DOI:10.16016/j.1000-5404.201510085

聚乙二醇干扰素α联合利巴韦林治疗HCV基因3型感染者最适疗程的回顾性研究

邓 玲,陈 娟,朱 研,张长江,张 鹏,王小红 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因3型感染者聚乙二醇干扰素α(pegylated interferon α, PEG-IFN-α)联合利巴韦林(ribavirin,RBV)抗病毒治疗的最适疗程。**方法** 收集PEG-IFN-α联合RBV治疗的HCV基因3型感染者临床资料,根据疗程、基因亚型分组,比较病毒学应答效果及不良反应。**结果** 纳入HCV基因3型感染者150例,快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)分别为78.52%、90.67%。HCV 3a型感染者60例,缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组RVR、SVR比较,无统计学差异($P>0.05$)。HCV 3b型感染者90例,缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组RVR分别为7/14(50.00%)、51/62(82.26%)、7/8(87.50%),缩短疗程组RVR较其他两组明显降低,有统计学差异($\chi^2=7.31$, $P<0.05$);SVR分别为8/15(53.33%)、63/67(94.03%)、8/8(100.00%),缩短疗程组SVR较其他两组明显降低,有统计学差异($\chi^2=20.14$, $P<0.01$)。延长疗程组较标准疗程组无明显差异。影响因素分析中,缩短疗程是获得SVR的独立不利因素($P<0.01$, $OR=11.18$, 95% CI 3.79~32.92)。此外,延长疗程骨髓抑制等不良反应发生率增加。**结论** PEG-IFN-α联合RBV标准剂量,疗程24周,仍为HCV基因3型感染者最适治疗方案。缩短疗程会降低有效率,特别是HCV 3b型感染者。延长疗程疗效无显著提高,但骨髓抑制等不良反应增加。

[关键词] 丙型肝炎;HCV;基因3型;聚乙二醇干扰素;利巴韦林病毒学应答;最适疗程
[中图法分类号] R181.32; R512.63; R977 [文献标志码] A

Optimal treatment course of pegylated interferon α plus ribavirin therapy for hepatitis C virus genotype 3 infection: a retrospective study

Deng Ling, Chen Juan, Zhu Yan, Zhang Changjiang, Zhang Peng, Wang Xiaohong (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the optimal treatment duration for the patients infected with hepatitis C virus genotype 3 (HCV 3) by pegylated interferon α (PEG-IFN-α) combined with ribavirin (RBV). **Methods** Clinical data of the patients with HCV genotype 3 infection who were treated with PEG-IFN-α plus RBV in our institute from January 2006 to December 2014 were comprehensively collected as possible as we could. According to the course of treatment, gene subtype, the cohort was divided into subgroups, and the virological responses and adverse reactions were compared among the subgroups. **Results** There were 150 patients enrolled in the study. The rapid virological response (RVR) and sustained virological response (SVR) were 78.52% and 90.67%, respectively in total. Among the 60 patients with HCV 3a, there were no differences in the RVR and SVR ratios among the shorten, standard and extending treatment duration groups ($P>0.05$). In the 90 patients with HCV 3b, the RVR ratios were 7/14(50.00%), 51/62(82.26%) and 7/8 (87.50%), while the of SVR ratios were 8/15(53.33%), 63/67(94.03%) and 8/8(100.00%), respectively for the shorten, standard and extending treatment duration groups, both with those of shorten treatment duration group significantly lower than the other groups (*Chi* square =7.31, $P<0.05$; *Chi* square =20.14, $P<0.01$). No obvious difference was seen in the 2 ratios between the standard and extending duration groups. In the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81171643)
[通信作者] 王小红,电话:(023)68754142, E-mail:wangxhke@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0807.013.html(2015-12-21)

analysis of influencing factors, shorten duration of treatment was independent unfavorable factor for acquired SVR ($P<0.01$, $OR=11.18$, 95% CI: 3.79 ~ 32.92). Moreover, extending treatment duration increased the incidence of adverse reactions. **Conclusion** Sufficient dose of PEG-IFN-α plus RBV therapy for 24 weeks is still the optimal treatment for the patients with HCV genotype 3 infection. Shorten duration will reduce the efficiency, especially for the patients with HCV 3b. Extending duration seems not significantly improve the outcome, but increases the adverse effects such as bone marrow suppression.

