

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.027

α -干扰素治疗慢性乙型肝炎对患者肝功能、乙型肝炎表面抗原及甲状腺功能的影响*

皇甫彤, 蔺咏梅[△], 饶珂萌, 何莹, 陆长春

三二〇一医院感染性疾病科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎对患者肝功能、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)及甲状腺功能的影响。方法 选取 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 7 月 31 日在该院诊治的符合纳入标准的 130 例慢性乙型肝炎患者进行分析。所有患者均给予聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗, 根据治疗后是否发生病毒学应答分为应答组、无应答组。比较两组血常规、肝功能指标、HBsAg、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)及甲状腺功能的变化。结果 应答组 60 例, 无应答组 70 例。治疗后, 应答组 ALT 水平明显低于无应答组($P < 0.05$), 两组血清 AST、总胆红素水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 应答组患者 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 水平明显低于无应答组($P < 0.05$)。治疗后, 应答组促甲状腺激素(TSH)水平明显低于未应答组($P < 0.05$), 总三碘甲状腺氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平明显高于未应答组($P < 0.05$)。治疗后, 应答组患者甲状腺疾病总发生率为 8.33%, 无应答组甲状腺疾病总发生率为 27.14%, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 接受 α -干扰素治疗并发生病毒学应答的慢性乙型肝炎患者临床效果显著, 可明显改善患者肝功能, 加快机体内乙型肝炎病毒的转阴速度, 其中甲状腺功能改变是患者使用 α -干扰素治疗过程中的常见不良反应, 需监测甲状腺功能相关指标, 对甲状腺功能异常的积极治疗可保证 α -干扰素治疗的效果。

关键词: 甲状腺功能; α -干扰素; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎表面抗原; 肝功能

中图法分类号: R575.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)19-2920-05

Effect of α -interferon in treating chronic hepatitis B on liver function, hepatitis B surface antigen and thyroid function*

HUANGFU Tong, LIN Yongmei[△], RAO Kemeng, HE Ying, LU Changchun

Department of Infectious Diseases, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To explore the effects of α -interferon in treating chronic hepatitis B on the liver function, hepatitis B surface antigen (HBsAg) and thyroid function. **Methods** A total of 130 patients with chronic hepatitis B meeting the inclusion criteria and treated in this hospital from January 1, 2019 to July 31, 2022 were selected for analysis. All patients were treated with pegylated interferon α -2b and divided into the response group and non-response group based on whether or not the virological response occurring after treatment. The changes of blood routine, liver function indicators, HBsAg, hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) and thyroid function were compared between two groups. **Results** There were 60 cases in the response group and 70 cases in the non-response group. After treatment, the ALT level in the response group was significantly lower than that in the non-response group ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in serum AST and total bilirubin levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of HBsAg, HBeAg and HBV-DNA in the response group were significantly lower than those in the non-response group ($P < 0.05$). After treatment, the level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the response group was significantly lower than that in the non-response group ($P < 0.05$), while the levels of total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) were significantly higher than those in the non-response group ($P < 0.05$). After treatment, the total incidence rate of thyroid disease in the response group was 8.33%, while which in the non-response group was 27.14%, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of the patients with chronic hepatitis B receiving α -interferon treatment and experi-

* 基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目 (2022D061)。

作者简介: 皇甫彤, 男, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎、肝衰竭方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: ly107m@163.com。

encing virological response is remarkable, which can significantly improve the patients' liver function, accelerate the rate of negative conversion of hepatitis B virus in the body, in which the alteration of the thyroid function is a common adverse reaction during the process of α -interferon treatment, and it is necessary to monitor the relevant indexes of the thyroid function, and the active treatment of thyroid function abnormality could ensure the effect of α -interferon therapy.

