

伴有自身免疫性疾病的慢性乙型肝炎患者的抗病毒治疗

潘修成, 任劲松

潘修成, 任劲松, 徐州医学院附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

潘修成, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事慢性病毒性肝炎的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由任劲松撰写, 潘修成审核。

通讯作者: 潘修成, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科。xzpxc68@126.com

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-15

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

Antiviral therapy in patients with concomitant chronic hepatitis B and autoimmune diseases

Xiu-Cheng Pan, Jin-Song Ren

Xiu-Cheng Pan, Jin-Song Ren, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associated Professor Xiu-Cheng Pan, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 West Huaihai Road, Xuzhou, Jiangsu Province, China. xzpxc68@126.com

Received: 2011-01-17 Revised: 2011-05-15

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-05-28

Abstract

Chronic hepatitis B with concomitant autoimmune diseases is clinically common, and most of these patients need antiviral treatment. Each type of anti-HBV agent, such as nucleos(t)ide analogues and interferon- α , has its own unique advantages and disadvantages. Before selecting optimal antiviral therapy, we should evaluate these patients adequately to avoid iatrogenic injuries. For example, which autoimmune disease is the patients suffering from? How serious is the disease?

Key Words: Chronic hepatitis B; Autoimmune diseases; Anti-hepatitis B virus treatment

Pan XC, Ren JS. Antiviral therapy in patients with concomitant chronic hepatitis B and autoimmune diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1629-1633

摘要

慢性乙型肝炎患者伴有自身免疫性疾病在临

床上比较常见, 大部分这类患者需要抗乙型肝炎病毒治疗。核苷(酸)类似物和干扰素等抗乙型肝炎病毒药物在治疗此类患者时各有优劣, 收益与风险并存。因此, 临床实践中应该充分评估患者伴发的自身免疫性疾病种类和严重程度, 选择最合适的抗乙型肝炎病毒药物, 避免造成医源性损伤。

关键词: 慢性乙型肝炎; 自身免疫性疾病; 抗乙型肝炎病毒治疗

潘修成, 任劲松. 伴有自身免疫性疾病的慢性乙型肝炎患者的抗病毒治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19(15): 1629-1633

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1629.asp>

0 引言

部分慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者自身抗体滴度存在不同程度的增高, 如抗核抗体、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)、抗平滑肌抗体、抗双链DNA抗体等。其中大部分不伴有相应的临床症状, 也有少部分被诊断为自身免疫性疾病^[1]。这类特殊人群是否需要抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)治疗? 选择哪种抗HBV治疗方案? 怎样预防和控制抗HBV药物特别是干扰素使用过程中的风险等问题一直存在争论, 本文将通过回顾相关文献结合最新CHB防治的指南性文件对这些问题进行探讨。

1 CHB与自身免疫性疾病

CHB伴有自身免疫性疾病可以分为2种: 第1种为与HBV感染密切相关, 由于HBV的分子模拟、HBV相关抗原抗体复合物沉积、自身免疫耐受被打破等原因造成。这类疾病都发生在HBV感染之后, 如CHB合并HBV相关肾小球肾炎。及时有效的抗HBV治疗可能同时缓解并发的两种疾病; 另一种与HBV感染可能无关, 这类自身免疫性疾病在HBV感染之前或之后都可发生, 在病程中可能与CHB互相促进造成病情恶化, 如在感染HBV之前即患有的甲状腺功能

■背景资料

对具有适应证的CHB患者进行抗HBV治疗已形成广泛共识, 并取得了公认的疗效。部分慢性乙型肝炎患者伴有自身免疫性疾病, 其中某些自身免疫性疾病可能与HBV感染有关。对该类患者进行合适的抗病毒治疗, 不仅持久抑制HBV复制, 而且有助于自身免疫性疾病病情的改善, 因此已备受临床重视。

■同行评议者

高泽立, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科

■研发前沿

目前,各种CHB治疗的指南性文献对于一般抗病毒治疗适应证、用药、疗程、不良反应、耐药的处置等都作出了细致的阐述。但是,对于伴有自身免疫性疾病的CHB患者的抗病毒治疗尚缺乏专门的指导意见和共识出台。

