

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240617.1202.017\(2024-06-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240617.1202.017(2024-06-18))

## 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

木 唤,许丹青,刘春云,刘 立<sup>△</sup>

[昆明市第三人民医院(云南省传染性疾病预防医学中心)肝病免疫科,昆明 650041]

**[摘要]** **目的** 探讨低乙型肝炎(乙肝)表面抗原(HBsAg)水平乙肝患者使用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b(PEG-IFN $\alpha$ -2b)治疗时 HBsAg 与促甲状腺激素(TSH)的关系。**方法** 选取 2020—2022 年在该院 PEG-IFN $\alpha$ -2b 联合核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的 103 例低 HBsAg 水平乙肝患者为研究对象,根据 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间患者 TSH 水平,分为 TSH 升高组、TSH 正常组、TSH 降低组。收集各组患者一般资料及实验室指标,分析 HBsAg 水平差异。**结果** 各组患者基线性别、年龄、WBC、Hb、PLT、HBsAg、总三碘甲状腺原氨酸(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)、TSH 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组患者治疗 24、48 周 HBsAg 水平和治疗 24 周 HBsAg 下降程度比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TSH 降低组治疗 24、48 周 HBsAg 水平明显低于 TSH 正常组,治疗 24 周 HBsAg 下降程度明显高于 TSH 正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** PEG-IFN $\alpha$ -2b 在低 HBsAg 水平乙肝患者 TSH 降低(甲状腺功能亢进/亚临床甲状腺功能亢进)中的抗病毒疗效更好。

**[关键词]** 长效干扰素;乙肝抗病毒治疗;促甲状腺激素

**[中图分类号]** R512.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2826-04

## Relationship between HBsAg and TSH during interferon treatment in hepatitis B patients with low HBsAg level

MU Huan, XU Danqing, LIU Chunyun, LIU Li<sup>△</sup>

[Department of Liver Diseases and Immunology, Kunming Municipal Third People's Hospital (Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases), Kunming, Yunnan 650041, China]

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between hepatitis B (HB) surface antigen (HBsAg) and thyroid-stimulating hormone (TSH) during pegylated interferon  $\alpha$ -2b (PEG-IFN $\alpha$ -2b) treatment in the HB patients with low HBsAg level. **Methods** A total of 103 HB patients with low HBsAg level conducting PEG-IFN $\alpha$ -2b combined with nucleos(t)ide analogues antiviral treatment in this hospital during 2020—2022 were selected as the study subjects and divided into the TSH increase group, TSH normal group and TSH decrease group according to the TSH level of the patients during PEG-IFN $\alpha$ -2b treatment. The general data and laboratory indexes in various groups were collected. The differences in HBsAg levels were analyzed. **Results** There were no statistically significant differences in baseline gender, age, WBC, Hb, PLT, HBsAg, total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and TSH among the groups ( $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in the level of HBsAg between 24-week treatment and 48-week treatment and the degree of HBsAg decrease at 24-week treatment among the groups ( $P < 0.05$ ). The HBsAg level after 24-week, 48-week treatment in the TSH decrease group was significantly lower than that in the normal TSH group, and the decrease degree of HBsAg at 24-week treatment was significantly higher than that in the normal TSH group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PEG-IFN $\alpha$ -2b has better antiviral efficacy for TSH decrease (hyperthyroidism/subclinical hyperthyroidism) in the patients with HBsAg low level hepatitis B.

**[Key words]** long acting interferon; anti viral treatment of hepatitis B; thyroid stimulating hormone

全球约有 2.9 亿人感染乙型肝炎(乙肝)病毒 (HBV),其中 15%~40%可发展为肝硬化、肝细胞癌

等终末期肝病<sup>[1]</sup>,我国是 HBV 感染高流行地区,虽然从 1992 年乙肝疫苗已经全国普及,但我国人口基数大,现存感染者较多,一般人群的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率为 9.09%,约 1.2 亿人为 HBV 携带者,每年约 65 万人死于 HBV 相关的终末期肝病<sup>[2]</sup>。