[**Key words**] hepatitis C; HCV; genotype 3; pegylated interferon α; ribavirin virological effects; optimal treatment duration

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81171643). Corresponding author: Wang Xiaohong, Tel: 86-23-68754142, E-mail: wangxhke@126.com

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)全球感染人数约1.85亿,每年因HCV感染导致死亡的病例数约35万,是亟待解决的全球卫生问题之一。HCV的基因组序列呈高度异质性,根据核酸序列不同分为1~6型。我国以基因1b、2a型为主,西部地区基因3型比例高于全国平均比例[1-2]。聚乙二醇干扰素α(pegylated interferon α, PEG-IFN-α)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)(PR)作为标准抗病毒方案治疗HCV基因2、3型感染者有效率(sustained viralogical response, SVR)可达70%~80%,亚洲人群SVR甚至可以达到90%以上[3-4]。国外研究报道HCV基因2、3型感染者疗程长短对疗效存在影响[5-6],并且发现HCV 3型感染者肝细胞脂肪变性、肝纤维化、甚至肝癌发生率较其他基因型高[7-8]。而我国HCV基因3型感染者疗程与疗效关系的临床数据尚且缺乏。本研究回顾性分析PEG-IFN-α联合RBV治疗HCV基因3型感染者疗程对疗效的影响,拟探讨HCV基因3型感染者PEG-IFN-α联合RBV抗病毒治疗的最适疗程。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2006年1月至2014年12月在我科门诊及住院就诊的HCV基因3型感染者418例,系统收集患者的临床资料,包括:年龄、性别、基因型、HCV RNA水平、腹部超声结果、治疗过程、血常规、谷丙转氨酶(ALT)/谷草转氨酶(AST)等。符合以下纳入、排除标准:①符合2009版《慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识》[9]中HCV感染相关疾病诊断标准及治疗适应证的患者;②年龄16~70岁;③接受PEG-IFN-α-2a或者PEG-IFN-α-2b联合RBV治疗者,药物剂量:PEG-IFN-α-2a 180/135 μg或者PEG-IFN-α-2b 1.5 μg/kg每周1次,RBV(800~1 200 mg/d);④标准疗程24~26周,缩短疗程<24周,延长疗程>26周,疗程结束随访24周。排除标准:①HBV、HIV共感染;②合并自身免疫性肝病,未控制的糖尿病、高血压;③有症状的心脏病;④严重精神疾病;⑤失代偿期肝硬化;⑥器官移植急性期;⑦PEG-IFN-α或RBV药物剂量不足者。符合以上纳入、排除标准的患者共150例。感染科已建立门诊病历数据库,所有患者均签晓就诊资料可能纳入临床研究的知情同意书。

1.2 疗效评价

根据2009版《慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识》定义:快速病毒学应答(rapid virological response, RVR):治疗第4周,HCV RNA不可测。持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):治疗结束后第24周,HCV RNA不可测。复发(relapse):在实现病毒学应答后,治疗结束24周内HCV RNA可测。

1.3 观察指标

HCV基因3型感染者接受PEG-IFN-α和RBV治疗的疗程,治疗第4周、治疗结束及停止治疗第24周HCV RNA水平,疗程中中性粒细胞、血红蛋白、ALT/AST的波动情况及患者恶心、呕吐、乏力等不良反应。

1.4 主要检测方法

HCV基因分型:采用日本东洋房PCR测序试剂盒进行PCR扩增和序列分析;HCV RNA定量检测:采用湖南盛湘试剂盒进行荧光定量PCR检测,PCR检测仪有两种(美国罗氏公司Ampliprep,最低检测值为20 U/mL;或者美国MX3000,最低检测值为100 U/mL)。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0进行统计分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,使用方差齐性检验,若方差齐则使用单因素方差分析,若方差不齐则使用秩和检验。计数资料比较采用χ^2检验或者Fisher精确检验,影响因素采用二元Logistic回归分析。

