



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.004>

· 综述与讲座 ·

慢性乙型肝炎实现临床治愈的必要性及新方案探索

潘微微 宋琦睿 连江山

[摘要] 乙型肝炎病毒(HBV)感染影响全球约 2.96 亿人,每年约 82 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌(HCC)等相关疾病。抗病毒治疗能够显著降低肝硬化、HCC 的发生率,但是核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒需要长期维持,而且即使在积极抗病毒治疗的情况下,慢性乙型肝炎(CHB)患者 HCC 的患病率仍约为正常人群的 10 倍。临床治愈能够最大限度降低肝硬化、HCC 的发生率。NAs 治疗临床治愈很难实现,聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)- α 单药或联合 NAs 均可提高临床治愈率,但大多数感染者想要实现临床治愈仍是一个难以达到的终点,这使我们迫切需要研发全新、高效并且安全的抗病毒药物或探索新的治疗方案,全面提高所有 CHB 患者的临床治愈率。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 临床治愈; 新方案

[中图分类号] R512.6+2

[文献标识码] A

乙型肝炎病毒(HBV)感染影响全球约 2.96 亿人,是全球肝硬化和肝细胞癌(HCC)的主要病因。据估计,2019 年 HBV 相关肝硬化导致 33.1 万人死亡,HBV 相关 HCC 死亡人数 2019 年为 19.2 万人,比 2010 年的 15.6 万人有所增加^[1]。根据 Polaris 国际流行病学合作组织推算,2016 年我国一般人群 HBV 表面抗原(HBsAg)流行率为 6.1%,慢性 HBV 感染者为 8 600 万^[2],约 84% 原发性 HCC 均与 HBV 感染相关,慢性 HBV 感染者发生 HCC 的风险是普通人群的 25 ~ 37 倍^[3]。多项研究证实抗病毒治疗可明显降低慢性 HBV 感染者肝纤维化进展和 HCC 发生率^[4]。但大部分患者需长期进行核苷(酸)类似物(NAs)治疗,且停药后病毒学复发率高。《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[5]建议,对 HBV e 抗原(HBeAg)阳性的慢性乙型肝炎(CHB)患者,检测不到 HBV DNA 与 HBeAg 血清学转换时,若达到 HBsAg < 100 IU/ml 可降低停药后复发风险。对 HBeAg 阴性的 CHB 患者则治疗期更长,一般需要检测不到 HBV DNA、HBsAg 消失和(或)出现乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb),且经过

巩固治疗至少 6 个月后才可考虑停药^[5]。即使在接受 NAs 长期抗病毒治疗的情况下,慢性 HBV 感染者罹患 HCC 的风险仍约为普通人群的 10 倍^[6]。CHB 临床治愈是慢性 HBV 感染的理想治疗终点,其不仅可实现患者停药的愿望,还可最大限度降低远期肝硬化、HCC 的发生风险。我国香港有研究结果显示,50 岁前获得 HBsAg 清除的无肝硬化患者和普通人群发生 HCC 的风险相似^[7]。NAs 治疗临床治愈很难实现,聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)- α 单药或联合 NAs 治疗均可提高临床治愈率,但大多数感染者仍然难以达到临床治愈。这使我们迫切需要研发出高效且安全的全新抗病毒药物或者探索新的治疗方案,从而全面提高所有慢性 HBV 感染者的临床治愈率,并最大限度地降低慢性 HBV 感染相关死亡率。

一、CHB 临床治愈(功能性治愈)的定义

探索 CHB 新疗法的目标是实现 CHB 治愈,从而使患者停止治疗后也无病毒复发和疾病进展的风险。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[8]首次提出临床治愈的概念,其定义为持续病毒学应答且 HBsAg 转为阴性(简称阴转)或伴有 HBV 表面抗体(HBsAb)转为阳性(简称阳转)、ALT 水平正常、肝组织病变轻微或无病变。2016 年,美国肝病学会(AASLD)和欧洲肝病学会(EASL)召开了有关 CHB 治疗终点的研讨会^[9],将 CHB 治愈分为完全治愈、临床治愈(功能性

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C115)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院 传染病国家医学中心(潘微微、宋琦睿、连江山);宁波市北仑区第一人民医院(潘微微);杭州市余杭区第一人民医院感染科(连江山)

