

•上市新药•

NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂——Telaprevir

刘永贵, 赵丽嘉, 于 鹏, 沈雪砚

天津药物研究院 信息中心, 天津 300193

摘要: Telaprevir 是美国 Vertex 制药公司开发的一种丙型肝炎病毒 (HCV) NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 能抑制 HCV 的病毒复制。在欧洲和美国开展的国际多中心、双盲、对照 III 期临床试验结果显示, 本品具有提高 HCV 感染患者持续病毒学应答 (sustained viral response, SVR) 的作用, 确定了其治疗 HCV 感染的有效性 & 耐受性。2011 年 5 月 23 日, 美国 FDA 批准本品与聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林联用, 用于治疗成人慢性丙型肝炎, 商品名 “Incivek”。

关键词: Telaprevir; NS3/4A; 蛋白酶抑制剂; 丙型肝炎; 持续病毒学应答 (SVR); 聚乙二醇干扰素 α ; 利巴韦林

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)05-0392-06

1 药物概况^[1-2]

通用名: Telaprevir

商品名: Incivek[®]

别名: LY-570310; MP-424; VX-950

CAS 号: 402957-28-2

分子式: $C_{36}H_{53}N_7O_6$

相对分子质量: 679.849 6

结构式: 见图 1

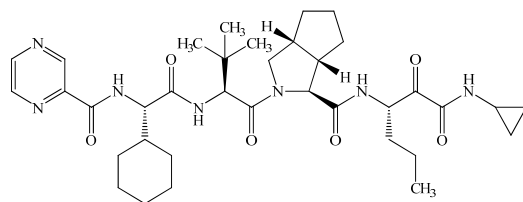


图 1 Telaprevir 的结构

Fig. 1 Structure of Telaprevir

化学名: (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-[1(*S*)-[2-(cyclopropylamino)oxalyl]butyl]-2-[*N*-(pyrazin-2-ylcarbonyl)-*L*-cyclohexylglycyl-3-methyl-*L*-valyl]perhydrocyclopenta[*c*]pyrrole-1-carboxamide

原研公司: Vertex Pharmaceuticals (美国)

批准日期: 2011-5-23 (美国)

剂型和规格: 薄膜包衣片剂, 375 mg/片

适应症: 慢性丙型肝炎 (与聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林联用)

不良反应: 与聚乙二醇干扰素 α (PEG-INF- α) 和利巴韦林联合治疗时, 可能会出现皮疹、贫血、疲乏、瘙痒、恶心、呕吐等

禁忌及警告: 与 PEG-INF- α 和利巴韦林联合使用时, 应避免妊娠; 哺乳期禁用; 肝肾功能中至重度损伤者不建议使用; 老人及儿童用药的安全性有待进一步确认。药物联用禁忌见表 1。

2 相关背景

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是一种核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 病毒, 能引起急、慢性肝病, 进而发展成肝硬化、肝癌。其基因组为单股正链 RNA, 易变异, 目前可分为至少 6 个基因型及不同亚型。全球范围内, HCV 感染人数约为 2 亿人, 占总人口数的近 3%, 其中 1 型感染者占感染总人数的 40%~80%^[3]。在中国, 虽然丙型肝炎的关注度远不及乙型肝炎, 但丙型肝炎的患病率并不低, HCV 感染者约 4 000 万, 其中 69% 为 1 型感染, 13% 为 2 型感染, 18% 为其他类型感染^[4]。HCV 的感染者约有 60%~80% 可发展为慢性肝炎, 其中又有约 20% 发展为肝硬化, 并有 2%~5% 的患者死于 HCV 感染导致的肝硬化和肝癌^[5]。因此, HCV 感染已成为严重的全球公共卫生问题。

