

## · 临床论著 ·

# 国产聚乙二醇化重组集成干扰素变异体联合利巴韦林治疗慢性丙型病毒性肝炎患者甲状腺功能异常及其对疗效的影响

邓莉平 韦芳菲 熊勇 高世成 张永喜

**【摘要】目的** 观察国产聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液(PegIFN-SA)联合利巴韦林(RBV)治疗慢性丙型病毒性肝炎(CHC)患者时甲状腺功能异常(TD)或甲状腺自身抗体(TAs)产生情况及对疗效影响。**方法** 前瞻性观察2013年9月至2015年12月于本中心接受国产PegIFN-SA联合RBV治疗的CHC病例45例。试验组患者给予PegIFN-SA皮下注射(1.5 μg/kg、1次/周),对照组患者给予聚乙二醇化干扰素α-2a(PegIFN-α-2a)皮下注射(派罗欣180 μg、1次/周),两组患者均联合口服利巴韦林(1 000~1 200 mg/d),HCV基因2、3型患者治疗24周,非HCV基因2、3型患者治疗48周,停药后均随访6个月。在治疗前、治疗后每3个月及停药后6个月监测两组患者甲状腺功能及HCV RNA水平。**结果** 试验组慢性丙型肝炎患者30例,其中男性14例,女性16例,平均年龄为(36.5 ± 12.0)岁(19~56岁),HCV基因2、3型患者6例,HCV非基因2、3型患者24例。治疗结束停药半年后HCV持续应答率为83.3%(25/30),共13例患者出现TD或TAs,其发生率为43.3%(13/30);9例发生TD患者中4例(44.4%)丙型肝炎复发,高于未出现TD者(1/21, 4.8%),差异具有统计学意义( $P=0.02$ )。**结论** 国产PegIFN-SA联合RBV治疗慢性丙型病毒性肝炎患者甲状腺功能异常及抗体阳性较为常见,发生甲状腺功能异常者CHC更易复发。

**【关键词】** 肝炎, 丙型, 慢性; 干扰素; 甲状腺功能异常; 甲状腺自身抗体

## Incidence of thyroid dysfunction during pegylated recombinant interferon variant and ribavirin combined treatment in patients with chronic hepatitis C and the impact on anti-HCV treatment

Deng Liping, Wei Fangfei, Xiong Yong, Gao Shicheng, Zhang Yongxi. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Xiong Yong, Email: Yongxiong64@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the incidence and long-term outcomes of thyroid dysfunction (TD) in patients with chronic hepatitis C (CHC) who received pegylated recombinant interferon variant combined with ribavirin (PegIFN-SA/RBV) treatment. **Methods** Total of 45 patients with CHC admitted in Wuhan University Zhongnan Hospital during September 2013 and December 2015 were collected. Patients in test group were treated with PegIFN-SA subcutaneous injection once a week (1.5 μg/kg). Patients in control group were treated with PegIFN α-2a for subcutaneous injection once a week (180 μg). All patients were also treated with oral RBV (1 000-1 200 mg/d). The patients with HCV genotype 2/3 were treated for 24 weeks, the other patients with no-genotype 2/3 HCV were treated for 48 weeks, all patients were followed up for 24 weeks after treatment. Thyroid function and HCV RNA were measured at baseline, every 3 months during therapy and 6 months after treatment. **Results** Among the 30 patients who completed treatment with PegIFN-SA/RBV and 24 weeks follow-up, 14 cases were males and the median age was (36.5 ± 12.0) years old (19-56 years old), 6 cases were with HCV genotype 2/3, 83.3% (25/30) cases achieved sustained virological response

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.009

基金项目: 湖北省自然科学基金 (No. 2013CFB254)

作者单位: 430071 武汉市, 武汉大学中南医院感染科

通信作者: 熊勇, Email: Yongxiong64@163.com

(SVR); 13 (43.3%, 13/30) patients developed TD/TAs during the PegIFN-SA/RBV treatment. The relapse rate of HCV was higher in patients with TD than those without TD (44.4% vs. 4.8%,  $P = 0.02$ ). **Conclusions** The development of TD/TAs was common in patients with CHC receiving Peg-IFN-SA/RBV treatment. TD is associated with an unfavorable virological response to PegIFN-SA/RBV.

