



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.001

· 综述与讲座 ·

乙型病毒性肝炎临床治愈的研究进展：现状与展望

潘琳烨 陈景丹 沈显元 阮冰

[摘要] 乙型病毒性肝炎(简称乙肝)是全球范围内亟待解决的重大公共卫生问题,我国乙肝病毒(HBV)感染者数量约占全球的 1/3,由此引发的肝硬化、肝细胞癌等终末期肝病不仅严重威胁患者生命健康,更给个人、家庭和社会带来沉重的疾病负担和经济压力。近年来,国内众多医院陆续开设乙肝临床治愈门诊,遵循《慢性乙型肝炎防治指南》等国内外权威规范,采用核苷(酸)类似物(NAs)与干扰素(IFN)- α 联合治疗策略,已在部分患者中实现临床治愈。与此同时,针对病毒复制周期各个环节大力研发新型治疗药物,包括 HBV 进入抑制剂、病毒衣壳组装调节剂、RNA 干扰药物等,并在临床上探索联合应用策略,取得了一定的突破性进展。本文旨在综述乙肝临床治愈的现有策略、疗效证据、新药研发进展及未来方向,为临床实践与科学研究提供参考。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 乙型肝炎病毒; 临床治愈; 治疗策略

[中图分类号] R512.6+2

[文献标识码] A

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的慢性肝脏疾病。慢性 HBV 感染是一个全球性的公共卫生问题,据 WHO 数据显示,全球约有 2.96 亿人感染慢性 HBV,每年因乙型病毒性肝炎(简称乙肝)相关疾病[如肝衰竭、肝硬化、肝细胞癌(HCC)]死亡的人数高达 82 万^[1]。尽管我国乙肝疫苗儿童免疫规划大大减少了新发乙肝患者,但由于既往的高流行,我国现有慢性 HBV 感染者仍高达 7 500 万,其中 CHB 患者约 2 000 万~3 000 万,是全球感染 HBV 人数最多的国家^[2]。CHB 不仅严重威胁患者的身体健康,还造成了巨大的经济负担,对个人、家庭和社会均带来了沉重的压力。

2016 年 5 月,第 69 届世界卫生大会通过首个针对病毒性肝炎的全球策略,提出以 2015 年为基线数据,到 2030 年 CHB 和慢性丙型病毒性肝炎(CHC)新发感染率下降 90%,死亡率降低 65%。第 75 届世界

卫生大会发布《2022~2030 年全球卫生部门关于艾滋病、病毒性肝炎和性传播疾病行动计划》决议^[3],更进一步明确具体指标,要求 CHB 年新发病例由 2020 年的 150 万例(20/10 万),到 2025 年降至 85 万例(11/10 万),2030 年降至 17 万例(2/10 万);CHB 年死亡病例由 2020 年的 82 万例(10/10 万),到 2025 年降至 53 万例(7/10 万)、2030 年降至 31 万例(4/10 万)。这一政策导向大大激励了乙肝的临床治愈研究。

一、CHB 治愈的概念及其分类

最新的《慢性乙型肝炎功能性治愈导航:专家共识 2.0》^[4]于线上发布后,将 HBV 治愈分为完全治愈、临床治愈和部分治愈。完全治愈是指彻底清除患者体内所有形式的 HBV,包括肝细胞核内的共价闭合环状 DNA(cccDNA)和整合到宿主细胞基因组中 HBV DNA,同时实现持久的免疫控制,无病毒反弹风险。CHB 的临床治愈是指停止抗病毒治疗后,血液中的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)持续阴性,伴或不伴乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)出现,HBV DNA 低于最低定量下限(LLOQ),肝脏生物化学指标正常,但病毒基因组可能仍有部分整合在宿主细胞基因组中,因 HBV DNA 整合片段可在肝细胞内长期存在,存在血清 HBsAg 复阳的潜在可能。无论是完全治愈还是临床治愈,其最终目标都是为了降低远期肝硬化及 HCC 的发生。CHB 的部分治愈是指通过抗病毒治疗,将患者的血清

