

代偿期乙肝肝硬化抗病毒治疗的研究进展

张甜静

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是肝硬化及肝癌发生的主要病因。疾病进展与体内HBV DNA水平息息相关, 抗病毒治疗能够有效抑制病毒复制, 减缓肝硬化失代偿、肝细胞癌及死亡的发生, 延长患者生存时间, 提高患者生存质量。本文主要介绍了适合代偿期乙肝肝硬化抗病毒治疗的药物, 突出各指南对代偿期乙肝肝硬化的推荐意见。

关键词

代偿期肝硬化, 干扰素, 抗病毒治疗

Advances in Antiviral Therapy for Hepatitis B Cirrhosis in the Compensated Stage

Tianjing Zhang

Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the main cause of liver cirrhosis and liver cancer. Disease progression is closely related to the level of HBV DNA in the body, and antiviral therapy can effectively inhibit viral replication, slow down the occurrence of cirrhosis loss of compensation, hepatocellular carcinoma and death, prolong the survival time of the patients, and improve the quality of their survival. This article focuses on the drugs suitable for antiviral therapy for compensated hepatitis B cirrhosis, highlighting the recommendations of various guidelines for compensated hepatitis B cirrhosis.

Keywords

Compensated Cirrhosis, Interferon, Antiviral Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎(简称乙肝)病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题,全球约有 2.4 亿人持续感染 HBV。据估计,每年有 140 万人死于急性感染和肝炎相关的肝癌和肝硬化,大约 47% 归因于 HBV [1] [2]。HBV 感染相关性肝硬化是全球主要疾病负担之一[3]。每年约 20% 的肝硬化患者发生肝功能失代偿,还有 1%~5% 的肝硬化患者发生肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),而未经治疗的失代偿期肝硬化患者 5 年生存率仅有 15%~40% [4]。全球由于 HBV 感染导致肝硬化及肝癌的患者比例分别为 30% 和 45% [5] [6],我国由 HBV 感染引起肝硬化和肝癌的患者比例分别为 60% 和 80% [7],因而慢性 HBV 感染是我国肝硬化及肝癌的主要病因。有研究[8]表明,持续有效的控制或减少 HBV 复制可以改善甚至逆转肝纤维化,减缓或阻止代偿期肝硬化向失代偿期进展及病情的进一步恶化,减少门静脉高压及相关并发症的发生,延长生存期[9]。因而代偿期乙肝肝硬化的抗病毒治疗尤为重要。

2. 代偿期乙肝肝硬化抗病毒治疗的必要性

研究[9]显示 HBV DNA 载量与肝硬化、肝癌发生密切相关,即 HBV DNA 载量越高,肝硬化、肝癌发生率越高,抗病毒治疗不仅可以有效抑制 HBV 的复制,改善肝功能,减少肝硬化并发症的发生,并且能在一定程度上逆转肝纤维化和肝硬化,减缓肝硬化失代偿、HCC 或死亡的发生,从而提高肝硬化患者的生存质量,改善肝硬化患者的预后,延长患者生存期。

3. 代偿期乙肝肝硬化抗病毒治疗指征

代偿期肝硬化会逐步进展为肝硬化失代偿期,年发生率为 5%~7%;肝硬化进入失代偿期后,中位生存时间由代偿期的 12 年以上降至 2~4 年[10]。应尽早进行抗病毒治疗,以最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生,延缓或减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 和其他并发症的发生,改善患者生活质量,延长其生存时间。代偿期乙肝肝硬化患者何时开始抗病毒治疗,各方指南各有不同。2010 中国指南[11]对代偿期肝硬化患者治疗建议为:“不论 ALT 是否升高,HBeAg 阳性者 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml,HBeAg 阴性者为 HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml;对于 HBV DNA 可检测到但未达到上述水平者,如有疾病活动或进展的证据、且无其他原因可解释,在知情同意情况下,亦可开始抗病毒治疗”。2010 EASL [12]治疗建议为“只要 HBV DNA 可测,即使 ALT 正常,应考虑治疗”。2012 APASL [13]与 2015 AASLD [14]治疗建议均为“无论 ALT 水平如何,只要 HBV DNA > 2000 IU/mL,均需治疗”。2015 中国指南[15]指导方针为:“存在肝硬化的客观依据时,无论 ALT 和 HBeAg 情况,均建议积极抗病毒治疗”。2017 EASL [16]和 2019 中国指南[17]指导方针为:“存在肝硬化的客观依据,不论 ALT 和 HBeAg 情况,只要 HBV DNA 能被检测到,均应进行积极的抗病毒治疗”。有研究[18]显示,即使是 HBV DNA 阴性的代偿期肝硬化患者,如果不进行抗病毒治疗,HCC 累积发生率显著高于接受抗病毒治疗的其他患者,2022 中国指南[19]建议为:“只要发现存在乙型肝炎肝硬化的客观依据,无论代偿期和失代

