

干扰素治疗慢性乙型肝炎研究进展

邓雯¹, 蒋婷婷¹, 毕潇月¹, 杨柳¹, 林妍洁², 张璐¹, 李明慧¹ (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015; 2. 北京大学地坛医院教学医院 肝病二科, 北京 100015)

摘要: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球性的公共卫生问题, 中国是感染HBV人数最多的国家。HBV感染后, 免疫系统不能及时有效地清除病毒, 机体免疫耐受导致慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)。CHB可导致肝硬化、肝衰竭、肝癌等, 严重危害人群健康。干扰素 (interferon, IFN) 是治疗CHB的一线药物, 具有提高功能性治愈率、可安全停药、实现持续的非治疗性免疫反应、降低肝癌发生率及避免耐药的发生等优势, 可延缓CHB患者病程进展, 改善患者生活质量。本文将从IFN的作用机制、优势、治疗模式、治疗前景等方面进行综述, 以期为临床实践提高干扰素抗病毒疗效提供依据。

关键词: 干扰素; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 乙型, 慢性; 乙型肝炎病毒, 表面抗原; 乙型肝炎病毒, e抗原

Progress on the treatment of chronic hepatitis B with interferons

Deng Wen¹, Jiang Tingting¹, Bi Xiaoyue¹, Yang Liu¹, Lin Yanjie², Zhang Lu¹, Li Minghui¹
(1. Department of Hepatology 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Department of Hepatology 2, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China)

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem, and China has the largest number of people infected with HBV. After HBV infection, the immune system cannot clear the virus timely and effectively, and the body's immune tolerance leads to chronic hepatitis B (CHB). CHB can cause liver cirrhosis, liver failure, liver cancer, etc., which seriously endanger the health of people. Interferon (IFN) is the first-line treatment for CHB, which has the advantages of improving the functional cure rate, discontinuing safely, achieving a sustained non-therapeutic immune response, reducing the incidence of liver cancer, avoiding the occurrence of drug resistance, delaying the progression of CHB, and improving the quality of patients' life. In this review, we discussed the mechanisms, advantages, therapeutic modes and therapeutic prospects of IFN in order to help to improve the antiviral efficacy of IFN on HBV in clinical practice.

Key words: Interferon; Hepatitis B virus; Hepatitis B, chronic; Hepatitis B virus surface antigen; Hepatitis B virus e antigen

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是指由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)

持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病^[1], 中国有2000万~3000万例CHB患者^[2]。CHB是导致肝癌的主要原因, 2019年中国原发性肝癌临床登记调查的中期报告显示, 中国约有92.05%的肝癌与CHB相关^[3]。目前用于治疗CHB的一线药物是聚乙二醇化干扰素- α (pegylated interferon-alpha, PegIFN- α) 和核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs]。PegIFN- α 通过直接抗病毒调节机体免疫系

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.001

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX10201201-001-006); 首都临床特色应用研究专项资助课题 (Z151100004015122); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (XMLX202127); 北京市科技计划子课题 (D161100002716002); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心资助课题 (XXZ0302、XXT28); 首都卫生发展专项公共卫生项目 (首发2021-1G-4061、2022-1-2172)

通讯作者: 李明慧 Email: wuhm2000@sina.com

统,实现CHB患者特别是优势人群[基线乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)低水平且乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性]^[4]的功能性治愈,改善肝组织学,降低HBV感染相关疾病及肝细胞癌(hepatocellular cancer, HCC)发生率^[5],本文将从干扰素的作用机制、优势、治疗模式、治疗前景等方面进行阐述。

1 干扰素定义与来源

干扰素是一类重要的细胞因子,可通过不同途径影响细胞代谢、生长,具有广谱抗病毒、抗细胞分裂和免疫调节作用^[6]。根据干扰素的来源可将其分为3类,分别是由人白细胞产生的生物干扰素 α 、人成纤维细胞产生的干扰素 β 以及肝内细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)产生的干扰素 γ ^[7]。目前用于治疗CHB的主要是PegIFN- α 。

