43(51.8)	0.6503
血红蛋白(g/L)	144.9± 16.3	145.5± 15.5	0.8074
白细胞计数(× 10 <sup>9</sup> /L)	5.8± 2.2	5.7± 1.8	0.8123
中性粒细胞(× 10 <sup>9</sup> /L)	3.4± 2.0	3.2± 1.2	0.5957
血小板计数(× 10 <sup>9</sup> /L)	170.0± 60.0	162.2± 52.2	0.3209
白蛋白(g/L)	44.8± 3.2	44.6± 2.6	0.6666
胆红素(μ mol/L)	16.0± 16.1	15.8± 7.8	0.9419
APRI	1.0± 0.9	1.0± 1.0	0.7360
≤ 1.50	126(79.8)	67(80.7)	/
1.50~2.00	16(10.1)	6(7.2)	/
>2.00	16(10.1)	10(12.1)	/
IL28B 基因 CC 型	140(88.6)	74(89.2)	0.8978

APRI :天冬氨酸氨基转移酶 / 血小板计数比值

表2 两组病毒学应答率(%比较)

	试验组 (n=158)	对照组 (n=83)	率差(95% CI)	P
RVR	138 (87.3)	68(81.9)	5.41%(- 4.35%~15.18%)	0.2570
EVR	151(95.6)	81(97.6)	/	0.6681
ETVR	151(95.6)	80(96.4)	/	1.0000
SVR	135(85.4)	66(79.5)	5.92%(- 4.35%~16.20%)	0.2401
复发	16(11.1)	9(12.7)	- 1.56%(- 10.85%~7.72%)	0.7364
无效应答	1(0.7)	1(1.3)	/	1.0000
病毒学突破	0(0.0)	1(1.2)	/	0.3565

RVR :快速病毒学应答 ;EVR :早期病毒学应答 ;ETVR :治疗结束病毒学应答 ;SVR :持续病毒学应答 ;CI :可信区间

2.5 早期病毒动力学对疗效的预测价值 对 PPS 人群分析显示,85.8%受试者获得了 RVR,98.6%受试者获得了 EVR。RVR 的阳性预测值(PPV)指获得 RVR 中获得 SVR 人数占获得 RVR 人数的百分比;EVR 的阴性预测值(NPV)指未获得 EVR 中未获得 SVR 的人数占未获得 EVR 人数的百分比。PPV 为 90.1%(163/181),EVR 的 NPV 为 66.7%(2/3,图 2)。

PPS 人群中共有 208 例进行了 IL28B 基因分型,其中 CC 型和非 CC 型患者 SVR 分别为 88.1%(165/185)和 82.6%(19/23,  $P=0.6761$ )。对于 CC 型和非 CC 型患者,其 RVR 的 PPV 分别为 90.1%(145/161)和 88.2%(15/17,  $P=1.0000$ );EVR 对 CC 型患者的 NPV 分别为 66.7%(2/3),而非 CC 型患者均获得了 EVR,无法计算 NPV。

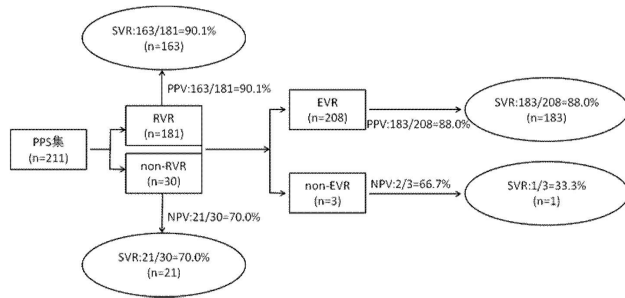


图2 早期病毒动力学对SVR的预测价值  
PPS 符合方案分析集

2.6 不良事件 试验组所有不良事件发生率为95.6%(151/158), 对照组为95.2%(79/83,  $P>0.05$ ); 试验组相关不良事件发生率为92.4%, 对照组为95.2%( $P>0.05$ )。汇总整个研究期间试验组与对照组严重不良事件(SAE)发生率分别是3.8%和3.6%, 与研究药物相关的SAE发生率分别是3.2%和2.4% 均无显著性差异( $P>0.05$  表3)。

