

• 论 著 •

聚乙二醇干扰素- α 对乙型肝炎患者 HBsAg 及 Tfh 细胞、B 细胞标志物水平的影响

屈虹霞,董建毅,史莉华

兰州大学第一医院西站院区内镜室,甘肃兰州 730050

摘要:**目的** 探讨聚乙二醇干扰素- α (PEG-IFN- α)对慢性乙型肝炎(CHB)患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)及滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)、B 细胞标志物水平的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 5 月该院收治的 84 例 CHB 患者,均采用 PEG-IFN- α 治疗 48 周,按免疫应答情况分为完全应答组(28 例)、部分应答组(15 例)、无应答组(41 例),比较治疗后各组肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(STB)]、HBV-DNA、HBsAg 水平,以及乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性率、Tfh 细胞标志物[肿瘤坏死因子相关激活蛋白(CD40L)、诱导性共刺激分子(ICOS)、标志物程序性死亡分子-1(PD-1)]、B 细胞标志物(IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)、炎症因子 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后完全应答组血清 AST、ALT、STB、HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 阳性率低于无应答组、部分应答组,差异有统计学意义($P<0.05$);完全应答组患者 Tfh 细胞标志物 CD40L、PD-1 表达水平高于无应答组、部分应答组,差异有统计学意义($P<0.05$),各组 ICOS 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$);完全应答组 B 细胞标志物 IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺表达水平高于部分应答组、无应答组,IgG、IgM 水平明显高于部分应答组、无应答组,差异有统计学意义($P<0.05$),各组 IgA 水平差异无统计学意义($P>0.05$);完全应答组 IFN- γ 水平高于无应答组、部分应答组,IL-4 水平低于部分应答组、无应答组,差异有统计学意义($P<0.05$),各组治疗前后 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PEG-IFN- α 治疗 CHB 患者能有效降低 HBsAg 水平,提高 Tfh 细胞及 B 细胞标志物表达水平。

关键词:聚乙二醇干扰素- α ; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎表面抗原; 肿瘤坏死因子相关激活蛋白; B 细胞标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.023

中图法分类号:R512.6+2

文章编号:1673-4130(2022)18-2288-05

文献标志码:A

Effect of PEG-IFN- α on levels of HBsAg, Tfh cell and B cell markers in patients with hepatitis B

QU Hongxia, DONG Jianyi, SHI Lihua

Endoscopy Room, West Station Area of First Hospital of Lanzhou University,
Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract:**Objective** To investigate the effect of pegylated interferon- α (PEG-IFN- α) on the levels of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), follicular helper T cells (Tfh) and B cell markers in the patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 84 patients with CHB treated in this hospital from January 2017 to May 2018 were selected and treated with PEG-IFN- α for 48 weeks, and divided into the complete response group (28 cases), the partial response group (15 cases) and non-responsive group (41 cases) according to the immune response. The levels of liver function indicators (ALT, AST, STB), HBV-DNA, HBsAg level, HBeAg positive rate, Tfh markers [tumor necrosis factor-related activator protein (CD40L), inducible costimulatory molecule (ICOS), marker programmed death-1 molecule (PD-1)], B cell markers (IgG⁺CD21⁺, CD38^{hi}CD138⁺), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG) and inflammatory factors γ -interferon (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) after treatment were compared among the groups. **Results** After treatment, the levels of serum AST, ALT, STB, HBV-DNA and HBsAg, and HBeAg positive rate in the complete response group were lower than those in the non-response group and partial response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of CD40L and PD-1 on the Tfh cell of the patients in the complete response group were high-

er than those in the non-response group and partial response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and the ICOS expression level had no statistically significant difference among the various groups ($P<0.05$). The expression levels of IgG⁺CD21⁺ and CD38^{hi}CD138⁺ on the B cell in the complete response group were higher than those in the partial response group and the non-response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), while the levels of IgG and IgM were significantly higher than those in the partial response group and non-response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the IgA level among the various groups ($P>0.05$). The level of IFN- γ in the complete response group was higher than that in the non-response group and the partial response group, and the IL-4 level was lower than that in the partial response group and the non-response group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in TNF- α level in each group between before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** PEG-IFN- α in treating the patients with CHB can effectively reduce the HBsAg level, increase the expression levels of Tfh cell and Bcell markers.

