



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.005

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.005

· 综述与讲座 ·

# 迈向临床治愈:慢性乙型病毒性肝炎免疫治疗的机制突破、临床挑战与未来方向

刘相邑 何忠柯 任志刚

**[摘要]** 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的临床治愈面临病毒免疫逃逸、抑制性微环境及免疫细胞耗竭等多重障碍。本综述系统梳理了当前的免疫治疗策略,强调 CHB 临床治愈的实现需协同应用直接抗病毒药物[如小干扰 RNA(siRNA)、衣壳组装调节剂等]以降低抗原负荷,并联合免疫调节手段(如治疗性疫苗、免疫检查点抑制剂等)以重建有效的抗病毒免疫应答。本文深入分析了各类策略的作用机制、临床进展与局限性,探讨了联合治疗的优化路径与患者分层策略,最终提出基于多组学指导的精准免疫治疗框架,为未来研究提供了参考。

**[关键词]** 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈; 免疫治疗; 免疫耐受; 治疗性疫苗

**[中图分类号]** R512.6+2

**[文献标识码]** A

乙型肝炎病毒(HBV)感染作为全球范围内的重大公共卫生挑战,已成为诱发肝硬化、肝细胞癌(HCC)等终末期肝病的主要原因。在过去 30 年间,我国病毒性肝炎的疾病负荷有所下降,但慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者基数依然庞大,每年新增的 CHB 相关终末期肝病患者达 30~50 万例,为我国疾病防控带来了沉重负担<sup>[1]</sup>。鉴于这一严峻形势,探索 CHB 新型治疗方案对改善患者预后具有极为重要的社会意义。

尽管现行标准治疗如核苷(酸)类似物(NAs)可有效抑制 HBV 复制,却难以清除病毒共价闭合环状 DNA(cccDNA),导致感染持续存在<sup>[2]</sup>。实现 CHB 临床治愈,即乙型肝炎表面抗原(HBsAg)清除并恢复机体免疫应答,同时允许残留非活动性 cccDNA 或整合 HBV DNA,已成为当前的核心目标<sup>[3]</sup>。实现这一目标的根本挑战在于,HBV 建立了一个以高抗原负荷为驱动、以多功能性免疫细胞耗竭和抑制性微环境形成为特征的“完美”免疫耐受状态,致使单纯的抗病毒治疗无法终结感染。因此,任何旨在实现临床治愈的免疫治疗策略,都应遵循“破立并举”的双重路径:一方面降低抗原以解除免疫抑制(“破”),另一方面重建有效且持久的抗病毒免疫(“立”),从而逆转免疫耐受,推动慢性感染向临床治愈转变<sup>[4-5]</sup>。

本文旨在批判性审视当前 CHB 免疫治疗领域的最新进展,通过梳理各类策略的作用机制与临床数据,深入分析其优势与局限性,探讨不同策略间协同作用的逻辑基础,并提出一个基于抗原清除和免疫重建的未来研究框架。

## 一、CHB 的免疫耐受:从免疫逃逸到免疫耗竭

CHB 的临床治愈面临多重免疫学障碍,这些因素相互交织,构成了一个自我强化的“免疫耐受环路”。该环路始于病毒免疫逃逸,延伸至肝脏免疫微环境重塑,最终表现为抗原特异性 T/B 细胞的功能耗竭。本节旨在系统阐述这一过程,为理解免疫治疗的作用机制提供理论基础。

1. 病毒的免疫逃逸:HBV 的免疫逃逸是其感染持续的基础,核心策略之一是形成 cccDNA。HBV DNA 进入细胞核后转化为 cccDNA,以染色质化形式在核内稳定存在,引发病毒持续感染<sup>[6]</sup>。HBV 还可干扰补体系统活化。Habenicht 等<sup>[7]</sup>研究发现,在 CHB 患者的门静脉区炎症区域形成的 C1q-载脂蛋白 E(ApoE)复合物,能够抑制经典补体途径的过度激活。病毒还可下调 C2、C3 等补体成分表达,抑制膜攻击复合物的形成及干扰素(IFN)信号的产生<sup>[8-9]</sup>。HBV 逃避清除的另一机制是产生大量非感染性亚病毒颗粒(SVPs)“淹没”免疫系统。这些空病毒衣壳不仅能大量消耗特异性抗体,还可干扰树突状细胞(DCs)的抗原提呈,间接抑制 T 细胞活化<sup>[10]</sup>。综上,HBV 通过建立 cccDNA 库、

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82470654);国家重点研发计划(2022YFC2303103)