通讯作者:连江山, E-mail: lianjiangshan@zju.edu.cn

治愈)和部分治愈:完全治愈的定义为检测不到所有的病毒蛋白和基因组[包括肝内闭合环状 DNA(cccDNA)],是现阶段难以实现的理想终点;功能性治愈的定义为治疗后 HBeAg 和 HBV DNA 阴转,HBsAg 持续(>6 个月)丢失,伴或不伴 HBsAg 的血清学转换,是一个可实现的理想治疗终点;部分治愈的定义为有限疗程治疗后 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性,血清 HBV DNA 低于检测下限,是 HBV 治愈过程中可接受的中间终点。实现临床治愈后停止抗病毒治疗,病毒学复发的风险低^[10]。但部分治愈往往很难持续维持,在停止 NAs 和(或)IFN 治疗后,因 HBsAg 仍为阳性,很容易导致病毒学复发(HBV DNA 阳转)^[11]。2017 年 EASL 发布的《慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》^[12]和 2018 年 AASLD 发布的《慢性乙型肝炎的预防、诊断、治疗更新: AASLD 2018 乙型肝炎指南》^[13]中陆续确认了功能性治愈的治疗目标。2019 年中华医学会感染病学分会和中华医学会肝病学分会发布了《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》^[14]。2022 年,我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》也提出,对部分条件合适的患者,应追求临床治愈^[5]。

二、实现 CHB 临床治愈的必要性

1. 消除 HBV 对心理健康的影响:HBV 不仅对患者身体健康造成影响,同时也会对心理健康造成影响。一项 Meta 分析结果发现,虽然我国行政管理部门已有相关说明,表示在入职、入学及入托等情况下不能筛查 HBV,以尽可能消除因 HBV 带来的歧视,但公众对慢性 HBV 感染者的个人偏见和歧视仍然存在,这种情况在 HBV 科普宣教不足的 2010 年前更加明显^[15]。不仅我国存在 HBV 感染歧视的问题,国外同样存在由其造成的心理健康影响。以色列的一项研究结果显示,因慢性 HBV 感染在工作中受到歧视和导致失业非常普遍,许多感染者认为其职业选择受到影响,特别是在未经治疗的感染者中更加显著^[16]。患者临床治愈后,HBsAg 阴转,可有效消除 HBV 感染带来的偏见和歧视。

2. 安全停药:NAs 长期抗病毒治疗显著降低了慢性 HBV 感染者肝硬化、HCC 的发生风险^[4],改善其预后。但 NAs 长期治疗也面临依从性、耐药、低病毒血症以及不良反应的考验。虽然目前一线推荐的口服抗病毒治疗药物(如恩替卡韦、替诺福韦和丙酚替诺福韦)抗病毒效能强且耐药基因屏障高,但是发生低病毒血症的概率仍然较高。在一项双盲研究中,ALT 正常 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染者分别接受替诺福韦+安慰剂或替诺福韦+恩曲他滨抗病毒治疗 192 周,其中 55% 的替诺福韦+安慰剂组患者和 76% 的替诺福

韦+恩曲他滨组患者 HBV DNA 水平 <69 IU/ml,这说明替诺福韦单药治疗组仍有约 50% 存在低病毒血症^[17]。替诺福韦长期抗病毒治疗还存在骨骼和肾脏的安全性风险^[18],丙酚替诺福韦长期治疗则存在血脂异常的风险^[19]。如能够实现临床治愈,就能安全地停用抗病毒治疗药物。

3. 改善患者的远期结局:长期 NAs 抗病毒治疗确实使慢性 HBV 感染者预防或延缓了并发症(包括肝功能失代偿、HCC 和肝脏相关性死亡)发生,但其并未完全消除上述并发症的风险,特别是对肝硬化患者^[20]。韩国的一项研究结果显示,长期接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者仍比一般人群更易发展为 HCC^[6]。

临床上越来越多研究证实 CHB 患者通过合理的抗病毒治疗方案获得临床治愈后,可以极大改善其远期结局,最大限度降低 HCC 发生风险。一项 Meta 分析结果显示,CHB 患者 HBsAg 清除可显著改善其远期结局[HCC、失代偿肝硬化、肝移植和(或)死亡]^[21]。另外一项 Meta 分析结果显示,在 HBsAg 清除后 19.6~336.0 个月的随访期间,仅有 1.86% 的患者发生 HCC,而 HBsAg 阳性患者发生 HCC 的概率为 6.56% ($P < 0.001$)^[22]。香港中文大学的黄丽虹教授团队研究发现在非肝硬化患者中,50 岁前获得 HBsAg 清除的患者 HCC 发生率与普通人群比较差异无统计学意义;而与普通人群相比,HCC 发生率随着获得 HBsAg 清除年龄的增加而增加^[7]。另外一项研究也显示,即使 HBsAg 清除时年龄 ≥ 50 岁的 CHB 患者 HCC 发生风险也有可能降低 97%^[23]。Lok 等^[24]在 Hepatology 上发表的一项研究结果显示,无肝硬化的慢性 HBV 感染者的不良结局发生率低,其中 HBsAg 清除的 CHB 患者远期结局较好,肝硬化、HCC、肝移植和 HBV 相关死亡发生率为 0%。