Key words: pegylated interferon- α ; hepatitis B virus; hepatitis B virus surface antigen; tumor necrosis factor-related activator protein; B cell marker

慢性乙型肝炎(CHB)是目前全球较为严重的公共卫生问题之一,而乙型肝炎病毒(HBV)的不断复制和对肝细胞的持续破坏是引发 CHB 病情进展的关键因素^[1]。目前临床上多采用干扰素及核苷类似物进行抗 HBV 治疗,与核苷类似物相比,干扰素更能帮助患者在停止治疗后获得持续的病毒学应答和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的血清学转换,但相关免疫机制尚不明确^[2]。乙型肝炎表面抗体(HBsAb)主要来自活化后的 B 细胞,而 B 细胞活化受滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)的调节,提示 Tfh 细胞也参与了 CHB 患者抗病毒免疫过程^[3]。Tfh 细胞表面高表达肿瘤坏死因子相关激活蛋白(CD40L),因此 CD40L 水平能在一定程度上反映 Tfh 细胞数和免疫水平^[4]。本研究采用聚乙二醇干扰素- α (PEG-IFN- α)治疗 CHB 患者,探讨治疗前后患者 HBsAg 及 Tfh 细胞、B 细胞标志物水平变化,以期进一步明确 PEG-IFN- α 影响病毒学应答和 HBsAg 血清学转换的内在机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 5 月本院收治的 84 例 CHB 患者。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[5]中关于 CHB 的诊断标准;(2)年龄 18~65 岁。排除标准:(1)自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、肝癌等其他肝脏疾病;(2)患者为孕妇或处于哺乳期;(3)近半年进行过抗病毒治疗或采用免疫抑制剂治疗;(4)合并其他脏器严重病变或精神障碍等。按疗效分为完全应答组(28 例)、部分应答组(15 例)、无应答组(41 例),疗效判断标准同样参考文献^[5]:完全应答,HBsAg、HBV-DNA 完全清除;部分应答,丙氨酸氨基转移酶(ALT)恢复正常,HBV-DNA $<1\,000\text{ copy/mL}$,HBsAg 阳性;无应答,HBsAg、HBV-DNA 略有下降或无变化,HBV-

DNA $\geq 1\,000\text{ copy/mL}$ 。各组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究的所有患者知情并签署知情同意书。

表 1 各组患者一般资料比较(n 或 $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	性别		年龄(岁)
		男	女	
完全应答组	28	15	13	39.52 $\pm$ 7.42
部分应答组	15	9	6	38.26 $\pm$ 9.36
无应答组	41	23	18	38.73 $\pm$ 10.15
F/χ^2		0.165		1.206
P		0.921		0.074

1.2 方法 所有患者采用 PEG-IFN- α (F. Hoffmann-La Roche Ltd; 国药准字:J20120074)治疗 48 周,根据患者体质量给予 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 肌肉注射,1 次/周。将治疗过程中出现严重不良反应者(外周血中性粒细胞计数 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数 $<25\times 10^9/\text{L}$ 、严重抽搐等)剔除。

1.3 观察指标 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血,离心取上清液,采用全自动生化仪(日立 7600 型)检测血清 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(STB)水平,采用 ELISA 检测血清乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性率(HBeAg 定量 $\leq 1.0\text{ S/CO}$ 为 HBeAg 阴性, $>1.0\text{ S/CO}$ 为 HBeAg 阳性)及 HBsAg、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 M(IgM)水平,ELISA 试剂盒均购自上海酶联生物试剂科技有限公司。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测各组治疗前后 HBV DNA 水平,检测结果以 lg copy/mL 表示。分

