

## 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 调控慢性乙型肝炎免疫细胞的研究进展

陈丝丝<sup>1,2</sup>, 阎岩<sup>2\*</sup>

1. 江南大学 无锡医学院, 江苏 无锡 214000
2. 无锡市第五人民医院 临床医学研究中心, 江苏 无锡 214016

**摘要:** 乙型肝炎病毒引起的慢性乙型肝炎是全球性公共卫生问题。目前慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物主要包括核苷(酸)类似物和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ 。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  作为免疫调节剂可实现临床治愈, 可通过调节天然免疫细胞、适应性免疫细胞、细胞因子和趋化因子多机制、多靶点调控慢性乙型肝炎患者免疫应答效应。总结了聚乙二醇干扰素  $\alpha$  调控慢性乙型肝炎免疫细胞的研究进展, 有助于通过外周血或肝组织免疫应答评价优化治疗策略。

**关键词:** 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ; 慢性乙型肝炎; 天然免疫细胞; 适应性免疫细胞; 细胞因子; 趋化因子; 免疫应答

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)05-1472-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.042

## Research progress on Pegylated interferon $\alpha$ in regulating immune cells in chronic hepatitis B

CHEN Sisi<sup>1,2</sup>, YAN Yan<sup>2</sup>

1. Wuxi Medical College, Jiangnan University, Wuxi 214000, China
2. Clinical Medical Research Center, The Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214016, China

**Abstract:** Chronic hepatitis B caused by hepatitis B virus is a global public health issue. At present, the first-line antiviral drugs for chronic hepatitis B mainly include nucleosides or nucleotide analogues and pegylated interferon- $\alpha$  (Peg-IFN- $\alpha$ ). Peg-IFN- $\alpha$ , as an immunomodulatory agent, can achieve clinical cure. Peg-IFN- $\alpha$  can regulate the immune response of chronic hepatitis B patients through multiple mechanisms and targets, including regulating natural immune cells, adaptive immune cells, cytokines, and chemokines. This article summarizes the research progress on regulation of immune cells in chronic hepatitis B by Peg-IFN- $\alpha$ , which is helpful for optimizing treatment strategies through peripheral blood or liver tissue immune response evaluation.

**Key words:** pegylated interferon  $\alpha$ ; chronic hepatitis B; natural immune cell; adaptive immune cell; cytokine; chemokine; immune response

乙型肝炎病毒引起的慢性乙型肝炎是全球性公共卫生问题。我国是全球慢性乙型肝炎疾病负担最重国家之一<sup>[1]</sup>。我国乙肝病毒表面抗原(HBsAg)人群阳性率为 6.1%, 但感染者确诊率为 22%~24%, 抗病毒治疗的接受率低至 15%~17%, 为了降低乙型肝炎病毒感染所致肝炎、肝硬化、肝癌等相关疾病带来的健康危害, 需要继续坚持以预防为主、诊治结合的综合防控策略<sup>[2]</sup>。《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》明确提出了临床

治愈<sup>[3]</sup>, 即持续病毒学应答且 HBsAg 阴转, 伴或不伴有抗-HBs(HBsAb)阳转, 乙型肝炎病毒 DNA 低于检测下限, 肝功能生化指标(如 ALT、AST 等)恢复正常, 肝脏实现了组织学改善。目前慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物主要包括核苷(酸)类似物和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ 。前者可抑制病毒 DNA 复制, 但需要长期用药, 停药后的复发率高, 且难以实现 HBsAg 阴转和共价闭环状 DNA(cccDNA)清除。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  疗程短、无耐药性, 可实现乙肝

收稿日期: 2025-12-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81701550); 无锡市卫健委中青年拔尖人才资助计划(BJ2023092); 无锡市“太湖人才计划”顶尖医学专家团队项目

作者简介: 陈丝丝, 硕士研究生, 研究方向为病毒感染与免疫。E-mail: 6232839003@stu.jiangnan.edu.cn

\*通信作者: 阎岩, 女, 研究员, 博士, 研究方向为病毒感染与免疫。E-mail: yanyana20@163.com

病毒 E 抗原 (HBeAg) 转换甚至 HBsAg 清除<sup>[4]</sup>。乙型肝炎病毒基因组在肝细胞核中会以 cccDNA 微染色体形式存在, 作为乙型肝炎病毒转录的原始模板难以被彻底清除, 因此, 目前仍无法实现乙型肝炎病毒病毒学治愈<sup>[5]</sup>。研究发现, 核苷(酸)类似物联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗成年慢性乙型肝炎经治优势患者 (HBsAg  $\leq 3\ 000$  IU/mL), 治疗 60 周的临床治愈率可达 30%, 停药后 HBsAg 转阴的持续性较好<sup>[6]</sup>。鉴于干扰素作为免疫调节剂可实现临床治愈, 而缺乏敏感的免疫学应答指标指导用药过程, 且患者因注射干扰素易出现不良反应, 因此临床疗效不佳 (治疗 24 周内 HBsAg 下降未达 1 lg10 IU/mL<sup>[3]</sup>) 的患者难以平衡继续治疗和更换方案, 现有检验指标应答的敏感性和特异性限制了治疗策略的优化。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可通过调节天然免疫细胞、适应性免疫细胞、细胞因子和趋化因子多机制、多靶点调控慢性乙型肝炎患者免疫应答效应。本文总结了聚乙二醇干扰素  $\alpha$  调控慢性乙型肝炎免疫细胞的研究进展, 有助于通过外周血或肝组织免疫应答评价优化治疗策略, 为实现更高水平的临床治愈率提供理论依据和实践指导。