2 结果

2.1 基线资料

符合入组条件的HCV基因3型感染者共150例,

根据基因型、疗程进行分组,HCV 3a 型感染者 60 例,包括:缩短疗程组 13 例、标准疗程组 42 例、延长疗程组 5 例;HCV 3b 型感染者 90 例,包括:缩短疗程组 15 例、标准疗程组 67 例、延长疗程组 8 例。缩短疗程组、标准疗程组、延长疗程组的实际平均疗程分别为 18 周、24 周、33 周,缩短疗程组较标准疗程组,延长疗程组较标准疗程组均有明显差异($P<0.05$)。抗病毒药物选择中,缩短疗程组使用 PEG-IFN-α-2b 的比例较大(67.86%),与标准疗程组(33.95%)比较,P 值 <0.05,有统计学差异。其余年龄、性别、基因型、脂肪肝、基线 RNA 水平、基线 ALT/AST 水平等因素无明显差异(表 1)。

2.2 疗效及疗程分析

150 例 HCV 基因 3 型感染者纳入分析,总体 RVR 为 106/135(78.52%),SVR 为 136/150(90.67%)。缩短疗程组 SVR 为 67.86%,标准疗程组 SVR 为 95.41%,延长疗程组 SVR 为 100%,缩短疗程组较标准疗程组 SVR 下降 27.55%,有统计学差异($\chi^2=21.46$,$P<0.01$)。亚组分析中,HCV 3a 型感染者获得 RVR 为 41 例(80.39%),缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组分别为 7、30、4 例,3 组间比较无统计学差异($\chi^2=2.59$,$P>0.05$)。HCV 3b 型感染者获得 RVR 为 65 例(77.38%),缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组分别为 7、51、7 例,缩短疗程组与标准疗程组及延长疗程组比较,有统计学差异($\chi^2=7.31$,$P<0.05$)。有趣的是对 SVR 的分析中也发现,HCV 3a 型感染者获得 SVR 为 57 例(95.00%),缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组分别为 11、41、5 例,3 组间比较,无统计学差异($\chi^2=3.82$,$P>0.05$)。而 HCV 3b 型感染者获得 SVR 为 79 例(87.78%),缩短疗程组、标准疗程组及延长疗程组分别为 8、63、8 例,缩短疗程组与标准疗程组及延长疗程组比较有统计学差异($\chi^2=20.14$,$P<0.01$)。以上结果提示,缩短疗程会降低 HCV 3 型感染者有效病毒学应答率,特别是 HCV 基因 3b 型感染者。将基因型、药物种类、延长疗程、缩短疗程进行影响因素分析,其中缩短疗程[$OR=11.18$,95% CI(3.79~32.92),$P<0.01$]。缩短疗程是获得 SVR 的独立不利因素。其余因素,无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 未获得持续病毒学应答的分析

14 例患者未获得持续病毒学应答(non sustained virological response, NSVR)。缩短疗程组 9 例,因不能耐受药物不良反应、自行停药等因素停止治疗后病毒检测阳性。标准疗程组 5 例,其中 4 例复发,包括:1 例为 HCV 3a 型男性患者,年龄 29 岁,有静脉药瘾史,疗程中获得 RVR 及 EVR,复发后换用 PEG-IFN-α-2b 继续治疗 24 周病毒阴性;其余 3 例均为 HCV 3b 型感染者,包括:2 例年龄均为 40 岁左右,获得 RVR 及 EVR,停药 12~16 周病毒复发,继续治疗获得 SVR;1 例为 30 岁女性患者,使用 PEG-IFN-α-2a + RBV 疗程中出现皮疹、脱发等不良反应,停药 4 周后继续治疗,治疗结束时获得病毒学应答,停药 12 周复发。1 例为 50 岁老年女性感染者,既往曾普通干扰素治疗 8 个月,疗程中未获得 RVR、EVR、ETR。

2.4 安全性分析

常见不良反应为发热 1 例(0.67%)、脱发 2 例(1.33%)、乏力 1 例(0.67%)、皮疹 4 例(2.67%)、体质量下降 1 例(0.67%)、精神异常 1 例(0.67%)、自身免疫异常 7 例(4.67%)、甲状腺功能异常 13 例(8.67%)。不良反应的发生率为 112 例(74.67%),缩短疗程组 22 例(78.57%)、标准疗程组 79 例(72.48%)、延长疗程组 11 例(84.61%),3 组间比较,无统计学差异($P>0.05$)。骨髓抑制的不良反应中,中性粒细胞、血小板降低比例较大,分别为 54 例(36.00%)、69 例(46.00%)。中性粒细胞 $<0.75\times10^3/\mu L$ 有 7 例,血小板 $<50\times10^9/L$ 有 15 例。延长疗程组中粒细胞轻度降低、血小板降低发生率高于其他疗程组,P 值分别 <0.05,有统计学差异(表 2)。