离外周血单个核细胞,采用流式细胞仪(美国贝克曼公司 FACSCalibur 2 型)检测 Tfh 细胞标志物 [CD40L、诱导性共刺激分子(ICOS)、程序性死亡分子-1(PD-1)]及 B 细胞标志物(IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺)水平,流式细胞仪使用的所有试剂均购自美国贝克曼公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肝功能比较 治疗后,完全应答组血清

AST、ALT、STB 水平低于无应答组、部分应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组肝功能比较($\bar{x} \pm s$, U/L)				
组别	<i>n</i>	AST	ALT	STB
完全应答组	28	33.16±5.04 ^{#*}	33.48±5.24 ^{#*}	16.23±2.51 ^{#*}
部分应答组	15	104.29±12.74 [#]	87.24±16.25 [#]	18.34±2.67 [#]
无应答组	41	132.64±15.26	94.57±20.36	21.54±3.19

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 各组 HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 阳性率比较 完全应答组 HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 阳性率低于部分应答组和无应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组 HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 阳性率比较($\bar{x} \pm s$ 或 <i>n</i> (%))				
组别	<i>n</i>	HBV-DNA(Ig copy/mL)	HBsAg(IU/mL)	HBeAg 阳性率
完全应答组	28	2.02±0.36 ^{#*}	1 236.40±154.62 ^{#*}	5(17.86) ^{#*}
部分应答组	15	2.37±0.52 [#]	1 457.27±164.18 [#]	8(53.33) [#]
无应答组	41	4.20±0.68	3 365.18±396.25	17(41.46)

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 各组 Tfh 细胞标志物 CD40L、ICOS、PD-1 水平比较 完全应答组 Tfh 细胞标志物 CD40L、PD-1 表达水平高于无应答组、部分应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),各组 ICOS 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 各组 Tfh 细胞标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, %)				
组别	<i>n</i>	CD40L	ICOS	PD-1
完全应答组	28	5.92±0.63 ^{#*}	3.41±0.36	6.72±0.75 ^{#*}
部分应答组	15	4.09±0.51 [#]	3.37±0.52	6.34±0.69 [#]
无应答组	41	3.75±0.54	3.42±0.57	5.86±0.66

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.4 各组 B 细胞标志物 IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺水平比较 完全应答组 B 细胞标志物 IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺表达水平高于部分应答组和无应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 各组 B 细胞标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, %)			
组别	<i>n</i>	IgG ⁺ CD21 ⁺	CD38 ^{hi} CD138 ⁺
完全应答组	28	16.25±1.80 ^{#*}	4.84±0.51 ^{#*}
部分应答组	15	13.19±1.66 [#]	3.62±0.47 [#]
无应答组	41	11.27±1.54	2.74±0.35

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.5 各组免疫球蛋白水平比较 治疗 48 周后,完全应答组 IgG、IgM 水平明显高于部分应答组、无应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),各组 IgA 水平差

异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

表 6 各组 IgG、IgA、IgM 水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/mL)				
组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM
完全应答组	28	22.71±3.29 ^{#*}	2.16±0.37	3.25±0.36 ^{#*}
部分应答组	15	14.06±3.15 [#]	2.07±0.33	2.08±0.31 [#]
无应答组	41	11.42±2.83	2.14±0.30	1.24±0.20

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.6 各组炎症因子水平比较 治疗后完全应答组 IFN- γ 水平高于部分应答组、无应答组,IL-4 水平低于部分应答组、无应答组,差异有统计学意义($P < 0.05$),各组治疗前后 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7。