**【Key words】** Chronic hepatitis C; Interferon therapy; Thyroid dysfunction; Thyroid autoantibodies

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染呈全球流行, 感染后60%~80%会进展为慢性感染, 为肝硬化、肝癌的常见病因之一。丙型肝炎的治疗目标是清除HCV而获得治愈, 清除或减轻HCV相关损害。近几年丙型肝炎治疗有了很大进展, 直接口服抗病毒 (direct-acting antivirals, DAAs) 药物的使用, 使丙型肝炎疗效接近根治<sup>[1]</sup>。DAAs在国内上市前, 聚乙二醇化干扰素 (pegylated interferon, PegIFN) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 仍是我国现阶段HCV感染者抗病毒治疗的主要方案。HCV可致甲状腺功能异常, 干扰素治疗过程中出现甲状腺功能异常亦是常见不良反应。现将本中心参加国产聚乙二醇化重组集成干扰素变异体 (pegylated recombinant interferon variant, PegIFN-SA) 联合RBV治疗慢性丙型肝炎中甲状腺功能异常发生及其对抗病毒疗效影响报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

前瞻性观察2013年9月至2015年12月参加本中心PegIFN-SA联合RBV治疗的CHC患者, 严格按纳入和排除标准筛选病例<sup>[2]</sup>。入组患者均为初治慢性丙型肝炎患者, 排除失代偿期肝硬化、肝癌及其他合并感染或并发症。本研究是一项前瞻性、开放性的临床研究, 遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验相关法规, 研究方案得到武汉大学中南医院医学伦理委员会审议及批准〔批件号为药伦(2013002)〕。每例患者在入选研究前均自愿签署书面知情同意书。

### 二、病例分组及治疗方案

入组病例采用多中心随机分组, 其中试验组患者给予PegIFN-SA皮下注射 (1.5  $\mu\text{g/kg}$ 、1次/周), 对照组患者给予聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a (派罗欣 180  $\mu\text{g}$ , 1次/周), 两组患者均联合口服利巴韦林 (1 000~1 200 mg/d), 分早晚两次餐间服用 (体重< 75 kg、1 000 mg/d; 体重 $\geq$  75 kg、1 200 mg/d)。

按患者HCV基因2、3型和非基因2、3型分别治疗24周和48周, 停药后均随访6个月。于治疗前、治疗12周、24周、36周、48周及停药后1个月、6个月分别监测两组患者甲状腺功能及HCV RNA等。

### 三、试验药物

1. PegIFN-SA: 规格为0.15 mg/1.0 ml/支, 由北京凯因科技股份有限公司生产并提供 (批号: S20130301)。

2. 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a注射液 (派罗欣): 规格为180  $\mu\text{g}$ /0.5 ml/支, 上海罗氏制药有限公司生产, 由北京凯因科技股份有限公司提供 (批号: SH0168、SH0169)。

3. 利巴韦林片: 规格为100 mg/片。上海信谊天平药业有限公司生产, 由北京凯因科技股份有限公司提供 (批号: 64130201、64130301)。

### 四、随机方法

本研究采用多中心随机分组方法, 按照患者HCV基因型不同 (HCV基因2、3型和HCV非基因2、3型) 分别进行随机化。每组按2:1比例随机分配至试验组和对照组。采用动态随机的方差最小化随机方法, 以基线病毒载量水平 (< 400 000 IU/ml 和 $\geq$  400 000 IU/ml) 为影响因素, 应用DAS电子化中央随机系统 (DAS for IWRS) 计算并分配随机号和配发药物。

### 五、实验室检测

HCV RNA定量检测采用罗氏Cobas TaqMan HCV Test病毒定量检测试剂盒 (检测下限为15 IU/ml) 进行测定。HCV基因型采用反转录PCR直接测序的方法检测。甲状腺功能血清学指标包括: 促甲状腺激素 (TSH, 正常参考值范围: 0.35~4.94  $\mu\text{IU/ml}$ )、游离甲状腺素 (FT4, 正常参考值范围: 9.5~25 pmol/L)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3, 正常参考值范围: 2.5~9.8 pmol/L); 甲状腺相关抗体包括甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb < 5.61 IU/ml)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb, < 4.11 IU/ml), 又统称为甲状腺自身抗体 (TAb), 采用雅培化学发光