亢进症(甲亢)或甲状腺功能减退症(甲减)可能加重肝脏损伤、甚至导致重型肝炎,相反肝脏合成甲状腺激素蛋白和5'-脱碘酶活性降低导致甲亢/甲减症状加剧^[2]。当然,有些自身免疫性疾病与HBV感染的关系比较复杂,如有糖尿病家族史的患者在感染HBV后甚至在干扰素治疗过程中才出现血糖升高。CHB患者合并的自身免疫性疾病不论是否与HBV相关,积极的抗HBV治疗不但可以改善肝功能,对伴发的自身免疫性疾病恢复也有促进作用,而抗HBV药物的选择十分关键。

2 抗HBV药物与自身免疫性疾病

在包括美国肝病研究学会、欧洲肝病研究学会、亚太肝病研究学会以及中华医学会在内许多国家和地区的专业组织制定的CHB治疗指南性文件中均对CHB合并自身免疫性疾病患者的抗病毒治疗给予了一定的关注^[3-6]。目前抗HBV治疗手段包括核苷(酸)类似物、干扰素、胸腺肽制剂、DC疫苗、CIK细胞等等。其中前两种抗病毒药物的治疗效果为大多数CHB防治指南所承认,临床上使用也最为广泛。

2.1 核苷(酸)类似物 目前在国内批准上市的抗HBV核苷(酸)类似物有4种,其中拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦为核苷类似物,阿德福韦酯为核苷酸类似物。核苷(酸)类似物进入体内后被磷酸化,模拟HBV DNA复制所必需的核苷酸,插入HBV DNA序列终止其复制;另外核苷(酸)类似物还有抑制HBV DNA聚合酶的作用。理论上说,核苷类似物抑制DNA复制的功能不具有HBV选择性,如他可以抑制线粒体的基因复制导致肌酸激酶升高、横纹肌溶解以及乳酸酸中毒^[7]。核苷(酸)类似物对免疫细胞的影响也有报道,如利巴韦林等核苷类似物可以通过降低腺嘌呤水平进而抑制活化T淋巴细胞的功能^[8]。潘修成等^[9]报道替比夫定在抗HBV治疗过程中可能具有抑制调节性T淋巴细胞的功能。但是尚未发现核苷(酸)类似物在推荐剂量下抗HBV治疗时诱导自身免疫性疾病或加重原有自身免疫性疾病。相反,核苷(酸)类似物抗HBV有效的患者,随着肝功能恢复、免疫功能重建可以减轻伴发的自身免疫性疾病。因此,核苷酸类似物在自身免疫性疾病中使用是安全的。当然,因为需要长期用药、经济负担重以及较高的耐药率使部分患者望而却步。

2.2 干扰素 现在市场上批准使用的干扰素均为

重组人 α 干扰素,包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素。干扰素除了通过诱导肝细胞内表达抗病毒蛋白、抑制HBV复制以外还通过免疫调节作用促进清除HBV。由于免疫调节属性以及直接的细胞毒作用,干扰素可以诱导多种自身免疫性疾病,或使原有的自身免疫性疾病恶化。因此,《指南》对干扰素的使用前提进行了相对严格的限制,推荐了使用前应该排除的禁忌证,指导了使用过程中可能发生的不良反应及处理方法,限制了不同状况患者的治疗疗程。本文也将主要就干扰素在合并自身免疫性疾病的CHB患者的使用进行讨论。