2 干扰素剂型的发展

普通干扰素 α 的血清半衰期较短,体内生物活性低,所以在用于治疗CHB时,为了维持药效浓度,需要每周给药3次^[8]。聚乙二醇化修饰后的干扰素 α ,在不改变蛋白质生物效价的同时,半衰期明显延长,增加了干扰素在患者体内的作用时限。有研究显示PegIFN- α 与普通干扰素 α 相比,血清半衰期延长了330倍,血浆停留时间增加了708倍^[9],降低了患者在治疗过程中的用药频率,明显提高了患者的用药依从性。

3 干扰素的作用机制

3.1 直接抗病毒作用 干扰素与细胞表面的干扰素- α 受体(type 1 interferon receptor, IFNAR)结合,将干扰素的信号通过酪氨酸激酶-信号传导及转录激活蛋白(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号转导通路传到细胞核,促进干扰素刺激基因的表达,产生有直接抗病毒作用的蛋白质,如2', 5'-寡腺苷酸合成酶、蛋白激酶R及黏病毒抗性蛋白A等。2', 5'-寡腺苷酸合成酶能分解病毒的核糖核苷酸,降低病毒遗传物质的稳定性;黏病毒抗性蛋白A有三磷酸鸟苷酶活性,能够水解病毒的核衣壳,释放到细胞质中的核酸则被内切酶分解,降低HBV RNA水平^[10];蛋白激酶R通过影响病毒的翻译抑制病毒蛋白质的合成^[11]。此外,干扰素 α 诱导产生P48,与HBV基因组增强子启动区处的干扰素刺激应答原件相互作用^[12],降低增强子活性,抑制HBV DNA的复制^[13]。稳定存在于细胞核内的共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是难以彻底清除病毒的主

要原因,干扰素通过诱导干扰素刺激基因20的表达使胞嘧啶脱氨酶APOBEC3A表达增加^[14],脱氧核糖核酸的胞苷经胞嘧啶脱氨酶APOBEC3A脱氨后,被脱氧核糖核酸糖基化酶识别,产生脱嘌呤嘧啶位点,使得cccDNA降解^[15]。

3.2 免疫调节 干扰素与单核细胞表面的IFNAR结合,诱导单核细胞分化为树突状细胞(dendritic cells, DCs)^[16],DCs是诱导启动机体特异性免疫应答的关键,是最强的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),可活化自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、HBV特异性CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞及B细胞^[17]。活化后的NK表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL),TRAIL与感染HBV肝细胞表达的TRAIL死亡诱导受体结合^[18],杀死被感染的细胞。干扰素- α 诱导生成由Th1和Th17辅助细胞导向的HBV特异性CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞^[19],CD4⁺ T细胞分泌干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α ,诱导cccDNA脱氨基,在不溶解被感染的肝细胞情况下,降低cccDNA的载量^[20]。CD8⁺ T细胞活化成为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL),通过FAS或穿孔素杀伤被病毒感染的肝细胞^[21]。活化的B细胞产生表面抗体限制HBV在机体内扩散,降低HBsAg水平,并上调HBV特异性T细胞应答^[22]。

4 干扰素治疗CHB的优势

4.1 改善肝组织学 经干扰素治疗的患者,肝脏炎症、肝纤维化及肝脏硬度都可得到改善。Zonneveld等^[23]在一项双盲、随机、多中心研究中共纳入110例HBeAg阳性的CHB患者,接受以PegIFN- α 为基础的联合、单药治疗52周,在治疗前和治疗结束时进行肝组织活检,根据Ishak评分系统,结果提示以PegIFN- α 为基础的联合、单药治疗患者(48%, 53%)的坏死炎症评分改善(降低至少2分)。另一项研究对50例基线纤维化(王泰龄评分系统, S评分 ≥ 3 分)、接受48周PegIFN- α 联合治疗的CHB患者进行的回顾性研究表明,68%的患者在PegIFN- α 治疗后肝纤维化程度呈下降趋势(S评分下降 ≥ 1 分),40%的患者S评分下降至1~2分^[24]。此外,一项纳入使用干扰素治疗的67例CHB患者的研究表明,通过肝脏瞬时弹性纤维成像在治疗前和治疗96周后对肝脏硬度进行评估,肝硬度值由(9.2 ± 3.7) kPa降低到(7.2 ± 1.9) kPa ($P < 0.01$)^[25]。