基金项目:浙江省台州市科技计划项目(25ywb229);浙江大学研究生教育研究重大课题(20210102);浙江大学医学院教育改革项目(jgyb20202011)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心(潘琳烨、阮冰);浙江大学医学院附属第一医院三门湾分院感染科(陈景丹、沈显元)

通讯作者:阮冰, E-mail: ruanbing@zju.edu.cn; 沈显元, E-mail: shenxianyuan@icloud.com

HBsAg 水平控制在 100 IU/ml 以下,血清 HBV DNA 低于 LLOQ,远期肝硬化和 HCC 的发生风险有效降低,但需要维持用药^[5]。与完全治愈相比,临床治愈更具有可行性,已成为国内外公认的现实可行的 CHB 治疗目标,有望突破 CHB 患者需终生服用抗病毒药物的局限性,不仅能减轻医疗系统及患者的经济负担,还可降低患者远期 HCC 的发病风险。

二、CHB 临床治愈的瓶颈

HBV 是一种非致细胞病变的嗜肝 DNA 病毒,其感染人体后,通过血液循环到达肝脏,通过其表面的 HBsAg 与肝细胞膜表面的牛磺酸胆酸钠共转运多肽(NTCP)相互作用进入肝细胞^[6],将存在于松弛环状的部分双链 DNA(rcDNA)中的遗传物质整合到宿主基因组中,并形成 cccDNA^[7]。cccDNA 高度稳定,能抵挡宿主细胞内多种核酸酶的降解,且半衰期极长,是 HBV 能够在肝细胞内长期存在和持续复制的关键分子机制。CHB 患者血清 HBsAg 除来自游离 HBV 颗粒外,还来自肝细胞内的 cccDNA 和 HBV DNA 整合片段^[8]。因此,彻底清除肝细胞内的 HBV cccDNA 及 HBV DNA 整合片段是实现 CHB 完全治愈的关键。但目前缺乏有效靶向这些病毒储存库的治疗手段,使得达到完全治愈这一目标仍具有挑战性。

此外,在慢性 HBV 感染过程中,由于 HBV 病毒抗原的长期刺激,导致抗 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞应答不足,阻碍 HBV 进一步清除^[9]。有研究表明,HBV 整合事件的发生独立于 HBV DNA 复制,需依靠免疫治疗手段来清除。尽管干扰素(IFN)具有强大的免疫调节作用,且在临床应用多年,但其存在治疗“平台期”及免疫疲劳等局限性。HBsAg 的持续表达已成为制约 CHB 临床治愈的关键障碍。

三、CHB 临床治愈治疗策略探索

随着功能医学的不断兴起,CHB 的治疗目标已由单纯的抑制病毒复制逐步上升至临床治愈。为了达到这一目标,国际肝病领域专家在现有核苷(酸)类似物(NAs)及聚乙二醇 IFN(Peg-IFN)- α 治疗的基础上,积极探索联合治疗、序贯治疗、序贯联合治疗等多种治疗方案^[10-12];与此同时,在免疫调控机制的优化、新型抗病毒药物的研发、基因编辑技术的应用等前沿领域,开展创新性研究,为推动 CHB 临床治愈提供了重要理论支撑与实践指导。