偿期, 无论 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 状态, 均可考虑抗病毒治疗, 但同时应注意寻找并治疗肝硬化的其他病因。”

4. 代偿期乙肝肝硬化抗病毒治疗药物的选择

现如今, 抗病毒药物主要包括以恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamidefumarate, TAF)、艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)为代表的核苷(酸)类药物(nucleos(t)ide analogue, NAs)和以 Peg-IFN- α 和干扰素 α 为代表的干扰素(interferon, IFN)。2015 AASLD [14]推荐“选择强效且低耐药的单药核苷(酸)类药物, 如: TDF 或 ETV (A1)。代偿性肝硬化患者虽然可以用干扰素, 但核苷(酸)类药物相对安全”。2015 中国指南[15]指出: 对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或干扰素(A1)。干扰素使用时应十分慎重。再到 2019 中国指南[17]指出代偿期乙肝肝硬化患者, 推荐采用 ETV、TDF、TAF 进行长期抗病毒治疗; 如果采用 Peg-IFN- α 治疗, 需密切监测相关不良反应(A1)。

ETV 于 2005 年被 FDA 批准用于 HBV 的抗感染治疗, 同年底通过审批进入国内上市, 2010 年中国指南将其推荐为全国抗乙肝病毒的一线用药。ETV 抑制病毒复制功能强, 可改善肝脏炎症、肝纤维化程度, 提升临床疗效、病毒应答反应, 促进肝功能相关指标的改善, 显著提高乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)、HBV DNA 转阴率。杨雯[20]对 85 例乙肝肝硬化患者按治疗分为常规保肝组和 ETV 治疗组, 治疗六个月后观察发现, 研究组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)均低于对照组, 提示恩替卡韦对乙肝肝硬化患者肝功能有显著改善作用。陈娟娟等回顾性分析研究[21]示 118 例乙肝肝硬化患者, 无论 HBeAg 阳性或阴性, 连续应用 ETV 抗病毒治疗 78 周后, 患者 HBV DNA 均得到良好的控制, ALT、AST 等反映肝脏损伤的指标逐渐下降, 白蛋白、前白蛋白等反映肝合成功能的指标有所改善, 在 HBeAg 阳性的患者中尤为明显。

TDF 是 2019 中国指南[17]和 2022 中国指南[19]推荐的主要抗病毒药物之一, 其主要成分为富马酸替诺福韦二吡呋酯, 具有强效抑制病毒复制, 耐药率低、安全性好的特点[22]。刘华梅研究[23]纳入 220 例代偿期乙肝肝硬化患者, 随机采用 ETV 或 TDF 治疗 96 周后发现, 与 TDF 比较 ETV 起效更迅速, 但 TDF 在提高 HBeAg 转阴率及改善肝纤维化方面更有优势, 两组均未出现耐药现象及严重不良反应。高沿航在关于韩国的一项队列研究[24]中提到, 虽然 TDF 和 EVT 均有改善炎症反应的作用, 但 TDF 的改善效果更为明显。中国台湾一项回顾性队列研究[25]对比 ETV 和 TDF 在乙肝肝硬化患者中的有效性, 结果显示 TDF 的肝硬化相关并发症发生率明显低于 ETV。Huang 和 Ping 研究[26] [27]均提示: 在乙肝肝硬化患者的抗病毒治疗中, 含 TDF 的方案, 单独或与其他药物联合, 均可降低乙肝肝硬化代偿期患者发生 HCC 的机率。多项研究[28] [29]表明, 慢性乙型肝炎患者和乙型肝炎肝硬化患者经 TDF 治疗后, 血清免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 水平均有不同程度下降, 而补体 C3、C4 水平均有不同程度升高, 表明 TDF 抗病毒治疗有助于患者体液免疫功能的恢复。