Key words: thyroid function; α -interferon; chronic hepatitis B; hepatitis B surface antigen; liver function

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染影响着全世界超过 1.7 亿人^[1]。研究发现,约 90% 的乙型肝炎患者可能会发展为慢性肝病,有肝硬化和肝细胞癌的高风险^[2]。乙型肝炎治疗以改善 HBV 感染相关的肝纤维化、肝衰竭、肝硬化失代偿等为目的,从而提高患者生活质量,延长生存时间^[3]。 α -干扰素是治疗乙型肝炎的常用方法,能使转氨酶水平趋于正常化^[4]。但 α -干扰素可能会诱导甲状腺疾病的发生,据报道, α -干扰素治疗期间患者发生甲状腺功能障碍的风险在 5.0% 左右,包括甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退^[5]。然而,目前甲状腺功能障碍与慢性乙型肝炎患者乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 消失的关系少见报道。基于此,本研究以在本院接受 α -干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者作为研究对象,观察治疗前后患者甲状腺功能指标、乙型肝炎相关标志物及 HBV-DNA 水平变化,探讨慢性乙型肝炎治疗过程中甲状腺功能指标及 HBsAg 变化的临床意义,为慢性乙型肝炎治疗效果的评估提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 7 月 31 日在本院诊治的符合纳入标准的 130 例慢性乙型肝炎患者进行回顾性分析,其中男 78 例、女 52 例,年龄 21~60 岁。纳入标准:(1)符合慢性乙型肝炎的相关诊断标准^[6];(2)患者均接受 α -干扰素治疗;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)肾功能及心功能正常。排除标准:(1)对本研究中使用的药物存在严重过敏;(2)具有较差的认知功能或精神状态;(3)临床资料不完整或存在病情恶化的情况;(4)合并自身免疫性疾病、肝癌、肝硬化、肝功能失代偿;(5)治疗期间服用过激素类药物;(6)处于妊娠期或哺乳期等特殊时期。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(202106B050)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入组患者中,口服恩替卡韦分散片、阿德福韦酯片以及富马酸替诺福韦二吡啶酯片,在此基础上加用聚乙二醇干扰素 α -2b(厦门特宝生物工程股份有限公司,商品名:派格宾,批准文号:国药准字 S20160001,规格:180 μ g/支)治疗,皮下注射 180 μ g,每周 1 次,连续治疗 48 周。根据治疗后是否发生病毒学应答分为应答组、无应答组。

1.2.2 血清标本收集及指标检测 所有研究对象均于入院后第 2 天(治疗前)及治疗 48 周后抽取清晨空

腹肘静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸真空抗凝采集管,用低温高速离心机(贝克曼库尔特,型号:AllegroX-15R)以 4 500 r/min 分离上清液,保存于 -80°C 超低温冰箱(青岛海尔 Haier 公司,型号:DW-86L388J)中待检。

1.2.3 血常规指标检测 采用全自动血细胞分析仪检测所有患者治疗前、治疗 48 周后血常规指标,包括白细胞计数、血小板计数、血红蛋白水平。

1.2.4 肝功能检测 采用全自动生化分析仪检测所有患者治疗前、治疗 48 周后天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和总胆红素水平。

1.2.5 乙型肝炎相关标志物及 HBV-DNA 水平检测 采用化学发光法检测所有患者治疗前、治疗 48 周后 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 水平;采用高灵敏度的荧光定量 PCR 检测所有患者治疗前、治疗 48 周后 HBV-DNA 水平。

1.2.6 甲状腺功能检测 采用放射免疫法检测所有患者治疗前、治疗 48 周后甲状腺功能指标。甲状腺功能指标正常参考值:促甲状腺激素 (TSH) 0.35~4.94 μ IU/mL,总三碘甲状腺氨酸 (TT3) 66~161 ng/dL,总甲状腺素 (TT4) 4.35~12.49 μ g/dL,游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 3.5~6.5 pmol/L,游离甲状腺素 (FT4) 11.5~22.7 pmol/L。

1.2.7 并发症 记录治疗期间和治疗后甲状腺疾病的发生率。甲状腺功能亢进:TT4、FT4 水平升高, TSH 水平降低, T3 型甲状腺功能亢进仅有血清 TT3 水平增高;甲状腺功能减退: TSH 水平增高, FT4 水平降低;中枢性甲状腺功能减退:血清 TSH 水平减低或正常, TT4、FT4 水平减低;亚临床甲状腺功能减退: TSH 水平升高, TT4、FT4 水平正常,无甲状腺功能减退临床症状或症状极轻微。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 应答组 60 例,无应答组 70 例。应答组中男 36 例、女 24 例,年龄 21~58 岁、平均 (49.88 \pm 6.02) 岁;无应答组中男 42 例、女 28 例,年龄 21~60 岁、平均 (51.33 \pm 8.79) 岁。两组年龄、

