

所采用的冻干人纤维蛋白胶是国家食品药品监督管理局批准正式上市产品(上海新兴医药股份有限公司生产),产品质量达到欧洲药典的标准。本试验结果证实了其止血时间($14.67 \pm 6.18s$)和渗血量($0.81 \pm 0.54g$)等指标均明显优于对照组(分别为 $250.45 \pm 37.02s$ 和 $15.39 \pm 2.69g$),说明其止血作用明确有效,为纤维蛋白胶在我国的广泛应用提供了条件,也为外科医师提供了新的有效的止血方法。由于纤维蛋白胶的原料为人血浆,有可能传播病毒感染,因此在本次研究中,我们还随机抽取了7例试验组病例进行术后3个月的安全性随访(复查乙肝、丙肝、艾滋病及梅毒抗体),结果均为阴性,证明该药具有可靠的病毒安全性。

4 结论

冻干人纤维蛋白胶对心脏外科手术后的切口及创面渗血具有良好的止血和组织粘合作用,且具有

可靠的病毒安全性。但对明显的出血无作用,仍须通过外科缝合技术加以控制。

参考文献:

- [1] Bergels. Uber wirkungen des fibrins. Dtsch Wochenschr, 1909, 35: 633.
- [2] Alving BM. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses[J]. Transfusion, 1995, 35(9): 783.
- [3] 吴广球,刘赴平,刘仁强,等. 自体纤维蛋白胶的研制[J]. 中国输血杂志,1998,11(4): 189.
- [4] Saltz R, Sierra D, Feldman D, et al. Experimental and clinical applications of fibrin glue. Plast Reconstr Surg[J], 1991, 88(6):1005.
- [5] Radosevich M, Goubran HA. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties and current clinical use[J]. Vox Sang, 1997, 72(3): 133.
- [6] Jockson MR. Fibrin sealants in surgical practice, an overview[J]. Am J Surg, 2001,182(2 suppl): 1s.

收稿日期:2005-10-15

治疗慢性丙型肝炎新药——聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$

徐国华,雷招宝(丰城市人民医院,江西 丰城 331100)

摘要 目的:介绍治疗慢性丙型肝炎新药聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 的有效性和安全性。方法:检索国外有关文献,进行文献综述。结果:表明聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 是目前治疗慢性丙型肝炎最有效的药物之一,与利巴韦林合用可明显提高疗效。该药最常见的不良反应为流感样综合征和血液学毒性反应。结论:聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 值得临床推广应用,但须注意其不良反应。

关键词 聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$;慢性丙型肝炎;药物治疗

中图分类号:R978.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)06-0350-04

1 丙型肝炎及其治疗的一般概况^[1-4]

丙型肝炎(以下简称丙肝)病毒(hepatitis C virus, HCV)为一种30~80nm大小的单股正链、含有9416个碱基对的RNA病毒,可通过血行传播,可在肝细胞内复制。目前发现HCV有6个基因型,其中有4个是世界公认的基因型。1型为美国、欧洲的主要类型,2型为日本的主要类型,我国大多数丙肝病人的血清HCV基因型也为2型,如上海地区2型占66.6%。目前,世界上有1.7亿丙肝病人,其中亚洲占1.08亿。感染了HCV后,慢性化极高(约80%),仅有约15%~25%的感染者可清除体内的HCV,部分感染者有可能发展为肝硬化和肝癌。急

性丙肝早期临床症状有发热、胃口差、恶心、关节和肌肉疼痛,或出现疲劳、右上腹疼痛(肝脏增大),极少数病人出现尿如茶色和黄疸。感染期超过6个月会发展为慢性丙肝,此时的主要临床表现为疲劳、低热等,大多数没有任何临床症状。关于丙肝的治疗据称急性期早期单独用干扰素 $\alpha - 2b$ (开始500万U/d共4周,随后20周,每周3次,每次500万U)治疗可防止大多数病人向慢性丙肝发展。目前国内外已将干扰素- α 和利巴韦林联合使用作为丙肝治疗的首选药物。目前美国FDA已批准2种聚乙二醇干扰素- α 治疗丙肝,一种是聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ (商品名:PEG-INTRON,佩乐能,为先灵-葆雅公司产品,2001年2月26日上市),另一种是聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2a$ (商品名:PEGASYS,派罗欣,瑞士罗氏公司产品,2002年12月16日批准上市)。聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 是第一个由美国FDA批准

