

TNF- α 拮抗剂与炎症性肠病合并肝炎病毒感染的关系

白欣宇 张峰睿 缪应雷

【摘要】 炎症性肠病(IBD)是一类病因不明的慢性肠道非特异性炎性疾病。TNF- α 拮抗剂是一种被广泛应用于治疗 IBD 的生物制剂,可以有效改善患者的病情。有研究发现适当的 TNF- α 水平在机体感染肝炎病毒时可能起到保护性作用,使用 TNF- α 拮抗剂可能会升高 IBD 患者发生肝炎病毒感染和再激活的风险。由于在中国病毒性肝炎的发病率和患病率均较高,故在对 IBD 患者使用 TNF- α 拮抗剂时应注意肝炎病毒感染的预防及治疗。该文就使用 TNF- α 拮抗剂治疗 IBD 与病毒性肝炎之间的相关问题作一综述。

【关键词】 TNF- α 拮抗剂;炎症性肠病;机会性感染;病毒性肝炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.03.003

炎症性肠病(IBD)是一类病因不明的慢性肠道非特异性炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。IBD 目前难以治愈,严重影响了患者的生活质量,给患者的家庭和社会带来了巨大的经济负担^[1]。基因易感性、环境因素、肠道菌群及免疫功能异常在 IBD 的发生、发展中可能发挥着重要作用,其中免疫功能异常是 IBD 治疗的重要靶点。TNF- α 在 IBD 患者的肠黏膜组织和血清中表达上调,在 IBD 的发生与发展过程中发挥着重要的促炎作用。因此,抑制 TNF- α 表达已成为 IBD 的有效治疗方法之一。TNF- α 拮抗剂是一种目前被广泛应用于治疗 IBD 的生物制剂,可使 IBD 患者的治疗方案更加多样化和个性化,但患者发生机会性感染的风险也随之升高^[2-3],常见的机会性感染病原体包括肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、艰难梭菌、结核分枝杆菌等^[4]。由于在中国病毒性肝炎的发病率和患病率均较高,因此需高度重视在使用 TNF- α 拮抗剂过程中发生的肝炎病毒感染和再激活问题^[5]。本文就使用 TNF- α 拮抗剂治疗 IBD 导致肝炎病毒感染和再激活的机制及防治措施作一综述。

1 TNF- α 拮抗剂在 IBD 中的应用

TNF- α 是一种由活化的单核-巨噬细胞分泌的细胞因子,在 IBD 的发病机制中发挥着重要作用^[6]。TNF- α 通过改变肠上皮细胞中黏附蛋白的排列顺序,从而诱导肠上皮细胞凋亡,破坏肠道屏障功能,并促进 NF- κ B 活化,加重肠黏膜炎性反应^[7]。因此,使用 TNF- α 拮抗剂可以有效降低 IBD 患者肠黏膜组织和血清中 TNF- α 的表达水平,抑制 IBD 患者的肠道炎性反应^[8]。目前临床上常用的 TNF- α 拮抗剂主要包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗及戈利木单抗,其中英夫利昔单抗的应用较广泛,其是一种人鼠嵌合体 IgG1 单克隆抗体;阿达木单抗和戈利木单抗是两种完全人源化单克隆抗体;赛妥珠单抗是一种与聚乙二醇缀合的人源化 Fab 片段^[9]。TNF- α 拮抗剂主要适用于中、重度 UC 和 CD 的诱导缓解及维持缓解治疗。此外,针对糖皮质激素依赖、抵抗或免疫抑制剂治疗无效的患者,TNF- α 拮抗剂也是一种良好的药物选择^[10-11]。然而,IBD 患者常存在免疫功能异常,加之 TNF- α 拮抗剂可能导致 IBD 患者的免疫功能减弱,故较易发生机会性感染。