TAF 是 TDF 的升级版, TAF 和 TDF 均为替诺福韦(TFV)的前体药, 两者的作用机制大致相同。TAF 于 2016 年 11 月在美国首次获得 FDA 批准上市, 2017 年 1 月在欧洲获得上市许可, 2017 年 2 月在日本获得日本医疗器械审评审批机构(PMDA)批准上市, 2018 年 11 月在中国获得进口批准上市。TAF 克服了部分 TDF 的缺点, 与 TDF 相比, 其具有抗病毒活性更强, 所需剂量小, 安全性和有效性等优点。赵庆英等研究[30]分析结果显示: 在慢性乙型肝炎患者的治疗中, TAF 与 TDF 疗效相当, 但 TAF 不良反应发生率明显低于 TDF, 且在肾脏和骨密度方面安全性更高。李俊利等一项前瞻性研究[31]示在高病毒载量的代偿期乙肝肝硬化患者中, TAF 可增强对 HBV 病毒的抑制效果, 提高诊疗效果, 改善患者肝功能预后水平, 降低肝纤维化血清学指标水平。宋玉文等研究[32]中, 慢性乙型肝炎患者经 TAF 治疗 48 周后 LSM

值与基线期相比下降。卢嘉惠等研究[33]示 TAF 无论在初治还是经治的慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者中, 均可获得较高的病毒学应答和生化学应答, 且对肾功能影响小, 但有存在使 TC、TG 及 HDL-C 升高和空腹血糖降低的潜在作用。

TMF 作为我国首个原研口服抗 HBV 药物, 其肝细胞靶向性较高, 能大幅降低血浆中 TFV 类药物的暴露量, 在高效抑制 HBV 复制的同时降低了长期使用的安全性风险, 有利于患者长期获益。Liu 一项随机、双盲性研究[34]中对 CHB 患者被分配 25 mg TMF 或 300 mg TDF 和匹配的安慰剂连续治疗 48 周后, 结果显示 TMF 在 CHB 患者中抗 HBV 疗效于 TDF 相当, 但其骨肾安全性更高。Li 一项随机对照研究[35]提示在 CHB 者中 TMF 具有长期的抗病毒效果, 且在抑制病毒方面优于 TAF, 对肾功能和血脂无不良反应。

干扰素(IFN)是由宿主细胞(如白细胞)响应炎症产生的细胞因子类型。由于 IFN 具有抗病毒活性、抗增殖活性和各种免疫调节活性, IFN 疗法用于治疗患有慢性病毒性肝炎和某些癌症(包括恶性黑色素瘤、获得性免疫缺陷综合征相关的卡波西肉瘤和一些造血系统恶性肿瘤)患者[36] [37]。干扰素- α (interferon- α , IFN- α)是一种具有抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞增殖、调节免疫等功效的可溶性糖蛋白, 由感染细胞和转化细胞分泌而成。干扰素聚乙二醇化(Pegylated, PEG)后的产物聚乙二醇干扰素(Pegylated interferon, PEG-IFN), 添加了大量的分支聚乙二醇分子, 增加了干扰素的分子量。聚乙二醇化干扰素- α 2a (PEG-IFN- α 2a)和聚乙二醇化干扰素- α 2b (PEG-IFN- α 2b)是一种修饰型干扰素, 与非聚乙二醇化形式的干扰素相比, 它们在体内的半衰期更长[38]。Jindal 研究[39]显示在乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)阳性患者中, 与替诺福韦单药治疗相比, 将 Peg-IFN α 2b 作为替诺福韦的附加序贯方案 24 周是安全的, 并且 HBeAg 和 HBsAg 的下降率更大。张瑜研究[40]入组 105 例乙肝肝硬化患者, 采用随机数字法将所有患者分为观察组(n = 53)与对照组(n = 52), 对照组给予 ETV 0.5 mg, 观察组在此基础上给予 Peg-IFN α 2b 注射治疗, 180 μ g/次, 1 次/周。治疗六个月后对比两组临床效果及对肝纤维化和细胞免疫功能的影响, 结果显示观察组疗效中显效、有效、无效率分别为 58.49%、5.85%、5.66%, 整体临床疗效优于对照组, 恩替卡韦联合干扰素治疗能有效降低肝纤维化程度; 两组 CD4+、CD4+/CD8+水平升高, 具有统计学意义, 且恩替卡韦联合干扰素组显著高于单药组。