表 7 各组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	IFN- γ	IL-4	TNF- α
完全应答组	28	11.04±1.28 ^{#*}	6.59±0.74 ^{#*}	6.92±0.76
部分应答组	15	9.29±1.17 [#]	7.75±0.92 [#]	7.03±0.82
无应答组	41	5.72±0.66	9.28±1.06	6.98±0.85

注:与无应答组比较,[#] $P < 0.05$;与部分应答组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

我国 CHB 患者已超过 2 000 万^[6],HBV 感染者众多。CHB 病情进展与 HBV 的持续感染密切相关,HBV 感染可诱发肝硬化、肝癌等,对患者预后造成不良影响^[7-8]。目前临床上多采用干扰素及核苷类似物进行抗 HBV 治疗,如 INF- γ 、替诺福韦、恩替卡韦等,

能在一定程度上抑制 HBV 复制和减轻肝脏炎性损伤^[9-10]。研究显示,HBV 在体内持续复制,很难被完全清除^[11],而探讨其中的免疫调节机制对制订更合适的治疗方案、帮助患者实现 HBeAg 转阴和 HBsAg 血清学转换具有重要意义。

本研究根据患者治疗情况将其分为完全应答组、部分应答组和无应答组,研究发现,完全应答组 AST、ALT、STB 水平低于无应答组、部分应答组,提示完全应答患者肝功能优于无应答患者。目前已经得到医学界公认的是,HBsAb 在 HBV 清除过程中起了重要作用^[12]。HBsAb 是由 B 细胞活化后生成的抗体,而其对应的 HBsAg 水平升高则提示体液免疫功能不足^[13]。本研究中完全应答组 HBV-DNA、HBsAg 水平及 HBeAg 阳性率低于部分应答组和无应答组,提示完全应答患者 HBV 复制被抑制和 HBsAg 的血清学转换效果最好。

Tfh 细胞在 B 细胞成熟过程中起辅助调节作用,已有研究发现,采用 PEG-IFN- α 联合核苷类似物治疗 CHB 有助于改善 HBV 特异性 Tfh 细胞功能,提示 Tfh 细胞参与了 PEG-IFN- α 治疗后的免疫应答过程^[14]。还有研究发现,Tfh 细胞在 CHB 患者中较健康对照人群明显增多且其功能性分子高表达^[15]。CD40L、PD-1、ICOS 均为 Tfh 细胞表面功能分子,其中 CD40L 主要表达在活化的 T 细胞上,能与 B 细胞上的对应受体 CD40 结合从而促进 B 细胞成熟;PD-1 主要在 T 细胞表面起负性调节作用,能通过 PD-1/PD-L1 通路影响 T 细胞活性;ICOS 是一种共刺激分子,能下调 IL-4、IL-6 等炎症因子的表达水平,可促进 Th2 细胞的免疫应答^[16-17]。有研究认为 CHB 患者 Tfh 细胞上 ICOS 的表达与患者免疫系统紊乱程度有关^[18],而本研究中 Tfh 细胞的 CD40L、PD-1 表达水平在完全免疫应答患者中明显升高,提示 PEG-IFN- α 治疗后能增强患者 Tfh 细胞的免疫功能。ICOS 表达水平在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$),可能是因为外周血 Tfh 细胞与直接刺激淋巴器官的 Tfh 细胞功能不同。有研究发现,CD38^{hi}CD138⁺ 浆细胞、IgG⁺CD21⁺B 细胞在 CHB 患者的表达水平明显高于健康人群^[19],提示其参与了 CHB 的免疫应答过程。而本研究中治疗后 B 细胞标志物 IgG⁺CD21⁺、CD38^{hi}CD138⁺ 及 IgG、IgM 水平在完全应答组中明显升高,还提示 PEG-IFN- α 治疗后能增强 B 细胞免疫功能。前面的研究已经发现经 PEG-IFN- α 治疗后完全免疫应答患者 Tfh 细胞多个活化标志物表达升高,而 B 细胞活化标志物的增加提示 B 细胞活化,产生抗体能力增强。此外,Tfh 细胞标志物 ICOS 在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$),还提示标志物为 CD40L 的 Tfh 细胞可能比 ICOS 更能有效激活 B 细