作者单位:450052 郑州,郑州大学第一附属医院感染性疾病医学部

通讯作者:任志刚,E-mail:fcrcenzg@zzu.edu.cn

抑制补体通路及大量释放 SVPs, 构建了最初的免疫豁免环境, 为免疫耐受的形成奠定了基础。

2. 肝脏免疫微环境重塑: HBV 的持续性逃逸可以驱使肝脏微环境转向抑制性状态, 进一步增强免疫耐受的稳定性。其中, 自然杀伤细胞(NK)的细胞毒性及 IFN- $\gamma$  分泌能力下降; 库普弗细胞极化为替代活化型(M2 表型), 高表达程序性死亡配体-1(PD-L1)和半乳糖凝集素-9 抑制 T 细胞活性; 浆细胞样树突状细胞中 Toll 样受体(TLR)9 信号通路下调, 导致 IFN 产生减少, 削弱抗病毒应答<sup>[11]</sup>。此外, 免疫抑制性细胞在肝脏中大量扩增。Pal 等<sup>[12]</sup>研究发现, CHB 患者肝内浸润的髓系来源抑制细胞(MDSCs)通过分泌 IL-10 和转化生长因子(TGF)- $\beta$  促进调节性 T 细胞(Treg)发育, 从而抑制抗病毒应答。该团队后续的研究进一步证实, MDSCs 可以干扰 IL-2/IFN- $\gamma$  产生, 强烈抑制 HBV 特异性 T 细胞功能与归巢; MDSCs 的抑制表型由高水平 HBsAg 及细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ /IL-4/IL-1 $\beta$ ]微环境诱导, 且经 1 年替诺福韦治疗未能逆转<sup>[13]</sup>。这种抑制性免疫微环境固化了免疫细胞的功能失调状态, 无法被单纯抗病毒治疗纠正, 更为病毒复制提供了保护性生态位, 并最终导致并维持了抗原特异性 T 细胞功能耗竭。

3. 抗原特异性免疫耗竭: 在抗原持续刺激下, 宿主抗病毒免疫最终功能耗竭, 这是病毒逃逸与微环境抑制相互作用的结果。其中, T 细胞耗竭是 CHB 免疫应答缺陷的突出表现。Bosch 等<sup>[14]</sup>研究发现, HBV 特异性 C-X-C 基元趋化因子受体(CXCR)6<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞可以接触肝窦内皮细胞, 激活环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶 A(PKA)信号轴, 抑制 T 细胞受体关键激酶的磷酸化, 使其难以激活并丧失效应功能。长期抗原暴露还可导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达程序性死亡受体-1(PD-1)等抑制性受体<sup>[9]</sup>, 伴随代谢重编程障碍, 共同导致 T 细胞功能受损。B 细胞应答同样受到影响。HBsAg 特异性 B 细胞表现为 CD21<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup> 非典型记忆表型, 高表达 PD-1 等抑制性受体, 分化为抗体分泌细胞的能力受损, 导致乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)产生缺陷<sup>[15]</sup>。体液免疫的缺陷进一步增加了病毒逃逸的可能性。

CHB 的免疫耐受可以概括为一个级联环路: 病毒通过逃逸机制建立持久抗原库, 促使肝脏微环境整体向免疫抑制化转变, 最终导致抗原特异性免疫细胞功能耗竭。成功的免疫干预需要阻断这一回路, 显著降低病毒抗原, 重塑肝内微环境, 逆转免疫细胞耗竭状态。这种免疫耐受级联模型可为理解后续免疫治疗方案提供参考。

## 二、靶向免疫耐受级联: 临床治愈的免疫干预策略

基于 CHB 中“病毒免疫逃逸-免疫抑制微环境-细胞耗竭”的级联放大模型, 当前免疫干预策略可大致分为三类: 靶向清除病毒、重塑免疫细胞状态及探索中的免疫微环境重编程策略。这些策略分别针对级联环路中的不同环节, 其合理使用是实现 CHB 临床治愈的关键。CHB 免疫干预策略详见表 1。

### 1. 靶向清除病毒

降低病毒抗原负荷及清除病毒持久性储存库是打破免疫耐受的基础, 此类方法旨在逆转由持续抗原暴露及病毒蛋白直接介导的免疫抑制。

(1) 抑制病毒转录: 小干扰 RNA(siRNA) 和反义寡核苷酸(ASOs) 是当前最具前景的降抗原策略。其中, siRNA 可与 RNA 诱导沉默复合体结合, 精确识别、结合与之互补的病毒 mRNA 并进行切割。ASOs 可与病毒 mRNA 结合形成 DNA-RNA 杂交双链, 进而被核糖核酸酶(Rnase)H1 降解。在临床研究中, VIR-2218 可以诱导 CHB 患者 HBsAg 水平下降, 200 mg 剂量组最大平均降幅达 1.65 log<sub>10</sub> IU/ml 并维持至 48 周<sup>[16]</sup>。JNJ-3989 治疗使 32.1% 患者 HBsAg < 100 IU/ml, 且年下降率快于安慰剂组。在使用 ASOs(如 Bepirovirsen) 治疗 24 周后, 9% ~ 10% 患者实现持续 HBsAg 和 HBV DNA 降低, 且在部分患者中实现 HBsAg 清除<sup>[17]</sup>。值得注意的是, 这些治疗策略的单药临床治愈比例普遍较低: siRNA 治疗患者 HBsAg 血清学转换率较低, 提示其效果受限; 类似地, ASOs(如 GSK3389404) 虽引起 HBsAg 降低, 但清除病例较少且尚未确定有效给药方案<sup>[18]</sup>。综上所述, 靶向抗原策略有效破除了高抗原介导的免疫抑制, 却因单药难以根除病毒而需协同治疗。