2 TNF- α 拮抗剂导致的 HBV 感染

2.1 TNF- α 拮抗剂导致 HBV 感染和再激活的机制

HBV 是一种双链 DNA 病毒,具有包膜的病毒

体感染肝细胞后,松弛环状 DNA(rcDNA)在肝细胞核内通过病毒聚合酶被修复为共价闭合环状 DNA(cccDNA),cccDNA 为病毒转录复制的模板,在受感染的细胞中稳定表达,可以作为 HBV 再激活的贮藏库,在机体中保持潜伏状态^[12-13]。因此,HBV 感染后难以清除,并且具有再激活的潜力,这为 IBD 患者 HBV 再激活提供了理论基础。

TNF- α 可以刺激 CD8⁺ T 细胞对抗 HBV 感染,且 TNF- α 和干扰素- γ (IFN- γ)可以抑制 HBV 基因表达,并诱导受 HBV 感染的肝细胞通过细胞凋亡清除病毒^[14]。因此,适当的 TNF- α 水平可能在机体感染 HBV 时发挥保护性作用。使用 TNF- α 拮抗剂可以使 HBV 逃脱机体本身的抗病毒免疫反应,从而导致并加剧 HBV 感染。应用 TNF- α 拮抗剂导致 HBV 感染和再激活可以分为两个阶段:首先,在使用 TNF- α 拮抗剂过程中,患者处于免疫抑制状态,这会升高 HBV 感染风险;其次,当患者停止使用 TNF- α 拮抗剂后,免疫机制恢复可能会破坏被 HBV 感染的肝细胞,导致病毒再释放^[15]。近年来关于 HBV 复制和 cccDNA 调控方面的研究发现,TNF- α 及相关细胞因子在调控 cccDNA 功能中起着重要作用。有研究发现,TNF- α 与 IFN- α 及 IFN- γ 一样,可以激活宿主中 APOBEC 蛋白,从而导致 HBV 感染细胞中 cccDNA 的降解^[16]。因此,TNF- α 拮抗剂阻断了这种内源性抗病毒途径,可能导致 HBV 复制水平增高及 HBV 再激活。

2.2 预防及治疗措施

在中国 HBV 感染的发病率和患病率均较高,目前存在约 7 000 万的 HBV 感染者,患病率为 5%~6%^[17]。中国 IBD 患者中 HBV 的感染率远高于欧洲、美国、韩国等地区,在 2017 年中国的一项研究发现,980 例 IBD 患者中 HBV 的感染率(以 HBsAg 阳性为标准)为 7.86%^[18];而在 2009 年西班牙的一项多中心研究发现,2 076 例 IBD 患者中 HBsAg 阳性率为 0.68%^[19];在 2012 年韩国的一项研究发现,3 249 例 IBD 患者中 HBV 的感染率为 4.1%^[20]。因此,中国更应关注在对 IBD 患者使用 TNF- α 拮抗剂过程中 HBV 的感染和再激活的情况。

欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)共识意见推荐,所有 IBD 患者在诊断时都应接受 HBV 检测,使用 TNF- α 拮抗剂的患者在接种乙型肝炎疫苗(简称乙肝疫苗)后应关注抗-HBs 抗体水平,因为免疫

抑制的原因,可能需要更高剂量的免疫抗原才能发挥保护性作用^[21]。近年来研究表明,接受免疫抑制治疗的 IBD 患者在接种乙肝疫苗后,难以达到理想的抗-HBs 抗体水平。一项关于 IBD 患者接受 TNF- α 拮抗剂治疗对 HBV 预防措施的影响的研究发现,在 TNF- α 拮抗剂治疗开始时接种乙肝疫苗的患者,其对疫苗的反应度比在 TNF- α 拮抗剂维持治疗期间接种疫苗的患者高 5 倍^[22]。然而,在 Belle 等^[23]的研究中,进行 3 组乙肝疫苗接种后(分别在第 0、1、6 个月接种)发现,抗-HBs 抗体水平 > 10 UI/L 者在 IBD 组和健康对照组中占比分别为 80.2%和 94.1%,而抗-HBs 抗体水平 > 100 UI/L 者在 IBD 组和健康对照组中占比分别为 45.8%和 77.9%;且该研究发现,无论是使用 TNF- α 拮抗剂、免疫抑制剂或者是两者联合治疗,都没有影响疫苗的应答率,提示 IBD 患者对乙肝疫苗的免疫反应可能存在固有缺乏。因此,对于将要使用 TNF- α 拮抗剂治疗的 IBD 患者均应常规筛查乙肝两对半,并对抗-HBs 抗体阴性的 IBD 患者及早进行免疫接种。