4.2 提高功能性治愈率 干扰素通过直接抗病毒和免疫调节作用在抑制病毒复制的同时增强HBV特异性免疫应答,提高患者实现功能性治愈的概率^[26,27]。

已有许多研究表明通过干扰素治疗的CHB患者可实现HBsAg转阴,并在停药后维持HBsAg转阴^[26,28-30]及低于检测下限的HBV DNA水平。一项荟萃分析显示,单用NAs治疗的CHB患者HBsAg转阴率约为0.58%,加用干扰素治疗的HBsAg转阴率可提高至6.55%^[31]。

4.3 降低肝癌的发生率和复发率 HCC的发生与HBV感染密切相关,通过干扰素治疗降低HBV载量、提高HBsAg转阴率、延缓肝纤维化可降低HCC的发生风险^[32-34]。NAs和干扰素都可降低HCC的发生率,但相关研究表明仍有大部分患者在口服抗病毒药物治疗后进展为原发性肝癌^[35]。一项回顾性队列研究共纳入120例NAs、PegIFN治疗的患者,并对5年HCC累积发生率进行了统计,结果提示PegIFN治疗组较NAs治疗组HCC发生率降低了90%^[5]。对于肝癌切除术后的患者,干扰素治疗可降低肝癌术后复发、延长生存时间^[36]。

5 干扰素治疗CHB的模式

5.1 PegIFN- α 单药治疗 对于干扰素治疗有免疫应答的HBeAg阳性患者有机会实现HBsAg转阴并维持停药后的持久应答。Choi等^[26]在一项回顾性队列研究中纳入了使用干扰素治疗的267例HBeAg阳性患者,结果表明,停药后第5年的HBsAg清除率为14%,停药第10年HBsAg清除率增加至32%。但长期单用干扰素治疗可能会耗竭HBV特异性CD8⁺ T细胞功能^[37],在干扰素治疗的基础上联合强效抗病毒药物有利于CD8⁺ T细胞功能恢复^[38],打破免疫耐受状态。

5.2 NAs序贯PegIFN- α 治疗 对于CHB患者,NAs治疗不佳时续贯PegIFN治疗能促进CHB患者HBsAg转阴。有研究表明,NAs续贯PegIFN- α 治疗相比于NAs或PegIFN- α 单药治疗,能够提高HBsAg清除率和HBeAg转阴率,降低HBsAg转阴后复发率^[39]。Wu等^[40]研究表明,HBsAg < 1500 IU/ml的CHB患者在NAs治疗的基础上续贯PegIFN- α 治疗后,HBsAg下降幅度较NAs组显著,在随访第72周时,续贯组HBsAg清除率可达37.4%,NAs单药组仅1.9%,对于优势患者,续贯组HBsAg转阴率甚至可达80%。

5.3 NAs联合PegIFN- α 多项研究表明联合治疗优于单药治疗。PegIFN- α -2a联合替诺福韦脂(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)治疗比TDF单药治疗更有助于HBsAg水平的下降,Akihiro等^[41]将HBsAg > 800 IU/ml的CHB患者分为TDF + PegIFN- α 联合治疗组和TDF单药组,随访96周,结果表明单药组的所有患者HBsAg缓慢下降,联合组中约1/2的患者