5. 总结与展望

代偿期乙肝肝硬化患者一旦出现严重并发症如腹水、食管胃底曲张静脉破裂出血或肝性脑病等即诊断为乙肝肝硬化失代偿期; 其肝功能多属于 Child-Pugh B 级或 C 级。失代偿期乙肝肝硬化患者肝功能差, 可诱发低蛋白血症、肝性脑病、肝性腹水、肝肾综合征等多种并发症, 严重威胁患者生存期。代偿期乙肝肝硬化患者应尽早结合自身年龄、家族史、乙肝系列定量、HBV DNA 复制情况等相关因素选择最适宜的抗病毒治疗方案, 一些符合条件的代偿期乙肝肝硬化患者可以在密切监测相关不良反应的情况下采用 Peg-IFN- α 治疗, 追求临床治愈, 但目前相关报道较少, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R.T., *et al.* (2015) Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. *The Lancet*, **386**, 1546-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- [2] Ott, J.J., Stevens, G.A., Groeger, J., *et al.* (2012) Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-Specific HBsAg Seroprevalence and Endemicity. *Vaccine*, **30**, 2212-2219. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116>
- [3] WHO (2015) Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. WHO, Geneva.
- [4] 谷雷雷, 张欣欣. 乙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(11): 1717-1721.

- [5] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., *et al.* (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128.
- [6] Goldstein, S.T., Zhou, F., Hadler, S.C., *et al.* (2005) A Mathematical Model to Estimate Global Hepatitis B Disease Burden and Vaccination Impact. *International Journal of Epidemiology*, **34**, 1329-1339. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi206>
- [7] Wang, F.S., Fan, J.G., Zhang, Z., *et al.* (2014) The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatology*, **60**, 2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>
- [8] Liaw, Y.F. (2013) Reversal of Cirrhosis: An Achievable Goal of Hepatitis B Antiviral Therapy. *Journal of Hepatology*, **59**, 880-881. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.007>
- [9] Li, C.Z., Cheng, L.F., Li, Q.S., *et al.* (2013) Antiviral Therapy Delays Esophageal Variceal Bleeding in Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 6849-6856. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6849>
- [10] 林勇, 曾欣, 胡平方. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2057-2073.
- [11] 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 81-89.
- [12] European Association for the Study of the Liver (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **57**, 167-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
- [13] Liaw, Y.F., Kao, J.H., Piratvisuth, T., *et al.* (2012) Asian-Pacific Consensus Statement on the Management of Chronic Hepatitis B: A 2012 Update. *Hepatology International*, **6**, 531-561. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9365-4>
- [14] Terrault, N.A., Bzowej, N.H., Chang, K.M., *et al.* (2016) AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **63**, 261-283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>
- [15] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [16] European Association for the Study of the Liver (2017) European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398.
- [17] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [18] Alshuwaykh, O., Daugherty, T., Cheung, A., *et al.* (2022) Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Infection in Those Not Meeting Criteria for Antiviral Therapy. *Hepatology Communications*, **6**, 3052-3061. <https://doi.org/10.1002/hep4.2064>
- [19] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [20] 杨雯. 恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化的影响研究[J]. 甘肃科技, 2022, 38(6): 110-112+115.
- [21] 陈娟娟, 张瑞, 陈保站, 等. 恩替卡韦治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化指标的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 1526-1529+1557. <https://doi.org/10.13286/j.cnkichinospj.2018.14.18>
- [22] Croagh, C.M. and Lubel, J.S. (2014) Natural History of Chronic Hepatitis B: Phases in a Complex Relationship. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 10395-10404. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>
- [23] 刘华梅, 张鑫. 恩替卡韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(7): 11-13. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.07.005>
- [24] 高沿航. 恩替卡韦与替诺福韦治疗的慢性乙型肝炎患者发生肝细胞癌的风险: 一项韩国全国性队列研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2664.
- [25] Huang, Y.H., Shen, C.W., Chen, C.Y., *et al.* (2023) Comparative Effectiveness of Tenofovir versus Entecavir in Patients with Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis in Taiwan: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1301120. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1301120>
- [26] Huang, Y., Chen, L., Huang, R., Zhu, C., Shang, J., Qian, Y., Lian, J., Liu, L., Jiang, J., Liu, C., Gui, H. and Xie, Q. (2022) Tenofovir Is Superior to Entecavir in Reducing HCC for Patients with HBV-Related Compensated Cirrhosis at High HCC Risk Scores. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/20406223221102791>
- [27] Zhang, P., Liu, Q., Yuan, M., *et al.* (2018) Tenofovir Disoproxil Fumarate Reduce Incidence of HCC Development in CHB-Patients with Compensated Cirrhosis. *Infectious Agents and Cancer*, **13**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0203-8>
- [28] 王方, 王妮娜, 魏嘉, 等. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清免疫球蛋白和补体水平的变化[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2018, 10(4): 96-100.
- [29] 戚敬虎, 鞠金昌, 徐雷, 等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(4): 307-309.
- [30] 赵庆英, 杨瑞虹. 富马酸丙酚替诺福韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效与安全性比较[J].

