·综述·

DOI: 10.12449/JCH260222

慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素α-2b治疗过程中不良反应的监测与管理

李欣怡[1], 叶卫江[2], 陈丹蕾[1], 张珈伟[1]

1 浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053

2 浙江中医药大学附属第三医院康复院区(浙江康复医疗中心), 杭州 310052

通信作者: 叶卫江, 1321979460@qq.com (ORCID: 0009-0003-6650-9221)

摘要: 聚乙二醇干扰素α-2b是当前治疗慢性乙型肝炎的一线药物,在临床中应用广泛。该药物具有抑制病毒复制、调节免疫、改善肝功能等多重作用,部分患者可实现临床治愈。然而,其在治疗过程中常伴随多种不良反应,这些不良反应常成为影响患者依从性、降低治疗效果的重要因素。本文系统综述了干扰素治疗慢性乙型肝炎时的不良反应及其发生机制,包括流感样症状、外周血细胞减少、甲状腺功能异常及神经精神症状等,并总结了相应的监测与管理策略,旨在为临床决策提供循证依据,同时强调个体化治疗的重要性。

关键词: 聚乙二醇干扰素; 慢性乙型肝炎; 药物相关性副作用和不良反应

基金项目: 北京红心相通公益基金会(HXXT-KY-LCYY2025MS-0138)

Monitoring and management of adverse reactions to pegylated interferon alpha-2b for treatment of chronic hepatitis B

LI Xinyi[1], *YE Weijiang*[2], *CHEN Danlei*[1], *ZHANG Jiawei*[1]

1. The Third Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Rehabilitation Branch, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Rehabilitation Medical Center), Hangzhou 310052, China

Corresponding author: YE Weijiang, 1321979460@qq.com (ORCID: 0009-0003-6650-9221)

Abstract: Pegylated interferon α-2b (PEG-IFN-α-2b) is currently a first-line drug for the treatment of chronic hepatitis B virus infection and is widely used in clinical practice. This drug has multiple effects of inhibiting viral replication, regulating immunity, and improving liver function, and some patients can achieve clinical cure. However, it often causes various adverse reactions during treatment, which are important factors for compromising treatment compliance and efficacy. This article systematically reviews the adverse reactions and their mechanisms during PEG-IFN-α-2b therapy for chronic hepatitis B, including influenza-like symptoms, peripheral blood cytopenia, thyroid dysfunction, and neuropsychiatric symptoms, and it also summarizes the monitoring and management strategies for these adverse reactions, in order to provide evidence-based guidance for clinical decision-making and emphasize the importance of individualized treatment.

Key words: Pegylated Interferon; Chronic Hepatitis B; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions

Research funding: Heart to Heart Foundation (HXXT-KY-LCYY2025MS-0138)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是一种全球性公共卫生问题,随着新生儿乙型肝炎疫苗接种的普及,其流行率已呈明显下降趋势。但由于我国人口基数大,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者仍高达7 500万[1],由此导致的乙型肝炎相关性肝癌的死亡人数每年新增可达约30万例[2]。近年来,随着医学研究的不断深入,干扰素治疗因能获得较高的功能性治愈率[3],并能降低肝硬化和肝细胞癌发生风险[4],已成为

CHB的一线治疗方案。临床常以单药或联合核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues，NA](同时联合或在NA基础上加用、序贯干扰素)的形式治疗CHB[5-6]。然而，在干扰素治疗过程中会发生一系列不良反应[7-8]，常成为影响患者依从性、降低治疗效果的重要因素。因此，聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon，PEG-IFN)引起的不良反应成为学界关注的焦点。本文全面回顾了PEG-IFN治疗CHB过程中可能出现的不良反应、发生机制，以及对不良反应的预防、监测和处理方法，现综述如下。