## 1 调节天然免疫细胞

### 1.1 树突状细胞

树突状细胞是连接天然免疫和适应性免疫的桥梁, 是已知功能最强的抗原呈递细胞, 可高效地摄取、加工处理和呈递抗原, 激活初始 T 细胞。乙型肝炎病毒作为嗜肝病毒不仅可引起肝细胞的代谢指标异常, 还可引起肝脏免疫细胞功能异常<sup>[7]</sup>。通过流式细胞术和 Luminex 多重检测技术比较乙型肝炎病毒感染者与健康对照组血液和肝组织中树突状细胞的表型发现, 乙型肝炎病毒可直接激活 2 型常规树突状细胞, 诱导树突状细胞分泌高水平 C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (CX3CL1) 和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 同时抑制抗病毒细胞因子如白细胞介素 (IL) -12p70、 $\alpha$ -干扰素 (IFN- $\alpha$ ) 的产生, HBsAg 可显著激活所有树突状细胞亚群, 增强免疫耐受相关趋化因子的分泌<sup>[8]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可通过多种方式恢复树突状细胞功能, 增强其抗原呈递能力。在慢性乙型肝炎患者中, 髓样树突状细胞和浆细胞样树突状细胞的功能存在不同程度的缺陷。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可直接作用于树突状细胞, 通过激活 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路上调其表面 MHC-II 类分子

和共刺激分子 (如 CD80、CD86) 的表达, 增强其抗原提呈能力<sup>[9]</sup>。同时, 浆细胞样树突状细胞作为体内 I 型干扰素的主要来源, 外源性聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可激活浆细胞样树突状细胞而产生内源性 IFN- $\alpha$ , 放大 I 型干扰素的效应, 形成一种有利于启动适应性免疫的抗病毒环境<sup>[10-11]</sup>。1 项临床研究显示, 抗程序性死亡配体-1 (PD-L1)-IFN- $\alpha$  融合蛋白可促进树突状细胞成熟, 使其表面的 CD86、CD80 和 MHC I 等分子表达增加, 成熟的树突状细胞增强了抗原摄取、加工和呈递能力, 将乙型肝炎病毒抗原呈递给 T 淋巴细胞, 激活 HBsAg 特异性 T 淋巴细胞, 促进 T 淋巴细胞的增殖和分化, 从而进一步增强机体对乙型肝炎病毒的免疫应答<sup>[12]</sup>。另外, 树突状细胞的代谢状态 (如糖酵解、脂肪酸氧化、线粒体功能) 直接影响其抗原呈递和细胞因子分泌能力。实践研究表明, 接受核苷(酸)类似物联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗的慢性乙型肝炎患者使用亲脂性他汀类药物 (如阿托伐他汀、辛伐他汀等) 有助于提升抗病毒效果<sup>[13]</sup>。

### 1.2 自然杀伤 (NK) 细胞

NK 细胞作为天然免疫细胞在控制乙型肝炎病毒感染早期阶段发挥了重要作用。但慢性乙型肝炎患者的 NK 细胞常表现为杀伤活性和产生抗病毒细胞因子 (如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ) 的能力减弱<sup>[14]</sup>。在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  免疫治疗中, 注射后第 4 周时部分慢性乙型肝炎患者的外周血 NK 细胞出现分化和功能增强, 被聚乙二醇干扰素  $\alpha$  诱导产生了大量的抗病毒细胞因子 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 同时激活了巨噬细胞等免疫细胞, 促进 NK 细胞杀伤乙型肝炎病毒感染的肝细胞<sup>[11]</sup>。免疫应答机制的研究表明, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  通过激活 CD56<sup>dim/bright</sup> NK 细胞亚群功能促进树突状细胞成熟和抗原提呈, 加强了乙型肝炎病毒特异性 T 细胞免疫应答, 如细胞毒性 T 淋巴细胞对乙型肝炎病毒感染肝细胞的识别和清除能力。因此聚乙二醇干扰素  $\alpha$  发挥了调控天然免疫和适应性免疫的能力, 打破了慢性乙型肝炎患者的免疫耐受状态发挥作用<sup>[11, 15]</sup>。与核苷(酸)类似物治疗组比较, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  在治疗 24 周时外周血 CD56<sup>bright</sup> NK 细胞数量增加可与 HBsAg 水平呈负相关, 且 CD56<sup>bright</sup> NK 细胞比例高的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者更易实现功能治愈<sup>[11]</sup>。因此, 外周血 CD56<sup>bright</sup> NK 亚类细胞数量变化有助于预判免疫应答效果。

### 1.3 巨噬细胞

巨噬细胞具有强大吞噬能力的免疫细胞,在固有免疫和适应性免疫中均发挥重要作用,具有高度的可塑性和异质性。根据功能差异,巨噬细胞极化表型可分为经典活化的促炎型 M1 和交替活化的抗炎 M2 型,二者的极化平衡直接影响乙型肝炎病毒感染结局和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗效果。慢性乙型肝炎患者肝脏巨噬细胞常呈现免疫抑制表型,肝活检分析显示,肝脏巨噬细胞高表达 M2 型标志物 (CD163、IL-10)、低分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子呈现显著免疫抑制表型,提示 M2 型极化状态增加,可能促进病毒持续感染<sup>[16]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  有助于逆转乙型肝炎病毒慢性感染导致的巨噬细胞功能抑制,调节肝脏免疫微环境。1 项纳入 82 例接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗的慢性乙型肝炎患者的研究显示,治愈组患者血细胞被诱导产生了更高比例的 M1 样巨噬细胞 (CD68<sup>+</sup>/CD86<sup>+</sup>),且体外实验证实,聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可促进 M1 巨噬细胞极化,轻度抑制 M2 极化<sup>[17]</sup>。这些结果表明巨噬细胞的极化状态 (尤其是 M1 型比例) 及其对于干扰素的响应敏感性是干扰素治疗中 HBsAg 清除的重要预测指标,即治疗前 M1 比例高、治疗中 M1 对干扰素响应强的患者更易实现临床治愈。如聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎研究表明,治疗后 M1 型巨噬细胞比例升高患者的 HBsAg 清除率可达 20%,而 M2 优势者仅 3% 应答<sup>[18]</sup>。机制研究表明,聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可通过 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路上调铁调素,并通过铁调素-铁转运蛋白轴诱导巨噬细胞 (肝内为 Kupffer 细胞) 内的铁蓄积,从而促进向 M1 极化<sup>[19]</sup>。同时,激活后的 M1 型巨噬细胞表现为上调 MHC-II 类分子,促进了抗原提呈能力,增强对 HBsAg、HBcAg 等乙型肝炎病毒抗原的加工和提呈,促进一氧化氮产生,进而直接杀伤感染细胞<sup>[17]</sup>;同时促进 TNF- $\alpha$ 、IL-12 等抗病毒效应细胞因子分泌,IL-12 可介导肝组织记忆 T 细胞活化促进 HBsAg 清除,并抑制肝细胞内乙型肝炎病毒复制<sup>[19]</sup>。