性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组血常规指标比较 治疗后,两组白细胞计数、血小板计数、血红蛋白水平均较治疗前降低($P<0.05$);但治疗前后,两组间白细胞计数、血小板计数、血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 两组肝功能比较 治疗后,两组 ALT、AST、总胆红素水平均较治疗前降低($P<0.05$),应答组患者

肝功能指标 ALT 水平明显低于无应答组($P<0.05$),两组血清 AST、总胆红素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 两组 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 水平比较 治疗后,两组 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 水平明显低于治疗前($P<0.05$),应答组患者 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 水平明显低于无应答组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组血常规指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	白细胞计数($\times 10^9/L$)		血小板计数($\times 10^9/L$)		血红蛋白(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
应答组	60	7.35±1.33	6.88±0.87*	215.33±12.39	194.36±21.74*	142.25±16.74	132.36±12.49*
无应答组	70	7.30±1.42	6.72±0.96*	218.71±18.42	198.97±20.60*	145.22±16.31	127.87±14.09*
t		0.206	0.989	-1.206	-1.240	-1.023	1.908
P		0.837	0.325	0.230	0.217	0.309	0.059

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 2 两组肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
应答组	60	119.20±57.35	37.12±20.24*	115.25±12.25	45.25±4.35*	79.42±10.33	19.33±1.97*
无应答组	70	114.12±66.32	62.74±45.54*	114.33±16.74	46.21±6.20*	77.58±9.94	18.76±1.74*
t		0.463	-4.028	0.352	-1.006	1.033	1.752
P		0.644	<0.001	0.725	0.317	0.303	0.082

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HBsAg(IgIU/mL)		HBeAg(IgIU/mL)		HBV-DNA(IgIU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
应答组	60	18.36±2.56	4.08±0.79*	15.62±3.05	2.55±0.59*	25.85±10.36	7.62±0.87*
无应答组	70	19.02±3.01	4.86±0.87*	14.88±2.41	3.02±0.64*	24.42±11.20	8.79±1.22*
t		-1.334	-5.316	1.544	-4.327	0.751	-6.198
P		0.185	<0.001	0.125	<0.001	0.454	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组甲状腺功能指标水平比较 治疗后,两组 TSH 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),TT3、TT4、FT3、FT4 水平均较治疗前明显升高($P<$

0.05);且治疗后应答组 TSH 水平明显低于未应答组($P<0.05$),TT3、TT4、FT3、FT4 水平明显高于未应答组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组甲状腺功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	TSH($\mu\text{IU/mL}$)	TT3(ng/dL)	TT4($\mu\text{g/dL}$)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
应答组	治疗前	60	5.45±1.92	45.26±5.88	2.25±1.26	1.47±11.26	5.88±1.12
	治疗后	60	2.56±0.81 [#]	72.33±6.97 [#]	8.74±2.41 [#]	6.12±2.35 [#]	12.82±2.68 [#]
	t		10.743	-22.994	-18.486	-3.131	-18.507
	P		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001
未应答组	治疗前	70	5.48±1.77	44.05±4.74	2.34±1.05	1.50±10.35	5.59±1.36
	治疗后	70	4.22±1.02	60.21±5.88	4.25±1.66	3.98±0.54	6.69±1.52
	t		5.160	-17.902	-8.136	-2.002	-4.512
	P		<0.001	<0.001	<0.001	0.047	<0.001

注:与未应答组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.6 两组甲状腺疾病发生率比较 治疗后, 应答组患者甲状腺疾病总发生率为 8.33%, 无应答组甲状腺

疾病总发生率为 27.14%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组甲状腺疾病发生率比较 [n (%)]

组别	n	甲状腺功能减退	亚临床甲状腺功能减退	甲状腺功能亢进	其他甲状腺疾病	总发生
应答组	60	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)	5(8.33)
无应答组	70	5(7.14)	7(10.00)	4(5.71)	3(4.29)	19(27.14)
χ^2						7.593
P						0.006