1 流感样症状

流感样症状是干扰素治疗初期最常见的不良反应，临床主要表现为发热、头痛、肌肉酸痛、全身乏力等，症状与流感高度相似，其发生率为60%～90%[9]；通常在注射第1剂和第2剂后的4～6 h出现，持续1～2 d，且在后续的治疗中症状逐渐减轻[10]。

该症状的发生与干扰素刺激机体免疫系统，引发全身性炎症反应有关[11]。尤其是当免疫系统试图清除病毒时，干扰素诱导机体产生的大量细胞因子[12-13]，如肿瘤坏死因子、白细胞介素(interleukin，IL)-1、IL-6等，作用于体温调节中枢引起发热。

对于轻度症状，建议患者注意休息并保证充足饮水；若出现高热、明显肌肉或关节酸痛等较重症状且难以耐受时，可予以非甾体抗炎药对症处理以减轻不适感。

总之，流感样症状是干扰素治疗过程中最常见的不良反应，其发生机制明确，通常持续时间短，症状轻微，多数患者可以耐受。

2 外周血细胞减少

PEG-IFN-α-2b治疗过程中常出现外周血细胞减少，主要表现为中性粒细胞与血小板计数下降。临床观察表明，该不良反应的发生率为50%～70%，通常在治疗第2周开始出现，并随疗程延长呈现渐进性下降的特点[14]。

中性粒细胞和血小板计数下降曾被视为严重不良反应[15]，不仅会增加患者的感染和出血风险，也是影响患者的依从性导致无法完成疗程的主要原因之一。早期研究提示，其发生机制可能与干扰素直接作用于骨髓造血干细胞/祖细胞有关，通过抑制其增殖与分化，从而影响血细胞生成[16]。我国首部《慢性乙型肝炎防治指南》曾建议，若患者在接受干扰素治疗过程中出现中性粒细胞计数<0.75×10^9/L和/或血小板计数<30×10^9/L，应立即停药[15]。

但后期研究表明，干扰素能通过抑制粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor，G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等造血生长因子的产生，引起骨髓粒细胞的成熟与释放障碍，进而造成外周血粒细胞减少[17]。

一项前瞻性队列研究显示，多数具有临床意义的感染事件与干扰素治疗相关的中性粒细胞减少之间无显著时间关联(P>0.001)。进一步的多因素回归分析表明，治疗期间中性粒细胞计数最低值与严重感染风险无独立相关性(校正后OR=1.00，95%CI：0.83～1.21，P=0.98)[18]。

关于干扰素抗病毒治疗相关的血小板减少，有研究表明，治疗期间出现显著血小板减少(血小板计数<50×10^9/L)的比例为6.1%。值得关注的是，严重出血事件(定义为需要临床干预的出血，如消化道出血、颅内出血等)的发生率仅为0.51%，提示干扰素所致血小板减少的临床出血风险总体较低，在规范监测下可控[19]。

在罕见情况下，干扰素可能诱发TTP(血栓性血小板减少性紫癜)[20-22]，其发生机制主要与患者个体遗传易感性(如ADAMTS13基因多态性)或获得性自身抗体介导的ADAMTS13活性的抑制，导致血管性血友病因子多聚体清除障碍；同时，干扰素诱导的内皮细胞活化进一步促进血小板聚集与微血栓形成[23]。

因此，治疗期间需定期监测患者的血常规指标，以便及时处理血细胞计数的异常变化。根据PEG-IFN-α-2b的产品说明书以及我国最新的相关指南[7]推荐：中性粒细胞计数<0.75×10^9/L和/或血小板计数<50×10^9/L时，应考虑干扰素减量；中性粒细胞计数<0.5×10^9/L和/或血小板计数<25×10^9/L时，则应暂停使用用药。对中性粒细胞计数明显降低者，可使用G-CSF治疗[7,24]；对免疫性血小板减少者，或可考虑使用血小板生成素受体(thrombopoietin receptor，TPO-R)激动剂，如艾曲泊帕[25-26]，以改善患者的生活质量并提高抗病毒治疗的依从性。