HBsAg快速下降。有研究对干扰素联合核苷酸治疗组的130例患者随访96周,发现HBsAg转阴率可达23.08%^[42]。

5.4 干扰素延长治疗 对于干扰素治疗有病毒学应答的患者,延长干扰素治疗疗程可提高HBsAg转阴率。有研究表明治疗48周的CHB患者HBsAg转阴率为2.4%,延长治疗到96周HBsAg转阴率可提高至5.3%^[43]。另有研究表明,采用PegIFN- α 治疗的HBeAg阴性CHB患者分析发现治疗48周、96周、120周的HBsAg转阴率分别是3.7%、11.1%、14.8%,提示延长治疗能提高CHB患者的临床治愈率^[44]。

5.5 干扰素间歇治疗 有些患者治疗早期HBsAg下降显著,但随治疗时间的延长,HBsAg下降幅度逐渐减小,进入平台期^[44]。长时间使用PegIFN可能会损伤CD8⁺ T细胞,使CD8⁺ T细胞数量减少,影响免疫调节在抗病毒治疗中的作用^[37]。因此在NAs治疗的同时,可暂停IFN的使用,让机体恢复免疫细胞的功能,为患者再次使用干扰素获得临床治愈创造条件。一项有关于干扰素间歇治疗的报道显示,CHB患者在PegIFN联合TDF治疗到58周时,HBsAg下降进入平台期,于是暂停PegIFN,在此期间仅用TDF维持治疗,在第71周时继续联合治疗,在第96周和第122周时,分别发生了HBeAg和HBsAg血清学转换^[45]。

6 影响干扰素疗效的因素

6.1 病毒因素 干扰素- α 应答情况与HBV基因型有关,在HBeAg阳性患者中,基因型为A和B的患者对干扰素- α 的应答率高于基因型为C和D的患者,应答率高的患者更可能实现HBsAg血清学转换,有研究报道了HBeAg阳性患者进行48周干扰素- α 治疗后的HBsAg转阴率:A基因型为14%,B基因型为9%,C基因型为3%,D基因型为2%^[46]。基线和治疗过程中的HBsAg和HBV DNA水平也会影响干扰素治疗效果,持续高病毒载量和高HBsAg水平会降低CD8⁺ T细胞的数量和功能,损害HBV特异性免疫^[48],有研究表明基于PegIFN- α 治疗的HBeAg阴性患者,在治疗第8周若HBsAg水平较低(< 70 IU/ml),治疗结束时HBsAg更易转阴^[49]。

6.2 宿主因素 在HBeAg阳性CHB患者中,年轻、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)高水平、依从性好的患者治疗效果较好^[47]。Choi等^[50]研究表明PegIFN- α 治疗的患者,治疗期间ALT升高会影响随后治疗过程中HBsAg的下降及转阴。一项研究^[51]将患者年龄、性别、ALT等纳入影响干扰素疗效的范围内,评分高的患者为优势人群(年龄<

40岁,女性,ALT > 4倍正常值上限),有更高的干扰素应答率,0~3分的患者治疗24周后HBeAg转换率为4.9%~23.1%,4~6分的患者HBeAg转换率在36.4%~58.3%。

7 干扰素的局限性

干扰素用于治疗CHB适应证有限,失代偿性肝硬化、肝移植、严重急性乙型肝炎、妊娠、严重抑郁的患者均不建议使用干扰素^[52]。干扰素在使用过程中会伴有不良反应,如流感样症状、骨髓抑制、精神异常等^[1],但大多数不良反应是暂时的且可对症处理。此外,干扰素价格较昂贵,部分患者可能无法长期负担,但是从长期来看,干扰素是一种性价比较高的药物^[53]。