上市、每周仅给药一次、用于以前没有治疗过的患代偿性肝病的丙肝病人的聚乙二醇干扰素,且其与利巴韦林合用已占据了美国丙肝治疗药物市场。本文对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的有关文献进行综述。

2 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的药动学和药效学特性^[4,5]

聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 是由无毒的、分子量为 12kD 的直链聚乙二醇与分子量为 19.3kD 的干扰素 $\alpha-2b$ 进行非共价键结合形成的复合物。干扰素 $\alpha-2b$ 经聚乙二醇化处理后由于物理化学特性的变化而使其药动学和药效学性质也发生了相应的改变,比如改善了药物的可溶性和稳定性、提高了生物利用度、在血液循环中滞留的时间延长(聚乙二醇在干扰素 $\alpha-2b$ 周围形成保护性屏障而降低了蛋白酶的水解速度,并且有效成分缓慢释放至血液中)、降低了被代谢清除的速度,从而延长了其在血液中抗病毒作用的时间,增加了治疗的有效性,并降低了毒性使治疗更安全;同时降低了干扰素 $\alpha-2b$ 的免疫原性和抗原性。这些变化使聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 每周给药一次成为现实。Glue 等在 58 例代偿性慢性丙肝病人(男 38 例,女 20 例,年龄 25~65 岁)中的随机对照研究表明,聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 与干扰素 $\alpha-2b$ sc 后均能迅速被吸收,注射后 8~12h 达血浓度高峰,但前者可维持 48~72h 的高峰血浓度,而后者的血浓度迅速下降。两者的 Vd 相似(约 1L/kg),前者的平均表观清除率为后者的 1/10,因而前者的清除半衰期(54h)约为后者的 5~10 倍。70% 的聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 通过肝脏而清除,30% 通过肾脏排泄。单剂量研究发现肌酐清除率 $<50\text{mL}/\text{min}$ 的病人其清除率降低 50%,药品说明书并未交待肾功能不良的病人应如何调整剂量,今后应在丙肝病人中研究聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 与其它在肝代谢药物的相互作用。

3 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的临床研究

3.1 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 临床疗效的判断及影响因素^[1,2,4~6] 病毒的基因型、病毒的负荷量(HCV-RNA 水平)、年龄、肝纤维化程度、剂量、急性黄疸型肝炎病史、ALT 和 AST 水平、HIV 抗体阴性与否等是预测聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 疗效的有关因素。一般来讲,基因 2 型丙型肝炎、病毒负荷量低、早期肝纤维化、较大的药物剂量(不超过 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$,每周 1 次、用药后 ALT 水平持续 2 个月正常,则聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 治疗效果较好,否则效果就差。判断丙肝临床治疗效果的一级终点为持续病毒

学反应(sustained viral response, SVR)。在治疗期间(一般为 24~48 周甚至更长,这取决于病毒基因型)或治疗结束后 PCR 检测血清中 HCV-RNA 水平,以治疗结束后随访期末(20~24 周)的 HCV-RNA 水平来评价疗效,因为 SVR 与肝损害的缓解、肝纤维化的减轻以及降低 HCV 感染再激活有关。当然干扰素 $\alpha-2b$ 治疗效果的最直观有效的判断就是肝活检,但此方法对病人创伤较大,一般很少使用。

3.2 治疗急性丙肝 干扰素 $\alpha-2b$ 治疗急性丙肝报道不少,但目前关于聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 治疗急性丙肝的临床报道不多见。美国 FDA 批准的聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的适应证就是代偿性肝病、以前未用干扰素 α 治疗的成年慢性丙肝⁴。可见聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 不管是单用还是与利巴韦林合用治疗急性丙肝经验不足。另外聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 单用或与利巴韦林合用治疗进展性肝病、器官移植或合并 HIV 感染的有效性和安全性仍未确定。