综上所述，外周血细胞减少是干扰素治疗中的常见不良反应，曾一度被视为是严重不良反应。然而，进一步研究证实，其发生机制主要与抑制血细胞从骨髓向外周释放有关，因此通常不会引起严重感染，但仍要警惕TTP的可能。目前的治疗策略主要包括减少剂量及对症使用G-CSF或TPO-R激动剂。

3 甲状腺功能异常

干扰素治疗诱发的甲状腺功能异常临床表现多样，可表现为甲状腺功能亢进(如心悸、体重下降、易怒等)和

甲状腺功能减退(如乏力、体重增加、畏寒等),总体发生率为10%~30%[27-29]。一项Meta分析显示,在干扰素治疗的泛疾病人群中,甲减发生率(5.2%)高于甲状腺功能亢进(3.5%)(P<0.01)[30],然而,在CHB患者中,甲状腺功能亢进比例(46.3%)稍高于甲减(41.8%)[29],这一差异可能与CHB特异性免疫应答有关。

干扰素治疗可通过双重机制诱发甲状腺功能异常。其一为自身免疫性损伤,通过上调主要组织相容性复合体Ⅰ类分子表达和促进B细胞的活化[31-32],导致甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)和促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody,TRAb)生成,临床表现为Graves病(毒性弥漫性甲状腺肿)或桥本甲状腺炎。其二为直接细胞毒性作用,通过抑制钠碘同向转运体功能[33]并诱导Fas/FasL介导的滤泡细胞凋亡[34],从而引发破坏性甲状腺炎。

现有研究表明,干扰素α可激活JAK-STAT信号通路[35],其中IL-6/JAK2/STAT3轴作为免疫调节的核心环节,理论上可能参与甲状腺功能异常的发生过程。在遗传学层面,STAT3基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺自身抗体水平之间存在显著关联[36],进一步支持STAT3信号通路在甲状腺自身免疫机制中的重要作用。动物模型研究进一步证实,干扰素α激活的STAT3信号可上调铁调素表达,通过铁代谢重编程促进M1型巨噬细胞极化;该机制不仅参与抗HBV免疫应答,也可能通过调控甲状腺滤泡细胞内的铁稳态,干扰甲状腺激素的合成[35]。

一项纳入384例CHB患者的单中心回顾性研究显示,在接受PEG-IFN-α治疗的患者中,甲状腺功能异常组较功能正常组表现出更优的抗病毒疗效,具体表现为:其血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen,HBsAg)低载量(<250 IU/mL)发生率显著提高(29.8% vs 18.9%,P=0.019),HBV DNA完全抑制率(<1 000拷贝/mL)也显著提升(66.0% vs 40.3%,P<0.001)。多因素Logistic回归分析证实,甲状腺功能障碍是HBsAg清除的独立预测因素(OR=4.95,95%CI:1.33~18.46,P=0.017)[28]。这一发现得到多项研究的支持。后续研究进一步表明,甲状腺功能亢进或亚临床甲状腺功能亢进患者的HBsAg血清学转换率显著优于甲状腺功能减退患者(OR=9.90,P=0.007)[37]。另有研究指出,在PEG-IFN-α-2b治疗期间促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)降低的患者在治疗24周后表现出更显著的治疗效果,其疗效优于TSH正常组及升高组[38]。上述证据共同表明,干扰素治疗过程中出现的甲状腺功能异常可能反映了机体更强的免疫激活状态,而非单纯的不良药物反应。