2.3 胸腺激素制剂 胸腺肽 $\alpha 1$ 和胸腺五肽等胸腺激素制剂通过诱导T淋巴细胞分化、成熟和细胞因子分泌的能力发挥免疫调节作用。胸腺激素制剂单独或联合核苷(酸)类似物抗HBV治疗国内外均有报道,但是报道的治疗效果有争论^[10-13]。目前,胸腺肽 $\alpha 1$ 抗HBV治疗被亚太及中国《指南》所推荐,但是循证医学依据级别不高。多数专家建议胸腺激素制剂应该联合核苷(酸)类似物抗HBV治疗,增强抗HBV的疗效。胸腺激素制剂由于其“双向”免疫调节作用^[14,15],在糖尿病、自身免疫性血小板减少性紫癜、风湿性及类风湿性疾病、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病均有使用^[16]。因此对于有抗病毒适应证,在咨询相关专科专家的基础上,有干扰素使用禁忌证且不愿意接受核苷(酸)类似物治疗的合并自身免疫性疾病部分患者,有条件的可以考虑使用胸腺肽 $\alpha 1$ 或胸腺五肽。

2.4 DC疫苗、CIK细胞、LAK细胞等免疫细胞 通过体外致敏的免疫细胞回输抗HBV治疗的研究目前仍在探索中,报道有一定的抗HBV疗效^[17,18]。由于均处于临床试验阶段,在选择患者时有意识的排除了合并自身免疫性疾病患者,因此尚无这种治疗方法对此类患者病情影响的报道,各《指南》以及相关专家也没有相关的推荐意见。

3 伴有自身免疫性疾病的CHB患者的抗病毒治疗

3.1 伴有自身免疫性甲状腺疾病 如前所述,CHB合并自身免疫性甲状腺疾病如甲亢或甲减会互相加重病情,干扰素通过免疫调节活性和直接的甲状腺毒性作用可使原有的自身免疫性甲状腺疾病恶化^[19],因此《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》^[20](《共识》)建议合并自身免疫性甲状腺疾病的CHB患者不使用干扰素抗HBV治疗,干扰素治疗过程中出现自身免

疫性甲状腺疾病也建议停用干扰素。但是如果干扰素治疗之前或治疗过程中伴有甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、TPO-Ab等滴度增高但是无相关临床症状, 是否使用干扰素则需要充分考虑。Fernandez-Soto等^[21]通过对41例CHB患者(其中治疗前5% TPOAb阳性, 3%TgAb阳性)研究, 发现CHB患者在接受干扰素抗HBV治疗结束后有5%患者出现甲状腺功能异常但是不伴临床症状, 在停用干扰素6 mo后抗体滴度均恢复正常。Kansu等^[22]则报道了CHB患儿在干扰素治疗期间出现抗甲状腺抗体阳性后继续治疗并未出现甲状腺功能障碍。Preziati等^[23]的前瞻性研究提示干扰素治疗与自身免疫性甲状腺疾病密切相关, 女性患者或干扰素治疗前TPO-Ab滴度高于18 kIU/L是自身免疫性甲状腺疾病发生的危险因素。因此《共识》并没有把有甲状腺功能异常史或治疗前甲状腺自身抗体滴度高的患者列为禁忌证, 但是推荐在干扰素使用期间定期检测包括TPO-Ab在内的甲状腺功能指标。

3.2 伴有糖尿病 干扰素与1型糖尿病是否有关, 目前存在争议。国外既有干扰素治疗抗病毒治疗诱发糖尿病的报告, 也有口服干扰素治疗糖尿病的报告。国内到2008年才由Lv等^[24]报道了第1例干扰素诱导糖尿病病例。目前, 美国、欧洲以及亚太《指南》均没有把糖尿病列入干扰素抗HBV治疗的禁忌证。中国《指南》及美国肝病研究学会的《丙型肝炎防治指南》和胃肠病研究学会的《丙型肝炎防治指南》只是把未能很好控制的糖尿病视为相对禁忌证^[25,26]。对于合并糖尿病并发症如糖尿病视网膜病变、周围神经病变和酮症酸中毒的患者干扰素治疗报道均来自对丙型肝炎的治疗。Panetta等^[27]报道合并糖尿病的患者使用干扰素不会增加视网膜病变的风险。但是Viennet等^[28]报道了使用干扰素可能导致视网膜病变或使原有视网膜病变加重。Lee等^[29]则报道了干扰素联合利巴韦林导致糖尿病酮症酸中毒的病例。因此, 对于血糖控制不佳合并糖尿病并发症或者在干扰素治疗期间出现上述并发症的CHB患者不建议用干扰素抗病毒治疗。相反, 使用核苷(酸)类似物没有禁忌证。长期使用核苷类似物有效, 肝脏功能恢复后, 血糖水平也能得到有效的调控。当然对于血糖水平未得到有效控制的患者在使用恩替卡韦时要提防乳酸中毒, 而有糖尿病肾病的患者应注意药物剂量并慎用阿德福韦酯。