Murdaca 等^[24]的研究发现,HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的概率显著高于 HBV 隐性感染者,所以针对将要使用 TNF- α 拮抗剂治疗的 HBsAg 阳性的 IBD 患者,2017 年中国《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》^[25]建议,不论 HBV-DNA 水平如何,都应在使用 TNF- α 拮抗剂前 1~2 周开始进行预防性抗 HBV 治疗,并且持续至 TNF- α 拮抗剂治疗结束后至少 12 个月。拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、恩替卡韦是目前常用的抗 HBV 治疗药物,但由于长期应用拉米夫定可能产生耐药性,因此在长期治疗中推荐使用耐药率较低的药物,如替诺福韦或恩替卡韦^[26]。针对使用 TNF- α 拮抗剂治疗的 IBD 患者,HBV 感染的早期筛查、及时预防和规律治疗对于患者预后的改善是十分重要的。

3 TNF- α 拮抗剂导致的丙型肝炎病毒感染

3.1 TNF- α 拮抗剂导致丙型肝炎病毒感染和再激活的机制

丙型肝炎病毒(HCV)是一种单股正链 RNA 病毒,属于黄病毒科的肝炎病毒属^[27]。HCV 感染会激活多种模式识别受体(PRR),并触发其下游信号转导通路,从而诱导 IFN 和 TNF- α 等多种炎性细胞因子的表达^[28]。据统计,全世界目前约有 1 亿人已感染或曾感染过 HCV,每年 HCV 可导致约 70 万

人死亡^[29]。大多数感染 HCV 的患者没有任何症状,直至发展为肝硬化甚至肝细胞癌,这为 HCV 感染的早期诊断、早期治疗带来困难。

HCV 感染与使用 TNF- α 拮抗剂治疗之间的关系,是 IBD 治疗中所需要关注的重要问题,但目前这方面的研究报道较少^[30-31]。研究表明,TNF- α 可以通过促进树突状细胞成熟,抑制 HCV 复制,从而在机体感染 HCV 时发挥保护性作用,但这一作用在慢性 HCV 感染中则表现得并不明显^[32]。HCV 核心蛋白具有抑制 TNF 介导的细胞凋亡信号通路的潜力,使得 TNF- α 在 HCV 感染中的保护性作用减弱,为 HCV 的复制及躲避宿主抗病毒防御机制提供了选择性优势^[33]。此外,TNF- α 拮抗剂可以通过抑制 TNF- α 表达以减轻机体对 HCV 的炎症反应,从而在 HCV 感染的发病机制中起作用^[34]。然而,与上述研究结论相反,He 等^[35] 的荟萃分析发现,TNF- α 基因多态性可能对 HCV 的易感性和病毒清除率没有影响。Pompili 等^[36] 对慢性丙型肝炎患者的疾病情况、合并症、TNF- α 拮抗剂种类、先前的抗 HCV 治疗、合用的免疫抑制剂、肝功能检查、HCV-RNA 水平、组织病理学、并发症和结局进行了汇总分析,发现 TNF- α 拮抗剂在短期内不会升高患者的氨基转移酶水平或病毒载量。因此,TNF- α 拮抗剂可以改善 IBD 患者的临床进程,且可能不会在短期内使慢性 HCV 感染者的病情恶化^[37]。目前,TNF- α 和 TNF- α 拮抗剂对 HCV 感染的影响尚存在争议,考虑到 TNF- α 拮抗剂强烈的免疫抑制作用,使用 TNF- α 拮抗剂仍有可能升高 HCV 感染和再激活的风险。