干扰素治疗诱发的甲状腺功能异常与多种危险因素密切相关,其中女性、治疗前高水平TSH、TPOAb阳性被证实为其重要的独立预测因子[29]。在临床实践中,此类甲状腺功能异常因其临床表现(如乏力、体重波动、心悸等)缺乏特异性,与CHB的全身症状及干扰素常见不良反应(如流感样症状、情绪障碍等)高度重叠,易导致诊断延迟或漏诊。更为重要的是,当患者进展为药物难治性甲状腺毒症(包括持续性Graves病或甲状腺危象)时,往往被迫终止干扰素治疗,这不仅影响抗病毒治疗效果,还可能增加肝炎活动风险。近期研究显示,PEG-IFN-α-2b治疗CHB幼儿可引起生长发育Z评分下降和甲状腺功能障碍发生率上升。尽管这些不良反应多数在停药后呈可逆性改变,但年龄别体重Z评分在96周随访期内仍未能完全恢复至基线水平[39]。

因此,为尽早识别与管理干扰素相关的甲状腺功能异常,建议在治疗前评估患者的基线甲状腺功能及甲状腺自身抗体,并在治疗过程中密切监测相关指标,停药后继续随访至少1年。对于治疗前已存在甲状腺功能异常者,应在内分泌专科医师指导下将甲状腺功能得到有效控制后,再开始干扰素治疗。治疗过程中出现甲状腺功能亢进者可口服甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶;若发展为难治性甲状腺功能亢进,尤其发生甲状腺危象时,须立即终止干扰素治疗;而甲状腺功能减退者则可予以左甲状腺素钠替代治疗,多数患者通过剂量调整可维持功能稳定,从而继续接受干扰素治疗[8]。

概括而言,甲状腺功能异常是干扰素治疗中较为常见的不良反应,临床表现缺乏特异性。干扰素与甲状腺系统存在复杂的双向调控关系。最近的研究显示,治疗中TSH降低者治疗效果可能更好[37-38]。在临床管理中,应根据甲状腺功能异常类型实施个体化治疗:甲状腺功能亢进患者需使用抗甲状腺药物,而甲状腺功能减退患者则应接受甲状腺激素替代治疗。

4 神经精神症状

PEG-IFN-α-2b治疗过程中,部分患者可能出现一系列神经精神症状,主要表现为三类:情感障碍(如抑郁、焦虑、易激惹)、认知功能障碍(如注意力下降、记忆力减退)以及睡眠障碍(失眠或嗜睡),严重者可能出现幻觉、妄想等精神病性症状[7]。大多数患者的症状轻微,并通常在停药后2~3个月内逐渐缓解[40]。

干扰素通过多途径介导神经精神系统不良反应，其机制主要包括：调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，干扰5-羟色胺及多巴胺等神经递质的合成与代谢，诱发神经炎症反应，或透过血脑屏障直接作用于神经元[41]。

长期使用干扰素可能导致神经精神症状反复发作，对患者心理健康造成持续影响[42]。其使抑郁症风险增加2～3倍，既往有抑郁病史者复发风险尤甚（a*HR*=22.2，95%*CI*：11.2～44.2）。中国台湾地区一项为期12年的大规模队列研究显示，干扰素α诱导性抑郁症缓解者的复发率（56.8/10万人年）显著高于无抑郁症对照组（4.1/10万人年，*P*<0.001）[43]。

简而言之，干扰素治疗期间需密切监测神经精神症状，其发生机制多样。建议在治疗前筛查抑郁病史等危险因素，治疗期间定期评估精神状况，如出现中度以上抑郁症状[患者健康问卷-9（patient health questionnaire，PHQ-9）≥10分]时，应及时转诊至精神科。对于曾出现干扰素相关神经精神症状的患者，再次使用干扰素复发风险高。因严重精神神经不良反应而停药者，不建议再次使用。