(2) 阻止衣壳组装: 衣壳组装调节剂(CAMs) 通过干扰核衣壳组装和 pgRNA 衣壳化, 进而抑制 HBV 复制, 降低抗原负荷。临床研究证实, CAMs(如 GST-HG141) 联合 NAs 治疗低病毒血症, 24 周时大约 80% 患者 HBV DNA < 20 IU/ml, 且 pgRNA 同步下降<sup>[19]</sup>。CAM-A 类化合物(如 RG7907) 可诱导核心蛋白异常聚合, 触发细胞凋亡及 cccDNA 丢失<sup>[20]</sup>。然而, 部分 CAMs(如 AB-836) 虽在临床前模型中高效抑制病毒复制且降低 HBV DNA(3.55 log<sub>10</sub> IU/ml), 但因安全性问题而终止开发, 提示需平衡疗效与毒性风险<sup>[21]</sup>。

(3) 靶向 cccDNA: 目前, 直接靶向 cccDNA 的治疗策略大多处于研究阶段。其中, CRISPR/Cas9 基因编辑技术是最有希望的研究方向之一。CRISPR/Cas9 可以精准切割 cccDNA, 清除病毒储存库, 但仍面临脱靶风险、递送效率等挑战。为了解决这些问题, 研究人员

表 1 多种 CHB 免疫干预策略比较

代表方法 (主要原理)	主要作用机制	对免疫系统的影响	临床疗效	局限性
siRNA/ASOs (降低抗原负荷)	靶向并降解病毒 mRNA, 从转录后水平抑制所有病毒抗原 (HBsAg, HBeAg 等) 合成	间接调节免疫, 大幅降低血清 HBsAg 水平, 解除高抗原负荷对 T/B 细胞的抑制, 为后续免疫应答创造条件	siRNA: 显著降低 HBsAg, 最大降幅 1.65 log <sub>10</sub> IU/ml ASOs: 10% 患者实现 HBsAg 清除	单药治愈率低; 难以根除病毒库; 效果持久性有限
衣壳组装调节剂 (抑制病毒复制)	干扰病毒核衣壳组装, 抑制 pgRNA 衣壳化和病毒复制; 部分可诱导异常聚合, 导致感染细胞凋亡	间接调节免疫, 抑制病毒复制, 降低总体病毒负荷, 减轻免疫系统压力	联合 NAs, 80% 以上患者 HBV DNA < 20 IU/ml; 可诱导 cccDNA 丢失	不同化合物安全性差异大, 如 AB-836 因安全性终止开发
CRISPR-Cas9 基因编辑技术/碱基编辑器 (靶向沉默 cccDNA)	直接靶向切割 cccDNA 使其永久失活, 彻底清除病毒储存库	根本性解除免疫抑制, 清除病毒持续存在的根源, 可能完全解除免疫抑制, 诱导长期免疫控制	临床前模型显示高效清除抗原; 碱基编辑器安全性更高	主要处于临床前/早期临床试验阶段; 面临脱靶风险、递送效率等重大挑战
TLR/RIG-I 激动剂 (固有免疫激动剂)	激活 TLR 等模式识别受体, 模拟病毒入侵, 刺激产生 IFN 等细胞因子, 激活天然免疫细胞	直接激活肝内免疫细胞, 增强抗原提呈, 改善免疫微环境, 促进适应性免疫应答	在病毒抑制期患者中, 诱导 5% HBsAg 清除率; 可观测到细胞因子升	疗效高度依赖基线免疫状态, 对病毒活跃期患者效果不佳; 作用易反弹
治疗性疫苗 (适应性免疫调节剂)	呈递病毒抗原, 重新激活耗竭的病毒特异性 T/B 细胞	直接激活免疫, 打破免疫耐受, 诱导产生强效的特异性 T 细胞应答和中和抗体	HBeAg 血清转换率 38.8%; 鼻用疫苗 9.5% 治愈率; mRNA 疫苗临床前有效	单药效果仍有限; 在联合治疗的低抗原环境下才能发挥最佳效果
ICIs (适应性免疫调节剂)	阻断 T 细胞表面的抑制性受体 (如 PD-1), 逆转 T 细胞耗竭状态	直接激活免疫, 复苏耗竭的 HBV 特异性 T 细胞, 恢复其增殖和杀伤功能	在基线低抗原患者中展示出清除潜力	有 HBV 再激活风险, 需联合抗病毒治疗; 存在免疫相关不良反应风险
过继性细胞治疗 (适应性免疫调节剂)	体外制备靶向 HBV 抗原的 T 细胞, 回输患者体内以精准杀伤感染细胞	直接重建免疫, 提供大量功能性效应 T 细胞, 直接杀伤感染细胞并分泌抗病毒因子	TCR-T 可致 HBsAg 显著下降和肿瘤缩小	安全性是最大挑战, 可能引发严重 CRS 等; 制备复杂, 成本高
免疫微环境重编程治疗	靶向肝脏特有的免疫抑制微环境 (如 Treg, MDSCs, 抑制性细胞因子等)	直接改善微环境, 将肝脏从“免疫耐受性”器官转变为“免疫应答性”器官, 为其他免疫疗法扫除障碍	多数处于临床前研究阶段	机制复杂; 靶点多样性; 需精确调控以避免自身免疫损伤