2007 年欧洲肝病学年会上, 与会者普遍认同慢性丙型肝炎治疗后获得持续病毒反应 (sustained viral response, SVR) 即视为治愈。而早期慢性丙型肝炎的治疗是使用普通干扰素 α (IFN- α), 3 次/周, 疗程 24~48 周, 疗效较差, SVR 率 < 20%; 与利巴韦林联合用药, SVR 率有所提高, 但仍低于 40%。单用 PEG-INF- α 抗病毒治疗, 1 次/周, 虽然减少了用药次数, 但 SVR 率也只能达到 40%, 仍然不高。

表1 与 Telaprevir 联用存在风险的药物
Table 1 Drugs that are contraindicated with Telaprevir

药物类别	Telaprevir 的禁忌药物	临床风险
α_1 肾上腺受体拮抗剂	阿夫唑嗪 (alfuzosin)	低血压或心律失常
抗分枝杆菌药	利福平 (rifampin)	能显著降低 Telaprevir 的血浆浓度
麦角衍生物	双氢麦角胺 (dihydroergotamine), 麦角新碱 (ergonovine), 麦角胺 (ergotamine), 甲基麦角新碱 (methylegonovine)	有周边血管痉挛或缺血为特征的急性麦角中毒风险
胃肠动力药	西沙比利 (cisapride)	有心律失常风险
植物药	圣约翰草 (贯叶连翘 <i>Hypericum perforatum</i>)	能降低 Telaprevir 的血浆浓度
HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂	阿伐他汀 (atorvastatin), 洛伐他汀 (lovastatin), 辛伐他汀 (simvastatin)	有包括横纹肌溶解症在内的肌病的风险
精神抑制药	匹莫齐特 (pimozide)	有严重或危及生命的不良反应风险, 如使抗心律失常药血浆浓度增加, 继而增加心率失常风险
PDE5 抑制剂	西地那非 (sildenafil), 他达拉非 (tadalafil)	有包括视觉异常、低血压、长时间勃起和晕厥的风险
镇静药/安眠药	米达唑仑 (midazolam), 三唑仑 (triazolam)	延长或增加镇静或呼吸抑制

为解决慢性丙型肝炎治疗中 SVR 率偏低的问题, 研究人员一直致力于探索各种治疗药物及方案。其中, PEG-IFN- α 和利巴韦林联用治疗基因 1 型慢性丙型肝炎的 SVR 率达到将近 50%, 对基因 2 型、3 型 HCV 的 SVR 率可达 80%^[6]。Manns 等^[6]在一项多中心的 III 期临床试验中, 联用 PEG-IFN- α 和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎, 对基因 1 型慢性丙型肝炎患者的 SVR 率为 41%, 对基因 2 型、3 型慢性丙型肝炎患者的 SVR 率均接近 80%。Fried 等^[7]联用 PPEG-IFN- α 和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎, 总体 SVR 率为 56%, 其中基因 1 型慢性丙型肝炎患者 SVR 率为 46%, 而基因 2 型、3 型慢性丙型肝炎患者 SVR 率可达 76%。PEG-IFN- α 和利巴韦林联用已成为目前治疗慢性丙型肝炎的黄金方案, 这两种药物也成为治疗该病的基础药物。

然而, 在慢性丙型肝炎中占多数的 1 型患者的 SVR 却未有显著提高, Hadziyannis 等^[8]联用 PEG-IFN- α 和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎时, 基因 1 型慢性丙型肝炎患者的 SVR 率相对较低; 而基因 2 型、3 型慢性丙型肝炎患者的 SVR 率相对较高。而且, 基因 1 型患者的疗程要比 2 型、3 型长 1 倍, 达 48 周^[9]。而 Telaprevir 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 能抑制 HCV 的病毒复制, 在一项 III 期临床试验^[10]中, 对 1 型慢性丙型肝炎患者的 SVR 率可达 75%, 这给 1 型 HCV 感染者带来了新的治疗希望。

3 药物合成^[1]