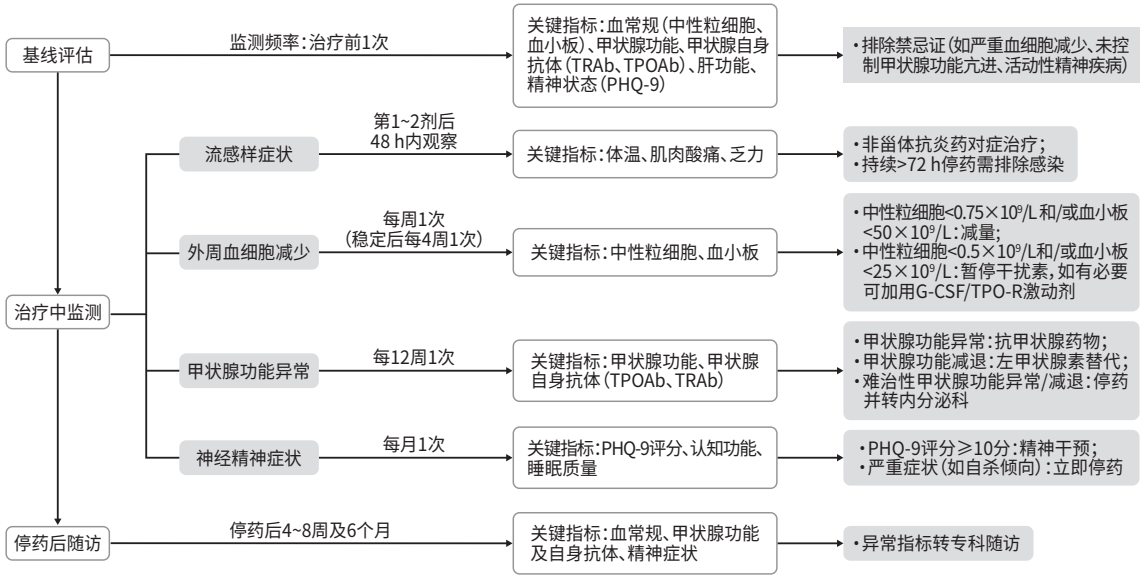
5 其他不良反应

除前述主要不良反应外，干扰素治疗还可能引发食欲下降、体重减轻、脱发、皮疹、心律失常、亚临床肾功能改变、肝功能异常等不良反应，此类反应通常在停药后4～8周内自行缓解。根据一项横断面研究结果，在接受干扰素α治疗的CHB患者（*n*=100）中，尽管存在治疗应答不确定性、潜在不良反应及经济负担等问题，但其生活质量评分显著优于NA治疗组（*n*=100）及非抗病毒治疗组（*n*=87）（*P*<0.05）[44]。这表明，尽管干扰素治疗可能引起多种不良反应，但并未对患者总体生活质量构成显著负面影响，可能与治疗带来的病毒学应答的改善及心理预期效应有关。

6 结语和展望

PEG-IFN-α-2b治疗引发的诸多不良反应，涵盖血液、内分泌、神经精神及消化等系统，仍是临床应用中面临的重大挑战。近年来，随着对不良反应机制的深入认识，管理策略已从单纯处理逐步转向为基于风险分层的精准干预：在血液系统方面，采用G-CSF或TPO-R激动剂进行动态干预；针对甲状腺功能异常，基于JAK-STAT通路研究建立了早期分型干预方案；同时，通过PHQ-9构建了神经精神症状的预警与监测体系。

为最大程度实现治疗获益，建议对符合适应证的患者实施全程化管理：治疗前全面评估基线风险；治疗中动态监测血常规、甲状腺功能及心理状态，并建立以感染科为主导，内分泌科、精神科等多学科协作的诊疗模式，以实现不良反应的早期识别与精准干预（图1）。



注：TPOAb，甲状腺过氧化物酶抗体；TRAb，促甲状腺激素受体抗体；PHQ-9，患者健康问卷-9。

图1 PEG-IFN-α-2b治疗CHB的不良反应监测与管理策略流程图

Figure1 Adverse reaction monitoring and management algorithm for PEG-IFN-α-2b therapy in CHB

值得注意的是，甲状腺功能异常（特别是甲状腺功能亢进状态）与更优的病毒学应答之间存在显著关联，提示其可能不仅是药物不良反应，更反映了机体免疫系统激活的状态。这一发现对“不良反应必然负面”的传统观念提出了挑战，促使学界需重新审视不良反应与治疗效果之间的复杂关联。然而，现有支持证据多为回顾性研究，未来仍需开展样本量更大规模的前瞻性队列研究加以验证。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：李欣怡负责设计论文框架，资料分析、撰写论文；陈丹蕾、张珈伟参与收集数据、论文修改；叶卫江负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] Polaris Observatory Collaborators. 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8.