3.3 伴有自身免疫性肝病 CHB患者血清中抗核

抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体抗体等自身抗体滴度增高在临床上并不少见, 干扰素抗HBV治疗过程诱发自身抗体滴度升高甚至自身免疫性肝病的案例也有报道。由于缺乏充分的循证医学证据, 也没有相关的诊断标准出台, 因此病毒性肝炎合并自身免疫性肝病的诊断较为困难, 伴有自身免疫性肝炎特征的慢性乙型肝炎患者是否需要抗病毒治疗、能否使用干扰素抗病毒等问题也更为复杂, 早期的报道也互相冲突。目前主要通过判断肝脏损伤是由自身免疫性肝炎还是CHB引起来决定是否抗HBV治疗。Fattovich等^[30]报道在干扰素抗HBV治疗之前或治疗过程中自身免疫性肝炎相关抗体阳性的CHB患者可以继续使用干扰素治疗, 治疗结束后自身抗体滴度一般会下降, 也未出现严重的自身免疫性肝病。Cianciara等^[31]则报道了干扰素抗HBV治疗时诱导自身免疫性肝炎并加重肝脏损伤的病例。但是, 由于干扰素在治疗慢性丙型肝炎时出现严重的自身免疫性肝炎的大量报道, 特别是随着核苷(酸)类似物的广泛应用和其安全性得到肯定, 这种争论也就戛然而止。CHB合并原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎诊断相对容易, 目前尚没有使用干扰素抗HBV治疗的报道。有报道称拉米夫定单用或联合齐多夫定抗病毒治疗后可以使ALP、ALT、AST下降, 减轻原发性胆汁性肝硬化患者胆管损伤。因此, 合并自身免疫性肝病的CHB患者抗病毒治疗应该首选核苷(酸)类似物^[32]。另外, 部分治疗自身免疫性肝病药物如熊去氧胆酸已被证明有免疫调节作用并可能具有抗HBV作用, 可以考虑联合使用^[33]。

3.4 伴有与自身免疫有关的肾脏疾病 CHB合并与自身免疫有关的肾脏疾病包括两类, 即以HBV相关肾小球肾炎为主的HBV感染引起的肾脏损伤和与HBV感染无关, 由自身免疫原因引起的肾脏疾病。这两类疾病均有可能进展至肾衰竭, 需要透析甚至肾移植。不管是为了改善肾功能的前一类患者, 还是为了减轻伴随的肝脏损伤的后一类患者, 均需要抗病毒治疗。在核苷酸类似物出现之前, 人们尝试使用干扰素抗HBV治疗。在20世纪80年代, Lisker-Melman等^[34]研究发现合并自身免疫性肾脏疾病的患者在接受每天5百万单位重组干扰素后, 肾脏功能伴随HBV DNA的抑制和ALT的下降而改善。其后, 陆续有关干扰素对伴有与自身免疫有关肾脏疾病的CHB患者抗病毒治疗的类似报道。研究还

■相关报道

中国慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会发布的《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》初步对伴有自身免疫性疾病的CHB患者抗病毒治疗进行了探讨。