胞。CHB 也是一种慢性炎性反应疾病,多种炎症因子也在免疫系统中起到重要作用,其中 IFN- γ 主要由 Th1 细胞分泌,IL-4 主要由 Th2 细胞分泌。相关研究发现,IFN- γ 能促进 Tfh 细胞中 CD40L 和 ICOS 表达^[20]。本研究中治疗后无应答患者 IFN- γ 水平偏低,IL-4 水平偏高,提示此类患者存在 Th1 细胞应答减弱而 Th2 细胞应答增强的免疫失衡,这可能是无应答患者无法有效控制 HBV 复制的原因之一。

综上所述,经 PEG-IFN- α 治疗后完全免疫应答患者 Tfh 细胞表面功能分子 CD40L 增加,B 细胞活化和分化加快,提示干扰素可能通过增强 CHB 患者 Tfh 细胞功能来辅助 B 细胞活化并产生抗体,从而促进 HBsAg 的血清学转变。

参考文献

- [1] 张茜,胡鹏.慢性乙型肝炎治愈新药研究进展[J].实用肝脏病杂志,2019,22(3):16-20.
- [2] 于德敏,张欣欣.血清 HBsAg 定量检测在慢性乙型肝炎临床诊疗中的应用及其意义[J].临床肝胆病杂志,2019,35(10):2150-2155.
- [3] 盘铮,尤旭,崇雨田,等.慢性 HBV 感染者经核苷(酸)类似物治疗获血清 HBsAg 转阴后的长期预后[J].中山大学学报(医学版) 2018,39(6):866-872.
- [4] 马兴梅.胸腺肽联合重组人干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J].河北医药,2018,40(23):6-10.
- [5] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):6-25.
- [6] 周友乾,李翠,尹凤鸣,等.核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 阴转后 HBsAg 定量的变化[J].临床肝胆病杂志,2019,35(5):977-981.
- [7] YANG Y,LIU M,DENG Y,et al. Pretreatment microRNA levels can predict HBsAg clearance in CHB patients treated with pegylated interferon α -2a[J]. Virol J,2018,15(1):73-79.
- [8] 李怡敏,袁琳,杨永生,等.干扰素诱导肝癌细胞 ADAR1 的表达模式及 HBV 复制抑制[J].第三军医大学学报,2019,41(14):1336-1342.
- [9] 康信通,胡蓉,刘勇,等.肝组织 HBV cccDNA 检测在藏族慢性乙肝患者干扰素治疗中的临床意义[J].四川医学,2018,39(7):735-739.
- [10] 袁正宏,何丽芳,闻玉梅,等.干扰素和核苷(酸)类似物治疗对 HBV cccDNA 的影响与慢性乙型肝炎的功能性治愈[J].中华肝脏病杂志,2020,28(8):640-644.
- [11] HUI Y Y,HO H J,HWAI I Y,et al. Sa1483- real-world rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance in patients with chronic hepatitis B (CHB): a systematic review,conventional aggregated data meta-analysis (ADMA) and individual patient data meta-analysis(IPDMA)[J]. Gastroenterology,2018,154(6):1128. (下转第 2297 页)