[2] QI JL, LI ML, WANG LJ, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: An analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health, 2023, 8(12): e943-e955. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00211-6.

[3] CHEN J, QI M, FAN XG, et al. Efficacy of peginterferon Alfa-2b in nucleoside analogue experienced patients with negative HBeAg and low HBsAg: A non-randomized clinical trial[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4): 2259-2270. DOI: 10.1007/s40121-021-00497-5.

[4] JIANG SW, GUO SM, HUANG Y, et al. Interim analysis of the PARADISE study: Benefits of add-on peginterferon-α in NA-treated patients with CHB[J]. Antiviral Res, 2024, 226: 105892. DOI: 10.1016/j.antiviral.2024.105892.

[5] YOSHIDA K, ENOMOTO M, TAMORI A, et al. Combination of entecavir or tenofovir with pegylated interferon-α for long-term reduction in hepatitis B surface antigen levels: Simultaneous, sequential, or add-on combination therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1456. DOI: 10.3390/ijms22031456.

[6] ZHANG Y, LI YS, WANG J. Effect of ganfule capsule, tenofovir amibufenamide tablets combined with polyethylene glycol interferon α-2b in patients with chronic hepatitis B and its influence on immune function[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(21): 2268-2271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.21.008.
张阳, 李永胜, 王婧. 肝复乐胶囊、艾米替诺福韦片联合聚乙二醇干扰素α-2b治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(21): 2268-2271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.21.008.

[7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B[J]. Infect Dis Info, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.

[8] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [R/OL]. (2024-03-29)[2024-07-03]. https: //www.who.int/publications/i/item/9789240090903.

[9] QIN X, HOU ZY, MA L. Adverse reactions of interferon therapy in 63 patients with chronic hepatitis B and its countermeasures[J]. Heilongjiang Med J, 2018, 42(6): 530-531, 536. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2018.06.004.
秦旭, 侯志云, 马丽. 63例慢性乙型肝炎患者应用干扰素治疗的不良反应及对策[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(6): 530-531, 536. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2018.06.004.

[10] GHERLAN GS, LAZAR SD, CULINESCU A, et al. Results of response-guided therapy with pegylated interferon alpha 2a in chronic hepatitis B and D[J]. Trop Med Infect Dis, 2024, 9(4): 73. DOI: 10.3390/tropicalmed9040073.

[11] SU ZZ, CHEN J, ZHANG JL, et al. Circulating IL-1β, IL-17, and IP-10 as potential predictors of hepatitis B virus infection prognosis[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 5202898. DOI: 10.1155/2022/5202898.

[12] LI MH, LU HH, CHEN QQ, et al. Changes in the cytokine profiles of patients with chronic hepatitis B during antiviral therapy[J]. Biomed Environ Sci, 2021, 34(6): 443-453. DOI: 10.3967/bes2021.061.

[13] WANG WX, JIA R, JIN XY, et al. Serum cytokine change profile associated with HBsAg loss during combination therapy with PEG-IFN-α in NAs-suppressed chronic hepatitis B patients[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1121778. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1121778.

[14] LI ZZ, WU SL, ZHANG L, et al. Changes of peripheral blood during the antiviral treatment with Peg-IFNα-2 a for patients with chronic hepatitis B and the relationship between the changes and effect[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2017, 31(5): 446-449. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1003-9279.2017.05.015.
李真真, 吴淑玲, 张璐, 等. 慢性乙型病毒性肝炎干扰素抗病毒治疗外周血的变化特征及与疗效关系[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(5): 446-449. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2017.05.015.