注: siRNA: 小干扰 RNA; mRNA: 信使 RNA; ASOs: 反义寡核苷酸; HBeAg: 乙型肝炎 e 抗原; pgRNA: 前基因组 RNA; ICIs: 免疫检查点抑制剂; RIG-I: 维甲酸诱导基因 I; TRC-T: T 细胞受体工程 T 细胞; CRS: 细胞因子释放综合征

设计了一种基于 Gemini 表面活性剂的纳米递送系统, 构建了谷氨酰胺合成酶 (GS)-质粒 DNA (pDNA) @ Cas9-递送载体 (CMs) 复合物<sup>[22]</sup>。这种纳米颗粒可以完全包裹 DNA, 实现体外 96.47% 和体内 52.34% 的 cccDNA 清除率。另一项基于近红外响应性的仿生纳米颗粒系统 (UCNPs-Cas9@CM) 同样可以精准递送 CRISPR/Cas9 系统, 直接靶向 HBV cccDNA<sup>[23]</sup>。为了进一步提升基因编辑的安全性, Zhou 等<sup>[24]</sup> 使用 CRISPR 胞嘧啶碱基编辑器直接沉默 HBV S 基因。这种方法不引起 DNA 双链断裂, 降低了宿主染色体不稳定的风险。随着技术进步, 使用 CRISPR 技术直接靶向 cccDNA 将逐步进入临床实践。

## 2. 重塑免疫细胞状态

此类方案旨在直接逆转免疫细胞的功能失调状态, 恢复抗原特异性 T/B 细胞的应答能力。

(1) 固有免疫激动剂: TLR 激动剂及维甲酸诱导基因 I (RIG-I) 激动剂可激活肝内天然免疫细胞, 增强抗病毒效果并改善抗原提呈。在 39 例病毒抑制期患者中, TLR8 激动剂 selgantolimod 联合抗病毒药物治疗 24 周后, 虽仅 1 例患者达到主要终点 (HBsAg 下降  $\geq$

1 log<sub>10</sub> IU/ml), 但 26% 患者在 48 周时 HBsAg 下降 > 0.1 log<sub>10</sub> IU/ml, 伴随细胞因子短暂升高、免疫细胞亚群重分布及 5% 的 HBsAg 清除<sup>[25]</sup>。然而, 在病毒活跃期患者中, selgantolimod 联合替诺福韦治疗 24 周未能使任何患者达成 HBsAg 下降  $\geq$  1 log<sub>10</sub> IU/ml, 48 周平均 HBsAg 降幅  $\leq$  0.16 log<sub>10</sub> IU/ml, 且停药后所有患者病毒载量反弹至基线水平<sup>[26]</sup>。这可能是由于病毒抑制期患者抗原负荷较低, 免疫抑制状态较轻, 存在“预备役”免疫细胞, 一旦被 TLR 激动剂激活, 便能发挥功能<sup>[2]</sup>。综上, selgantolimod 疗效可能受基线免疫状态调控, 提示其更适于联合或序贯治疗。

(2) 适应性免疫调节剂: 主要包含治疗性疫苗、ICIs 和过继性细胞治疗。其中, 治疗性疫苗通过靶向多抗原表位打破免疫耐受, 不同技术路线均展现出降低抗原负荷的潜力。如 HLA-A2 限制性脂质体纳米疫苗  $\epsilon$  PA-44 900  $\mu$ g 治疗 76 周后, 患者 HBeAg 血清转换率达 38.8%, 显著优于安慰剂 (20.2%), 且停药后无复发<sup>[27]</sup>。与之互补, 临床前研究证实 mRNA 疫苗在 HBV 模型鼠中诱导高滴度病毒特异性抗体及记忆性 B/T 细胞产生, 持续抑制病毒<sup>[28]</sup>。值得注意的是, 鼻

用疫苗 CVP-NASVAC 采用黏膜递送策略,使 74.1% NAs 治疗组和 75.0% 非治疗组患者的 HBsAg 显著下降,平均降幅达  $0.268 \log_{10}$  IU/ml,9.5% 患者获得临床治愈<sup>[29]</sup>,这提高了治疗性疫苗的接受度。

ICIs 在合并癌症的 CHB 患者中展现出诱导临床治愈的潜力,临床观察显示其可显著提升 HBsAg 清除率(尤其当基线 HBsAg < 100 IU/ml 时),提示 ICIs 可能逆转 HBV 特异性 T 细胞耗竭<sup>[30]</sup>。然而,尽管在合并癌症的患者中观察到诱导 HBsAg 清除的案例,但 ICIs 用于非肿瘤 CHB 患者目前仍处于探索阶段,其引发严重免疫性肝炎、甚至肝衰竭的风险不容忽视。因此,仍不能将其视为常规 CHB 治疗手段。