3 讨 论

慢性乙型肝炎是一种常见的、渐进性的肝脏疾病, 近年来, 包括阿糖腺苷、阿昔洛韦等在内的抗病毒药物已被用于疾病的治疗, 但均未取得理想效果^[7-8]。目前对于慢性乙型肝炎尚无公认的治疗方法。现阶段, 临床指南推荐恩替卡韦等核苷酸类似物及干扰素为慢性乙型肝炎的一线治疗药物^[9]。其中, α -干扰素是目前治疗慢性乙型肝炎的主要药物之一, 具有广谱抗病毒和免疫调节的双重作用。其机制包括抑制病毒 DNA 复制和 RNA 合成, 促进病毒 RNA 降解, 抑制病毒蛋白的合成和转运及病毒颗粒的成熟和分泌, 并能促进人类白细胞抗原 I、II 类分子的表达及增强细胞毒性 T 淋巴细胞、抗原呈递细胞和自然杀伤细胞的功能^[10]。有研究证明, α -干扰素在降低 HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 血清转化方面扮演着重要角色, 且能够明显提高机体免疫功能^[10-11]。但目前, 慢性乙型肝炎患者的干扰素治疗存在骨髓抑制、胃肠道反应、甲状腺功能障碍等不同程度的不良反应。

干扰素抗体的产生可能是影响治疗效果的重要因素^[12]。抗病毒治疗为慢性乙型肝炎的主要治疗方案, 既往有研究提出, α -干扰素通过诱导乙型肝炎病毒基因表达抑制蛋白酶活性, 从而降低病毒复制能力, 促使病毒颗粒失去活性, 达到抑制病毒复制的目的^[13-14]。同时, α -干扰素可促进免疫细胞活性, 提高机体免疫力, 有利于清除病毒。HBV-DNA 水平是反映 HBV 感染病情的独立预测因子, HBeAg 是 HBV 的核心蛋白, 其在患者体内的水平变化是评估治疗效果的重要指标。本研究结果发现, 应答组患者 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 水平明显低于无应答组。说明 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎能够有效降低 HBsAg 水平, 进而提高治疗效果。分析相关原因可能是 α -干扰素通过与其特异性受体结合, 启动复杂的基因转录过程, 从而发挥其抗病毒作用, 这一过程包括诱导宿主细胞产生多种效应蛋白, 如干扰素刺激基因, 这些基因能够靶向并抑制病毒复制的不同阶段^[15]。此外, α -干扰素还能够促进肝脏中一些特殊细胞分泌

具有抗病毒作用的蛋白和核酸, 并将这些物质转运到易受到病毒感染的肝细胞中, 从而抵抗或清除 HBV。这种机制不仅增强了宿主的免疫反应, 还能直接干扰病毒的生命周期^[16]。研究还发现, 不同亚型的 α -干扰素在抗病毒效果上存在差异^[17]。例如, 一种高效的人源化 α -干扰素亚型能够诱导肝内 I 型和 II 型干扰素通路的协同激活, 从而更有效地抑制 HBV。这表明通过选择合适的 α -干扰素亚型, 可以进一步提高治疗效果。

肝脏是甲状腺激素转化及排泄的重要器官, 甲状腺激素水平变化可能与肝脏疾病的发生具有密切关系^[18]。甲状腺功能障碍是慢性乙型肝炎患者接受 α -干扰素治疗的一种公认的不良反应, 也是最常见的自身免疫性疾病^[19]。本研究中通过观察患者甲状腺功能变化发现, 应答组患者甲状腺疾病总发生率为 8.33%, 无应答组甲状腺疾病总发生率为 27.14%, 说明, 经 α -干扰素治疗后部分患者甲状腺功能出现明显异常。 α -干扰素诱导甲状腺功能障碍的作用机制可能是基于 α -干扰素对免疫系统的失调及其对甲状腺细胞的直接影响, 其能够通过上调外周自然杀伤细胞和 T 细胞, 特别是辅助 T 细胞中穿孔素的表达来诱导细胞毒性, 抑制激素生成、分泌及代谢, 从而对甲状腺造成直接的影响^[20-21]。慢性乙型肝炎患者在给予 α -干扰素治疗时应密切关注其甲状腺功能, 定期筛查甲状腺抗体及甲状腺激素水平, 及时给予干预治疗, 减轻或避免疾病的发展。《慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家共识》建议在 α -干扰素治疗前有甲状腺功能异常者应进行相应治疗, 待得到有效控制后才开始 α -干扰素治疗。然而甲状腺功能异常并不是 α -干扰素治疗的绝对禁忌证^[22]。对于在 α -干扰素治疗过程中出现的可控制的甲状腺功能异常者可以继续进行治疗, 不能控制的甲状腺功能亢进者需终止 α -干扰素治疗^[23]。此外, 关于甲状腺功能异常对 α -干扰素治疗的影响以及最终结局都是未知的。