## 2 调节适应性免疫细胞

### 2.1 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞

临床研究发现,急性乙型肝炎患者体内能检测到大量活化的乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞,而慢性乙型肝炎患者的乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞不仅数量锐减,功能也明显受损<sup>[20]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎的核心机制之一是逆转

CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能耗竭状态,但在有限的疗程内,部分患者可能会进一步出现活化后的功能耗竭,表现为效应功能 (如分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ) 丧失,表面抑制性分子 (如 PD-1) 表达上调<sup>[21]</sup>,因此,会给免疫治疗效果判断增加难度。因此聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗过程中外周血乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面分子的动态变化过程评估也具有重要的应用价值。研究指出,相比于接受核苷 (酸) 类似物治疗组,慢性乙型肝炎患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗的 NK 细胞对调节性 T 细胞 (Treg) 的抑制作用更强,治疗后乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例显著更高,且 HBsAg 下降幅度更大<sup>[22]</sup>。临床研究表明<sup>[11]</sup>,核苷 (酸) 类似物联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 24 周可显著促进外周血抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化、分化和功能,使其分泌更多的抗病毒细胞因子,包括 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-17,从而促进清除病毒感染肝细胞。

此外,乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞,尤其是特定抗原表位特异性亚群,对治疗结局—病毒学突破 (VBT, 定义为治疗中血清乙型肝炎病毒 DNA 较最低值经重复检测升高超 1 lgIU/mL) 规避和功能性治愈具有明确预测价值。研究纳入 80 例核苷 (酸) 类似物经治慢性乙型肝炎患者联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 (0~48 周) 时,非 VBT 患者的乙型肝炎病毒核心、聚合酶特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例显著升高 (较基线 >5%); 而 12 例 (15.0%) VBT 患者上述细胞比例无显著恢复,甚至略降。该恢复差异可早期预测 VBT: 若此阶段相关 CD8<sup>+</sup>T 细胞无明显提升,提示后续切换聚乙二醇干扰素  $\alpha$  单药时 VBT 风险显著升高<sup>[23]</sup>。因此,核苷 (酸) 类似物联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗期间,若乙型肝炎病毒核心、聚合酶特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例升高,可增强病毒免疫抑制,加速 HBsAg 的清除。

研究还发现了聚乙二醇干扰素  $\alpha$  对肝脏微环境中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的调控机制。肝窦内皮细胞可通过腺苷酸环化酶/磷酸腺苷 (cAMP)/蛋白激酶 A (PKA) 信号轴抑制 T 细胞功能<sup>[24]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞可以通过促进 Kupffer 细胞分泌 IL-27 逆转 CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能耗竭<sup>[25]</sup>。

### 2.2 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞

根据 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分泌的细胞因子、表面标志物和功能不同可分为 Th1、Th2、Th17、Treg 等亚群,该细胞亚群在人群中具有明显的异质性,聚

乙二醇干扰素  $\alpha$  的疗效与各亚群的比例平衡和动态变化密切相关<sup>[26]</sup>。Th1 细胞对有效激活和维持 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答至关重要<sup>[27]</sup>。慢性乙型肝炎患者存在 Th1 应答不足, 而 Treg 等抑制性亚群也存在过度活跃<sup>[26]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗患者 0~24 周, 治愈组表现出分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  阳性的 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例呈轻微上升或稳定, 而未治愈组则在治疗周期内持续下降, 甚至低于基线, 可作为药物起效的早期信号<sup>[17]</sup>。由此可见, 外周血中 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群的基线水平、用药早期的动态变化是评估预后的重要免疫学指标。多项临床研究表明, Treg 细胞和 Th17 细胞之间的平衡与感染性疾病和自身免疫性疾病的预后有关<sup>[28-29]</sup>。在 1 项纳入 99 例慢性乙型肝炎患者的临床研究中, 研究者发现 Th17 细胞亚群比例与 HBsAg 水平呈负相关, 与 ALT 水平呈正相关; Treg 细胞亚群比例则相反, 提示 HBsAg 清除可能与 Th17 细胞比例高、Treg 细胞比例低有关<sup>[30]</sup>。因此, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  调节 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的免疫学机制包括: (1) 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 方向分化, 诱导其分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2, 为 CD8<sup>+</sup>T 细胞有效活化提供必须辅助信号<sup>[27]</sup>; (2) 调节滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 功能, 辅助 B 细胞产生抗体, 与 HBeAg 和 HBsAg 的血清学转换结局相关<sup>[26,31]</sup>; (3) 调节 Treg/Th17 平衡, 减轻免疫抑制。