1. 传统抗病毒药物的深化与优化

(1)NAs 是 CHB 抗病毒治疗的基石:NAs 是 CHB 抗病毒治疗的一线药物,其通过特异性抑制 HBV 逆转

录酶及聚合酶活性,显著降低血清病毒载量。目前临床常用药物有恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦酯(TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(TAF)等。一项多中心国际队列研究报道,接受 10 年以上 ETV 和 TDF 治疗的 CHB 患者,血清 HBsAg 清除发生率仍然极低,绝大多数患者需长期甚至终身服药^[13]。一线 NAs 虽然耐药率低,但长期单药治疗仍存在耐药风险,且对肝细胞核中的 cccDNA 无直接清除作用,对既存整合也无能为力,难以实现临床治愈^[14]。一些研究者甚至认为,携带 HBV DNA 整合片段的肝细胞具有一定的选择性增殖优势,如果发生克隆性扩增,则是 HCC 发生的早期驱动因素^[15-16]。《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》^[17]进一步扩大抗病毒治疗的适应症,旨在早期干预治疗,以有效减少整合事件的发生,降低 HCC 的远期发生率。因此,CHB 的治疗不仅要求尽早抑制病毒复制,还应阻断整合片段的增殖优势,这仍需未来联合治疗策略的不断开发。

(2)Peg-IFN- α 联合 NAs 策略为 CHB 治疗的有限疗程提供可能:既往指南推荐 CHB 患者长期用药甚至终生服药^[18],为 CHB 患者带来经济负担及心理负担。近年来,CHB 抗病毒治疗正在探索从长期维持到有限疗程的策略。Peg-IFN- α 通过激活宿主免疫系统、抑制病毒复制及促进 HBsAg 清除,在临床治愈实践中发挥主导作用。多项研究证实,Peg-IFN- α 联合 NAs 的“内外夹击”策略有助于降低 HBsAg 水平,有可能实现临床治愈^[19]。亚太肝病研究学会(APASL)2025 年会最新数据表明,NAs 经治 CHB 患者加用 Peg-IFN- α -2b 治疗 48 周时的 HBsAg 清除率达 33.8%,进一步印证了联合治疗的价值^[20]。然而,目前 Peg-IFN- α 临床治愈研究主要集中在基线 HBsAg 水平低(<1500 IU/ml)、HBV DNA 载量低($<2 \times 10^4$ IU/ml)的优势治疗人群之中,治疗过程中可能出现免疫疲劳,使得 HBsAg 下降进入平台期;且 Peg-IFN- α 治疗是把双刃剑,在治疗过程中不仅会出现较多不良反应(如流感样症状、骨髓抑制、胃肠道反应等),而且不排除激活自身免疫或激活潜在病原体如 EB 病毒、潜伏结核等可能,造成不良事件的发生。此外,CHB 患者中的治疗非优势人群占据绝大多数,如何提高该群体的临床治愈率显得更为迫切。未来研究方向应聚焦于优化 NAs 有限疗程,探索 Peg-IFN- α 联合新型抗病毒药物的策略,在确保安全性的前提下,优化治疗非优势患者的治疗应答。

2. 新型抗病毒药物的持续发展

为突破传统抗病毒药物的局限性,当前针对 HBV 生命周期不同阶段研发新型抗病毒药物,并取得了显著进展。

首先是阻止 HBV 进入肝细胞的钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白 (NTCP) 竞争性抑制剂,但该抑制剂目前主要批准用于治疗慢性丁型肝炎病毒 (HDV) 相关疾病。一项研究证实,Bulevirtide 作为一种 HBV 进入抑制剂,其单独使用或与 Peg-IFN- α 联合使用均能降低 CHB 重叠感染 HDV 患者的 HBsAg 水平^[21]。然而,该药物对于 HBV 单一感染人群的疗效还缺乏有效研究数据。

衣壳组装调节剂 (CpAMs) 可通过干扰 HBV 核衣壳的正常组装^[22],阻断亚病毒颗粒从肝细胞的释放^[23],从而干扰 HBV 复制和减少 cccDNA 的形成。根据作用机制不同,CpAMs 主要分为两种:I 型 CpAMs 主要干扰核衣壳的正常装配,形成不包含 pgRNA-聚合酶复合物的异常衣壳结构,从而促进衣壳蛋白的降解;II 型 CpAMs 主要是产生形态正常但无 pgRNA/P 蛋白复合物的空衣壳^[24]。一些临床试验结果显示,CpAMs 联合 NAs 治疗可使 CHB 患者的 HBV DNA 和 pgRNA 水平下降更快,但对 HBsAg 影响较小,且停药后病毒学反弹发生率较高,容易出现 ALT 水平急性升高^[25-26]。尚需不断探索联合治疗策略,在发挥 CpAMs 独特抗病毒活性的同时,加速 HBsAg 清除。