即使是已罹患 HBV 相关 HCC 的患者,临床治愈也能降低 HCC 的复发风险。研究显示 HBsAg 清除与 HBV 相关 HCC 患者肝切除术后 HCC 远期复发风险降低独立相关,相比于持续 HBsAg 阳性者,HBsAg 清除者的术后 HCC 远期复发风险降低了 38%^[25]。

三、CHB 临床治愈新方案的探索

NAs 只能抑制 HBV RNA 逆转录为 HBV DNA,不能抑制 HBV cccDNA 转录为 HBV RNA,因此对 HBsAg 无抑制作用。故 NAs 需长期治疗以维持临床获益。尽管 HBV DNA 被抑制,NAs 抗病毒治疗 10 年以上的患者中也仅有 2%~5% 能够实现 HBsAg 清除^[26]。IFN 通过增强免疫细胞功能和促进细胞因子的表达、诱导 IFN 刺激基因(ISGs)的产生,经 IFN 信号通路编

码多种抗病毒蛋白等环节,作用于 HBV 复制、转录等重要生物学过程,从而发挥免疫调节和抗病毒的双重作用。一项体外研究表明,IFN 可能对 cccDNA 的稳定性或转录有直接影响^[27],这可能是其 HBsAg 清除率高于 NAs 的主要原因。经过 48 周的 PEG-IFN- α 治疗后,20% ~ 25% 的患者 HBV DNA 水平持续下降,HBsAg 丢失率从治疗结束时的 2% ~ 3% 增加到治疗后 3 ~ 5 年随访时的 8% ~ 14%^[28]。来自新加坡国立大学 Fonseca 教授团队^[29]的一项 Meta 分析结果发现,IFN- α 单药或 IFN- α 联合 NAs 治疗获得 HBsAg 清除率显著高于 NAs 单药治疗。

NAs 联合 PEG-IFN- α 是目前实现临床治愈的主流治疗方案。多项研究显示 NAs 联合 PEG-IFN- α 可以提高 CHB 的临床治愈率^[30]。一项 Meta 分析结果也显示与 NAs 单药治疗相比,NAs 序贯/联合 PEG-IFN- α 治疗均显著提高了 CHB 临床治愈率,其中 NAs 经治后 HBsAg 较低的患者序贯/联合 PEG-IFN- α 治疗的临床治愈率可达 30% 以上^[31]。党双锁教授团队研究发现基线 HBsAg $\leq 1\,500$ IU/ml 的 NAs 经治 CHB 患者序贯/联合 PEG-IFN- α 治疗后 HBsAg 清除率高达 37.4%,其中各类优势患者的临床治愈率可达 58% ~ 80%^[32]。PEG-IFN- α 间歇性治疗策略也是目前探索临床治愈的方案之一,使用 PEG-IFN- α 治疗的患者如 HBsAg 水平达到平台期难以继续下降,可停用一段时间后复用,以获得更高的 HBsAg 清除率。

实现临床治愈另外一个策略就是研发新的治疗药物。GSK 3228836 (GSK 836) 是由 GSK Biologicals 和 Ionis Pharmaceuticals 共同研发的一款反义寡核苷酸药物,目前处于临床 III 研究期阶段。新英格兰医学杂志上发表的一项随机、平行队列临床 II b 期研究 (B-Clear) 随访结果显示,每周 300 mg GSK 836 治疗 24 周后患者 HBsAg 清除及 HBV DNA 阴转的比例约为 30%,但再随访 24 周后,这一比例降为 10% 左右^[33]。AASLD 2023 大会摘要中公布了 GSK 836 序贯 PEG-IFN- α 治疗 (B-Together 研究) 的最新数据,结果显示 NAs 经治患者采用 GSK 836 治疗 12 周或 24 周后,再序贯 PEG-IFN- α 治疗 24 周可实现 HBsAg 清除且 HBV DNA 阴转的比例分别为 22% 和 17%,停药 24 周后这一比例分别为 9% 和 15%^[34]。JNJ-3989 是 Arrowhead Pharma 和 Janssen 共同研发的 siRNA 药物;JNJ-6379 是 Janssen 研发的一款衣壳抑制剂。AASLD 2023 大会摘要中公布了 JNJ-3989 + NA \pm JNJ-6379 序贯/联合 PEG-IFN- α 治疗初治 HBeAg 阳性 (大部分为免疫耐受期) 患者的最新数据,显示患者经上述药物治疗后 HBsAg 水平大幅降低,19% 的患者出现至少 1 次 HBsAg 清除,