过继性细胞治疗主要用于肿瘤治疗,兼具抗病毒潜力。在晚期 B 细胞癌中,使用 CAR-T 疗法的 HBV 感染/非感染组的安全性和疗效相似,HBV 再激活发生率且无肝炎发作,提示其耐受性良好<sup>[31]</sup>。然而,在 HBV-HCC 中,TCR-T 疗法(如 SCG101)虽诱导了血清 HBsAg 显著下降( $1.96 \log_{10}$  IU/ml)和肿瘤缩小(包括 1 例完全缓解),但伴随高达 3 级的细胞因子释放综合征,需皮质类固醇或抗 IL-6 管理,突显其脱靶毒性风险<sup>[32]</sup>。此外,一项短期 HBV 特异性 TCR-T 疗法在晚期 HBV-HCC 患者中耐受性良好,多数患者 HBsAg 水平降低,但该研究样本量小(8 例),限制了结论普适性<sup>[33]</sup>。这些发现表明,过继性细胞治疗仍是一种高风险、高度实验性的策略,安全性是首要关切。

### 3. 免疫微环境重编程

免疫微环境重编程旨在靶向 CHB 的免疫抑制性微环境,虽仍处于探索阶段,但其临床转化潜力已初现端倪。例如,Khanam 等<sup>[34]</sup>研究发现,靶向趋化因子受体的 CCR4 阻断剂 Mogamulizumab 可以打破肝内免疫耐受,促进辅助性 T 细胞(Th1)/滤泡辅助 T 细胞(Tfh)极化,同时抑制 Treg 细胞扩增,增强 CHB 患者的抗病毒免疫。与之相应,Kesse 等<sup>[35]</sup>开发的全反式维甲酸脂质体可以抑制 MDSC;在 HBV 感染小鼠模型中,该脂质体与替诺福韦联合治疗兼具降抗原和激活 T 细胞的作用。值得注意的是,在 CHB 患者的肝内微环境中,浆细胞样树突状细胞高表达 PD-L1 诱导免疫耐受。抗 PD-L1 单抗在体内能促进 Tfh 和生发中心 B 细胞分化以增强体液免疫<sup>[36]</sup>。然而,靶向免疫微环境重编程策略的临床应用仍面临挑战。如 PD-1/PD-L1 阻断的疗效在 CD8<sup>+</sup> T 细胞高度耗竭(LAG3<sup>+</sup> TIM3<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> 表型)的患者中受限<sup>[37]</sup>,提示免疫微环境重编程方案需攻克复杂免疫调节网络。开发针对多个免疫节点的联合干预策略有望为 CHB 治疗提供新方案。

## 三、免疫治疗的临床应用进展与联合策略探索

由于多种免疫治疗方案存在不足之处,与其他方案的联合/序贯应用将显著提升疗效。因此,我们将基于临床治愈“破立并举”的理论进一步深化,探讨免疫治疗的更优联合方案,为免疫治疗在临床上的联合应用提供参考。CHB 免疫联合治疗策略的特征详见表 2。

1. “破而后立”序贯策略:靶向 HBV RNA 的 ASOs Bepirovirsen 序贯 Peg-IFN 治疗(B-Together 研究)可使 9%~15% 患者实现持续 HBsAg 清除,其中  $\leq 3000$  IU/ml 基线的患者全部应答,较单用 Bepirovirsen 显著降低复发风险<sup>[38]</sup>。然而,该策略对高抗原负荷患者无效,且未明确免疫激活的最佳 HBsAg 阈值。这一缺陷在机制上可以进行如下解释:持续高 HBsAg 会驱动 B 细胞分化为功能缺陷型前浆细胞(BLIMP-1<sup>+</sup> IRF4<sup>+</sup> CD40<sup>-</sup> CD138<sup>-</sup> 表型),同时抑制 T 细胞功能,导致疫苗/IFN 的免疫激活失效<sup>[39]</sup>;而 Xalnesiran(siRNA)联合 Peg-IFN 仅在基线 HBsAg < 1000 IU/ml 组实现 23% 的清除率<sup>[40]</sup>,进一步证实破抗原是立免疫的必要前提。

2. “同步协同”联合策略:两种免疫方案联用的双重病毒抑制策略(如 siRNA + JNJ-6379 CAM, REEF-2 研究)虽未实现临床治愈,但显著降低停药后 HBV 复发率(9.1% 比 26.8%)并维持 46.9% 患者 HBsAg < 100 IU/ml,提示协同抑制可稳定病毒控制<sup>[41]</sup>。与之类似,双重免疫激活策略通过靶向递送实现增效:TLR7/8 激动剂咪唑喹啉类化合物(IMDQ)偶联抗-HBs(129G1-IMDQ)在腺相关病毒(AAV)/HBV 小鼠中诱导强效持久的抗-HBs 应答<sup>[42]</sup>;而表观遗传调控剂 DAC 联合  $\alpha$ PD-L1 则逆转 T 细胞耗竭,尤其增强 pol 455 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应<sup>[43]</sup>。然而,同步策略也伴随风险。Xalnesiran 联合 Peg-IFN 的 3~4 级不良事件率达 50%,且并发的免疫激活可能加重肝炎<sup>[40]</sup>。抗原快速降低会大量释放抗原-抗体复合物,如果同时叠加免疫激活信号,可能导致剧烈的炎症和不良反应。这提示我们治疗效果并非越强越好,用药时序和药物剂量也至关重要。