小干扰 RNA (siRNA) 与反义寡核苷酸 (ASO) 作为新型靶向抗病毒药物,通过 RNA 干扰机制,特异性沉默病毒 mRNA 翻译过程,显著降低循环中病毒蛋白的表达水平,进而促进宿主免疫系统对 HBV 的功能重建^[27]。发表于柳叶刀胃肠与肝病杂志的一项随机、开放标签 II 期临床试验数据显示,VIR-2218 作为一种 siRNA,与干扰素联合使用能够显著降低 CHB 患者的 HBsAg 水平,表现出良好的持续性,且联合使用时间越长,HBsAg 清除率越高^[28]。Bepirovirsen (GSK3228836/GSK836) 是目前进展最快的 ASO 类药物,已经进入 III 期临床试验阶段,在 HBsAg 清除方面展现出显著的优势^[29]。Bepirovirsen 能够靶向结合来自 cccDNA 和 HBV DNA 整合片段的所有 HBV RNA 转录体,从而大大减少病毒蛋白如 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、乙型肝炎核心抗原 (HBcAg) 和乙型肝炎 X 蛋白 (HBx) 的表达。一项 II 期、多中心、开放标签临床试验数据表明,Bepirovirsen 序贯 Peg-IFN- α 治疗能够降低 CHB 患者的 HBsAg 水平,降低未经 NAs 治疗患者的复发率^[30]。

针对 HBV 生命周期不同阶段研发的新型抗病毒药物,尽管各有其独特机制,但现有临床研究结果显示,即使采用多靶点联合,CHB 患者的临床治愈率仅为 10% ~ 30% 左右,且停药后存在较高的复发风险。因此,如何通过联合治疗从而最大程度发挥不同抗病

毒药物的作用机制,需进一步优化治疗方案以提升治疗效果。

3. 免疫调节治疗的创新性突破

乙肝慢性化进程的发生发展与宿主免疫应答机制失常密切相关,其中 CD8⁺ T 细胞功能耗竭^[31]及调节性 T 细胞的异常活化^[32]是核心机制。针对此点,免疫靶向治疗策略通过重建机体对 HBV 的免疫应答,逐渐成为实现 CHB 临床治愈的重要研究方向。目前,Toll 样受体 (TLR) 激动剂、免疫检查点抑制剂 (ICIs) 及治疗性乙肝疫苗等免疫调节药物均展现出显著潜力。

(1) TLR: TLR 是一类重要的模式识别受体,能够识别病原相关分子模式 (PAMPs),激活天然免疫应答,进而调节适应性免疫应答^[33]。在 CHB 患者的免疫调节治疗中,TLR 激动剂通过靶向激活 TLR 信号通路,诱导抗原提呈细胞 (APCs) 的成熟分化和功能活化,增强其 HBV 特异性抗原提呈效率。这一机制在激活 CD4⁺ 辅助性 T 细胞和 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞免疫应答的同时,可下调调节性 T 细胞的免疫抑制活性,从而重塑 HBV 感染相关的免疫耐受微环境^[34]。一项 II 期临床试验数据显示,Selgantolimod (SLGN/GS-9688) 作为一种 TLR8 激动剂,其联合 TAF 治疗能上调 CHB 患者的免疫调节细胞因子水平,并具有安全性和耐受性^[35]。我国侯金林团队将 TLR7 激动剂与小干扰 RNA 联合应用,结果显示 HBsAg 低水平的 CHB 患者临床治愈率可高达 47%^[36]。