8 展望

干扰素作为一线抗病毒药物,通过延长治疗疗程、联合治疗等方法可在部分CHB患者中实现HBsAg血清学转换,但比例仍有限。目前关于PegIFN- α 联合其他新药的使用正在积极探索中,部分联合方案正处于临床前研究和临床试验阶段。类核相关蛋白(nucleoid-associated proteins, NAPs)能够减少HBsAg的释放,关于NAPs的一项二期临床试验结果显示,在PegIFN联合TDF治疗的基础上加用NAPs,较PegIFN联合TDF组在治疗期间和治疗后有更高的HBsAg转阴率和转换率,且两组患者在耐受程度方面无显著差异^[54]。另外,RNA干扰类药物如VIR-2218,可沉默HBV的RNA,促进抗病毒蛋白的产生,降低HBsAg的表达^[55],Gane等^[56]研究发现,相比于PegIFN- α 单药治疗,VIR-2218联合PegIFN- α 治疗的CHB患者其HBsAg下降幅度更大。对于CHB患者的治疗,虽然有很长的路要走,但治疗前景仍然充满希望。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(6):441-466.
- [2] LIU J, LIANG W, JING W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ,2019,97(3):230-238.
- [3] 秦叔逵,董家鸿,卢春实,等. 中国原发性肝癌临床登记调查报告[R]. 厦门:第二十二届全国临床肿瘤学大会暨2019年CSCO学术年会,2019.
- [4] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1693-1701.
- [5] LIANG K H, HSU C W, CHANG M L, et al. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis,2016,213(6):966-974.
- [6] 陈学福,张东敬,罗晓丹,等. 慢性乙型肝炎的治疗现状[J]. 临床肝胆病

- 杂志,2021,37(5):1011-1015.
- [7] 1011-1015.NOSAKA T, NAITO T, MATSUDA H, et al. Molecular signature of hepatitis B virus regulation by interferon- γ in primary human hepatocytes[J]. Hepatol Res,2020,50(3):292-302.
- [8] SHAHZADI S K, QADIR M A, MAHMOOD N, et al. Pegylation and cell based bioassay of human interferon- α 2b along its docking studies and effect on plasma half-life[J]. Protein Pept Lett,2020,27(3):219-224.
- [9] RAMON J, SAEZ V, BAEZ R, et al. PEGylated interferon-alpha2b: a branched 40K polyethylene glycol derivative[J]. Pharm Res,2005,22(8):1374-1386.
- [10] WANG Y X, NIKLASCH M, LIU T, et al. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication[J]. J Hepatol,2020,72(5):865-876.
- [11] PARK I H, BAEK K W, CHO E Y, et al. PKR-dependent mechanisms of interferon- α for inhibiting hepatitis B virus replication[J]. Mol Cells,2011,32(2):167-172.
- [12] ALCANTARA F F, TANG H, MCLACHLAN A. Functional characterization of the interferon regulatory element in the enhancer 1 region of the hepatitis B virus genome[J]. Nucleic Acids Res,2002,30(9):2068-2075.
- [13] PARK Y K, LEE S Y, LEE A R, et al. Antiviral activity of interferon-stimulated gene 20, as a putative repressor binding to hepatitis B virus enhancer II and core promoter[J]. J Gastroenterol Hepatol,2020,35(8):1426-1436.
- [14] STADLER D, KACHELE M, JONES A N, et al. Interferon-induced degradation of the persistent hepatitis B virus cccDNA form depends on ISG20[J]. EMBO Rep,2021,22(6):e49568.
- [15] LUCIFORA J, XIA Y, REISINGER F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. Science,2014,343(6176):1221-1228.
- [16] PAQUETTE R L, HSU N C, KIERTSCHER S M, et al. Interferon-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells[J]. J Leukoc Biol,1998,64(3):358-367.
- [17] YONEJIMA A, MIZUKOSHI E, TAMAI T, et al. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection[J]. Hepatology,2019,70(1):25-39.
- [18] SUEHIRO Y, TSUGE M, KURIHARA M, et al. HBV upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes for escaping both cell apoptosis and suppression of their replication by TRAIL[J]. J Infect Dis,2022;jiac044.
- [19] BRUDER COSTA J, DUFEU-DUCHESNE T, LEROY V, et al. Pegylated interferon α -2a triggers NK-cell functionality and specific T-cell responses in patients with chronic HBV infection without HBsAg seroconversion[J]. PLoS One,2016,11(6):e0158297.
- [20] XIA Y, STADLER D, LUCIFORA J, et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α produced by T cells reduce the HBV persistence form, cccDNA, without cytolysis[J]. Gastroenterology, 2016,150(1):194-205.
- [21] KONDO T, SUDA T, FUKUYAMA H, et al. Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis[J]. Nat Med,1997,3(4):409-413.
- [22] NUSSENZWEIG M C, STEINMAN R M, UNKELESS J C, et al. Studies of the cell surface of mouse dendritic cells and other leukocytes[J]. J Exp Med,1981,154(1):168-187.
- [23] Van ZONNEVELD M, ZONDERVAN P E, CAKALOGLU Y, et