3. 未来方案探索:现有证据强烈支持以患者基线特征指导联合策略选择。高抗原负荷者(HBsAg > 1000 IU/ml)需优先“破抗原”,序贯使用 siRNA/ASOs(如 Bepirovirsen/Xalnesiran)降至临界值后再启动免疫治疗<sup>[38-40]</sup>;低抗原负荷者(HBsAg  $\leq 1000$  IU/ml)可直接尝试“同步协同”策略(如 VTP-300 疫苗 + 纳武利尤单抗),其 HBsAg 清除率可进一步提升<sup>[44]</sup>。基于以上思考,未来 CHB 免疫治疗可进一步探索患者分层标志物:除基线 HBsAg 水平外,IFNG 基因甲基化状态、HBV 特异性 T 细胞表型及浆细胞分化程度均可用于治疗时

表 2 CHB 免疫联合治疗策略的特征比较

治疗策略	代表方案	核心机制	疗效/结果	优势	局限与风险
序贯治疗	Bepirovirsen → Peg-IFN (B-Together)	先以 ASOs 降低 HBsAg, 解除免疫抑制, 后以 IFN 激活免疫系统	9%-15% 患者实现持续 HBsAg 清除; 基线 HBsAg ≤ 3 000 IU/ml 者全部应答	衔接紧密, 显著降低停药后复发风险	对高抗原负荷者无效; 免疫激活的最佳时机 (HBsAg 阈值) 未明确
序贯治疗	Xalnesiran → Peg-IFN	先以 siRNA 沉默病毒转录, 降低抗原, 随后使用 IFN 调节免疫	基线 HBsAg < 1 000 IU/ml 亚组实现 23% 的 HBsAg 清除率	进一步证实“先破后立”原则的必要性	3~4 级不良事件率高, 并发免疫激活可能加重肝炎
双重抑制	siRNA (JNJ-3989) + CAM (JNJ-6379) + NAs (REEF-2)	siRNA 与 CAM 针对病毒生命周期的不同环节进行协同抑制	停药后 HBV 复发率 9.1% (对照组为 26.8%); 46.9% 患者 HBsAg < 100 IU/ml	病毒抑制更深更稳, 为后续免疫清除奠定基础	未实现临床治愈, HBsAg 清除率为 0
双重激活	TLR7/8 激动剂-抗体偶联物 (129G1-IMDQ)	抗体靶向递送 TLR 激动剂至肝内, 在局部协同激活天然与适应性免疫	在 AAV/HBV 小鼠中诱导强效、持久的抗-HBs 应答	提高疗效的同时, 可能降低系统给药的全身性毒性	目前缺乏临床数据; 靶向递送效率与安全性待验证
双重激活	地西他滨 + αPD-L1	表观遗传调控剂逆转 T 细胞耗竭相关基因沉默, 增强 ICI 疗效	增强 pol 455 特异性 CD8 <sup>+</sup> T 细胞反应	为解决 T 细胞功能耗竭提供了新思路	目前主要为体外研究数据; 临床安全性与有效性未知
双重激活	VTP-300 疫苗 + 低剂量纳武利尤单抗	治疗性疫苗诱导 HBV 特异性免疫, 联合 ICI 解除免疫抑制	低抗原负荷者 HBsAg 清除率显著提升	在优势人群中显示出较高治愈潜力	应答人群仍限于低抗原负荷者; 需精准筛选患者
未来方向	基于生物标志物的策略选择	根据基线病毒学和免疫学特征动态选择最优策略和时序	旨在最大化疗效人群比例, 减少无效治疗	实现个体化精准治疗, 是未来的发展趋势	缺乏经过验证的分层标准; 成本高, 流程复杂

注: Peg-IFN: 聚乙二醇干扰素; AVV: 腺相关病毒

序优化。针对特殊免疫抑制人群如肝移植患者或 HBV-HIV 联合感染者, 工程化免疫细胞可突破免疫抑制, 但需验证长期安全性。我们推测, 基线 HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞前体频率或特定血清细胞因子谱可能比单纯的 HBsAg 水平能更精准地预测对免疫激活疗法的应答。这有待后续研究进一步证实, 为患者提供更精确的治疗方案。

#### 四、总结与展望: 迈向精准免疫治疗

尽管免疫治疗在 CHB 临床治愈领域展现出巨大潜力, 但其临床转化仍面临几大核心挑战。首先, 免疫治疗的安全性挑战突出。ICIs 可能诱发免疫性肝炎和自身免疫反应, 过继细胞疗法存在 CRS 和肝毒性风险, 而 TLR 激动剂等固有免疫激活剂易引发全身性炎症反应, 其风险需精细权衡; 其次, 免疫治疗的有效性波动显著。患者应答存在高度异质性, 且病毒耐药与治疗后的反弹现象频发, 反映出当前策略在彻底清除病毒储存库或重建持久免疫记忆方面存在局限; 第三, 技术瓶颈亟待突破。以 CRISPR 为代表的基因编辑技术虽能靶向 cccDNA, 但仍受限于体内递送效率低下、潜在脱靶效应及长期安全性不确定等问题, 制约了技术应用; 最后, 模型局限性限制了临床前研究。现有动物模型 (如 HBV 模型鼠) 无法完全模拟人体 CHB 的免疫耐受状态, 导致许多临床前有效的疗法在人体试验中未能重现预期效果。这些挑战共同构成了迈向临床治愈之路的关键科学壁垒, 亟需通过跨学科合作与技