苄氧羰基保护的 *N*-Cbz-*L*-环己基甘氨酸-*L*-叔

亮氨酸甲酯 (1) 在钨碳催化剂存在的甲醇溶液中氢解成 (S)-甲基 2-[(S)-2-氨基-2-环己基乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酸酯 (2), 化合物 2 与吡嗪酸 (3) 在二氯甲烷和四氢呋喃存在下被二环己基碳二亚胺 (DDC) 酰化缩合成 (S)-甲基 2-[(S)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酸酯 (4)。化合物 4 经氢氧化钠碱解后得到的 (S)-2-[(S)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酸 (5), 而后通过 DDC 作用, 化合物 5 在氢氧化钠乙醇溶液中与顺式氢化环戊二烯并 [c] 吡咯-1-羧酸酯 (6) 偶合成 (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-乙基-2-[(S)-2-[(S)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]八氢环戊烷 [c] 吡咯-1-羧酸酯 (7), 经水解后得到 (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-[(S)-2-[(S)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]八氢环戊烷 [c] 吡咯-1-羧酸 (8)。在二氯乙烷和 *N*-羟基琥珀酰亚胺存在的条件下, *L*-正缬氨酸 (9) 和环丙胺 (10) 进行氢解后偶合成化合物 (3*S*)-3-氨基-*N*-环丙基-2-羟基己酰胺 (11)。化合物 11 和 8 通过六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 (PyBOP) [或使用 EDC 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt)] 进行缩合得到 (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-[(S)-2-[(S)-2-环己基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-*N*-[(3*S*)-1-(环丙胺基)-2-羟基-1-氧代己烷-3-基]八氢环戊烷 [c] 吡咯-1-甲酰氨 (12)。最后, 化合物 12 在戴斯-马丁氧化剂 (或次氯酸钠与四甲基哌啶氧化物) 氧化作用下得到 Telaprevir。合成路线见图 2。