- 系统医学, 2021, 6(11): 39-41. <https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.11.039>
- [31] 李俊利, 赵丹, 程留奇, 等. 富马酸丙酚替诺福韦对高病毒载量乙肝肝硬化代偿期患者抗病毒疗效、肝功能及肝纤维化血清学指标的影响分析[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(10): 1222-1224+1233.
- [32] 宋玉文, 陈立震, 金文文, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗青岛地区 60 岁及以上慢性乙型肝炎患者的有效性和安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1061-1069.
- [33] 卢嘉惠, 张从楠, 何鹏园, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝的疗效及安全性[J]. 肝脏, 2022, 27(8): 858-862+867. <https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.012>
- [34] Liu, Z., Jin, Q., Zhang, Y., *et al.* (2021) Randomised Clinical Trial: 48 Weeks of Treatment with Tenofovir Amibufenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Patients with Chronic Hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 1134-1149. <https://doi.org/10.1111/apt.16611>
- [35] Li, L., Zhou, J., Li, Y., *et al.* (2023) Effectiveness and Safety of Tenofovir Amibufenamide and Its Comparison with Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B: Results from a Retrospective Real-World Study. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1165990. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1165990>
- [36] Pestka, S., Langer, J.A., Zoon, K.C., *et al.* (1987) Interferons and Their Actions. *Annual Review of Biochemistry*, **56**, 727-777. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.003455>
- [37] Jonasch, E. and Haluska, F.G. (2001) Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *Oncologist*, **6**, 34-55. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-1-34>
- [38] Kusano, H., Akiba, J., Ogasawara, S., *et al.* (2013) Pegylated Interferon- α 2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *PLOS ONE*, **8**, e83195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083195>
- [39] Jindal, A., Vyas, A.K., Kumar, D., *et al.* (2018) Higher Efficacy of Pegylated Interferon- α 2b Add-On Therapy in Hepatitis B Envelope Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Patients on Tenofovir Monotherapy. *Hepatology Research*, **48**, 451-458. <https://doi.org/10.1111/hepr.13049>
- [40] 张瑜, 路青华, 曹海芳, 等. 恩替卡韦联合干扰素治疗乙肝肝硬化的临床效果及对肝纤维化和细胞免疫功能的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(23): 83-86.