Tfh 是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的重要亚群, 在 B 细胞活化、抗体产生中起关键作用。1 项研究将接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  单药治疗的慢性乙型肝炎患者通过检测外周血中 Tfh 亚群, 发现完全应答组 (CRG, 即 HBsAg 和 HBV DNA 水平持续下降, 且实现 HBsAg 血清学转换) CD40L<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> Tfh 细胞数量特异性显著增加, 该细胞频率与 CRG 的 IgG<sup>+</sup>B 浆细胞频率、血清 HBsAb 水平呈显著正相关 ( $P < 0.01$ ), 且与 HBsAg 血清学转换密切相关。ROC 曲线分析表明, 治疗 12 周时 CD40L<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> Tfh 细胞频率预测聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗应答的 AUC 为 0.786 (95% CI: 0.629~0.943,  $P = 0.005$ ), 预测价值优于基线 HBsAg 水平 (AUC 为 0.750), 因此治疗 12 周 CD40L<sup>+</sup>TFH 细胞频率  $> 0.486$  的患者, 其聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗应答率可大幅提高, 提示该细胞亚群可作为预测治疗应答的有效标志物。

### 2.3 B 淋巴细胞

B 细胞作为专职抗原呈递细胞, 通过 B 细胞受体识别乙型肝炎病毒抗原, 经内吞加工后通过

MHC-I 和 MHC-II 分子呈递激活 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞。同时 B 细胞可分化为浆细胞产生特异性抗体 (如抗-HBs), 在体液免疫中起重要作用。慢性乙型肝炎患者 B 细胞功能异常主要表现为 HBsAg 特异性 B 细胞频率降低和抗体分泌能力受损。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗可提升外周血 HBsAg 特异性 B 细胞数量和功能, 促进肝脏 B 细胞浸润<sup>[32]</sup>。研究表明, 基线可检测出 HBsAg 特异性 B 细胞的患者在接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗后 HBsAg 血清学转换率更高, 且与 HBeAg 血清学转换 (48 周实现 30%转换率) 和高水平 HBsAb 产生相关<sup>[32-34]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  通过 JAK/STAT 信号通路调控 B 细胞免疫功能: 干扰素 (如 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ ) 与 B 细胞表面受体结合后激活该通路, 诱导 B 细胞表达 CD69、CD86 等活化相关分子, 促进 B 细胞活化, 并分化为浆细胞, 产生特异性抗体。研究表明聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可促进 B 细胞产生抗-HBs, 增强体液免疫应答, 提高乙型肝炎病毒清除能力。此外, 肝组织转录组分析表明, 在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 24 周后, 实现乙型肝炎病毒 DNA 清除和 HBsAg 血清学转换的应答者中, B 淋巴细胞浸润数量较治疗前显著增加<sup>[34]</sup>。

### 3 调节细胞因子和趋化因子

在慢性乙型肝炎的治疗中, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  通过调节外周血、组织中多种免疫细胞功能和比例, 致使细胞因子、趋化因子表达谱改变, 同时发挥抗病毒和免疫调节的作用。为优化临床疗效评估的敏感性, 对聚乙二醇干扰素  $\alpha$  免疫治疗过程中具有疗效和预后评估潜力的细胞因子、趋化因子, 结合其关联的免疫细胞, 按照分类、作用机制、临床意义展开分析。

#### 3.1 IL

IL-1 $\beta$  作为白细胞介素-1 家族中重要的细胞因子, 主要由单核、巨噬细胞分泌, 其在慢性乙型肝炎的病理进程、治疗应答中显示出重要的指示作用。临床前实验研究表明, IL-1 $\beta$  具有直接调节抗病毒能力的作用: 给乙型肝炎病毒转基因小鼠注射 IL-1 $\beta$  可显著降低其肝脏内乙型肝炎病毒 RNA 水平, 且该效应可被抗 IL-1 $\beta$  抗体逆转, 其机制可能是下调肝细胞中与乙型肝炎病毒转录调控相关的核转录因子表达, 从而抑制病毒增强子活性, 并阻断病毒转录<sup>[35]</sup>。临床研究表明, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗应答良好的慢性乙型肝炎患者, 其血清 IL-1 $\beta$  水平较高, 提示 IL-1 $\beta$  可能作为预测干扰素疗效的潜在

指标, 然而乙型肝炎病毒病毒载量过高时存在抑制 IL-1 $\beta$  水平的情况<sup>[36]</sup>。

IL-2 作为非特异性免疫增强剂, 主要由 Th1 细胞分泌, 能提升 NK 细胞活性和数量, 低剂量还能增强 Treg 功能, 可辅助聚乙二醇干扰素  $\alpha$  提高 HBsAg 清除率<sup>[37]</sup>。临床研究表明, 核苷(酸)类似物联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗的患者, 早期血液 IL-2 水平高预示着更好的治疗应答, 证实了促炎因子在疗效预测中的作用<sup>[38]</sup>。IL-6 作为促炎细胞因子, 可由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞分泌, 主要与肝脏炎症相关。1 项前瞻性研究指出, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗早期血清 IL-6 水平低于检测限的患者组, 其 HBeAg 血清学转换率(86.4%)显著高于 IL-6 水平高的组别(42.9%)<sup>[39]</sup>。此外, IL-6 的基因多态性(如 rs1800796 CC 基因型)被证实是聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗无应答的独立预测因素<sup>[40]</sup>。IL-10 是一种强效的抗炎细胞因子, 主要由调节性 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞分泌, 在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 24 周时, 实现临床治愈的慢性乙型肝炎患者其 IL-10 水平显著低于非治愈组, 表明治疗期间 IL-10 维持在较低水平可能有助于宿主免疫功能恢复, 从而促进乙型肝炎病毒清除和 HBsAg 消失<sup>[41]</sup>。IL-21 主要由 Tfh 细胞、Th17 细胞、杀伤型 T 细胞分泌, 是慢性乙型肝炎病毒感染中免疫重建的关键分子, 通过增强乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖和功能逆转 T 细胞的衰竭表型<sup>[42]</sup>。HBeAg 阴性的核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者实现临床治愈人群在治疗期间和随访中 IL-21 均维持在较高水平<sup>[43]</sup>。IL-21 多态性研究表明, 患者血清中 IL-21 的 rs2221903 AA 基因型水平更高, 治疗反应更好<sup>[44]</sup>。