术创新予以解决。

未来突破方向应聚焦于发展多层次、精准化的免疫治疗策略。首先, 需超越 HBsAg 定量等传统指标, 利用多组学技术挖掘可预测治疗应答的动态生物标志物。例如, 通过流式细胞术追踪 HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞克隆的动态扩增; 通过单细胞转录组分析鉴定与 HBsAg 清除相关的髓系细胞亚群; 或利用表观遗传学特征评估 T 细胞耗竭程度的可逆性, 从而实现真正的个体化分层。在治疗策略上, 抗原降低-免疫激活的序贯联合方案已获初步验证, 但需优化时机与药物/剂量组合。新兴技术将提供全新武器: 双特异性抗体可桥接 T 细胞与感染肝细胞, 特异性增强病毒清除; 特征性 T 细胞 (如 CAR-T) 可抵抗抑制性微环境; 表观遗传药物则扮演双重角色——既可激活沉默的 cccDNA 使其易被清除, 也可重塑 T 细胞表观基因组以逆转耗竭。此外, CHB 免疫治疗需要解决关键争议: 如何基于 HBsAg 早期下降速度预测终点情况? 临床治愈后残留的整合 DNA 是否仍会驱动远期 HCC 发生? 这些问题的解答将重新定义治愈内涵。

实现 CHB 临床治愈仍需跨学科深度协作。通过整合上述精准标志物、创新疗法与动态监测系统, 有望在未来 5~10 年内进一步提升 CHB 临床治愈率。然而, 成功不仅取决于新技术, 更依赖于基础研究、临床实验和产业转化的无缝对接。共同阐明病毒储存库的持久机制与免疫记忆重建的规律, 是最终改写 CHB 临床治疗路径的基石。