表 1 HCV 基因 3 型感染者入组基线资料分析

组别	n	男[例(%)]	女[例(%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	基线 RNA 值(U/mL)	经治[例(%)]	3a 型感染者[例(%)]	3b 型感染者[例(%)]
缩短疗程组	28	14(50.00)	14(50.00)	39.39±11.50	1.35×10^7	1(3.57)	13(46.43)	15(53.57)
标准疗程组	109	67(61.47)	42(38.53)	36.12±8.79	2.64×10^7	6(5.50)	42(38.53)	67(61.47)
延长疗程组	13	7(53.85)	6(46.15)	38.15±10.68	3.84×10^7	1(7.69)	5(38.46)	8(61.54)
合计	150	88 (58.67)	62(41.33)	36.91±9.53	2.50×10^7	8(5.33)	60(40.00)	90(60.00)

组别	脂肪肝[例(%)]	疗程($\bar{x}\pm s$,周)	PEG-IFN α-2a[例(%)]	PEG-IFN α-2b[例(%)]	PEG-IFN α-2a/2b[例(%)]	ALT($\bar{x}\pm s$, U/L)	AST($\bar{x}\pm s$, U/L)
缩短疗程组	0	17.79±3.14[a]	8(28.57)	19(67.86)[a]	1(3.57)	138.69±122.13	99.08±78.09
标准疗程组	4(3.67)	24.06±0.33	69 (63.30)	37(33.95)	3(2.75)	128.96±135.36	84.69±71.37
延长疗程组	0	33.23±7.37[a]	7(53.85)	4(30.77)	2(15.38)	176.00±166.48	121.14±103.76
合计	4(2.67)	23.68±4.57	84(56.00)	60(40.00)	6(4.00)	133.97±135.09	89.55±74.85

a. $P<0.05$,与标准疗程组比较

表 2 HCV 基因 3 型感染者抗病毒疗程中药物不良反应[例(%)]

组别	n	至少 1 项不良反应	发热	乏力	脱发	皮疹	体质量下降	精神异常	血小板下降
缩短疗程组	28	22(78.57)	0(0.00)	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.57)	0(0.00)	6(29.41)[a]
标准疗程组	109	79(72.48)	1(0.92)	0(0.00)	1(0.92)	4(3.67)	0(0.00)	0(0.00)	53(48.62)[a]
延长疗程组	13	11(84.61)	0(0.00)	0(0.00)	1(7.69)	0(0.00)	0(0.00)	1(7.69)	10(76.92)
合计	150	112(74.67)	1(0.67)	1(0.67)	2(1.33)	4(2.67)	1(0.67)	1(0.67)	69(46.00)

组别	血小板下降程度				血红蛋白下降	血红蛋白下降程度	
	75~99($\times10^9$/L)	50~74($\times10^9$/L)	25~49($\times10^9$/L)	<25($\times10^9$/L)		≥85 g/L, <100 g/L	<85 g/L
缩短疗程组	2(7.14)	3(10.71)	0(0.00)	1(3.57)	5(17.86)	5(17.86)	0(0.00)
标准疗程组	20(18.35)	20(18.35)	13(11.93)	0(0.00)	18(16.51)	13(12.26)	5(4.59)
延长疗程组	5(38.46)	4(30.77)	1(7.69)	0(0.00)	4(30.76)	3(23.08)	1(7.69)
合计	27(18.00)	27(18.00)	14(9.33)	1(0.67)	27(18.00)	21(14.00)	6(4.00)