### 3.2 IFN- $\gamma$

IFN- $\gamma$  作为 Th1 型免疫应答的关键因子, 可以由 NK 细胞、Th1 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞分泌, 不仅能直接抑制乙型肝炎病毒复制, 还能增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒性<sup>[45-46]</sup>。在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗中, 实现 HBsAg 清除患者其 IFN- $\gamma$  水平在治疗 48 周后显著高于未清除组<sup>[47]</sup>。值得注意的是, IFN- $\gamma$  基因多态性(如基因内含子 874 位点的 T/A 多态性)与干扰素疗效相关, AA 基因型患者因 IFN- $\gamma$  表达水平较低, 其总体应答率显著低于 TA 或 TT 基因型<sup>[48-49]</sup>。此外, 乙型肝炎病毒合并 HIV-1 感染者(CD4<sup>+</sup>T 细胞显著减少)产生 IFN- $\gamma$  的能力降低, 通

常该人群的 HBeAg 血清学转换率远低于单纯乙型肝炎病毒感染者, 临床治愈率也相对较低<sup>[50]</sup>。

### 3.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  可由巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞等分泌, 水平与免疫激活程度密切相关。研究发现, 在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗非活动性 HBsAg 携带者时, HBsAg 清除组的血清 TNF- $\alpha$  水平在治疗 12、24 周显著高于未清除组, 且 ROC 曲线分析显示其可高效预测治疗结局[ROC 曲线下的面积为 0.912]<sup>[51]</sup>。值得注意的是, 适度升高的 TNF- $\alpha$  有助于打破免疫耐受, 但过度升高会加剧肝损伤。老年慢性乙型肝炎患者治疗研究显示, 应答组(HBsAg 下降 10 倍以上) TNF- $\alpha$  水平升高同时伴随 IFN- $\gamma$  上升和 IL-6、TGF- $\beta$  等促纤维化因子下降, 表明免疫调节与炎症控制达到平衡<sup>[52-53]</sup>。

### 3.4 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  由肝星状细胞、调节性 T 细胞、巨噬细胞等分泌。在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗过程中, TGF- $\beta$  水平变化也与疗效密切相关, 如治疗 12 周时外周血免疫细胞 TGF- $\beta$  的应答水平高可作为慢性乙型肝炎患者免疫治疗疗效不好的早期预后指标<sup>[54]</sup>。另外, 对 117 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的研究进一步证实, 治疗 48 周时应答组 TGF- $\beta$  水平显著低于未应答组, 且与 HBeAg 转换相关, 提示其有望成为疗效预测指标<sup>[47]</sup>。

### 3.5 趋化因子

在慢性乙型肝炎的免疫治疗中, 趋化因子 10 (CXCL10)、CXCL8 和 CXCL13 等趋化因子展现出重要的预测价值。CXCL10 水平变化与免疫应答密切相关。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 6 个月后 CXCL10 水平显著升高的慢性乙型肝炎患者, 其 HBsAg 清除率更高, 这与 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能恢复相关<sup>[43]</sup>。值得注意的是, CXCL10 与 TNF 家族的 B 细胞激活因子(BAFF)的比值(CXCL10/BAFF $\geq$ 0.45)可作为预测聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗 48 周后联合应答的有效指标<sup>[55]</sup>。有效的抗病毒治疗会伴随病毒抑制和炎症减轻, 使 CXCL10 水平回落。CXCL8(又称为 IL-8)作为中性粒细胞趋化因子, 其血清水平在慢性乙型肝炎患者中显著升高, 且与 ALT、AST 等肝损伤指标正相关, 提示其可作为乙型肝炎病毒相关肝损害的预测标志物<sup>[56]</sup>。CXCL13 在 HBsAg 血清学转换时升高, 其基因位点(如 rs76084459)为 GT/TT 基因型患者的免疫应答率约为 GG 基因型的 2 倍,

表明 CXCL13 的基因分型有助于筛选优势人群<sup>[57]</sup>。

综上所述, IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-21、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL10 和 CXCL13 的水平升高, 预示与 HBsAg