乙肝的抗病毒治疗可以通过预防肝脏炎症和肝纤维化进展等来改善患者预后<sup>[3]</sup>。目前乙肝抗病毒治疗主要为核苷(酸)类似物和干扰素。大部分患者需要长期服用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,但 HBsAg 转阴率只有 0~2%,且停药后复发率高<sup>[4-5]</sup>。聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)有抗病毒、抗纤维化及调节免疫的作用,部分患者可以达到临床治愈,实现血清 HBsAg 转阴且 HBV-DNA 持续抑制,从而改善了患者的不良预后<sup>[6-7]</sup>。但使用 PEG-IFN 治疗期间可能存在一些不良反应,如流感样症状、WBC 下降、中性粒细胞下降、失眠、脱发、内分泌及代谢紊乱等,对其的处理尤为重要。PEG-IFN 可以通过免疫机制导致患者甲状腺功能异常,在治疗期间有 4.9% 的患者会发生甲状腺功能异常,其中甲状腺功能低下者较多<sup>[8-9]</sup>,但使用干扰素治疗期间甲状腺功能异常并非禁忌证。有研究发现,在使用长效干扰素治疗期间,发生甲状腺功能异常的患者 HBsAg 转阴率更高<sup>[10]</sup>。本研究分析低 HBsAg 水平的乙肝患者使用 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间的促甲状腺激素(TSH)与 HBsAg 的关系,评估 TSH 是否可作为评价 PEG-IFN $\alpha$ -2b 疗效的指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020—2022 年在本院 PEG-IFN $\alpha$ -2b 联合核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的 103 例低 HBsAg 水平乙肝患者为研究对象。其中男 77 例,女 26 例,年龄 9~65 岁,平均(38.19 $\pm$ 11.03)岁。纳入标准:(1)HBsAg 阳性 6 个月以上的乙肝患者;(2)接受 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗(135  $\mu$ g/针或 180  $\mu$ g/针,1 针/周,皮下注射),达到临床治愈或治疗满 1 年;(3)基线 HBsAg<1 500 IU/mL;(4)使用干扰素前 TSH 水平正常。排除标准:(1)合并其他嗜肝病毒感染、药物性、酒精性、中毒性、遗传代谢性、自身免疫性肝病等;(2)使用干扰素前诊断为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺癌等;(3)随访不足半年。本研究经医

院伦理委员会批准(审批号:KSL2023071156),患者或监护人签署知情同意书。

### 1.2 方法

根据 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间患者 TSH 水平,分为 TSH 降低组(<0.27 uIU/mL)、TSH 正常组(0.27~4.20 uIU/mL)、TSH 升高组(>4.20 uIU/mL)。收集各组患者基线资料,包括一般资料及实验室指标等,治疗达到临床治愈或疗程满 1 年为随访终点。分析基线、治疗 12 周、治疗 24 周、治疗 48 周 HBsAg 水平差异。

HBV 标志物检测采用罗氏公司 e601 全自动电化学发光免疫分析及配套试剂(HBsAg 的稀释采用 HBsAg-QN Dil HepB 在相应的平台强制稀释)。临床生化检测使用日本奥林巴斯 AU400 全自动生化仪,采用日本 Sysmex-XT 4000i 全自动血细胞分析仪检测外周血。美国雅培公司 i200SR 免疫化学发光检测系统及其配套试剂检测 TSH、总三碘甲状腺原氨酸(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。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用  $t$  检验或 Dunn-Bonferroni 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用  $\chi^2$  或 Fisher 确切概率法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

不同 TSH 水平患者性别、年龄、WBC、Hb、PLT、HBsAg、TT3、FT3、TT4、FT4、TSH 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.2 治疗期间各组 HBsAg 水平比较

各组治疗 24、48 周 HBsAg 水平和 24 周 HBsAg 下降程度比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。TSH 降低组治疗 24、48 周 HBsAg 水平明显低于 TSH 正常组,治疗 24 周 HBsAg 下降程度明显高于 TSH 正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。入组患者中有 32 例在治疗 24 周后达到临床治愈,故未分析治疗 48 周 HBsAg 下降程度。

表 1 各组基线资料比较

项目	TSH 降低组( $n=6$ )	TSH 正常组( $n=74$ )	TSH 升高组( $n=23$ )	$\chi^2/H/F$	$P$
男/女( $n/n$ )	4/2	59/15	14/9	1.266	0.544
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	41.50 $\pm$ 13.08	39.50 $\pm$ 10.33	38.00 $\pm$ 13.03	3.492	0.764
HBsAg[ $M(Q_1, Q_3)$ ,IU/mL]	48.22(8.31,286.85)	211.95(16.57,822.27)	113.70(49.91,692.30)	0.488	0.430
HBV-DNA[ $M(Q_1, Q_3)$ ,IU/mL]	0(0,0)	0(0,1 680)	0(0,1 610)	4.501	0.105
ALT[ $M(Q_1, Q_3)$ ,U/L]	17.50(8.75,40.75)	29.50(21.75,56.00)	21.00(17.00,72.00)	3.315	0.191