组别	自身抗体谱异常	甲功异常	ALT 升高	ALT 升高程度		AST 升高	AST 升高程度	
				43~105(U/L)	>43~105(U/L)		43~105(U/L)	>43~105(U/L)
缩短疗程组	0(0.00)	2(7.14)	1(3.57)	0(0.00)	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
标准疗程组	6(5.50)	8(7.34)	11(10.09)	3(2.75)	8(7.34)	10(9.17)	4(3.67)	6(5.50)
延长疗程组	1(7.69)	3(23.08)	3(23.08)	2(15.38)	1(7.69)	3(23.08)	2(15.38)	1(7.69)
合计	7(4.67)	13(8.67)	15(10.00)	5(3.33)	10(6.67)	13(8.67)	6(4.00)	7(4.67)

组别	中性粒细胞下降	中性粒细胞下降程度			
		1~1.3($\times10^3$/μL)	0.75~0.99($\times10^3$/μL)	0.5~0.74($\times10^3$/μL)	<0.5($\times10^3$/μL)
缩短疗程组	6(21.42)	1(3.57)[a]	4(14.29)	1(3.57)	0(0.00)
标准疗程组	41(37.61)	19(17.43)[a]	16(14.68)	5(4.59)	1(0.92)
延长疗程组	7(53.85)	5(38.46)	2(15.38)	0(0.00)	0(0.00)
合计	54(36.00)	25(16.67)	22(14.67)	6(4.00)	1(0.67)

a: $P<0.05$,与延长疗程组比较

3 讨论

近年来小分子化合物(direct-acting antiviral drugs DAAs)直接抗病毒是 HCV 治疗的新热点,DAAs 可以有效提高治愈率,减少不良反应,缩短疗程,欧美等国家已广泛应用[7]。但 DAAs 新上市,价格昂贵,我国尚且处于临床试验阶段。因此,PEG-IFN-α 联合 RBV(PR)仍为我国 HCV 感染者的标准治疗方案。国外文献显示 PR 方案治疗 HCV 基因 2、3 型 SVR 为 70%~80%[4],被纳入治疗相对"敏感型"进行混合评估,但随着学者们更为深入的研究发现,HCV 基因 3 型有许多特点与其他基因型不同,例如:肝细胞脂肪变性、肝纤维化、甚至肝癌发生率较其他基因型高[7-8]。文献[1]报道 PR 方案治疗 HCV 基因 3 型 SVR 略低于基因 2 型(76% *vs* 82%),尤其是 HCV 基因 3b 型有效病毒学应答率更接近 HCV 基因 1b 型。而国内这部分数据尚且缺乏,本研究拟探讨 HCV 基因 3 型感染者最适疗程。

本研究发现 HCV 基因 3 型感染者总体 RVR 为 78.52%,SVR 为 90.67%,据国外文献[8,10-11]报道 HCV 基因 3 型感染者 RVR 为 62%~72%,SVR 为 72%~89%,略高于国外,可能与我国人种抗病毒有利基因型(IL-28B rs12979860 CC)占多数(82.8%)有关[12]。本研究中基因 3 型感染者缩短疗程组 SVR 为 67.86%,标准疗程组 SVR 为 95.41%,延长疗程组 SVR 为 100%,缩短疗程组较标准疗程组 SVR 下降 27.55%,有统计学差异($\chi^2=21.46$,$P<0.01$)。这与文献[5,13]报道相符合。影响因素分析中,缩短疗程为获得 SVR 的独立不利因素。提示,缩短疗程明显降低 HCV 基因 3 型感染者有效病毒学应答率。

本研究亚组分析中,HCV 基因 3a 型、3b 型感染者 SVR 分别为 95.00% 和 87.78%。HCV 3b 型感染者缩短疗程组与标准疗程组及延长疗程组分别进行 RVR、SVR 比较,有统计学意义($P<0.05$),而 HCV 3a 型感染者未观察到此现象。此外,标准疗程组中有 4 例患者疗程结束复发,其中 3 例均为 HCV 基因 3b 型感染者,提示 HCV 3b 型较 3a 型"难治"。对于这部分患者,是否可以考虑延长疗程。文献[5]报道,延长疗程可在一定程度上提高 HCV 基因 3 型疗效,但近年来国