3.2 预防及治疗措施

Huang 等^[38] 的研究发现,IBD 患者与非 IBD 患者的 HCV 感染率相近,在 714 例 IBD 患者中 HCV 的感染率为 0.42%,而在 22 373 名非 IBD 者中 HCV 的感染率为 0.36%。2017 年中国《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》^[25] 建议,HCV 感染不应是 IBD 患者使用 TNF- α 拮抗剂治疗的禁忌证,但在治疗前和治疗过程中应密切关注 HCV 再激活的可能。Reid 等^[39] 建议在 HCV 感染率较低的地区,应根据患者的具体情况,通过有针对性的筛查来代替普遍筛查,这与英国皇家全科医师学院(RCGP)的指南内容一致。而 2014 年 ECCO 的共识意见推荐,在对 IBD 患者使用生物制剂治疗前,

应筛查抗 HCV 抗体,对于抗 HCV 抗体阳性的患者应通过检测 HCV-RNA 确诊^[21]。若抗 HCV 抗体阳性,建议评估 HCV 基因型、冷球蛋白、全血细胞计数、总蛋白、白蛋白、总胆固醇、凝血酶原时间、肌酐和尿液检查,以及肝脏超声检查^[36]。IBD 患者在使用 TNF- α 拮抗剂治疗期间应每 3 个月进行 1 次肝功能检查,以保证用药安全。目前暂无针对 HCV 的疫苗,但是 95% 的 HCV 感染者经过治疗可以痊愈。

中国《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[40] 建议,所有 HCV-RNA 阳性的患者,不论是否有肝硬化、合并慢性肾脏疾病或者肝外表现,均应接受抗病毒治疗。中国目前主要使用的丙型肝炎直接抗病毒药物(DAA)包括来迪派韦、索磷布韦、维帕他韦和依米他韦等。有研究发现,使用来迪派韦/索磷布韦治疗,能够在治愈丙型肝炎的同时缓解 IBD 的症状,但其机制尚未明确^[41]。Zein 等^[42] 的研究发现,依那西普作为慢性丙型肝炎患者的辅助用药可以抑制 TNF 介导的 HCV 复制,并增强 IFN- α -2b 和利巴韦林的抗病毒作用,为需要使用 TNF- α 拮抗剂治疗的慢性丙型肝炎患者提供了新的选择。Lin 等^[30] 的研究也证实了对合并慢性丙型肝炎的 IBD 患者联合使用 IFN 与 TNF- α 拮抗剂治疗是安全的。但由于上述研究的样本量较少,故在对 TNF- α 拮抗剂使用前后 HCV-RNA 水平变化方面的分析存在局限性。越来越多的研究表明,感染 HCV 的 IBD 患者一般不需要停止使用 TNF- α 拮抗剂,但应定期检测肝功能和 HCV-RNA,并进行肝活组织检查,根据 IBD 的病情严重程度及肝病的阶段综合确定治疗方案^[43]。

4 总结与展望

TNF- α 拮抗剂已被广泛应用于 IBD 患者,可使患者的症状改善、病情缓解并提高生活质量,但同时 TNF- α 拮抗剂在一定程度上抑制了 IBD 患者的免疫功能,升高了机会性感染风险。近年来,有关免疫抑制剂的应用导致 IBD 患者肝炎病毒感染和再激活的报道逐渐增多,已引起学者们的关注。适当的 TNF- α 水平可以通过刺激 CD8⁺ T 细胞对抗感染,抑制肝炎病毒基因表达,诱导受 HBV 感染的肝细胞凋亡等多种方式清除病毒,而 TNF- α 拮抗剂的使用可能阻断了这类内源性保护作用途径,从而升高了肝炎病毒感染和再激活的风险。因此,进一