(2) ICIs: ICIs 能够阻断细胞程序性死亡受体 1 (PD-1) 或程序性死亡配体 1 (PD-L1) 轴,从而逆转 T 细胞耗竭,重新激活免疫反应^[37]。多项研究证实,CD8⁺ T 细胞上的 PD-1 表达水平与 HBV DNA 水平、AST、ALT、HBsAg、HBeAg 均呈正相关^[38-40],与患者生存率呈负相关^[41],ICIs 治疗 HCC 患者的疗效表现良好^[9]。一项来自台湾的研究队列数据显示,在 HBsAg 水平 < 100 IU/ml 的 CHB 患者中,接受 ICIs 治疗能够加快 HBsAg 的消失^[42]。然而,ICIs 治疗 CHB 患者的疗效还需进一步观察,并在使用过程中警惕过强免疫反应导致肝炎爆发的风险。

(3) 治疗性乙肝疫苗: CHB 患者对 HBsAg 已形成免疫耐受,常规的预防性乙肝疫苗无法有效激活免疫应答^[43]。治疗性乙肝疫苗作为免疫靶向治疗的重要策略,其核心机制在于通过诱导并强化 HBV 特异性体液免疫应答及细胞免疫应答,打破机体免疫耐受状态,进而达到有效控制病毒复制及感染进程的治疗目标。尽管单独的 HBV 治疗性疫苗对于清除 HBsAg 作用有限,siRNA 与治疗性疫苗联合使用能够显著增强疫苗介导的抗-HBs 应答,且呈现一定的持久性^[44]。HBV

治疗性疫苗的有效性与安全性还需更多的临床研究进一步验证。

4. 基因治疗的前沿探索

HBV 感染后,很快在肝细胞核内形成稳定的 cccDNA 池,这是病毒持续存在的关键分子基础。CRISPR/Cas9 是一种强大的基因编辑技术,可以特异性切割 cccDNA 或整合的 HBV 基因组,直接破坏病毒复制模板,诱导 cccDNA 功能失活^[45]。基因编辑技术是目前唯一一种能在细胞中让 cccDNA 永久性失活的干预方法,为 CHB 的彻底治愈提供了突破性希望,但其临床转化尚需解决脱靶效应和体内传递效率低等技术瓶颈。

四、结论与展望

近年来,针对 HBV 生命周期及免疫调节的新药研发取得不小突破,已有候选药物进入临床试验阶段,其中部分品种已推进至 III 期临床。然而,当前研发的药物普遍面临难以有效且持久降低血清 HBsAg 水平的瓶颈,致使 CHB 临床治愈目标的实现仍存在显著挑战。从治愈概念而言,临床治愈更倾向于一种“动态清零状态”,即病毒复制得到有效抑制且血清学标志物持续阴性;而彻底治愈则要求建立足够强大的 HBV 特异性细胞免疫应答,能够持续监测并清除肝细胞内 cccDNA 及 HBV 整合片段的转录表达。在此背景下,如何进一步提升临床治愈率并维持疗效持久性成为亟待深入探索的关键问题。具有创新作用机制的组合法凭借多靶点协同效应,在 CHB 治愈目标中展现出更大潜力。需要深入研究药物之间的最佳组合及药物之间的相互作用,同时研究其在特殊人群尤其是老年、儿童、妊娠女性等中的应用指征,这些都需要开展多中心大样本随机对照的临床研究。尽管现阶段 CHB 抗病毒治疗仍面临诸多难点,但随着新药研发的持续推进及多元化治疗策略的深入探索,我们有理由相信,未来 CHB 治愈率将进一步提升,从而为更多患者带来临床获益,早日实现 WHO 提出的 2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁的总体目标。

