

·感染与免疫·专家论坛·

免疫治疗在乙型肝炎临床治愈中的研究现状及展望

王贵强^{1,2} 闫秋敬¹¹ 北京大学第一医院感染疾病科暨肝病中心, 北京 100034; ² 北京大学国际医院感染疾病科, 北京 102206

通信作者: 王贵强, Email: john131212@126.com

【摘要】 慢性乙型肝炎属于全球性疾病, 诱发肝硬化、肝衰竭或肝癌等疾病, 严重威胁人类健康。慢性乙型肝炎患者机体免疫应答功能失调, 肝内 cccDNA 难以清除, 抗病毒治疗药物功能性治愈率低。免疫治疗通过调节或恢复机体免疫应答反应打破免疫耐受机制, 有望降低机体病毒载量, 实现广泛功能性治愈的目标。本文就 HBV 相关的免疫治疗研究进展进行综述讨论, 并对其在乙型肝炎治愈中的潜能进行展望。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 共价闭环环状 DNA; 免疫治疗; 免疫耐受

基金项目: 国家自然科学基金(82270626); 北京大学第一医院国内多临床研究项目(2022CR63); 中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院科研种子基金项目)(2025SF052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20250213-00019

Research advances and prospects of immunotherapy in the cure of hepatitis B

Wang Guiqiang^{1,2}, Yan Qiuqing¹¹Department of Infectious Disease, Center for Liver Disease, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;²Department of Infectious Diseases, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wang Guiqiang, Email: john131212@126.com

【Abstract】 Chronic hepatitis B is a global disease that can lead to cirrhosis, liver failure, or liver cancer, severely threatening human health. Patients with chronic hepatitis B experience immune response dysfunction, and the cccDNA in the liver is difficult to clear. The functional cure rate of antiviral drugs is low. Immunotherapy is expected to reduce viral load and achieve the goal of a broad functional cure by regulating or restoring immune response and breaking the immune tolerance mechanism. This article reviews the progress of immunotherapy research related to HBV and discusses its potential in the cure of hepatitis B.

【Key words】 Chronic hepatitis B; cccDNA; Immune therapy; Immune tolerance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82270626); Peking University First Hospital Domestic Multi-Clinical Research Project (2022CR63); National High Level Hospital Clinical Research Funding (Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital)(2025SF052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20250213-00019

2024 年 WHO 公布的数据显示全球有 2.54 亿人患有慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 每年有近 80 万人死于 HBV 相关的肝硬化、肝衰竭或肝癌等并发症^[1]。CHB 患者高 HBV 病毒载量可诱导协同刺激分子(如 PD-1 和 CTLA-4)的抑制作用致

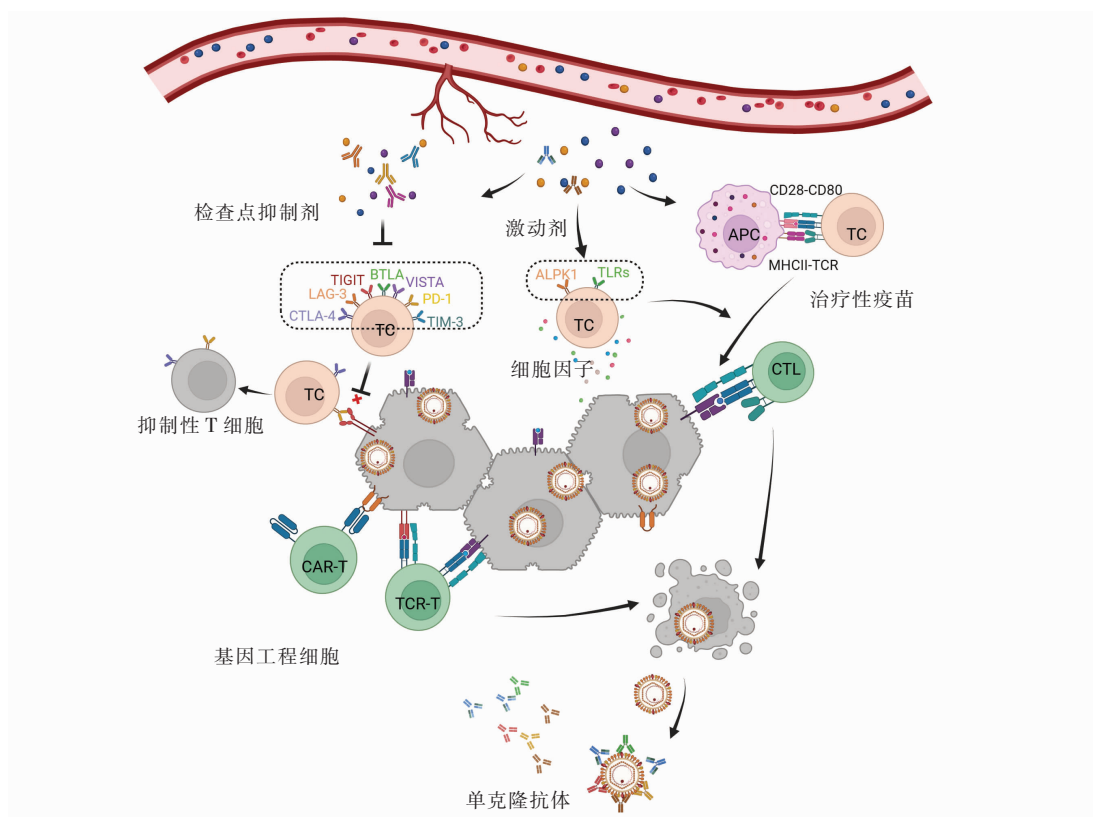
使 T 细胞耗竭和功能异常, 导致产生 HBV 免疫耐受机制。同时, 现有抗病毒疗法不能有效清除肝细胞核内 cccDNA 和整合基因, 因而功能性治愈率低。免疫治疗通过恢复或增强患者非特异性和特异性的免疫应答, 调整肝微环境, 有助于形成 HBV 特异