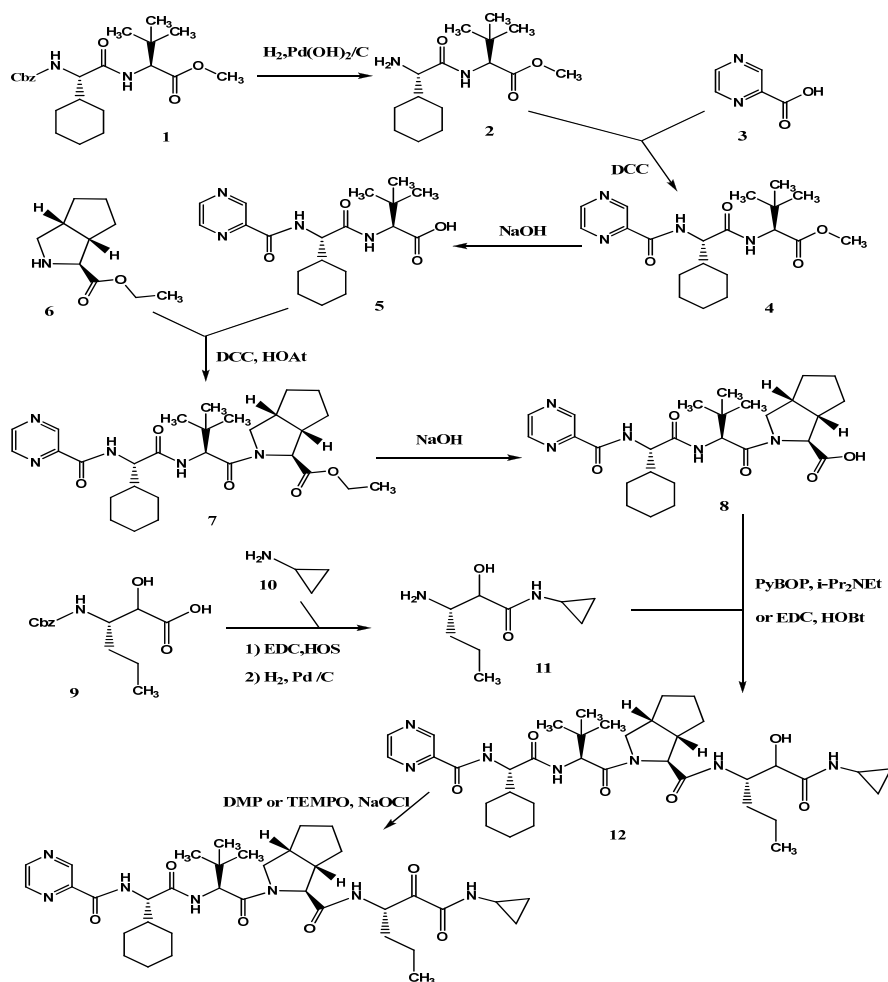


图2 Telaprevir 合成路线

Fig. 2 Synthetic route of Telaprevir

4 临床前研究

4.1 药效学

Telaprevir 在体外能降低 HCV 的 RNA 和蛋白数量,且呈时间和剂量依赖性^[11],HCV 药敏试验中,24、48、72、120 h 相应的 IC_{50} 分别为 0.574、0.488、0.210、0.139 $\mu\text{mol/L}$,其中 48 h 对病毒 RNA 的平均 IC_{50} 为 (0.354 ± 0.035) $\mu\text{mol/L}$,平均 IC_{90} 为 (0.830 ± 0.190) $\mu\text{mol/L}$,平均 CC_{50} 为 (83 ± 27) $\mu\text{mol/L}$;而在 Huh-7 和 HepG2 细胞系中,即使 30 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下的 HCV 药敏试验,48 h 也未见显著的细胞毒性。Telaprevir 可明显降低 HCV 的 NS3、NS5A 蛋白数量,与 HCV 的药敏试验中,在 96 h 后未检测到 HCV 蛋白。Telaprevir 还具有抑制肝细胞中 HCV 复制的功效。

4.2 药动学

Perni 等^[12]在一项大鼠和狗的药动学研究中,选用 SD 大鼠和比格犬为实验动物,按体质量比例,

采用 ip 或 ig 给予 Telaprevir (溶于 PVP K30 与 2% 月桂硫酸钠的水溶液),测量其药动学参数,参数见表 2、3。在以健康受试者为对象的试验中^[1],ig 给予 Telaprevir 450、750、1 250 mg,每天 3 次,连续 5 d,实验动物对本品具有良好耐受性,且口服生物利用度较好。 C_{max} 值分别为 1.92、1.72、2.15 mg/L;AUC 分别为 9.28、9.48、13.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$; $t_{1/2}$ 为 2~6 h。

5 临床研究

为了确定 Telaprevir 对基因 1 型慢性丙型肝炎的安全性和有效性,Vertex Pharmaceuticals 公司先后开展了 3 个系列 II 期临床试验,PROVE 1、2、3。PROVE 1 试验^[13]中,T12PR24 和 T24PR48 组,患者的 SVR 率可分别达到 61%和 67%,复发率为 2%和 6%。然而,T12PR12 和 PR48PR 组的 SVR 率仅为 35%和 41%,复发率高达 33%和 23%。PROVE 2 试验^[14]中,T12PR24、T12PR12、T12P12、PR48

表2 SD大鼠和比格犬 iv 给予 Telaprevir 的药动力学参数
Table 2 Pharmacokinetic parameters for iv administered
Telaprevir in SD rats and Beagle's dogs

参数	单位	SD 大鼠	比格犬
AUC _{0-inf}	μg·h·mL ⁻¹	0.30±0.02	1.47± 0.44
C _{max}	μg·mL ⁻¹	0.51±0.06	2.38± 0.82
CL	mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	53.70±4.20	41.80±10.70
t _{1/2}	h	1.73±0.06	0.93± 0.14
V _{ss}	L·kg ⁻¹	5.81±1.13	1.84± 0.44