## 参 考 文 献

- [1] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.
- [2] 李芮,唐竟,游子杰,等.慢性乙型肝炎病毒携带者抗病毒治疗有效性与安全性研究现状[J].重庆医科大学学报,2024,49(8):994-1001.
- [3] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].传染病信息,2023,36(1):1-17.
- [4] Baudi I, Kawashima K, Isogawa M. HBV-Specific CD8<sup>+</sup> T-Cell Tolerance in the Liver[J]. Front Immunol, 2021, 12:721975.
- [5] Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion [J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1670-1689.
- [6] Dias JD, Sarica N, Neuveut C. Early Steps of Hepatitis B Life Cycle: From Capsid Nuclear Import to cccDNA Formation[J]. Viruses, 2021, 13(5):757.
- [7] Habenicht LKL, Wang Z, Zhang X, et al. The C1q-ApoE complex: A new hallmark pathology of viral hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Immunol, 2022, 13:970938.
- [8] Ning G, Zhen LM, Xu WX, et al. Suppression of complement component 2 expression by hepatitis B virus contributes to the viral persistence in chronic hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(10):1071-1081.
- [9] Zheng P, Dou Y, Wang Q. Immune response and treatment targets of chronic hepatitis B virus infection: innate and adaptive immunity[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1206720.
- [10] Shrestha B, Yang S, Griffith L, et al. Discovery of hepatitis B virus subviral particle biogenesis inhibitors from a bioactive compound library [J]. Antiviral Res, 2024, 228:105955.
- [11] Faure-Dupuy S, Delphin M, Aillot L, et al. Hepatitis B virus-induced modulation of liver macrophage function promotes hepatocyte infection [J]. J Hepatol, 2019, 71(6):1086-1098.
- [12] Pal S, Nandi M, Dey D, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce regulatory T cells in chronically HBV infected patients with high levels of hepatitis B surface antigen and persist after antiviral therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(10):1346-1359.
- [13] Pal S, Dey D, Chakraborty BC, et al. Diverse facets of MDSC in different phases of chronic HBV infection: Impact on HBV-specific T-cell response and homing[J]. Hepatology, 2022, 76(3):759-774.
- [14] 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.
- [15] Cai Y, Yin W. The Multiple Functions of B Cells in Chronic HBV Infection[J]. Front Immunol, 2020, 11:582292.
- [16] Gane E, Lim YS, Kim JB, et al. Evaluation of RNAi therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for chronic hepatitis B: Results from randomized clinical trials[J]. J Hepatol, 2023, 79(4):924-932.
- [17] Yuen MF, Heo J, Jang JW, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsin in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial[J]. Nat Med, 2021, 27(10):1725-1734.
- [18] Yuen MF, Heo J, Kumada H, et al. Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy[J]. J Hepatol, 2022, 77(4):967-977.
- [19] Wang C, Kong F, Gao H, et al. Safety and efficacy of GST-HG141, a novel HBV capsid assembly modulator, for the treatment of chronic hepatitis B patients with low-level viremia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study[J]. EClinicalMedicine, 2025, 87:103400.
- [20] Kum DB, Vanrusselt H, Acosta Sanchez A, et al. Class A capsid assembly modulator RG7907 clears HBV-infected hepatocytes through core-dependent hepatocyte death and proliferation[J]. Hepatology, 2023, 78(4):1252-1265.
- [21] Lam AM, Mani N, Ardzinski A, et al. Preclinical and clinical antiviral characterization of AB-836, a potent capsid assembly modulator against hepatitis B virus[J]. Antiviral Res, 2024, 231:106010.
- [22] Wu K, He M, Mao B, et al. Enhanced delivery of CRISPR/Cas9 system based on biomimetic nanoparticles for hepatitis B virus therapy[J]. J Control Release, 2024, 374:293-311.
- [23] Wang D, Chen L, Li C, et al. CRISPR/Cas9 delivery by NIR-responsive biomimetic nanoparticles for targeted HBV therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1):27.
- [24] Zhou H, Wang X, Steer CJ, et al. Efficient silencing of hepatitis B virus S gene through CRISPR-mediated base editing[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(7):1652-1663.
- [25] Gane EJ, Dunbar PR, Brooks AE, et al. Safety and efficacy of the oral TLR8 agonist selgantolimod in individuals with chronic hepatitis B under viral suppression[J]. J Hepatol, 2023, 78(3):513-523.
- [26] 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.
- [27] Wei L, Zhao T, Zhang J, et al. Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: A randomized clinical trial[J]. Hepatology, 2022, 75(1):182-195.
- [28] Zhao H, Shao X, Yu Y, et al. A therapeutic hepatitis B mRNA vaccine with strong immunogenicity and persistent virological suppression[J]. NPJ Vaccines, 2024, 9(1):22.
- [29] Yoshida O, Akbar SMF, Imai Y, et al. Intranasal therapeutic vaccine containing HBsAg and HBeAg for patients with chronic hepatitis B: 18 months follow-up results of phase IIa clinical study[J]. Hepatol Res, 2023, 53(3):196-207.
- [30] Yoo S, Lee D, Shim JH, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Treated With Immunotherapy for Anti-cancer Treatment[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(4):898-907.
- [31] Wang Y, Liu Y, Tan X, et al. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in persons with advanced B-cell cancers and hepatitis B virus-infection[J]. Leukemia, 2020, 34(10):2704-2707.
- [32] Wu X, Quan D, Li W, et al. Clinical results of an HBV-specific T-cell receptor-T-cell therapy (SCG101) in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma treated in an investigator-initiated, interventional trial [J]. Gut, 2025. [Epub ahead of print]
- [33] Meng F, Zhao J, Tan AT, et al. Immunotherapy of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with short-term HBV-specific TCR expressed T cells: results of dose escalation, phase I trial[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6):1402-1412.
- [34] Khanam A, Ghosh A, Chua JV, et al. Blockade of CCR4 breaks immune tolerance in chronic hepatitis B patients by modulating regulatory pathways[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):271.
- [35] Kesse S, Xu Y, Shi S, et al. MDSC-targeted liposomal all-trans retinoic acid suppresses mMDSCs and improves immunotherapy in HBV infection [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2024, 21(2):347-363.
- [36] Meng D, Wang J, Du L, et al. PD-L1 in plasmacytoid dendritic cells promote HBV persistence through disrupting humoral immune response [J]. Front Immunol, 2025, 16:1545667.
- [37] Ferrando-Martinez S, Snell Bennett A, Lino E, et al. Functional Exhaustion of HBV-Specific CD8 T Cells Impedes PD-L1 Blockade Efficacy in Chronic HBV Infection[J]. Front Immunol, 2021, 12:648420.
- [38] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsin may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2025, 82(2):222-234.
- [39] Qi R, Fu R, Lei X, et al. Therapeutic vaccine-induced plasma cell differentiation is defective in the presence of persistently high HBsAg levels[J]. J Hepatol, 2024, 80(5):714-729.
- [40] 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.
- [41] Agarwal K, Buti M, van Bommel F, et al. JNJ-73763989 and bersacapa-vir treatment in nucleos(t)ide analogue-suppressed patients with chronic hepatitis B: REEF-2[J]. J Hepatol, 2024, 81(3):404-414.
- [42] Ye X, Chen X, Liu H, et al. HBsAg and TLR7/8 dual-targeting antibody-drug conjugates induce sustained anti-HBV activity in AAV/HBV mice: a preliminary study[J]. Antib Ther, 2024, 7(3):249-255.
- [43] Urbanek-Quaing M, Chou YH, Gupta MK, et al. Enhancing HBV-specific T cell responses through a combination of epigenetic modulation and immune checkpoint inhibition[J]. Hepatology, 2025, 82(3):739-754.
- [44] Tak WY, Chuang WL, Chen CY, et al. Phase Ib/IIa randomized study of heterologous ChAdOx1-HBV/MVA-HBV therapeutic vaccination (VTP-300) as monotherapy and combined with low-dose nivolumab in virally-suppressed patients with CHB[J]. J Hepatol, 2024, 81(6):949-959.

(收稿日期:2025-08-09)

(本文编辑:李昊阳)