- al. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine[J]. *Liver Int*,2006,26(4):399-405.
- [24] LI G, ZHANG Q, YU Y, et al. Histological responses of peginterferon alpha add-on therapy in patients with chronic hepatitis B with advanced liver fibrosis after long-term nucleos(t)ide analog treatment[J]. *J Viral Hepat*,2019,26 Suppl 1:50-58.
- [25] ZENG J, CAI S, LIU J, et al. Dynamic changes in liver stiffness measured by transient elastography predict clinical outcomes among patients with chronic hepatitis B[J]. *J Ultrasound Med*,2017,36(2):261-268.
- [26] CHOI H S J, VAN CAMPENHOUT M J H, VAN VUUREN A J, et al. Ultra-long-term follow-up of interferon alfa treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(9):1933-1940.e1.
- [27] LEE S K, KWON J H, LEE S W, et al. Sustained off therapy response after pegylated interferon favours functional cure and no disease progression in chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2021,41(2):288-294.
- [28] LI M H, YI W, ZHANG L, et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon-alpha-based therapy[J]. *J Viral Hepat*,2019,26 Suppl 1:32-41.
- [29] MARCELLIN P, XIE Q, WOON PAIK S, et al. Final analysis of the international observational S-Collate study of peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*,2020,15(4):e0230893.
- [30] CHEN X, MAO Q, XIE Y, et al. A potential functional cure in Chinese HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with Peg-interferon alpha-2a[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2019,7(3):249-257.
- [31] FONSECA M A, LING J Z J, AL-SIYABI O, et al. The efficacy of hepatitis B treatments in achieving HBsAg seroclearance: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(7):650-662.
- [32] GOH M J, KANG W, KIM K M, et al. Incidence and risk factors for development of hepatocellular carcinoma at young age in patients with chronic hepatitis B[J]. *Scand J Gastroenterol*,2022,57(1):70-77.
- [33] VITTAL A, SHARMA D, HU A, et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of functional cure on clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2022,55(1):8-25.
- [34] WIJAYA R S, READ S A, SCHIBECI S, et al. KLRG1⁺ natural killer cells exert a novel antifibrotic function in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2019,71(2):252-264.
- [35] KIM S U, SEO Y S, LEE H A, et al. Hepatocellular carcinoma risk steadily persists over time despite long-term antiviral therapy for hepatitis B: a multicenter study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2020,29(4):832-837.
- [36] QI W Q, ZHANG Q, WANG X, et al. Long-term clinical benefit of Peg-IFN α and NAs sequential anti-viral therapy on HBV related HCC[J]. *Neoplasia*,2021,68(1):200-207.
- [37] MICCO L, PEPPA D, LOGGI E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2013,58(2):225-233.
- [38] BONI C, LACCABUE D, LAMPERTICO P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*,2012,143(4):963-973.e9.
- [39] XU W, LI Q, HUANG C, et al. Efficacy of peg-interferon-nucleoside analog sequential optimization therapy in HBeAg-positive patients with CHB[J]. *Hepatol Int*,2021,15(1):51-59.
- [40] WU F P, YANG Y, LI M, et al. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/ml: an observational study[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(13):1525-1539.
- [41] MATSUMOTO A, NISHIGUCHI S, ENOMOTO H, et al. Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol*,2020,55(10):977-989.
- [42] PAN C Q, LI M H, YI W, et al. Outcome of Chinese patients with hepatitis B at 96 weeks after functional cure with IFN versus combination regimens[J]. *Liver Int*,2021,41(7):1498-1508.