参 考 文 献

- [1] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381):1039-1052.
- [2] Yan R, Sun M, Yang H, et al. 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: current status, changing trajectory, and challenges [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(1):66-77.
- [3] WHO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [EB/OL]. (2022-06) [2022-11-13]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf?sfvrsn=7e074b36_9.
- [4] Wu D, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: Expert consensus 2.0 [J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(Suppl):S134-S164.
- [5] Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference [J]. J Hepatol, 2023, 79(5):1254-1269.
- [6] Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D Viruses Exploit Sodium Taurocholate Co-transporting Polypeptide for Species-Specific Entry into Hepatocytes [J]. Gastroenterology, 2014, 146(4):1070-1083, e6.
- [7] Allweiss L, Testoni B, Yu M, et al. Quantification of the hepatitis B virus cccDNA: evidence-based guidelines for monitoring the key obstacle of HBV cure [J]. Gut, 2023, 72(5):972-983.
- [8] van Buuren N, Ramirez R, Soulette C, et al. Targeted long-read sequencing reveals clonally expanded HBV-associated chromosomal translocations in patients with chronic hepatitis B [J]. JHEP Rep, 2022, 4(4):100449.
- [9] Allahmoradi E, Mohammadi R, Kheirandish Zarandi P, et al. The CD8⁺ T cell exhaustion mechanisms in chronic hepatitis B infection and immunotherapeutic strategies: a systematic review [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(6):671-688.
- [10] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2016, 150(1):134-144, e10.
- [11] 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.
- [12] Li J, Qu L, Sun X, et al. Peg-interferon alpha add-on Tenofovir disoproxil fumarate achieved more HBsAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B naïve patients [J]. J Viral Hepat, 2021, 28(10):1381-1391.
- [13] Hsu YC, Yeh ML, Wong GLH, et al. Incidences and Determinants of Functional Cure During Entecavir or Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B [J]. J Infect Dis, 2021, 224(11):1890-1899.
- [14] Jeng WJ, Lok AS. Should Treatment Indications for Chronic Hepatitis B Be Expanded? [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10):2006-2014.
- [15] Jiang S, Yang Z, Li W, et al. Re-evaluation of the Carcinogenic Significance of Hepatitis B Virus Integration in Hepatocarcinogenesis [J]. PLoS One, 2012, 7(9):e40363.
- [16] Tu T, Mason WS, Clouston AD, et al. Clonal expansion of hepatocytes with a selective advantage occurs during all stages of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(9):737-753.
- [17] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见 [J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(2):131-136.
- [18] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 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.
- [19] Micco L, Peppà D, Loggi E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2013, 58(2):225-233.
- [20] Mo Z, Cao H, Zhang Y, et al. OS-065 The multi-center study of functional cure for inactive hepatitis B surface antigen carriers in China: interim analysis of E-cure study [J]. J Hepatol, 2025, 82(Suppl 1):S48.
- [21] Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies [J]. J Hepatol, 2022, 77(5):1422-1430.
- [22] Mak L, Hui R, Seto W, et al. Novel Drug Development in Chronic Hepatitis B Infection: Capsid Assembly Modulators and Nucleic Acid Polymers [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(4):877-893.
- [23] Bazinet M, Pântea V, Placinta G, et al. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy [J]. Gastroenterology, 2020, 158(8):2180-2194.
- [24] Helsen N, Vervoort T, Vandenbossche J, et al. Effect of Plasma Protein Binding on the Anti-Hepatitis B Virus Activity and Pharmacokinetic Properties of NVR 3-778 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(11):e01497-18.
- [25] Yuen MF, Gane EJ, Kim DJ, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Capsid Assembly Modulator NVR 3-778 in Patients with Chronic HBV Infection [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1392-1403, e7.
- [26] Zoulim F, Lenz O, Vandenbossche JJ, et al. JNJ-56136379, an HBV Capsid Assembly Modulator, Is Well-Tolerated and Has Antiviral Activity in a Phase 1 Study of Patients With Chronic Infection [J]. Gastroenterology, 2020, 159(2):521-533, e9.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.002

· 综述与讲座 ·

慢性乙型病毒性肝炎临床治愈定义的变迁

杜艳芹 舒亦文 吴珺 郑昕

[摘要] 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的临床治愈是当前抗病毒治疗的理想目标。本文系统梳理了临床治愈定义的演变历程,从2013年首次提出定义到2023年欧洲肝脏研究协会(EASL)和美国肝病学会(AASLD)联合精确定义,分析其核心指标从乙型肝炎表面抗原(HBsAg)清除到共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制的深化,并结合我国防治指南与全球研究进展,探讨其对实现WHO“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标的临床意义。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈

[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A

尽管预防性疫苗已成功应用、抗病毒策略已广泛

推行,目前全球仍有超过3.5亿人感染乙型肝炎病毒(HBV)^[1]。持续性HBV感染可导致终末期肝病,包括失代偿性肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)。我国是HBV感染高发国家,感染者约占全球总感染人数的1/3;据统计,2019年我国HBV相关肝癌死亡率为每5.8/10万人^[2]。鉴于其高患病率及沉重的疾病负担,HBV感染仍然是我国突出的公共卫生问题。2016年

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2305100, 2022YFC2304401);国家自然科学基金资助项目(82302508, 82170636)

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科 感染与免疫研究所

通讯作者:郑昕, E-mail: xinz@hust.edu.cn

- [27] Hui RW, Mak LY, Seto WK, et al. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(3):408-424.
- [28] Yuen MF, Lim YS, Yoon KT, et al. VIR-2218(elebsiran) plus pegylated interferon-alfa-2a in participants with chronic hepatitis B virus infection: a phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(12):1121-1132.
- [29] 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.
- [30] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2025, 82(2):222-234.
- [31] Bosch M, Kallin N, Donakonda S, et al. A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection[J]. Nature, 2024, 631(8022):867-875.
- [32] Yang J, Sheng G, Xiao D, et al. The frequency and skewed T-cell receptor beta-chain variable patterns of peripheral CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells are associated with hepatitis B e antigen seroconversion of chronic hepatitis B patients during antiviral treatment[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(5):678-687.
- [33] Mifsud EJ, Tan ACL, Jackson DC. TLR Agonists as Modulators of the Innate Immune Response and Their Potential as Agents Against Infectious Disease[J]. Front Immunol, 2014, 5:79.
- [34] Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-Like Receptor Response to Hepatitis B Virus Infection and Potential of TLR Agonists as Immunomodulators for Treating Chronic Hepatitis B: An Overview[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10462.
- [35] Janssen HL, Lim YS, Kim HJ, et al. Safety, pharmacodynamics, and antiviral activity of selgantolimod in viremic patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. JHEP Rep, 2024, 6(2):100975.
- [36] Hou J, Zhang W, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22):2098-2109.
- [37] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection[J]. Nature, 2006, 439(7077):682-687.
- [38] Cai G, Nie X, Li L, et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on intrahepatic T cells during chronic HBV infection and regulates their function[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(12):1362-1372.
- [39] Zhang WJ, Peng CH, Zheng SS. Programmed death 1 and programmed death ligand 1 expressions in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(4):394-399.
- [40] Xu P, Chen YJ, Chen H, et al. The expression of programmed death-1 in circulating CD4⁺ and CD8⁺ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics[J]. Gut Liver, 2014, 8(2):186-195.
- [41] Liu X, Li M, Wang X, et al. PD-1⁺ TIGIT⁺ CD8⁺ T cells are associated with pathogenesis and progression of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(12):2041-2054.
- [42] Mon HC, Lee PC, Hung YP, et al. Functional cure of hepatitis B in patients with cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy[J]. J Hepatol, 2025, 82(1):51-61.
- [43] Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(3):258-263.
- [44] Ji Y, Le Bert N, Lai-Hung Wong G, et al. The Impact of Hepatitis B Surface Antigen Reduction via Small Interfering RNA Treatment on Natural and Vaccine (BR11-179)-Induced Hepatitis B Virus-Specific Humoral and Cellular Immune Responses[J]. Gastroenterology, 2025, 169(1):136-149.
- [45] Lin SR, Yang HC, Kuo YT, et al. The CRISPR/Cas9 System Facilitates Clearance of the Intrahepatic HBV Templates In Vivo[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2014, 3(8):e186.

(收稿日期:2025-08-10)

(本文编辑:李昊阳)