表3 SD大鼠和比格犬 ig 给予 Telaprevir 的药动力学参数
Table 3 Pharmacokinetic parameters for ig administered
Telaprevir in SD rats and Beagle's dogs

参数	单位	SD 大鼠	比格犬
AUC _{0-inf}	μg·h·mL ⁻¹	3.34±0.35	1.64±0.89
C _{max}	μg·mL ⁻¹	1.55±0.66	1.08±0.45
t _{max}	h	0.42±0.14	0.44±0.13
t _{1/2}	h	3.32±1.71	3.14±2.46
生物利用度	%	25.0±2.55	40.7±22.1

组的 SVR 率分别为 69%、60%、36%、46%，复发率分别为 14%、30%、48%、22%。PROVE 3 试验^[15]中，T12PR24、T24PR48、T24P24 组总的 SVR 率分别为 51%、53%、24%，均高于 PR48 对照组 14%；而 3 组对前期治疗无应答者的 SVR 率分别为 39%、38%、11%，亦高于 PR48 对照组的 9%；3 组对复发患者的 SVR 率分别为 69%、76%、42%，也高于 PR48 对照组的 20%；3 组对伴有肝硬化患者的 SVR 率分别为 53%、45%、18%，高于 PR48 对照 8%。

3 个试验摘要见表 4。

在前期的 II 期临床试验中，Telaprevir 联合 PEG IFN α-2a 和利巴韦林治疗慢性基因 1 型丙型肝炎明显优于 PEG IFN α-2a 和利巴韦林联用治疗，且这种组合可能会减少大部分患者的疗程。这些良好的结果为其开展 III 期临床提供了必要的依据，加快了其 III 期临床的开展进程。

因而，在欧洲和美国开展了本品的国际多中心、双盲、对照 III 期临床试验 Advance^[10] (NCT00627926)。试验以 1 088 名以前未接受治疗的慢性基因 1 型丙型肝炎患者为对象，随机分为 3 组，T12PR 组、T8PR 组、PR 组（对照组）。T12PR 组，使用 Telaprevir+PEG IFNα-2a+利巴韦林治疗 12 周；T8PR 组，使用 Telaprevir+PEG IFNα-2a+利巴韦林治疗 8 周，再使用对照品+PEG IFNα-2a+利巴韦林治疗 4 周。T12PR 组和 T8PR 组中患者，在 4 周或 12 周末如果检查到 HCV 的 RNA，随后再用 PEG IFN α-2a+利巴韦林治疗 12 周；如果在任一时间点检查到 HCV 的 RNA，随后再用 PEG IFNα-2a+利巴韦林治疗 36 周；PR 组，使用对照品 PEG IFN α-2a+利巴韦林治疗 12 周，随后再使用 PEG IFN α-2a+利巴韦林治疗 36 周。结果，T12PR 组和 T8PR 组 SVR 率分别为 75% ($P<0.001$) 和 69% ($P<0.001$)，均明显高于 PR 组的 44%。但贫血、胃肠道不良反应、皮疹的出现要比单独使用 PEG IFNα-2a+利巴韦林时高。