- [43] BOGLIONE L, CARITI G, GHISETTI V, et al. Extended duration of treatment with peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B, HBeAg-negative and E genotype: a retrospective analysis[J]. *J Med Virol*,2018,90(6):1047-1052.
- [44] LI M, ZHANG L, LU Y, et al. Early serum HBsAg kinetics as predictor of HBsAg loss in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B after treatment with pegylated interferon- α -2a[J]. *Virol Sin*,2021,36(2):311-320.
- [45] LIN Y J, SUN F F, ZENG Z, et al. Combination and intermittent therapy based on pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis B with nucleoside (nucleotide) analog-experienced resulting in hepatitis B surface antigen clearance: a case report[J]. *Viral Immunol*,2022,35(1):71-75.
- [46] FLINK H J, VAN ZONNEVELD M, HANSEN B E, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006,101(2):297-303.
- [47] GHENEA A E, PĂDUREANU V, CIOBOATĂ R, et al. The study of clinical and biochemical parameters in assessing the response to the antiviral therapy in the chronic viral hepatitis B[J]. *Medicina (Kaunas)*,2021,57(8):757.
- [48] ITOKAWA N, ATSUKAWA M, TSUBOTA A, et al. Factors associated with hepatitis B surface antigen kinetics and responses in pegylated interferon alpha-2a monotherapy for patients with chronic hepatitis B[J]. *Intern Med*,2021,60(4):507-516.
- [49] LIM S G, PHYO W W, LING J Z J, et al. Comparative biomarkers for HBsAg loss with antiviral therapy shows dominant influence of quantitative HBsAg (qHBsAg)[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2021,53(1):172-182.
- [50] CHOI H S J, SONNEVELD M J, FARAG M S, et al. Effects of on-treatment ALT flares on serum HBsAg and HBV RNA in patients with chronic HBV infection[J]. *J Viral Hepat*,2021,28(12):1729-1737.
- [51] CHAN H L Y, MESSINGER D, PAPATHEODORIDIS G V, et al. A baseline tool for predicting response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,48(5):547-555.
- [52] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2017,67(2):370-398.
- [53] DAI Z, WONG I O L, XIE C, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment for chronic hepatitis B in China[J]. *Clin Microbiol Infect*,2022,28(2):300.e1-300.e8.
- [54] BAZINET M, PÂNTEA V, PLACINTA G, et al. Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated

- interferon alfa-2a in patients with chronic HBV infection naïve to nucleos(t)ide therapy[J]. Gastroenterology,2020,158(8):2180-2194.
- [55] GUPTA S V, FANGET M C, MACLAUCHLIN C, et al. Clinical and preclinical single-dose pharmacokinetics of VIR-2218, an RNAi therapeutic targeting HBV infection[J]. Drugs R D,2021,21(4):455-465.
- [56] GANE E, LIM YS, TANGKIJVANICH P, et al. Preliminary safety and antiviral activity of VIR-2218, an X-targeting HBV RNAi therapeutic, in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol,2020,73:S50-S51.

收稿日期: 2022-03-06

邓雯, 蒋婷婷, 毕满月, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(2): 1-6.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

1 署名的意义: ①标明论文的责任人, 文责自负; ②医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明; ③作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2 作者应具备下列条件: ①参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; ②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时, 在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署各单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通讯作者只列1位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: ①确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明; ②出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务; ③以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括: ①对研究提供资助的单位和个人、合作单位; ②协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人; ③协助诊断和提出重要建议的人; ④给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者; ⑤作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质; ⑥其他需志谢者。