3.3 单用治疗慢性丙肝^{5,7} 一项有 1219 名未用过干扰素 $\alpha-2b$ 治疗的成年慢性丙肝病人参加的国际性、随机、阳性对照、双盲研究证实了聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的临床疗效。0.5、1.0、 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 个剂量组的聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ (每周 1 次,治疗 48 周,然后随访 24 周)都比干扰素 $\alpha-2b$ (300 万 u,每周 3 次)的病毒学反应率要好($P \leq 0.042$)。治疗结束时 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 组的 SVR 为 49%,干扰素 $\alpha-2b$ 组只有 24% ($P < 0.001$)。同时发现剂量在 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上时 SVR 并不与剂量相关,因为 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 组的复发率更高,特别是病毒基因 1 型者;病毒基因 2 型或 3 型者 3 个剂量组的 SVR 达 35%~49%,而基因 1 型则只有 10%~14%;高病毒负荷量同时又是基因 1 型者聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的 SVR 只有 7%,干扰素 $\alpha-2b$ 组仅有 2%,而基因 2 或 3 型同时为低病毒负荷量者则分别达 68% 和 36% 的 SVR;所有 3 个剂量组的肝脏炎症减轻程度都高于干扰素 $\alpha-2b$ 组,特别是有 SVR 的患者更是如此。Glue 等在 58 例慢性丙肝病人中进行的类似研究结果相似。

3.4 与利巴韦林的合用^{8~10} 1530 例丙型肝炎病人随机使用干扰素 $\alpha-2b$ (300 万 U, sc, 每周 3 次)加利巴韦林($1 \sim 1.2\text{g}/\text{d}$, po)或聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ ($1.5\mu\text{g}/\text{kg}$, 每周 1 次)加利巴韦林($0.8\text{g}/\text{d}$)或聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ ($1.5\mu\text{g}/\text{kg}$, 每周 1 次,共 4 周,然后 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$, 每周 1 次)及利巴韦林($1.0 \sim 1.2\text{g}/\text{d}$),研究共 48 周;结果表明高剂量聚乙二醇干扰素

$\alpha-2b$ 组的 SVR (274/511, 54%) 明显高于低剂量聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 组 (244/514, 47%, $P=0.01$) 或干扰素 $\alpha-2b$ 组 (235/505, 47%, $P=0.01$); 在 HCV 基因-1 型的患者中 3 组的 SVR 分别为 42% (145/348)、34% (118/349) 和 33% (114/343); 在基因 2-型或 3-型病人中, SVR 均在 80% 左右; 研究结论为聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{w})$ 加利巴韦林为最有效的慢性丙肝治疗方法。在 1621 例基因 1 型慢性丙肝病人参加的研究中, 干扰素 $\alpha-2b$ 或聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ (1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{wk})$) 加利巴韦林治疗的顺从性达 80%, SVR 分别高达 52% 和 63%。Poynard 等发现聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 加利巴韦林可明显减慢慢性丙肝病人的肝纤维化进程 (改善肝坏死及炎症状况、逆转肝硬化), 从而改善预后。

4 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的不良反应^[4,11-15]

聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的不良反应与干扰素 $\alpha-2b$ 相似, 只不过是发生率高低不同而已。最常见的不良反应为精神障碍 (57%) (对神经内分泌功能的影响而产生的免疫失调作用), 骨骼肌疼痛 (56%), 用药部位不适 (47%), 以头痛、肌痛、关节痛并伴疲乏为主要表现的流感样综合征 (46%) (内源性致热作用或释放致炎性的细胞因子)。其它常见的不良反还有疲乏、腹痛、失眠、焦虑、恶心、食欲减退、脱发、易怒、瘙痒、皮炎、黑色柏油样大便、尿或大便带血、血性腹泻、咳嗽、声嘶、感染、心情不稳、排尿困难、皮肤针尖样红斑等。少见的不良反应有: 月经周期改变、便秘、困倦、毛发和皮肤干燥、对冷敏感、异常疲劳或无力、体重增加等。罕见的不良反应有关节酸痛和 (或) 强直、攻击行为、自杀企图、背痛、胸痛 (严重时)、冷感、皮肤苍白、视力降低、腹泻、说话困难、头晕、药瘾或过量、眼痛、快速或不规则的心跳、晕动感、荨麻疹或皮疹、食欲不振、肌无力、神经质、麻木或四肢 (之一或同侧的两肢) 无感觉、心悸、麻痹、尿量可能减少、坐立不安、压迫感、对热和日光敏感、呼吸短促、出汗 (过度)、皮肤角质增厚、睡眠困难、皮肤温湿光滑、体重减轻等。

因为聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 有抗增殖作用故可致严重骨髓发育不良而引起中性粒细胞减少、贫血和血小板减少等血液学毒性反应, 有时可造成病人终止治疗 (占 18%) 或减量 (占 10%~14%), 甚至有个别报告与利巴韦林合用可引起间质性肺炎。值得注意的是, 贫血的不良反应不一定是聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 所引起, 因为利巴韦林长期大剂量使用可引起贫血已是众所周知的事实。

5 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的用药注意事项^[4,11-13]

如果使用聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 治疗 24 周后仍可检测到 HCV-RNA, 则应终止治疗, 因为临床研究表明经 24 周的治疗后 96%~100% 的病人对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 单用或与利巴韦林合用均得到 HCV-RNA 阴性的结果。对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 制剂中任何成分过敏者、失代偿性肝病、自身免疫性肝炎病人禁用; 血红蛋白浓度低于 10g/dL 则剂量可不变, 但利巴韦林的剂量应减少; 如血红蛋白 <85g/L、白细胞数 <1.0 $\times 10^9$ /L、中性粒细胞数 <0.5 $\times 10^9$ /L 或血小板数 <50 $\times 10^9$ /L 则应终止两药的治疗; 原有稳定型心血管疾病者剂量应减半。晚上给药或使用解热药可以减轻流感样症状。造血生长因子 (粒细胞集落刺激因子, 粒细胞-巨细胞集落刺激因子等) 可以改善聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 所致的血液学异常, 但不能克服其骨髓抑制作用。

6 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 的用法与用量

一般为 sc, 每周 1 次, 单独治疗以 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 开始, 最大剂量可达 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 与利巴韦林合用效果更好; 虽然临床研究的治疗周期多数为 48 周左右, 但一般以 1 年为宜。

7 结语

聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 是最早由美国 FDA 批准上市的治疗慢性丙肝药物, 与利巴韦林合用效果最好; 与利巴韦林合用已成为目前慢性丙肝的标准治疗方案; 用药剂量以 1.0~1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{wk})$ 为宜; 最常见的不良反应为流感样综合征、血液学毒性等, 导致停药或减量治疗的原因主要是血液学毒性反应。临床应用时应密切监测其 SVR 和不良反应, 发现无效 (治疗 24 周 HCV-RNA 仍为阳性) 应及时停药; 不良反应严重时可以通过减量或停药而避免。

参考文献:

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 (上册) [M]. 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 311~320.
- [2] Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (20): 1452.
- [3] 徐波, 吴宁. FDA 批准聚乙二醇化干扰素 $\alpha-2a$ 与利巴韦林合用治疗丙型肝炎 [J]. 国外医学药学分册, 2003, 30 (3): 191.
- [4] Thompson CA. New interferon alfa formulation licensed for treatment of hepatitis C [J]. Am J Health-Syst Pharm, 2001, 58 (6): 452.