清除和 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能恢复正相关。

聚乙二醇干扰素  $\alpha$  介导的抗乙型肝炎病毒感染的免疫调控机制见图 1。

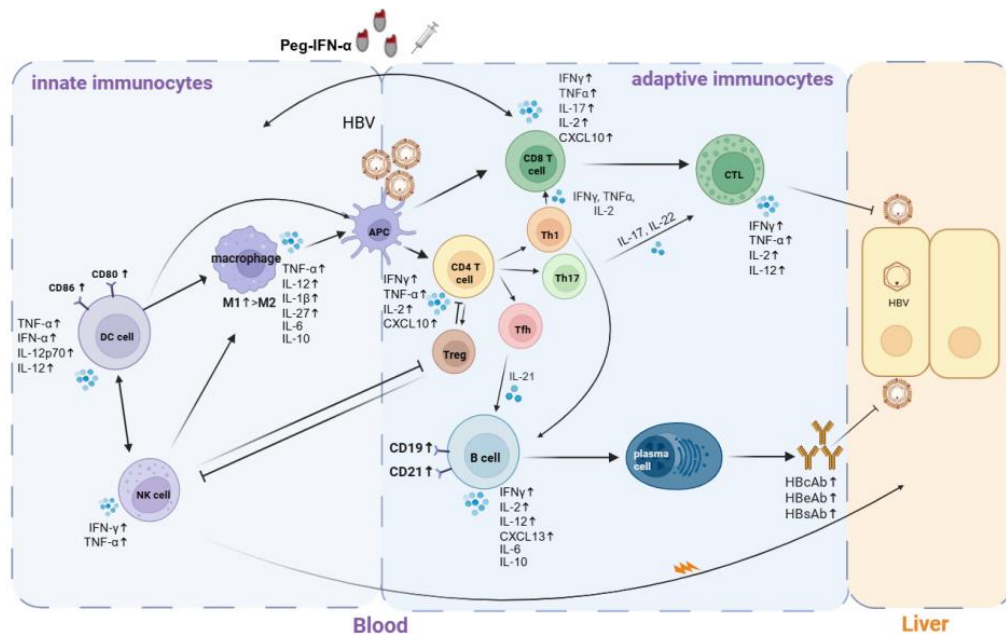


图 1 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  介导的抗乙型肝炎病毒感染的免疫调控机制 (采用 BioRender 绘制)

Fig. 1 Immunoregulatory mechanisms against HBV infection mediated by pegylated interferon- $\alpha$  (created with BioRender)

#### 4 结语

作为慢性乙型肝炎治疗中重要的免疫调节剂, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  通过多机制、多靶点调控机体免疫应答, 贯穿天然免疫和适应性免疫全过程。在天然免疫层面, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  一方面可恢复树突状细胞的抗原呈递功能, 激活 JAK/STAT 信号通路上调共刺激分子表达, 同时激活浆细胞样树突状细胞产生内源性 IFN- $\alpha$ , 放大抗病毒效应; 另一方面其可增强自然杀伤细胞的杀伤活性和 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子分泌能力, 其中 CD56<sup>bright</sup> NK 细胞亚群数量的动态变化可作为免疫应答的早期预判指标; 同时还可逆转巨噬细胞的免疫抑制表型, 促进其向 M1 型极化, 通过铁调素-铁转运蛋白轴和相关信号通路增强抗原呈递和病毒清除能力。在适应性免疫层面, 首先聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可逆转 CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能耗竭, 促进其活化、分化并分泌抗病毒细胞因子, 其中 CD8<sup>+</sup>T 细胞特定抗原表位特异性亚群(如乙型肝炎病毒核心抗原和聚合酶特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞)比例变化与病毒学突破和临床治愈密切相关; 其次聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可调节 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群平衡, 促进其向 Th1 方向分化, 调控 Treg/Th17 平衡和滤泡辅助性 T 细胞功能, 为 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化

提供辅助信号, 并辅助 B 细胞产生抗体; 再次聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可提升 HBsAg 特异性 B 细胞的数量和功能, 促进其分化为浆细胞, 增强体液免疫应答和抗-HBs 的产生。此外, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  还可通过调控上述免疫细胞影响 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL10 等细胞因子和趋化因子的表达谱, 进一步扩大抗病毒免疫效应, 为临床治愈奠定基础。

在临床应用中, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  应遵循规范化治疗方案<sup>[2]</sup>: 单药治疗时, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 推荐剂量为 180  $\mu$ g, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 推荐剂量为 1.5  $\mu$ g/kg, 均为每周 1 次皮下注射; HBeAg 阳性患者推荐疗程为 48 周, HBeAg 阴性患者疗程至少 48 周; 对于核苷(酸)类似物经治的优势患者, 联合治疗时剂量同单药, 疗程可延长至 48~60 周, 并可根据免疫应答情况灵活调整。

世界卫生组织提出的 2030 年乙型肝炎病毒防治计划旨在通过综合防控措施, 将乙型肝炎的公共卫生危害降至最低水平, 核心目标包括减少新发感染、降低死亡率、提高诊断和治疗覆盖率。慢性乙型肝炎临床治愈可显著降低肝硬化、肝癌等疾病的发生风险, 改善远期生存质量, 是实现乙型肝炎病毒防控公共卫生目标的核心方向<sup>[2]</sup>。当前聚乙二醇

干扰素  $\alpha$  单药治疗的主要挑战是慢性乙型肝炎患者应答率不理想, 优化核苷(酸)类似物与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  联合治疗方案是现阶段的重要方向。