综上所述, 接受 α -干扰素治疗并发生病毒免疫应答的慢性乙型肝炎患者临床效果显著, 可明显改善患

者肝功能,加快机体内乙型肝炎的转阴速度,其中甲状腺功能改变是患者使用 α -干扰素治疗过程中的常见不良反应,需监测甲状腺功能相关指标水平,对甲状腺功能异常的积极治疗可保证干扰素治疗的效果。本研究为临床医生提供了重要的参考依据,有助于优化慢性乙型肝炎的治疗方案,提高患者的治愈率和生活质量。在今后的工作中,将继续探讨 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎的更多作用机制,关注甲状腺功能等相关因素,为患者提供更优质的医疗服务。

参考文献

- [1] TU T, DOUGLAS M W. Hepatitis B virus infection: from diagnostics to treatments [J]. *Viruses*, 2020, 12 (12): 1366.
- [2] YUEN M F, CHEN D S, DUSHEIKO G M, et al. Hepatitis B virus infection [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18035.
- [3] NEUMANN-HAEFELIN C, THIMME R. Chronische Hepatitis-B-virusinfektion: aktuelle und zukünftige therapieansätze [J]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2022, 65(2): 238-245.
- [4] 齐孝安, 卢金喜, 袁林. 慢性乙型肝炎患者降钙素基因相关肽和 α -干扰素- λ 4 基因多态性对 α -干扰素治疗应答的影响 [J]. *实用肝病杂志*, 2022, 25(6): 784-787.
- [5] LUO W F, WU S, CHEN H J, et al. Thyroid dysfunction is associated with the loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B undergoing treatment with α -interferon [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (6): 3000605211025139.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(2): 137-149.
- [7] TAN M J, BHADORIA A S, CUI F Q, et al. Estimating the proportion of People with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 106-119.
- [8] HUANG D Q, TRAN A, YEH M L, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase [J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1558-1568.
- [9] JI D, CHEN Y, BI J F, et al. Entecavir plus Biejia-Ruang compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515-1524.
- [10] YE J C J I, HEPATITIS B. Current and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 733364-733369.
- [11] 杨国敬. 干扰素治疗慢性乙型肝炎对血清自身抗体的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(1): 35-36.
- [12] 刘俊. 干扰素- α 2b 联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床效果 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(17): 127-129.
- [13] 张丽, 周琳, 高霞, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎预后与降钙素基因相关肽及受体活性蛋白 1 基因多态性的关联研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6): 924-928.
- [14] 赖思敏, 叶晓光. 核苷(酸)类似物联合或序贯聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2020, 26(6): 565-570.
- [15] YE J, CHEN J. Interferon and hepatitis B: current and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733364.
- [16] UMEMURA M, OGAWA K, MORIKAWA K, et al. Effects of nucleos(t)ide analogs on hepatitis B surface antigen reduction with interferon-lambda 3 induction in chronic hepatitis B patients [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52 (7): 586-596.
- [17] LI J, KEMPER T, BROERING R, et al. Interferon alpha induces cellular autophagy and modulates hepatitis B virus replication [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 804011.
- [18] HU J H, WANG Y, JIANG G Y, et al. Predictors of inflammatory activity in treatment-naive hepatitis B e-antigen-negative patients with chronic hepatitis B infection [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520969582.
- [19] MA Z X, QIN Y L, JIA Y D, et al. Thyroid dysfunction incidence and risk factors in Chinese chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alpha: a long-term follow-up study [J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(6): 412-419.
- [20] LOWENSTEIN A, FAINBOIM H, REYES A, et al. Autoimmune and non-autoimmune thyroid dysfunction in HCV infected and HCV-HIV co-infected patients before and after interferon alpha therapy: a prospective study [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67 (4): 263-271.
- [21] CHANG Y K, TSENG Y T, CHEN K H, et al. Long-term outcomes and risk factors of thyroid dysfunction during pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection in Taiwan [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 36.
- [22] LIU Y S, ZHENG Y H, LIN X, et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated-interferon alpha [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 115.
- [23] LUO X, YU J X, XIE L, et al. Clinical analysis of polyethylene glycol interferon- α treatment in 155 hepatitis B e antigen(HBeAg)-positive chronic hepatitis B(CHB) patients [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(6): 888-892.