- [5] Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, *et al*. Pegylated interferon- α 2b; pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(5):556.
- [6] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al*. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(13):975.
- [7] Lindsay KL, Trepco C, Hemtges T, *et al*. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon α -2b to interferon α -2b as initial treatment for chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2001, 34(2):395.
- [8] Manns MP, McHutchison JC, Gordon SC, *et al*. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial[J]. *Lancet*, 2001, 358(9286):958.
- [9] McHutchison JG, Manns M, Patel K, *et al*. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4):1061.
- [10] Poynard T, McHutchison J, Manns M, *et al*. Impact of pegylated interferon α -2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(5):1303.
- [11] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management[J]. *Hepatology*, 2002, 36(5 suppl):S237.
- [12] Russ MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(6):1711.
- [13] Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, *et al*. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon- α [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(1):141.
- [14] Gomez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles GJ. Pegylated-interferon induced severe bone marrow hypoplasia in a patient with multiple myeloma receiving thalidomide[J]. *Am J Hematol*, 2003, 74(4):290.
- [15] Abi-Nassif S, Mark EJ, Fogel RB, *et al*. Pegylated Interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis With ARDS[J]. *Chest*, 2003, 124(1):406.

收稿日期:2005-06-08

抗肿瘤新药酪氨酸激酶抑制剂 STI571 研究进展

庄东平(福建省惠安县人民医院药剂科,福建 惠安 362100)

摘要 STI571 是一种靶向治疗慢性髓细胞性白血病(CML)的酪氨酸激酶抑制剂,抑制 Bcr - abl 激酶呈高度特异性。本文介绍其体内药理学作用、临床应用及耐药性等最新进展。

关键词 STI571; 慢性髓性白血病; 酪氨酸激酶

中图分类号:R979.1⁺2

文献标识码:A

文章编号:1006 - 0111(2005)06 - 0353 - 04

STI571 (Gleevec, CGP57148B, imatinib mesylate) 是一种小分子的 2 - 苯胺嘧啶衍生物,具有蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)抑制活性,2001 年已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,成为慢性髓性白血病(CML)有效的选择性治疗药物。本文就该药临床前研究结果和临床应用及存在的问题作一综述。

1 慢性髓性白血病与 Bcr - Abl

慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种克隆性造血干细胞异常的疾病,临床分为急性期和慢性期。慢性期特征表现为白细胞克隆丧失中止分化的能力,正常分化的髓性细胞过多。经过 4 ~ 6 年时间,通过“加速期”转化为致命的“爆炸性危象”或急性白血病。慢性髓性白血病可能是目前在分子水平上了解得最清楚的人类肿瘤之一。由于后天遗传变异,9 号染色体和 22 号染色体相互易位,产生了较短的 22 号染色体即 Philadelphia 染色体(Ph),其中 c - Abl 基因的第三个外显子被 Bcr 基因替代,而形成了 Bcr - Abl 融合基因。

后者翻译成 Bcr - Abl 嵌合蛋白,具有异常的酪氨酸激酶活性,诱导髓性细胞增殖。所有的 CML 病人都表达 Bcr - Abl 蛋白。大约 50% Ph 阳性的成人急性淋巴母细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)病人表达 210kD Bcr - Abl 蛋白,剩余 50% Ph 阳性的 ALL 成年病人以及 Ph 阳性的 ALL 儿童患者则表达 185kD 的 Bcr - Abl 蛋白。此外,体外研究及动物模型研究证明 Bcr - Abl 单独足以引起 CML,而且突变分析证明该蛋白酪氨酸激酶活性为其致癌活性所必需。因此,Bcr - Abl 成为慢性髓性白血病的理想治疗靶点。

2 STI571 体外药效学研究

在阐明慢性髓性白血病发病机制的基础上,近十年来,人们一直在寻找针对 Bcr - Abl 蛋白酪氨酸激酶的抑制剂。现在已经发现了许多化合物具有相对高的选择性,如杀莠素 A (herbimycin A), tyrosinase 以及最重要的 2 - 苯胺嘧啶类(2 - phenylamino-pyrimidine)信号转导抑制剂 STI571 (signal transduction inhibitor STI571)。