[15] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B(2019 version)[J]. Chin J Infect Dis, 2005, 23(6): 421-431. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2005.06.021.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(6): 421-431. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2005.06.021.

[16] SATA M, YANO Y, YOSHIYAMA Y, et al. Mechanisms of thrombocytopenia induced by interferon therapy for chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol, 1997, 32(2): 206-210. DOI: 10.1007/BF02936369.

[17] LIU YL, DU XF, CHEN XY, et al. Bone marrow suppression or active proliferation An analysis of neutropenia after pegylated interferon treatment of patients with chronic hepatitis C[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(12): 939-943. DOI: 10.3109/00365548.2013.835067.

[18] MELIA MT, BRÄU N, POORDAD F, et al. Infections during peginterferon/ribavirin therapy are associated with the magnitude of decline in absolute lymphocyte count: Results of the IDEAL study[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(7): 960-969. DOI: 10.1093/cid/ciu009.

[19] HERMOS JA, QUACH L, GAGNON DR, et al. Incident severe thrombocytopenia in veterans treated with pegylated interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C infection[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23(5): 480-488. DOI: 10.1002/pds.3585.

[20] MEI SQ, FENG Y, CUI LL, et al. Thrombotic thrombocytopenic *Purpura* developed after pegylated interferon treatment for hepatitis B infection[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 400. DOI: 10.1186/s12882-022-03034-9.

[21] WANG XR, XIAO L, GENG AW, et al. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis B-induced thrombotic thrombocytopenic *Purpura*: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(11): 2534-2536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.028.
王欣茹, 肖丽, 耿爱文, 等. 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎诱发血栓性血小板减少性紫癜1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(11): 2534-2536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.028.