免疫分析仪和配套试剂盒,用化学发光免疫分析法检测上述指标。HCV RNA、HCV基因分型送中心实验室统一检测(首都医科大学传染病研究所)。

## 六、诊断标准

甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退的诊断参考中华医学会内分泌学会发布的《中国甲状腺疾病诊治指南》<sup>[3-4]</sup>,分别由TSH < 0.35  $\mu$ IU/ml或> 4.94  $\mu$ IU/ml界定。按干扰素诱导甲状腺炎(interferon induced thyroiditis, IIT)分类标准,分为自身免疫性和非自身免疫性甲状腺炎<sup>[5]</sup>。慢性丙型肝炎的诊断和抗病毒治疗的适应证均符合中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合修订的《丙型肝炎防治指南》<sup>[6]</sup>。

## 七、统计学处理

应用SPSS 16.0软件进行统计分析,患者年龄、HCV RNA为计量资料且呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,余计数资料用例数和(或)百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

# 结 果

## 一、一般资料

共入组45例慢性丙型肝炎患者,其中男性22例,女性23例,平均年龄为(38.0  $\pm$  11.5)岁(19~56岁);试验组患者34例,对照组患者11例(本研究参与多中心的中央随机分组,按2:1的比例入组)。34例试验组中脱落4例(无因甲状腺功能异常而脱落病例),故共30例进入本研究,其中男性14例,女性16例,平均年龄为(36.5  $\pm$  12.0)岁(19~56岁),入组时患者HCV载量平均对数值为(6.50  $\pm$  0.96) IU/ml,其中HCV基因2、3型患者6例,非基因2、3型患者24例,治疗结束停药6个月后随访HCV持续应答率为83.3% (25/30)。

## 二、试验组TD患者的诊治及转归

30例完成研究的试验组患者基线FT3、FT4及TSH均正常。治疗过程中共9例(30%)患者出现甲状腺功能异常,其中4例(13.3%)出现甲状腺功能亢进,5例(16.7%)为亚临床甲状腺功能减退。

4例并发甲状腺功能亢进者中女性2例,男性2例。2例患者IFN治疗12周时出现甲状腺功能亢

进,一直服用甲硫咪唑。1例患者12周时出现甲状腺功能亢进,且TgAb和TPOAb水平均显著升高,未行甲状腺功能亢进药物治疗,1个月后甲状腺功能恢复正常,至停药后末次访视抗体仍为阳性,且HCV RNA转阳。1例患者24周时出现甲状腺功能亢进且合并TgAb和TPOAb水平显著升高,服抗甲状腺功能亢进药1个月后转为甲状腺功能减退,停药6个月后末次访视时仍使用甲状腺素片替代治疗,但HCV RNA仍低于检测下限。

5例患者合并亚临床甲状腺功能减退,其中2例患者于治疗12周开始出现TSH轻度增高,一直持续至48周,1例患者出现一过性TPOAb升高,停药6个月随访时TSH正常,但HCV RNA均转阳。1例患者于治疗24周时发现TSH升高,持续至48周,停药后6个月恢复正常。2例患者于治疗48周时发现TSH增加,但停药后6个月均恢复正常。

4例患者在治疗末及访视过程仅TgAb/TPOAb升高,停药后6个月HCV无复发。

## 三、性别对甲状腺功能异常的影响

16例女性患者中甲状腺自身抗体(TAs)阳性率和甲状腺功能异常(TD)的发生率均为37.5% (6/16), 14例男性患者中TAs阳性率和TD的发生率分别为14.3% (2/14)、21.4% (3/14), 性别间的差异均无统计学意义。

## 四、TD不同状况对抗HCV疗效的影响

本研究中无因甲状腺功能异常而脱落病例。出现TD者访视末丙型肝炎复发率为4/9 (44.4%), 高于未发生TD者(4.8%, 1/21), 差异具有统计学意义( $P = 0.02$ )。治疗过程中出现或末次访视时TgAb/TPOAb升高者,丙型肝炎复发率为37.5% (3/8), 高于甲状腺自身抗体正常者9.1% (2/22), 两组患者差异无统计学意义( $P = 0.10$ )。

## 五、甲状腺抗体异常的构成

IFN治疗过程中共有8例患者出现甲状腺抗体异常,其中2例为仅TgAb阳性,3例为TgAb和TPOAb均为阳性,3例为仅TPOAb阳性。

# 讨 论

长效干扰素联合利巴韦林目前仍是我国抗丙型肝炎治疗的主要方案。本研究显示国产PegIFN-SA联合利巴韦林抗丙型肝炎治疗后持续病毒学应



答率为83.3% (25/30), 与文献报告我国人群中抗丙型肝炎治疗的疗效为80%~90%相当<sup>[7]</sup>, 提示国产PegIFN-SA联合利巴韦林抗丙型肝炎治疗有效。