步了解 TNF- α 拮抗剂与 IBD 合并病毒性肝炎之间的具体关系,完善用药前肝炎病毒感染的相关筛查及预防措施具有重要的临床价值。目前肝炎病毒感染和复制的机制尚未完全明确,关于 TNF- α 拮抗剂与肝炎病毒感染和再激活的详细机制尚缺乏进一步的阐述和研究论证。今后应通过探索 TNF- α 拮抗剂同时缓解 IBD 和丙型肝炎症状的具体机制,深入研究 TNF- α 在 HCV 感染中的作用机制,为对 IBD 患者使用 TNF- α 拮抗剂过程中预防肝炎病毒的感染和再激活提供更多的理论依据,或者是否可以通过探索 TNF- α 在急性肝炎和慢性肝炎中的不同作用,确定使用 TNF- α 拮抗剂的时机和疗程,为 IBD 患者提供更优质、更安全的治疗方案。

参 考 文 献

- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 17-30.
- Rahier JF. Management of IBD patients with current immunosuppressive therapy and concurrent infections[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(Suppl 1): 50-56.
- Kirchgesner J, Lemaître M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 337-346. e10.
- Borman ZA, Côté-Daigneault J, Colombel JF. The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(11): 1101-1108.
- Zhu B, Liu J, Fu Y, et al. Spatio-temporal epidemiology of viral hepatitis in China (2003-2015): implications for prevention and control policies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(4): 661.
- Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation; interactions between old acquaintances[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7): 641-651.
- Ślebioda TJ, Knieć Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 325129.
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
- McConachie SM, Wilhelm SM, Bhargava A, et al. Biologic-induced infections in inflammatory bowel disease; the TNF- α antagonists[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(6): 571-579.
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4): 239-243.
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(1): 48-64.
- Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, et al. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure [J]. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1893-1908.
- Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation[J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(6): 478-484.
- Cheon JH. Understanding the complications of anti-tumor necrosis factor therapy in East Asian patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(4): 769-777.
- Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA [J]. *Science*, 2014, 343(6176): 1221-1228.
- Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238.
- Chen D, Luo S, Ben Q, et al. Prevalence of hepatitis B and C and factors for infection and nonimmune in inflammatory bowel disease patients in China [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(5): 509-515.
- Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(1): 57-63.
- Park SH, Yang SK, Lim YS, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(11): 2004-2010.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6): 443-468.
- Loras C, Gisbert JP, Saro MC, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPENTINA 3) [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11): 1529-1538.
- Belle A, Baumann C, Bigard MA, et al. Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(8): 877-881.

- 24 Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents; a review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(4): 571-582.
- 25 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(4): 303-316.
- 26 Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12): 1531-1537.
- 27 Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies[J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 837-849.
- 28 Chan ST, Ou JJ. Hepatitis C virus-induced autophagy and host innate immune response[J]. *Viruses*, 2017, 9(8): 224.
- 29 Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, et al. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(10): 833-838.
- 30 Lin MV, Blonski W, Buchner AM, et al. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1149-1156.
- 31 Murdaca G, Negrini S, Pellecchio M, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(3): 219-229.
- 32 Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, et al. Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 376.
- 33 Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases [J]. *Liver Int*, 2006, 26 (9): 1029-1039.
- 34 Sansone S, Guarino M, Castiglione F, et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(13): 3516-3524.
- 35 He J, Pei X, Xu W, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and hepatitis C virus infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2011, 33 (9): 915-922.
- 36 Pompili M, Biolato M, Miele L, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 7867-7873.
- 37 Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, et al. Harmful effects and potential benefits of anti-tumor necrosis factor (TNF)- α on the liver[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2199.
- 38 Huang ML, Xu XT, Shen J, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(4): 282-287.
- 39 Reid CT, De Gascun C, Hall W, et al. Is universal screening for hepatitis C infection prior to commencing antitumour necrosis factor- α therapy necessary?[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(6): 1319-1321.
- 40 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(1): S33-S52.
- 41 von Felden J, Scheurich C, Yamamura J, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C with ground ledipasvir/sofosbuvir in a patient with Crohn's disease and short bowel syndrome[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(2): 214-215.
- 42 Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(3): 315-322.
- 43 Viganò M, Degasperis E, Aghemo A, et al. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12 (2): 193-207.

(收稿日期:2020-04-28)

(本文编辑:周骏)