表3 两组主要不良事件、中止试验事件和降低剂量事件发生率(%)比较

	试验组(n=158)			对照组(n=83)		
	例数	例次	发生率	例数	例次	发生率
因不良事件中止试验	7	10	4.4	1	1	1.2
剂量调整						
干扰素 <sup>①</sup>	46	/	29.1	16	/	19.3
减量	37	/	23.4	16	/	19.3
停药	20	/	12.7	4	/	4.8
利巴韦林 <sup>①</sup>	39	/	24.7	12	/	14.5
减量	26	/	16.5	9	/	10.8
停药	18	/	11.4	4	/	4.8
恶心	29	53	18.4	14	19	16.9
发热	106	181	67.1	46	75	55.4
乏力	79	139	50.0	44	76	53.0
食欲下降	37	44	23.4	14	18	16.9
肌痛	42	58	26.6	10	12	12.0
关节痛	23	29	14.6	6	11	7.2
头痛	51	78	32.3	21	46	25.3
头晕	27	49	17.1	20	36	24.1
脱发	18	19	11.4	8	9	9.6
皮疹	19	26	12.0	13	15	15.7
瘙痒	13	17	8.2	13	14	15.7
血红蛋白降低	29	33	18.4	9	12	10.8
8.5~9.9 g/dL	29	/	18.4	9	/	10.8
<8.5 g/dL	7	/	4.4	2	/	2.4
中性粒细胞计数降低	33	43	20.9	15	20	18.1
0.5~0.7× 10 <sup>9</sup> /L	23	/	14.6	9	/	10.8
<0.5× 10 <sup>9</sup> /L	6	/	3.8	3	/	3.6
血小板计数降低	16	23	10.1	7	9	8.4
30~49× 10 <sup>9</sup> /L	12	/	7.6	6	/	7.2
<30× 10 <sup>9</sup> /L	2	/	1.3	2	/	2.4

① 有受试者既减量又停药

3 讨论

美国肝病学会报告,采用 PegIFN-α 联合利巴

韦林治疗 CHC 总体 SVR 约为 60%,其中基因 2 型、3 型感染者 SVR 可以达到 80%左右<sup>[10]</sup>。对于 3 型感

染 CHC 患者, 尽管出现了直接抗病毒药物索非布韦(sofosbuvir), 仍建议首选与 PegIFN- $\alpha$  和利巴韦林联合治疗<sup>[1]</sup>。因此, PegIFN- $\alpha$  仍是抗 HCV 的主要药物。但迄今为止, 我国还没有拥有自主知识产权、疗效不低于国外同类产品的 PegIFN- $\alpha$ 。

本项临床试验以国内外应用较广、疗效确切的 PegIFN $\alpha$ -2a 为对照, 研究了一种新型 Y 型分支 PegIFN $\alpha$ -2b 抗 HCV 的疗效及其安全性。结果发现, 在 FAS 数据集 2 型/3 型 HCV 感染者中, 试验药与对照药 SVR 分别高达 85.44% 和 79.52%, 两者相比无统计学差异( $P>0.05$ ), 两者 SVR 差值 95% 可信区间符合非劣效标准, 针对 PPS 人群的分析获得了同样的结论。与 PegIFN $\alpha$ -2a 比, 整个试验期间 Y 型分支 PegIFN $\alpha$ -2b 治疗患者 SAE 发生率与对照药物相似, 试验药物最常见的不良事件包括发热、乏力、食欲下降、头痛、中性粒细胞绝对计数降低、血红蛋白降低等, 不良事件的程度与对照药物相似, 以轻症为主, 未见其他不良反应。

HCV 早期动力学和 IL28B 基因型是 CHC 患者接受 PegIFN $\alpha$  联合利巴韦林抗病毒治疗最重要的预测疗效的因素。对所有符合方案的 2 型/3 型受试者分析显示, RVR 的 PPV 很高, 达到 90.1%, 而 EVR 的 NPV 只有 66.7%。另外, IL28B 基因 CC 型和非 CC 型患者 SVR 分别为 88.1% 和 82.6%, 并无显著性差异。RVR 对 IL28B 基因为 CC 型和非 CC 型患者的 PPV 分别为 90.1% 和 88.2%, 也无显著性差异。由于 PegIFN $\alpha$  联合利巴韦林治疗 2 型/3 型 CHC 获得的 RVR 和 SVR 很高, 使得 IL28B 基因分型丧失了对 SVR 的预测价值, 也使 EVR 的 NPV 显著降低。

总之, 在试验药物 Y 型 PegIFN $\alpha$ -2b 治疗中国基因 2 型/3 型 CHC 患者的多中心、随机开放、阳性药对照的 I 期临床试验中, 实际入组患者人数和对脱落率的控制都达到了试验方案中非劣效设计的要求, 在主要疗效指标上试验药 Y 型 PegIFN $\alpha$ -2b

非劣效于已上市的对照药物 PegIFN $\alpha$ -2a, 两者的安全性相似。

#### 【参考文献】

- [1] World Health Organization. Hepatitis C. (Updated April 2014) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> accessed March 4 2015.
- [2] Wei L, Lok SF. Impact of new hepatitis C treatments in different regions of the world. *Gastroenterology* 2014, 146:1145-1150.
- [3] Gower E, Estes C, Blach S et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014, 61:S45-S57.
- [4] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. (April 2014) <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> accessed March 4 2015.
- [5] Monfardini C, Schiavon O, Caliceti P et al. A branched monomethoxypoly (ethylene glycol) for protein modification. *Bioconjug Chem*, 1995, 6:62-69.
- [6] Yu ML, Dai CY, Huang JF et al. A randomized study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007, 56:553-559.
- [7] Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL et al. Albinterferon alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- $\alpha$  in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology* 2010, 139:1267-1276.
- [8] Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ et al. Albinterferon alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- $\alpha$  in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology* 2010, 139:1257-1266.
- [9] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB 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. *Hepatology* 2011, 54:1433-1444.
- [10] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009, 49:1335-1374.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014, 60:392-420.

(收稿 2017-02-15)

(本文编辑:陈从新)