- peutic target for Alzheimer's disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 75: 104-111.
- [39] CALON A, ESPINET E, PALOMO-PONCE S, et al. Dependency of colorectal cancer on a TGF-beta-driven program in stromal cells for metastasis initiation[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 571-584.
- [40] LIU T, ZHOU L, LI D, et al. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 60.
- [41] RUHLAND M K, LOZA A J, CAPIETTO A H, et al. Stromal senescence establishes an immunosuppressive microenvironment that drives tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11762.
- [42] WINKLER J, ABISOYE-OGUNNIYAN A, METCALF K J, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5120.
- [43] JANSSENS R, STRUYF S, PROOST P. The unique structural and functional features of CXCL12 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 299-311.
- [44] GU C, WANG X, LONG T, et al. FSTL1 interacts with VIM and promotes colorectal cancer metastasis via activating the focal adhesion signalling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 654.
- [45] SEOANE J, GOMIS R R. TGF-beta family signaling in tumor suppression and cancer progression [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(12): a022277.
- [46] WANG W, ZHAO M, CUI L, et al. Characterization of a novel HDAC/RXR/HtrA1 signaling axis as a novel target to overcome cisplatin resistance in human non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 134.
- [47] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778.
- [48] SAJJABOONTAWEE N, SUPASITTHUMRONG T, TUN-VIRACHAISAKUL C, et al. Lower thiol, glutathione, and glutathione peroxidase levels in prostate cancer: a meta-analysis study [J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 1533-1544.
- [49] LOH J J, LI T W, ZHOU L, et al. FSTL1 secreted by activated fibroblasts promotes hepatocellular carcinoma metastasis and stemness [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(22): 5692-5705.
- [50] BUGHDA R, DIMOU P, D'SOUZA R R, et al. Fibroblast activation protein (FAP)-targeted car-T cells: launching an attack on tumor stroma [J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 313-323.
- [51] SIERSBAEK R, SCABIA V, NAGARAJAN S, et al. IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor alpha enhancers to drive breast cancer metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 412-423.
- [52] LIU Z, CHEN H, LV F, et al. Sequential release of paclitaxel and imatinib from core-shell microparticles prepared by coaxial electrospray for vaginal therapy of cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8760.
- [53] YAO H, XU K, ZHOU J, et al. A tumor microenvironment destroyer for efficient cancer suppression [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(1): 450-462.
- [54] RUSSELL J, GRKOVSKI M, O'DONOGHUE I J, et al. Predicting gemcitabine delivery by (18)F-fac pet in murine models of pancreatic cancer [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 195-200.

(收稿日期: 2021-12-28 修回日期: 2022-05-12)

(上接第 2291 页)

- [12] 卢小娟, 罗秋平, 汪红艳, 等. HBsAg 阳性产妇乙型肝炎感染状况及新生儿血清中 HBsAg 和 HBsAb 水平分析 [J]. *海南医学*, 2020, 31(7): 879-881.
- [13] YIP T, WONG G. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications [J]. *Seminars Liver Dis*, 2019, 5(7): 247-252.
- [14] 辛梦, 冯东峰, 殷蓓蓓, 等. 乙型肝炎病毒相关性肝癌 TA-CE 术后干扰素治疗临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(9): 50-56.
- [15] 张杰. 干扰素联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎疗效分析 [J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(18): 2172-2174.
- [16] KAPATAIS A, LABROPOULOS P, OURANOU E, et al. Loss of HbsAg is enough to discontinue long-term therapy with Nucleos(T)ide analogues in HbeAg negative CHB patients in real clinical practice [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1): S513-S514.
- [17] 张小梅, 雷青松, 秦波, 等. 泛素特异性蛋白酶 18 抑制 IFN α 抗 HBV 活性但并不抑制 IFN- λ 抗 HBV 的活性 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 954-961.
- [18] 陈胜, 林昌锋, 陈积武. 肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(8): 214-218.
- [19] LIU K, XIE M, LU X, et al. Mutations within the major hydrophilic region (MHR) of hepatitis B virus from individuals with simultaneous HBsAg and anti-HBs in Guangzhou, Southern China [J]. *J Med Virol*, 2018, 7(12): 224-230.
- [20] 张晓飏, 宋锐锋, 李芙蓉. 外周血单个核细胞干扰素刺激基因表达水平与慢性乙型肝炎 HBV 复制的关系 [J]. *肝脏*, 2019, 24(8): 214-219.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-04-28)