■创新盘点

合并自身免疫性疾病的CHB患者能否使用干扰素进行抗病毒治疗一直是临床医师面临的棘手的问题,本文认为部分这类患者合理使用干扰素抗病毒治疗仍能获得很好收益。

发现肾衰竭需要透析患者、肾移植前患者以及肾移植后患者在权衡风险和收益后可以考虑使用干扰素抗HBV治疗。随着核苷(酸)类似物的出现,这种治疗手段越来越受到质疑,应用这种疗法的报道也减少。但是对于使用核苷酸类似物同样有风险的儿童,干扰素仍有使用的报道。Szczepańska等^[35]在2005年的小样本研究提出干扰素在肾脏疾病儿童患者使用有效,至少不会恶化原有疾病。因此,在权衡利弊得失后,不耐受或不愿使用核苷酸类似物治疗的肾脏疾病的患者,尤其是儿童患者可以考虑使用干扰素抗HBV治疗。核苷酸类似物在肾脏疾病患者没有绝对禁忌证,但是在使用时要考虑肌酐清除率、透析等情况,参照说明书调整用药剂量。

3.5 合并需要免疫抑制剂治疗的自身免疫性疾病 对于合并其他自身免疫性疾病需要糖皮质激素等免疫抑制治疗的CHB患者,大部分《指南》建议HBsAg阳性患者即使HBV DNA阴性也应该在使用上述治疗之前至少1 wk使用核苷(酸)类似物抗HBV治疗,而HBV DNA阳性者如果在病毒复制被抑制以后再开始免疫抑制治疗则更安全。对于HBsAg阴性、HBVDNA阴性、抗HBc抗体阳性的患者则需要定期监测ALT、HBV DNA水平,发现HBV DNA阳性,应及时抗病毒治疗。虽然多数《指南》没有推荐具体的抗病毒药物,但是专家建议使用抗病毒效果好、耐药发生率低的药物如恩替卡韦。在治疗过程中要增加监测病毒水平的频率,及时发现和处理耐药的发生。其治疗疗程专家意见不一,对治疗之前HBV DNA阴性的患者,在免疫抑制治疗结束后6-12 mo可以尝试停药。治疗之前HBV DNA阳性,尤其是大于 10^8 拷贝/L的患者建议长期服药,治疗终点与其他患者一致。另外,有研究提出合并风湿性疾病的部分CHB患者以及HBV感染相关的结节性多动脉炎患者可以使用干扰素联合糖皮质激素治疗,预防和控制HBV复制,但是目前还没有形成共识^[36]。

4 结论

CHB目前仍然被认为是一种终身疾病,但是积极有效的抗病毒治疗尤其是核苷酸类似物和干扰素等药物在临床的大量应用,极大地提高了CHB患者的生活质量和生命预期。在CHB患者的诊治过程中,我们应该认识到虽然核苷酸类似物对合并有自身免疫性疾病的CHB患者安全性较高,但不是所有此类患者均有干扰素抗

HBV治疗的绝对禁忌证。在知情同意情况下,给予部分患者合理使用干扰素不但可以抗HBV,还能改善并发的自身免疫性疾病。对于确有干扰素应用禁忌证的患者应该避免使用干扰素,防止合并的自身免疫性疾病恶化。

5 参考文献

- Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 85-102
- 钱静, 刘勇钢. 甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1167-1170
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
- Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 787-791
- Stojkov D, Lavrnja I, Pekovic S, Dacic S, Bjelobaba I, Mostarica-Stojkovic M, Stosic-Grujicic S, Jovanovic S, Nedeljkovic N, Rakic L, Stojiljkovic M. Therapeutic effects of combined treatment with ribavirin and tiazofurin on experimental autoimmune encephalomyelitis development: clinical and histopathological evaluation. *J Neurol Sci* 2008; 267: 76-85
- 潘修成, 杨帆, 陈明, 傅涓涓, 郭忠胜, 张言超, 孙莉莉. 替比夫定对慢性乙型肝炎患者外周血CD4+CD25+调节性T细胞动态变化的影响及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2008; 12: 885-888
- Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin alpha1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998; 27: 1383-1387
- You J, Zhuang L, Cheng HY, Yan SM, Yu L, Huang JH, Tang BZ, Huang ML, Ma YL, Chongsuvivatwong V, Sriplung H, Geater A, Qiao YW, Wu RX. Efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in treatment of chronic viral hepatitis B: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6715-6721
- Chien RN, Lin CY, Yeh CT, Liaw YF. Hepatitis B virus genotype B is associated with better response to thymosin alpha1 therapy than genotype C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 845-850
- 李玲, 王宇明. 阿德福韦酯联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎初探. *免疫学杂志* 2008; 24: 103-105
- Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, Gaziano R, Bozza S, Bonifazi P, Zelante T, Moretti S, Rasi G, Garaci E, Puccetti P. Thymosin alpha1: an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1112: 326-338
- Pierluigi B, D'Angelo C, Fallarino F, Moretti S, Zelante T, Bozza S, De Luca A, Bistoni F, Garaci E, Romani L. Thymosin alpha1: the regulator of regulators? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1194: 1-5
- 王琳, 郭成山, 侯明, 李丽珍, 张春青, 陈峰, 秦平, 彭军, 贺韦东, 初晓霞. 胸腺肽 α 1联合大剂量地塞米松治疗慢性特发性血小板减少性紫癜的疗效分析. *中华内科杂志* 2007; 46: 274-276