15% 的患者实现 HBeAg 清除^[35]。VIR-2218 是 Alnylam、Vir Biotechnology 和腾盛博药合作研发的靶向 HBV 基因组 HBx 区域的 siRNA 类 CHB 新药,VIR-3434 是 Vir Biotechnology 和腾盛博药研发的靶向 HBsAg 保守抗原环的全人源单克隆抗体。一项临床 II 期研究数据显示,VIR-2218 联合 PEG-IFN- α 治疗时间越长,HBsAg 降幅越大,初始联合治疗 48 周可使 30% 的受试者实现 HBsAg 清除;VIR-2218 联合 VIR-3434 可使约 18% 的受试者实现 HBsAg 清除^[36]。

在研治疗 CHB 的新药包括 siRNA、反义 RNA 等在降低 HBsAg 水平方面均显示出强大优势,但也存在一个共同的挑战,即停药后 HBsAg 水平的反弹,GSK 836 也是如此。如何在降低 HBsAg 的同时保持停药后的持久性是急需解决和探索的问题。联合靶向宿主免疫调节的药物,如 PEG-IFN- α 、治疗性疫苗等均可有效激活体内免疫,诱导 HBsAb 的产生以维持 HBsAg 清除。这是未来探索 CHB 临床治愈的主要方向。

四、总结

慢性 HBV 感染者经抗病毒治疗可显著降低 HCC 发生或者其他远期结局发展的风险,从而提高生存率和生活质量。抗病毒治疗有效地控制了病毒,肝硬化进展进入失代偿的风险大幅度下降,但使用 NAs 治疗仍不能完全杜绝 HCC 发生。实现临床治愈,可消除 HBV 歧视、实现安全停药,极大改善患者的远期结局,最大限度地降低患者的 HCC 发生风险。IFN 仍然是现阶段实现临床治愈的基础药物,序贯/联合 IFN 可提高临床治愈率,但仅优势患者人群能取得较高的临床治愈率,大部分 CHB 患者还难以取得临床治愈的理想治疗目标。这使我们迫切需要研发高效且安全的全新抗病毒药物或者探索新的治疗方案,以全面提高所有慢性 HBV 感染者的临床治愈率,助力实现 WHO 提出的“2030 年消除病毒性肝炎”的目标。

参 考 文 献

- [1] Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8): 524-537.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [3] 国际肝胆胰协会中国分会中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国研究型医院肝胆外科专业委员会, 中国研究型医院病毒与肿瘤专业委员会. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识 (2023 年版) [J]. 肝脏, 2023, 28(1): 1-10.
- [4] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475.
- [5] 中华医学会肝病学分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): 457-478.
- [6] Yun B, Oh J, Ahn SH, et al. Comparable Mortality Between Asian Patients with Chronic Hepatitis B Under Long-Term Antiviral Therapy vs Matched Control: A Population-Based Study [J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(6): 1001-1009.