续表 1 各组基线资料比较

项目	TSH 降低组( <i>n</i> =6)	TSH 正常组( <i>n</i> =74)	TSH 升高组( <i>n</i> =23)	$\chi^2/H/F$	<i>P</i>
AST[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),U/L]	21.50(17.00,33.25)	26.50(22.00,38.00)	27.00(21.00,49.00)	2.224	0.329
WBC[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	5.92(1.98,4.08)	4.76(3.91,6.37)	4.42(3.47,5.82)	4.968	0.083
Hb[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),g/L]	164.00(145.30,164.30)	164.50(148.30,175.00)	158.00(150.00,171.00)	0.879	0.644
PLT[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	226.50(199.30,286.80)	195.50(142.80,175.00)	185.00(141.00,261.00)	2.758	0.252
TT3[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),nmol/L]	2.00(1.80,2.35)	1.86(1.65,2.05)	1.88(1.54,2.06)	0.804	0.958
FT3[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),pmol/L]	5.22(4.40,6.12)	5.12(4.66,5.64)	5.00(4.58,5.56)	2.103	0.349
TT4[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),nmol/L]	100.70(80.13,149.43)	97.59(84.34,112.27)	101.34(86.33,115.94)	0.846	0.655
FT4[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),pmol/L]	17.31(14.08,20.16)	16.52(14.37,18.33)	16.47(14.67,17.36)	0.322	0.851
TSH[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),uIU/mL]	1.90(0.97,3.07)	1.95(1.29,2.65)	2.01(1.97,2.86)	1.413	0.493

表 2 治疗期间各组 HBsAg 水平比较[*M*(*Q*<sub>1</sub>,*Q*<sub>3</sub>)]

项目	TSH 降低组( <i>n</i> =6)	TSH 正常组( <i>n</i> =74)	TSH 升高组( <i>n</i> =23)	<i>H</i>	<i>P</i>
治疗 12 周(IU/mL)	29.35(2.51,144.43)	124.47(7.23,507.66)	60.00(4.75,290.30)	1.363	0.506
治疗 24 周(IU/mL)	0(0,32.97) <sup>a</sup>	39.16(0.78,285.36)	22.70(1.12,174.28)	6.093	0.048
治疗 48 周(IU/mL)	0(0,1.28) <sup>a</sup>	5.59(0,139.70)	1.79(0,73.25)	6.371	0.041
治疗 12 周下降程度(%)	50.23(32.89,74.24)	37.22(21.76,73.02)	22.69(2.75,86.98)	2.969	0.227
治疗 24 周下降程度(%)	100.00(77.40,100.00) <sup>a</sup>	34.52(8.56,75.09)	49.24(21.83,69.80)	9.797	0.007

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与 TSH 正常组比较。

### 3 讨 论

世界卫生组织在 2016 年提出“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标,实现这个目标需要加强母婴阻断,提高乙肝治疗可及性,规范抗病毒治疗,减少肝炎相关并发症等<sup>[5,11]</sup>。慢性乙肝的治疗目标是延缓乙肝的进展,降低肝硬化、肝细胞癌的发生率,提高患者的生存率<sup>[12]</sup>。近年来越来越多的乙肝患者选择使用核苷(酸)类似物联合长效干扰素进行抗病毒治疗争取临床治愈,将 HBsAg<1 500 IU/mL 的患者称之为乙肝优势人群<sup>[13]</sup>,这部分患者约有 27.3% 可以达到 HBsAg 阴转<sup>[14]</sup>。但在 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间部分患者会出现多种不良反应,故在临床中应根据相关检查结果及患者自身感受,个体化调整治疗方案,包括药物剂量的调整及不良反应的处理等<sup>[15]</sup>。在使用干扰素期间约有 40% 患者会产生甲状腺抗体,15% 发展为临床甲状腺疾病<sup>[16]</sup>。长效干扰素导致甲状腺功能异常的机制尚不清楚,但目前比较肯定的是其中干扰素导致免疫系统激活,从而诱发甲状腺功能异常<sup>[17]</sup>。TSH 异常可以进行患者免疫调节,增加抗病毒的能力<sup>[18]</sup>。