表4 PROVE 试验摘要^[9]
Table 4 Summary of PROVE trials

设计	治疗组 (人)	基因型 (人)	是否为首次治疗	实验地点	肝硬化/人	结果 (SVR)
PROVE1: 263 名患者随机分组，250 人完成实验	T12PR24 (79)	1a (160)	首次	美国	—	T12PR24=48 (61%)
	T12PR48 (79)	1b (70)				T12PR48=53 (67%)
	T12PR12 (17)	未知 (20)				T12PR12=6 (35%)
	PR48 (75)					PR48=31 (41%)
PROVE2: 334 名患者随机分组，323 人完成实验	T12PR24 (81)	1a (143)	首次	欧洲 (英国、法国、德国、奥地利)	—	T12PR24=56 (69%)
	T12PR12 (82)	1b (178)				T12PR12=49 (60%)
	T12P12 (78)	未知 (2)				T12P12=28 (36%)
	PR48 (82)					PR48=38 (46%)
PROVE3: 465 名患者随机分组，453 人完成实验	T12PR24 (115)	1a (265)	无应答再治疗	美国、加拿大、荷兰、德国	74	T12PR24=59 (51%)
	T24PR48 (113)	1b (145)				T24PR48=60 (53%)
	T24P24 (111)	未知 (43)				T24P24=27 (24%)
	PR48 (114)					PR48=16 (14%)

另一项 III 期临床试验 Realize^[16] (NCT00420784), 采用多中心、部分双盲、部分对照的方法。试验以 465 名以前接受 PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗后未获得 SVR 反应的慢性基因 1 型丙型肝炎患者为对象, 随机分为 4 组: T12PR24 组, 使用 Telaprevir+PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗 12 周, 随后使用对照剂+PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗 12 周; T24PR48 组, 使用 Telaprevir+PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗 24 周, 随后使用 PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗 24 周; T24P24 组, 使用 Telaprevir+PEG IFN α -2a 治疗 24 周; RP48 组 (对照组), 使用对照剂+PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗

24 周, 随后使用 PEG IFN α -2a+利巴韦林治疗 24 周。T12PR24、T24PR48、T24P24 各组 SVR 率分别为 51% ($P<0.001$)、53% ($P<0.001$)、24% ($P=0.001$), 均明显高于 PR48 组的 14%。试验结果显示, 患者接受 Telaprevir 联合 PEG IFN α -2a+利巴韦林这种治疗方案后能显著降低 HCV 感染的可能性。

6 不良反应

在 PEG IFN α -2a+利巴韦林的治疗慢性丙型肝炎的基础方案中增加 Telaprevir, 可显著提高 SVR 率, 且对复发患者也有较好疗效, 但其出现的不良反应与基础方案相比有所增加^[2] (表 5)。

表 5 Telaprevir 受试者中报道的至少 5%频率的临床药物不良反应

Table 5 Clinical adverse drug reactions reported with more than 5% frequency among subjects receiving Telaprevir

给药方案	皮疹	疲乏	瘙痒	恶心	贫血	腹泻	呕吐	痔疮	肛门直肠 不适	味觉 障碍	肛门 瘙痒
Telaprevir+聚乙二醇干扰素 α + 利巴韦林 ($n=1\ 797$)	56%	56%	47%	39%	36%	26%	13%	12%	11%	10%	6%
聚乙二醇干扰素 α +利巴韦林 ($n=493$)	34%	50%	28%	28%	17%	17%	8%	3%	3%	3%	1%

7 小结

PEG IFN α +利巴韦林联合治疗 48 周, 是基因 1 型 HCV 慢性感染患者的标准治疗方案, 但 SVR 率仅为 40%~50%。Telaprevir 是一种新型的 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 在标准治疗的基础上联用本品, 可显著提高对基因 1 型慢性丙型肝炎的疗效。

在美国肝病研究协会 (AASID) 年会上有报告提出, 在未来十年内, HCV 感染患者的药物市场将增长 5 倍以上, 将从 2007 年的近 20 亿美元增长到 2017 年的 100 亿美元以上。Decision Resources 研究预测, 新药的出现将驱动市场的增长, 其中领跑者为 Telaprevir。

不过, Telaprevir 联合 PEG IFN α -2a+利巴韦林的治疗方案与基础方案相比不良反应有所增加, 可能使其在临床应用、患者适应性、市场拓展上打折扣。此外, Telaprevir 价格昂贵, 也将限制其市场发展。法国病人协会 SOSHepatitis 称, 根据政府面向重病患者的一项医疗保健计划, 强生和 Vertex 制药公司生产的丙型肝炎治疗药物 Telaprevir 的价格为 22 000 欧元, 默沙东公司生产的丙肝药物 Boceprevir 售价更是高达 30 000 欧元。波士顿 Leerink Swann & Co.公司分析师 Howard Liang 估计, 在美国, 这两