- [7] Yip TCF, Lai MSM, Hui VWK, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients who achieved HBsAg seroclearance before the age of 50 and the general population [J]. *Hepatology international*, 2023, 17(5): S115-S116.
- [8] 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(2015 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3): 389-400.
- [9] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1296-1313.
- [10] Yip TC, Wong GL, Chan HL, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 361-370.
- [11] Suzuki T, Inoue T, Matsuura K, et al. Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation [J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(7): 486-494.
- [12] European Association for the Study of the Liver, Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [13] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [14] 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.
- [15] Jin D, Treloar C, Brenner L. Hepatitis B virus related stigma among Chinese living in mainland China: a scoping review [J]. *Psychol Health Med*, 2022, 27(8): 1760-1773.
- [16] Natour RT, Midlej A, Mahajna E, et al. Chronic hepatitis B beyond clinical burden: Psychosocial effects and impact on quality of life [J]. *J Viral Hepat*, 2023. [Epub ahead of print]
- [17] Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5): 1240-1248.
- [18] Liang LY, Yip TC, Lai JC, et al. Tenofovir alafenamide is associated with improved alanine aminotransferase and renal safety compared to tenofovir disoproxil fumarate [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(9): 4440-4448.
- [19] Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(4): 713-722.
- [20] Wei L, Kao JH. Benefits of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3): 495-504.
- [21] Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, et al. Association Between Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen and Long-term Clinical Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(3): 463-472.
- [22] Kaur SP, Talat A, Karimi-Sari H, et al. Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1126.
- [23] Yang H, Bae SH, Nam H, et al. A risk prediction model for hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 632-641.
- [24] Lok AS, Perrillo R, Lalama CM, et al. Low Incidence of Adverse Outcomes in Adults With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the Era of Antiviral Therapy [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2124-2140.
- [25] Yoo S, Kim JY, Lim YS, et al. Impact of HBsAg seroclearance on late recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 939-946.
- [26] Jeng WJ, Lok AS. Should Treatment Indications for Chronic Hepatitis B Be Expanded? [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(10): 2006-2014.
- [27] 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.
- [28] Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B surface antigen levels; association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients [J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(1): 88-97.
- [29] Fonseca MA, Ling JZJ, Al-Siyabi O, et al. The efficacy of hepatitis B treatments in achieving HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(7): 650-662.
- [30] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 134-144, e10.
- [31] Liu J, Wang T, Zhang W, et al. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(6): 958-972.
- [32] Wu FP, Yang Y, Li M, et al. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(13): 1525-1539.
- [33] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1957-1968.
- [34] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Pegylated interferon reduces relapses following Bepirovirsen treatment in participants with chronic hepatitis B virus infection on nucleos(t)ide analogues: end of study results from the phase 2b B-Together study [J]. *Hepatology*, AASLD2023 [Abstract (49)].
- [35] Kennedy PT, Fung SK, Buti M, et al. Efficacy and safety of siRNA JNJ-73763989, capsid assembly modulator-E (CAM-E) JNJ-56136379, and nucleos(t)ide analogs (NA) with pegylated interferon alpha-2a (PegIFN α 2a) added in immune-tolerant patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection: interim results from the phase 2 REEF-IT study [J]. *Hepatology*, AASLD2023 [Abstract (1468-C)].
- [36] Agarwal K, Yuen MF, Wedemeyer H, et al. Reduction in hepatitis B viral DNA and hepatitis B surface antigen following administration of a single dose of VIR-3434, an investigational, neutralizing monoclonal antibody: first experience in a population with viremia [J]. *Hepatology*, 2022, 76: S303-S304.

(收稿日期: 2023-11-09)

(本文编辑: 李昊阳)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2023 年 12 期《临床内科杂志》综述与讲座——“慢性乙型肝炎的抗病毒治疗”栏目导读

慢性乙型肝炎 (CHB) 作为一种由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的慢性疾病, 是肝硬化与肝细胞癌最主要的危险因素。通过合理的抗病毒治疗方案, 可有效控制病情, 改善患者的生活质量, 延长生存期。本期“综述与讲座”栏目特别邀请浙江大学医学院附属第一医院感染科黄建荣教授为“慢性乙型肝炎的抗病毒治疗”专栏组稿, 并邀请该领域的知名专家撰稿。黄建荣教授撰写的《ALT 正常的 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗》从国内外各指南对 ALT 正常的慢性 HBV 感染者抗病毒治疗适应症的建议出发, 分析介绍了当前对 ALT 正常的 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎病毒感染者行抗病毒治疗的必要性、疗效与安全性。北京大学人民医院鲁凤民教授撰写的《血清 HBsAg 持续低水平与慢性乙型肝炎患者临床治愈相关进展》从血清 HBsAg 的来源与其意义出发, 结合近年多项国际、国内临床研究报道探讨血清 HBsAg 持续低水平对 CHB 患者临床治愈的影响。福建医科大学附属第一医院朱月永教授撰写的《非活动性 HBsAg 携带者抗病毒治疗的利与弊》从非活动性 HBsAg 携带者这一特殊群体出发, 通过多角度分析抗病毒治疗的利与弊, 探索非活动性 HBsAg 携带者行抗病毒治疗的必要性。浙江大学医学院附属第一医院连江山教授撰写的《慢性乙型肝炎实现临床治愈的必要性及新方案探索》结合近年多项国际、国内临床研究报道, 围绕心理健康、安全停药及远期结局等方面, 阐述了 CHB 患者实现临床治愈的必要性, 并对其实现临床治愈的新药物与新疗法的研究现状进行综述。限于篇幅, 更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站 (www.lcnkzz.com) 搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部