通过对 422 例慢性丙肝、乙肝患者的研究<sup>[9]</sup>发现,干扰素主要引起甲状腺功能减退(83.3%)。LUO 等<sup>[10]</sup>研究通过对 342 例患者分析发现,甲状腺功能异常率为 4.9%,甲状腺功能异常并不是干扰素治疗慢性乙肝患者的绝对禁忌证,且与 HBsAg 清除有关。有学者研究<sup>[19]</sup>通过 425 例接受干扰素治疗的患者随

访 10 年发现,大多数甲状腺功能是可逆的。LIU 等<sup>[20]</sup>通过对 1 187 例乙肝患者使用长效干扰素治疗发现,约 11.5% 出现甲状腺功能异常,年龄、性别和甲状腺疾病均是 HBsAg 下降和 HBsAg 清除的相关因素,甲状腺功能异常不会降低干扰素的疗效,甲状腺功能亢进/亚临床甲状腺功能亢进患者 HBsAg 清除率更高。与之前研究不同的是,本研究发现对于低 HBsAg 水平乙肝患者在使用 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间甲状腺功能异常与性别无关,可能与研究对象均为优势人群有关。有研究<sup>[11]</sup>发现,丙肝患者使用干扰素治疗期间,诱发甲状腺疾病患者中有 47.8% 是治疗后 3 个月内发生,86.6% 为治疗后 6 个月内发生。本研究结果发现,治疗 24、48 周各组 HBsAg 水平差异有统计学意义,TSH 降低患者(甲状腺功能亢进/亚临床甲状腺功能亢进)的治疗效果更好。在临床工作中,遇到使用 PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗期间 TSH 异常,可以在监测下继续治疗,24 周以后的 TSH 水平可能在一定程度上可以评估其疗效。

但是本研究仍存在一定的局限性:因为回顾性研究,部分数据缺失,样本量较小,以后可以多中心、扩大样本量收集病例等进一步研究。

### 参考文献

- [1] REVILL P A, CHISARI F V, BLOCK J M, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis

- B[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(7):545-558.
- [2] ULLAH K, DOGAR A W, OCHANI S, et al. Implementation of world health organization global hepatitis program for eliminating hepatitis B infection globally[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2022, 34(8):877-878.
- [3] HALL S A L, VOGRIN S, WAWRYK O, et al. Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(8):1629-1641.
- [4] 臧海洋, 李伟娜, 刘守胜, 等. 核苷(酸)类似物序贯派格宾治疗慢性乙型肝炎实现功能性治愈的预测因素[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2):299-306.
- [5] 中华医学会肝病学会, 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]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3):后插 1-后插 22.
- [6] NING Q, HAN M, SUN Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial)[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):777-784.
- [7] HUANG D, WU D, WANG P, et al. End-of-treatment HBsAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1):42-54.
- [8] 李明慧, 谢尧. 慢性病毒性肝炎患者干扰素  $\alpha$  治疗不良反应临床处理专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(11):1106-1111.
- [9] OKANOUE T, SAKAMOTO S, ITOH Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 1996, 25(3):283-291.
- [10] LUO W, WU S, CHEN H, et al. Thyroid dysfunction is associated with the loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B undergoing treatment with alpha-interferon[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(6):3000605211025139.
- [11] CHAN H L Y, CHAN F W S, HUI A J, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir: a prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1):126-135.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 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.
- [14] WU D, WANG P, HAN M, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the endeavor study[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5):573-586.
- [15] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9):678-686.
- [16] WATANABE U, HASHIMOTO E, HISAMITSU T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C[J]. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89(3):399-403.
- [17] PRUMMEL M F, LAURBERG P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease [J]. *Thyroid*, 2003, 13(6):547-551.
- [18] PARK E S, KIM H, SUH J M, et al. Involvement of JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) in the thyrotropin signaling pathway[J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(5):662-670.
- [19] MA Z, QIN Y, JIA Y, 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] LIU Y, ZHENG Y, 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.

(收稿日期:2024-02-19 修回日期:2024-05-24)

(编辑:唐 璞)