丙型肝炎病毒可引起慢性肝损伤和多种肝外表现<sup>[8]</sup>, 文献报道38%~76%的慢性丙型肝炎患者中至少有一个肝外表现, 甲状腺疾病是最常见肝外表现<sup>[9]</sup>。Jadali等<sup>[10]</sup>提出慢性丙型肝炎患者中甲状腺自身抗体阳性率为2%~48%。本研究入组时对患者进行了严格筛查, 故不能真实反映丙型肝炎治疗前合并甲状腺疾病的发生情况。最近一项Meta分析<sup>[11]</sup>显示丙型肝炎、接受IFN治疗丙型肝炎患者出现甲状腺自身抗体较普通人群分别高2倍和3倍。干扰素作为病毒性肝炎的主要治疗药物, 具有抗病毒及免疫调节作用, 但易引起不良反应, 可导致14%患者治疗中断, 40%患者需减量停药<sup>[12]</sup>。其中, 甲状腺功能异常是干扰素常见的内分泌系统不良反应。前瞻性研究显示, 超过40%丙型肝炎患者在IFN治疗中产生甲状腺自身抗体<sup>[13]</sup>, 约15%发展为临床型甲状腺疾病。一项纳入592例慢性丙型肝炎患者的研究<sup>[14]</sup>显示, 中国HCV感染者经干扰素治疗后诱导甲状腺功能异常发生率为11.5%, 其中女性和治疗前TPOAb阳性是与干扰素诱导甲状腺功能异常主要危险因素。本研究中共9例患者出现甲状腺功能异常, 甲状腺功能异常的发生率为30% (9/30), 高于上述研究, 但与其他研究报道PegIFN治疗丙型肝炎时TD发生率为20.1%~27.7%一致<sup>[15-16]</sup>, 出现甲状腺功能异常差别原因考虑可能与干扰素类型、甲状腺检测试剂及方法不同有关。

干扰素诱导的甲状腺炎分为自身免疫性和非自身免疫性<sup>[5]</sup>, 可能机制为继发性免疫介导和干扰素直接作用于甲状腺组织, 自身免疫性甲状腺炎与自身抗体升高有关, 可表现为自身免疫性甲状腺功能减退和功能亢进, 或仅为无任何临床症状的甲状腺自身抗体阳性(甲状腺功能正常)。本研究中共9例甲状腺功能异常者中, 4例合并甲状腺自身抗体阳性, 另有4例患者表现为仅甲状腺自身抗体阳性, 与既往文献报道一致<sup>[17-18]</sup>, 提示国产重组集成干扰素诱导的甲状腺炎可能主要与免疫因素有关, 也存在非免疫因素所致甲状腺损害。

本研究中13例出现甲状腺炎者均完成本试验, 其中4例出现甲状腺功能亢进者中2例仍依赖药物控制外, 1例未行治疗甲状腺功能恢复正常, 但TgAb及TPOAb至访视末时仍显著升高, 1例患者

抗甲状腺功能亢进治疗1个月后转为甲状腺功能减退; 5例患者治疗过程中一过性的亚临床甲状腺功能减退, 均未行药物干预, 在治疗结束6个月后末次随访时, 甲状腺功能及抗体均恢复正常, 提示干扰素治疗过程中出现甲状腺功能异常可能不是停药的指针<sup>[19]</sup>, 加强监测及随访, 患者一般可完成疗程, 甲状腺功能异常可能主要与免疫因素有关, 多为自限性损害, 可加强动态观察。

出现甲状腺功能异常对干扰素抗丙型肝炎疗效影响的报道不一, 有研究认为出现甲状腺功能异常者可能丙型肝炎持续应答率更高<sup>[20]</sup>, 而台湾一项包含449例干扰素初治丙型肝炎的研究<sup>[16]</sup>显示, 出现甲状腺功能异常或抗体阳性并未影响干扰素治疗丙型肝炎疗效。本研究发现出现甲状腺功能异常者丙型肝炎易复发, 差异可能主要与干扰素类型不一有关, 尚需进一步扩大例数加强随访观察。