外 N-CORE、OPTEX[14-15]两项大型多中心临床研究发现,无论是 ITT 人群还是 PP 人群延长疗程均不能有效提高 SVR 率。本研究标准疗程组 SVR 为 95.41% 较延长疗程组 SVR 为 100% 无明显差异,与上述研究一致。对于 HCV 基因 3 型感染者延长疗程似乎并未明显提高疗效。反之,延长疗程会增加不良反应。1 项 Meta 分析表明[16],药物高剂量与延长疗程是导致不良反应增加的重要因素。本研究延长疗程组平均疗程为 33 周,较标准疗程组及缩短疗程组中性粒细胞轻度降低、血小板降低发生率高,有统计学差异($P<0.05$)。因此,对于 HCV 基因 3b 型未获得 RVR 者是否需要延长疗程,还有待进一步研究。

不足之处,本研究是临床回顾性研究,可能存在选择偏倚。且亚组分析样本量小,与回顾性研究实际延长或者缩短疗程的病例数不多有关。在今后研究中,可多中心联合研究,扩大样本数量,减少选择偏倚及误差。

综上所述,PEG-IFN-α 联合 RBV 标准剂量,疗程 24 周,仍为 HCV 基因 3 型感染者最适治疗方案。缩短疗程会降低有效率,特别是对 HCV 3b 型感染者。延长疗程疗效无显著提高,但骨髓抑制等不良反应增加。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南. 2015 年更新版[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1961-1979.

[2] Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection[J]. Liver Int, 2011, 31 (Suppl 2):1-3. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02537.x

[3] Nguyen L H, Nguyen M H. Systematic review: Asian patients with chronic hepatitis C infection[J]. Aliment Pharmacol Ther,2013,37(10):921-936. DOI: 10.1111/apt.12300

[4] 何长龙, 吴全新, 况雪梅, 等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗 HCV 6 型感染者的临床疗效回顾性观察研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(12): 1252-1255. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201503039

[5] Shiffman M L, Suter F, Bacon B R, *et al*. Peginterferon Alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 [J]. N Engl J Med, 2007, 357(2):124-134.

[6] Manns M, Zeuzem S, Sood A, *et al*. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2011, 55(3):554-563.

[7] European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015[J]. J Hepatol, 2015, 63(1):199-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025

[8] Cheetham T C, Niu F, Chiang K, *et al*. Factors Associated with Failure to Achieve SVR in Hepatitis C Genotype 3 Patients Within an Integrated Care Delivery System[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(8): 641-647.

[9] 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2009, 3(3):343-352.

[10] Pichetshote N, Groessl E, Yee H, *et al*. Optimizing the dose and duration of therapy for chronic hepatitis C[J]. Gut Liver, 2009, 3(1):1-13. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.1.1

[11] Sood A, Midha V, Goyal O. Optimal Duration of Pegylated Interferon Plus Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C Genotype 3 Patients who do not Achieve Rapid Virological Response[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(1):2-7. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.02.003

[12] Wu Q, Zhan F Y, Chen E Q, *et al*. Predictors of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Efficacy and Long-Term Assessment of Relapse in Patients With Chronic Hepatitis C: A One-Center Experience From China[J]. Hepat Mon, 2015, 15(6): e28836. DOI: 10.5812/hepatmon.15(6)2015.28836

[13] Diago M, Shiffman M L, Bronowicki J P, *et al*. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin[J]. Hepatology, 2010, 51(6):1897-1903. DOI: 10.1002/hep.23531

[14] Shiffman M L, Cheinquer H, Berg C P, *et al*. Extended treatment with pegylated interferon alfa/ribavirin in patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C who do not achieve a rapid virological response: final analysis of the randomised N-CORE trial[J]. Hepatol Int, 2014, 8(4):517-526. DOI: 10.1007/s12072-014-9555-3

[15] Heidrich B, Cordes H J, Klinker H, *et al*. Treatment Extension of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Does Not Improve SVR in Patients with Genotypes 2/3 without Rapid Virological Response (OPTEX Trial): A Prospective, Randomized, Two-Arm, Multicentre Phase IV Clinical Trial [J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0128069. DOI: 10.1371/journal.pone.0128069

[16] Zhou H, Luo H, Xiao S, *et al*. Predictors for dose reduction of antiviral therapy in older patients infected with hepatitis C virus: a meta-regression analysis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(4): 491-498. DOI: 10.1007/s10096-013-1992-8

(收稿:2015-10-17;修回:2015-11-24)

(编辑 王 红)