- 17 刘树人, 张雁, 谢庆, 李灼亮, 余宙耀, 孔祥平. HBsAg 冲击致敏的自体DCs诱导的CIK细胞对慢性乙型肝炎的治疗作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 897-899
- 18 高燕, 魏来, 陈红松, 孙婧, 王松霞, 王宇. 免疫活性细胞回输法治疗慢性乙型肝炎不引起肝组织损害. 中华肝病杂志 2003; 11: 391-393
- 19 Chun S, Zucker SD. Combination therapy for chronic hepatitis B: a one-two knockout punch, or a swing and a miss? *Gastroenterology* 2006; 130: 613-664; discussion 613-664
- 20 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2010; 4: 92-101
- 21 Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, Salmeron J. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1445-1448
- 22 Kansu A, Kuloğlu Z, Demirçeken F, Girgin N. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of interferon alpha. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 213-218
- 23 Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, Del Ninno E, Meroni PL, Colombo M, Beck-Peccoz P. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 587-593
- 24 Lv YY, Shi BY, Guo H. Abrupt onset of type 1 diabetes mellitus during recombinant interferon-alpha 2b therapy in a patient with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4713-4715
- 25 Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-230
- 26 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374
- 27 Panetta JD, Gilani N. Interferon-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 597-602
- 28 Viennet A, Glatre F, Bacin F. [Interferon-related retinopathy in a man with chronic hepatitis C]. *J Fr Ophthalmol* 2009; 32: 505-510
- 29 Lee YN, Jeong SW, Lim JH, Ryu YS, Jeon SR, Kim SK, Jang JY, Kim YS, Kim BS, Roh MO. [Occurrence of diabetic ketoacidosis and autoimmune thyroiditis in a patient treated with pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C]. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 187-191
- 30 Fattovich G, Betterle C, Brollo L, Pedini B, Giustina G, Realdi G, Alberti A, Ruol A. Autoantibodies during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1991; 34: 132-135
- 31 Cianciara J, Laskus T. Development of transient autoimmune hepatitis during interferon treatment of chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1842-1844
- 32 Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2348-2355
- 33 Fabris P, Tositti G, Mazzella G, Zanetti AR, Nicolini R, Pellizzer G, Benedetti P, de Lalla F. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1187-1193
- 34 Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, Kasianides C, Martin P, Rustgi V, Waggoner JG, Park Y, Hoofnagle JH. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111: 479-483
- 35 Szczepańska M, Tobis A, Schneiberg B, Szprynger K, Kobos E, Morawiec-Knysak A. [Treatment of chronic hepatitis with interferon in children with kidney diseases]. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 22-28
- 36 Kötter I, Hamuryudan V, Öztürk ZE, Yazici H. Interferon therapy in rheumatic diseases: state-of-the-art 2010. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 278-283

■同行评价

本文叙述了伴有自身免疫性疾病的慢性乙型肝炎患者抗病毒策略, 文笔较流畅, 层次清晰, 参考文献较新, 值得临床医师阅读。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)