甲状腺自身抗体在丙型肝炎患者中常见, 文献报道<sup>[21-22]</sup>发生率为1.6%~42%。文献报告<sup>[23]</sup>干扰素治疗丙型肝炎过程中, 甲状腺自身抗体从基线8.4%升至治疗结束时14.7%。本研究共8例患者出现甲状腺自身抗体阳性, 机制可能主要与免疫因素相关, 另在甲状腺组织中检测出HCV, 病毒直接造成损害的可能性亦存在<sup>[24]</sup>。文献报道女性是甲状腺功能异常的独立因素<sup>[25-26]</sup>, 女性患者更应加强甲状腺功能筛查, 本研究发现女性出现甲状腺功能异常与甲状腺自身抗体的比例高于男性, 但差异无统计学意义, 本研究样本量较小, 尚需进一步扩大例数加强随访观察。

综上所述, 国产PegIFN-SA/RBV治疗慢性丙型肝炎病毒性肝炎时甲状腺炎较常见, 需加强监测, 出现甲状腺功能异常对丙型肝炎疗效的影响尚需进一步扩大例数加强观察。

## 参 考 文 献

- [1] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(6):645-653.
- [2] 孙艳伏, 刘畅, 王长华, 等. 聚乙二醇化重组集成干扰素变异体治疗丙肝患者致精神不良反应的临床观察与心理干预[J]. *中华现代护理杂志* 2013, 19(17):2005-2007.
- [3] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南--甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(10):876-882.
- [4] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 甲状腺疾病诊治指南--甲状腺功能减退症[J]. *中华内科杂志*

- 志,2007,46(11):967-971.
- [5] Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification[J]. *Hepatology*,2006,43(4):661-672.
- [6] 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(6):504-525.
- [7] 陈新月, 尚佳, 杨锐峰, 等. 难治性慢性丙型肝炎初治患者优化治疗后的病毒学应答率研究[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(6):412-417.
- [8] 张长江, 朱研, 王小红. 慢性丙型肝炎病毒感染的肝外表现[J]. 中华传染病杂志,2011,29(2):124-128.
- [9] Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection[J]. *Clin Dev Immunol*,2012,2012:871401.
- [10] Jadali Z, Alavian SM. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*,2010,9(4):191-206.
- [11] Shen Y, Wang XL, Xie JP, et al. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2016,25(2):227-234.
- [12] Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,2003,124(6):1711-1719.
- [13] Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha[J]. *Am J Med*,1996,101(5):482-487.
- [14] Yan Z, Fan K, Fan Y, et al. Thyroid dysfunction in chinese patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha: incidence, long-term outcome and predictive factors[J]. *Hepat Mon*,2012,12(9):e6390.
- [15] Hwang Y, Kim W, Kwon SY, et al. Incidence of and risk factors for thyroid dysfunction during peginterferon alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C[J]. *Korean J Intern Med*,2015,30(6):792-800.
- [16] Huang JF, Huang CK, Yu ML, et al. Thyroid autoantibodies and dysfunction do not impact the treatment efficacy of peginterferon and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C[J]. *Hepatol Int*,2012,6(3):613-619.
- [17] 王晗, 谢娜, 徐军, 等. 慢性丙型肝炎患者干扰素- $\alpha$ 治疗后诱发甲状腺功能异常观察[J]. 解放军医学院学报,2015,36(11):1089-1092.
- [18] 戴晨琳, 戴晨阳. 慢性丙肝和干扰素治疗与甲状腺疾病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(7):631-633.
- [19] 许英霞, 黄雁翔, 郭丹丹, 等. 慢性丙型肝炎合并甲状腺功能异常患者转归情况及抗病毒疗效分析[J]. 北京医学,2014,36(12):1029-1031.
- [20] Tran HA, Jones TL, Gibson R, et al. Thyroid disease is a favorable prognostic factor in achieving sustained virologic response in chronic hepatitis C undergoing combination therapy: A nested case control study[J]. *BMC Endocr Disord*,2011,11:10.
- [21] Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*,2002,146(6):743-749.
- [22] Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,1999,50(4):503-509.
- [23] Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy[J]. *J Viral Hepat*,2006,13(6):396-401.
- [24] Bartolome J, Rodriguez-Inigo E, Quadros P, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection[J]. *J Med Virol*,2008,80(9):1588-1594.
- [25] 桂红莲, 吴彦文, 周惠娟, 等. 干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素[J]. 中华传染病杂志,2013,31(2):87-92.
- [26] Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2009,24(6):1017-1023.

(收稿日期: 2017-07-12)

(本文编辑: 孙荣华)

邓莉平, 韦芳菲, 熊勇, 等. 国产聚乙二醇化重组集成干扰素变异体联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者甲状腺功能异常及其对疗效的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(2):145-149.