只新药的价格可能达到 35 000~40 000 美元。而对这些重病患者来说, 市场上还没有其他有效的治疗药物。高昂的费用也将使得英国、俄罗斯和东欧国家有可能推迟或限制病人使用这些药物。英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 也许会限制病人使用新的丙肝药物。意大利和西班牙也可能会推迟或限制新型丙肝药物的使用^[17]。因此, 如何能在提高 SVR 率的同时, 减少不良反应并降低用药成本, 是本品未来发展的关键所在。

参考文献

[1] Prous Science. Telaprevir [J]. *Drugs Future*, 2007, 32(9): 788-798.

[2] FDA. INCIVEK [EB/OL]. (2011-05-23) [2011-07-20]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.

[3] Modi A A, Liang T J. Hepatitis C: A clinical review [J]. *Oral Dis*, 2008, 14(1): 10-14.

[4] Yu M L, Chuang W L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: When East meets West [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 336-345.

[5] Grammatikos G, Sarrazin C. Chronic hepatitis C [J]. *Dtsch med Wochenschr*, 2010, 135(50): 2525-2534.

[6] Manns M P, McHutchison J G, Gordon S C, et al.

- Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial [J]. *Lancet*, 2001, 358(9286): 958-965.
- [7] Fried M W, Shiffman M L, Reddy K R, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(13): 975-982.
- [8] Hadziyannis S J, Sette H Jr, Morgan T R, *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(5): 346-355.
- [9] Burney T, Dusheiko G. Overview of the PROVE studies evaluating the use of telaprevir in chronic hepatitis C genotype 1 patients [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(2): 151-160.
- [10] Jacobson I M, McHutchison J G, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2405-2416.
- [11] Lin K, Perni R B, Kwong A D, *et al.* VX-950, a novel hepatitis C virus (HCV) NS3-4A protease inhibitor, exhibits potent antiviral activities in HCV replicon cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(5): 1813-1822.
- [12] Perni R B, Almquist S J, Byrn R A, *et al.* Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(3): 899-909.
- [13] McHutchison J G, Everson G T, Gordon S C, *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1827-1838.
- [14] Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1839-1850.
- [15] McHutchison J G, Manns M P, Muir A J, *et al.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1292-1303.
- [16] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2417-2428.
- [17] 王迪. 丙肝新贵遭遇尴尬 [N]. 医药经济报. 2011-4-29, A02 版.

欢迎订阅 *Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版)

我国第一份中药专业的英文期刊——*Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版) 经国家新闻出版总署批准, 国内统一连续出版号为 CN12—1410/R, 已于 2009 年 10 月正式创刊。

CHM 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办, 天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编; 中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员, 天津药物研究院院长汤立达研究员, 中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编; 天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点, 继承和发扬祖国医药学遗产, 报道和反映中草药研究最新进展, 宣扬我国中草药的传统特色, 加强与世界各国在传统药物研究的经验交流, 在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁, 促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、快报、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟, 组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍 (第一届编辑委员会由 49 位专家组成, 其中院士 10 名, 国外编委 19 名)。吸引国内外高质量的稿件, 提高期刊的学术质量; 坚持按照国际标准编排, 加强刊物规范化和标准化, 充分利用计算机、网络技术和英语, 加强与国际知名科技期刊的交流合作; 充分发挥中医药特色, 争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引 (SCI), 把 CHM 办成国际知名期刊之一。

欢迎投稿 (在线投稿 www.tiprpress.com), 欢迎订阅! 本刊自办发行, 订阅直接与编辑部联系!

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: 022-27474913, 23006821 (Fax)