[22] DING L, QIAN C, ZHANG YH, et al. Hepatitis B complicated with throm-

botic thrombocytopenic Purpura after interferon treatment: A case report[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(12): 1037. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.005.
丁磊, 钱琤, 张宇浩, 等. 乙型肝炎干扰素治疗期间合并血栓性血小板减少性紫癜一例[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(12): 1037. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.005.
[23] JIA HY, THELWELL C, DILGER P, et al. Endothelial cell functions impaired by interferon in vitro: Insights into the molecular mechanism of thrombotic microangiopathy associated with interferon therapy[J]. Thromb Res, 2018, 163: 105-116. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.039.
[24] LIAN JS, KUANG W, JIA HY, et al. Pegylated interferon-α-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and hepatitis B vaccine treatment for naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: A prospective, multicenter, randomized controlled study[J]. J Med Virol, 2022, 94(11): 5475-5483. DOI: 10.1002/jmv.28003.
[25] National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, Chinese Association of Gerontology and Geriatrics. Chinese expert consensus on clinical management of hepatopathy-related thrombocytopenia[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(10): 2307-2320. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007.
国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学分会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2307-2320. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007.
[26] KOLANIS S, VASILEIOU E, HATZIPANTELIS E, et al. Safety and efficacy of eltrombopag in children and adults with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2021, 19(1): 83-92. DOI: 10.2174/1871525718666200910-161540.
[27] HUANGFU T, LIN YM, RAO KM, et al. Effect of α-interferon in treating chronic hepatitis B on liver function, hepatitis B surface antigen and thyroid function[J]. Lab Med Clin, 2024, 21(19): 2920-2924. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.027.
皇甫彤, 蔺咏梅, 饶珂萌, 等. 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[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(19): 2920-2924. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.027.
[28] LUO WF, WU S, CHEN HJ, 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): 03000605211025139. DOI: 10.1177/03000605211025139.
[29] MA ZX, QIN YL, JIA YD, 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. DOI: 10.1111/jvh.13667.
[30] WANG LH, LI BQ, ZHAO H, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with interferon[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 949003. DOI: 10.3389/fendo.2022.949003.
[31] HASHAM A, ZHANG WJ, LOTAY V, et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IIT): Evidence for a key role for *MHC* and apoptosis related genes and pathways[J]. J Autoimmun, 2013, 44: 61-70. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.04.002.
[32] MAZZIOTTI G, SORVILLO F, PISCOPO M, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: A prospective study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 4138-4144. DOI: 10.1210/jc.2005-0093.
[33] CARACCIO N, GIANNINI R, CUCCATO S, et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter, and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2): 1156-1162. DOI: 10.1210/jc.2004-1173.
[34] CARACCIO N, CUCCATO S, PRATESI F, et al. Effect of type I interferon(s) on cell viability and apoptosis in primary human thyrocyte cultures[J]. Thyroid, 2009, 19(2): 149-155. DOI: 10.1089/thy.2008.0290.
[35] LIU Q, LI JF, ZONG QY, 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. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112219.
[36] KOTKOWSKA A, SEWERYNEK E, DOMAŃSKA D, et al. Single nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene influence AITD susceptibility, thyroid autoantibody levels, and IL6 and IL17 secretion[J]. Cell Mol Biol Lett, 2015, 20(1): 88-101. DOI: 0.1515/cmble-2015-0004.
[37] LIU YS, ZHENG YH, 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. DOI: 10.1186/s12902-023-01371-w.
[38] MU H, XU DQ, LIU CY, et al. Relationship between HBsAG and TSH during interferon treatment in hepatitis B patients with low HBsAg level[J]. Chongqing Med J, 2024, 53(18): 2826-2829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.020.
木唤, 许丹青, 刘春云, 等. 低HBsAg水平乙型肝炎患者使用干扰素治疗期间HBsAg与TSH的关系[J]. 重庆医学, 2024, 53(18): 2826-2829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.020.
[39] HE QF, MAO CJ, CHEN ZL, et al. Dynamic changes of growth and thyroid function in young children with chronic hepatitis B treated with peginterferon monotherapy[J]. Pediatr Infect Dis J, 2025, 44(2): 112-117. DOI: 10.1097/INF.0000000000004567.
[40] LAI JY, HO JX, KOW ASF, et al. Interferon therapy and its association with depressive disorders-A review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1048592. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1048592.
[41] HU CG, YUAN GS, HUANG HP, et al. Depression and anxiety caused by pegylated interferon treatment in patients with chronic hepatitis B and the therapeutic effects of escitalopram and alprazolam[J]. J South Med Univ, 2017, 37(9): 1201-1205. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.09.10.
胡承光, 袁国盛, 黄华萍, 等. 长效干扰素治疗慢性乙型肝炎引发的精神心理异常及干预治疗效果分析[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(9): 1201-1205. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.09.10.
[42] HU PJ, YU ML, CHEN MY, et al. Long-term risk of depression and the impact of risk factors among chronic hepatitis C patients after successful antiviral therapy: A nationwide real-world Taiwanese cohort (T-COACH)[J]. J Formos Med Assoc, 2025. DOI: 10.1016/j.jfma.2025.05.039. [Epub ahead of print]
[43] CHIU WC, SU YP, SU KP, et al. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(2): e1026. DOI: 10.1038/tp.2016.274.
[44] ZHANG MD, WAN MJ, WANG W, et al. Effect of interferon therapy on quality of life in patients with chronic hepatitis B[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 2461. DOI: 10.1038/s41598-024-51292-4.

收稿日期：2025-06-14；**录用日期：**2025-07-22
本文编辑：王莹

引证本文：LI XY, YE WJ, CHEN DL, et al. Monitoring and management of adverse reactions to pegylated interferon alpha-2b for treatment of chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(2): 414-419.
李欣怡, 叶卫江, 陈丹蕾, 等. 慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素α-2b治疗过程中不良反应的监测与管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(2): 414-419.