现阶段仅实现对慢性乙型肝炎患者进行基线 HBsAg、乙型肝炎病毒 DNA、ALT 监测和肝纤维化评分, 若综合利用免疫学和病毒血清学指标评估应答趋势, 积极管理不良反应以维持治疗, 根据个体情况灵活调整疗程和用药方案, 才是应对干扰素治疗的重要策略。聚乙二醇干扰素  $\alpha$  是一种重要的免疫调节剂, 临床实践证实其可激活天然免疫和适应性免疫, 重新激活耗竭的乙型肝炎病毒特异性免疫应答, 恢复机体的自主控制乙型肝炎病毒感染的的能力, 以产生高水平的 HBsAb 为理想目标。NK 细胞、T 细胞、B 细胞和细胞因子作为免疫应答的核心成员, 治疗前基线的数量、功能状态、表型特征及其改变可以预示慢性乙型肝炎患者免疫重建潜力, 可预测其对聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗应答的能力和效果。此外, 高基线 Treg 水平也将发挥免疫“刹车”的作用, 也可用于免疫治疗疗效评价。另外, 病毒清除需要一系列抗病毒效应的免疫细胞表现出活化效应, 也存在活化后凋亡的可能, 但大多数研究集中在用药 12、24 周后的免疫应答评价, 与指南建议一致, 因此, 0~24 周的免疫细胞应答亚型和数量的动态变化是有效性评估中值得深入完成的工作。如治疗 12 周活化后凋亡细胞 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例增高, 或 B 细胞相关 BAFF 水平和分泌干扰素相关的 CXCL10 水平, 可以积极地提示免疫治疗效果, 但其作为疗效预测指标尚有待形成共识用于临床决策。未来研究可进一步探索免疫应答因子的预测临界值和联合预测模型, 结合单细胞测序、空间转录组等新技术解析免疫细胞亚群异质性和效应机制, 定向开发联合免疫治疗策略(如聚乙二醇干扰素  $\alpha$  联合 PD-1/PD-L1 抑制剂、IL-21 等细胞因子), 以突破现有疗效瓶颈, 实现个体化精准治疗。目前纳入临床治愈研究的患者有严格的入组标准, 对于有基础疾病慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素  $\alpha$  的免疫应答模式和治愈率仍有很大的研究空间。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(10): 879-907.  
 [2] You H, Wang F, Li T, et al. Guidelines for the Prevention

and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1425-1442.  
 [3] 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]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(8): 461-472.  
 [4] Hou J, Ning Q, Duan Z, et al. 3-Year treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(3): 324-334.  
 [5] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.  
 [6] 阎岩, Davgadorj C, 吕春燕, 等. 慢性乙型肝炎患者的血清标志物基线水平对干扰素治疗效果的预测价值 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2024, 55(2): 383-390.  
 [7] Yan Y, Chen R, Wang X, et al. CCL19 and CCR7 expression, signaling pathways, and adjuvant functions in viral infection and prevention [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 212.  
 [8] Dumolard L, Gerster T, Chuffart F, et al. HBV and HBsAg strongly reshape the phenotype, function, and metabolism of DCs according to patients' clinical stage [J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(2): e0625.  
 [9] Cao W, Xie S, Zhang L, et al. Expression of functional molecule on plasmacytoid dendritic cells is associated with HBsAg loss in HBeAg-positive patients during PEG-IFN  $\alpha$ -2a treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 891424.  
 [10] Cao W. Pivotal functions of plasmacytoid dendritic cells in systemic autoimmune pathogenesis [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2014, 5(2): 212.  
 [11] Costa J B, Dufeu-Duchesne T, Leroy V, et al. Pegylated interferon  $\alpha$ -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.  
 [12] Meng C Y, Sun S, Liang Y, et al. Engineered anti-PDL1 with IFN $\alpha$  targets both immunoinhibitory and activating signals in the liver to break HBV immune tolerance [J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1544-1554.  
 [13] Zhao H, Yu Y, Wang Y, et al. Cholesterol accumulation on dendritic cells reverses chronic hepatitis B virus infection-induced dysfunction [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(12): 1347-1360.  
 [14] Zotto G D, Marcenaro E, Vacca P, et al. Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2017, 92(2): 100-114.  
 [15] Cao W, Lu H, Zhang L, et al. Functional molecular expression of nature killer cells correlated to HBsAg clearance in

- HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during PEG-IFN  $\alpha$ -2a therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067362.
- [16] Faure-dupuy S, Delphin M, Aillot L, et al. Hepatitis B virus-induced modulation of liver macrophage function promotes hepatocyte infection [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1086-1098.
- [17] Wu L, Deng H, Feng X, et al. Interferon- $\gamma$ + Th1 activates intrahepatic resident memory T cells to promote HBsAg loss by inducing M1 macrophage polarization [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(5): e29627.
- [18] Ye J, Chen J. Interferon and hepatitis B: Current and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733364.
- [19] Liu Q, Li J, Zong Q, et al. Interferon-induced polarization of M1 macrophages mediates antiviral activity against the hepatitis B virus via the hepcidin-ferroportin axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112219.
- [20] Hoogveen R C, Robidoux M P, Schwarz T, et al. Phenotype and function of HBV-specific T cells is determined by the targeted epitope in addition to the stage of infection [J]. *Gut*, 2019, 68(5): 893-904.
- [21] Iannacone M, Guidotti L G. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(1): 19-32.
- [22] Huang D, Yan W, Han M, et al. Insufficient immunity led to virologic breakthrough in NAs-treated chronic hepatitis B patients switching to Peg-IFN-a [J]. *Antiviral Res*, 2022, 197: 105220.
- [23] Huang D, Yuan Z, Wu D, et al. HBV antigen-guided switching strategy from nucleos(t)ide analogue to interferon: Avoid virologic breakthrough and improve functional cure [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(11): e70021.
- [24] Urbanek-Quaing M, Chou Y H, Gupta M K, et al. Enhancing HBV-specific T cell responses through a combination of epigenetic modulation and immune checkpoint inhibition [J]. *Hepatology*, 2025, 82(3): 739-754.
- [25] Venzin V, Beccaria C G, Perucchini C, et al. CD4(+) T cells license Kupffer cells to reverse CD8(+) T cell dysfunction induced by hepatocellular priming [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(8): 1352-1366.
- [26] Buschow S I, Jansen D T S L. CD4<sup>+</sup> T cells in chronic hepatitis B and T cell-directed immunotherapy [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1114.
- [27] Peng G, Li S, Wu W, et al. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection [J]. *Immunology*, 2007, 123(1): 57-65.
- [28] Lee G R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.
- [29] Wan Z, Zhou Z, Liu Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(5): e12873.
- [30] Wu L L, Li X Y, Deng K, et al. Predictive value of Th17 and Treg cells at baseline for HBsAg loss in chronic hepatitis B patients with low HBsAg quantification treated with pegylated interferon and nucleos(t)ide analogue [J]. *Liver Res*, 2023, 7(2): 136-144.
- [31] Cao W H, Li M H, Pan C Q, et al. Quantitation of plasmacytoid dendritic cells in chronic hepatitis B patients with HBeAg positivity during PEG-IFN and entecavir therapy [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(5): 197-205.
- [32] Yin S, Wan Y, Issa R, et al. The presence of baseline HBsAb-specific B cells can predict HBsAg or HBeAg seroconversion of chronic hepatitis B on treatment [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(2): 2259003.
- [33] Zhang J W, Lai R M, Wang L F, et al. Varied immune responses of HBV-specific B cells in patients undergoing pegylated interferon-alpha treatment for chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(6): 960-970.
- [34] Li N, Yu K, Dong M, et al. Intrahepatic transcriptomics reveals gene signatures in chronic hepatitis B patients responded to interferon therapy [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1876-1889.
- [35] Li Y, Zhu Y, Feng S, et al. Macrophages activated by hepatitis B virus have distinct metabolic profiles and suppress the virus via IL-1 $\beta$  to downregulate PPAR $\alpha$  and FOXO3 [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(4): 110284.
- [36] Lei Q, Li T, Kong L, et al. HBV-Pol is crucial for HBV-mediated inhibition of inflammasome activation and IL-1beta production [J]. *Liver Int*, 2019, 39(12): 2273-2284.
- [37] Aboelnazar S, Ghoneim H, Moaaz M, et al. Low-dose interleukin-2-loaded nanoparticle effect on NK and T-reg cell expression in experimentally induced type 1 diabetes mellitus [J]. *Prz Gastroenterol*, 2021, 16(1): 67-82.
- [38] Wang W X, Jia R, Jin X Y, et al. Serum cytokine change profile associated with HBsAg loss during combination therapy with PEG-IFN- $\alpha$  in NAs-suppressed chronic hepatitis B patients [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1121778.
- [39] Pan C J, Wu H L, Kuo S F, et al. Serum interleukin 6 level correlates with outcomes of acute exacerbation of chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 591-597.
- [40] Wang X, Gu X, Liu F. IL-6 gene polymorphism predicts PEGylated IFN- $\alpha$  treatment response in hepatitis B surface antigen-positive chronic hepatitis B patients [J]. *Per Med*, 2023, 20(6): 503-510.
- [41] Li M, Zhang L, Xie S, et al. Dynamic changes of cytokine profiles and virological markers associated with HBsAg

- loss during peginterferon alpha-2a treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892031.
- [42] Tang L, Chen C, Gao X, *et al*. Interleukin 21 reinvigorates the antiviral activity of hepatitis B virus (HBV)-specific CD8<sup>+</sup> T cells in chronic HBV infection [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(5): 750-759.
- [43] Islam M, Kumar K, Sevak J K, *et al*. Immune drivers of HBsAg loss in HBeAg-negative CHB patients after stopping nucleotide analog and administration of Peg-IFN [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(5): e0098.
- [44] Wang X, Xu Z Q, Fu J J, *et al*. Role of interleukin-21 and interleukin-21 receptor polymorphisms in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with peginterferon [J]. *Medicine*, 2018, 97(23): 1457.
- [45] Jorgovanovic D, Song M, Wang L, *et al*. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: A review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49.
- [46] Guidotti L G, Ishikawa T, Hobbs M V, *et al*. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes [J]. *Immunity*, 1996, 4(1): 25-36.
- [47] 孙瑞花, 郝文杰, 张跃军, 等. 细胞因子和病毒标志物对聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的意义 [J]. *肝脏*, 2023, 28(11): 1335-1338.
- [48] Schena F P, Cerullo G, Torres D D, *et al*. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: A family-based association study [J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(4): 488-496.
- [49] Selma W B, Laribi A B, Alibi S, *et al*. Association of an IFN- $\gamma$  variant with susceptibility to chronic hepatitis B by the enhancement of HBV DNA replication [J]. *Cytokine*, 2021, 143: 155525.
- [50] Mai A L, Yim C, O'rouke K, *et al*. The interaction of human immunodeficiency virus infection and hepatitis B virus infection in infected homosexual men [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1996, 22(4): 299-304.
- [51] 吴凤萍, 何玲, 刘晨瑞, 等. 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗非活动性 HBsAg 携带者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平的变化趋势及其与 HBsAg 清除的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(7): 1313.
- [52] 吴雄飞, 方利娟, 陈艳. 替诺福韦联合干扰素- $\alpha$  治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者疗效及其血清细胞因子水平变化 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(5): 638-641.
- [53] 黄飞, 胡勤明, 贺新翔, 等. 老年慢性乙肝患者炎症因子水平与  $\alpha$ -干扰素抗病毒应答的相关性研究 [J]. *实用预防医学*, 2017, 24(6): 743-746.
- [54] Wu L L, Li X Y, Deng H, *et al*. Transforming growth factor- $\beta$ : An early predictor of a functional cure in chronic hepatitis B treated with interferon [J]. *Virus Res*, 2022, 309: 198657.
- [55] Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, Hirankarn N, *et al*. Circulating BAFF and CXCL10 levels predict response to pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021, 39(2): 129-135.
- [56] Yu X, Chen Y, Cui L, *et al*. CXCL8, CXCL9, CXCL10, and CXCL11 as biomarkers of liver injury caused by chronic hepatitis B [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1052917.
- [57] Luo M, Zhang L, Yang C, *et al*. CXCL13 variant predicts pegylated-interferon  $\alpha$  treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(7): e28963.

【责任编辑 解学星】