性的持久免疫应答,为实现慢性 HBV 感染的功能性治愈创造可能性。目前,免疫治疗根据不同的作用机制主要分为免疫调节剂、单克隆抗体、治疗性疫苗和细胞治疗等,在治疗 CHB 患者过程中都取得了一定的效果(图 1)。本文综述了近年来免疫治疗在乙型肝炎治愈中的最新研究进展和治疗效果等,以期为免疫治疗在乙型肝炎治疗中的作用提供新的参考,为乙型肝炎的治愈提供新的方向。

一、免疫调节剂

目前临床采用核苷(酸)类(NAs)与聚乙二醇 IFN- α (PEG-IFN- α)序贯联合治疗以强效抑制病毒复制和恢复宿主免疫应答效应。PEG-IFN- α -2a/2b 通过诱导细胞分泌趋化因子 CCL4,募集细胞毒性 CD8⁺ T 细胞起到抗病毒治疗和细胞免疫功能调节作用^[2-3]。然而,IFN 抗病毒耐受性差,无法消除 HBV

cccDNA,长期使用可导致 CD8⁺ T 细胞耗竭,达不到持续免疫学应答的目的^[4-5]。研究证实免疫检查点抑制剂程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡配体(PD-1/PD-L1)联合 Peg-IFN- α 治疗对治愈 HBV 感染存在潜在效果。本课题组近期发表了一项随机、单盲、IIb 期试验,结果显示在 1.0 mg/kg PD-L1 单克隆抗体(ASC22)联合 NAs 治疗组中,7 例 HBsAg 水平 $\leq$ 100 IU/mL 的患者实现 3 例 HBsAg 转阴,且 2 例在随后 24 周随访中持续转阴^[6]。PD-L1 单克隆抗体借助 IgG1 发挥较强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒性作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)效应,增强清除 HBsAg 水平的效果,但存在诱发或加重自身免疫性疾病等风险。目前,免疫检查点抑制剂在乙型肝炎治疗中



注: :乙型肝炎病毒; :表面蛋白; :抗体; :细胞受体; :T 细胞(TC); :肝细胞; :细胞因子; :药物分子;
 :抗原呈递细胞(APC); :裂解肝细胞; :抗原肽-MHC I 类分子复合物(pMHC I); :嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T);
 :T 细胞受体工程化 T 细胞(TCR-T); :抗原肽-MHC II 类分子复合物(pMHC II); :细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)

图 1 免疫治疗作用机制示意图

的应用仍处于探索阶段，部分药物如 RG6084、TQB2450 也显示出初步疗效，但目前主要集中在 PD-L1 靶点。T 细胞其他相关靶点如 CTLA-4、TIM-3、LAG-3、TIGIT、BTLA 和 VISTA 在肿瘤治疗中发挥了重要作用(表 1),但在乙型肝炎治疗中的应用研究有限,潜力还有待进一步地挖掘。

此外,天然免疫作为第一道防线,在 TLRs 激动剂作用下可被激活,释放炎症因子,增强对 HBV 的特异性免疫应答。目前多项临床试验结果显示 TLR8、TLR7 和 TLR9 等激动剂的应用具有安全性和有效性,但降低 HBsAg 和 HBV DNA 水平效果不显著。如吉利德开发的 TLR8 激动剂 GS9688 治疗慢性 HBV 感染患者中可诱导产生 IL-12 等细胞因子和其他免疫调节介质，激活 NK 细胞抗病毒效应功能，与替诺福韦联用≥24 周具有安全性和耐受性，

但降低 HBsAg 水平幅度不大^[7-8]。新型口服 ALPK1 (Alpha Kinase 1)激动剂 DF-006 在腺相关病毒介导的 HBV 小鼠模型(AAV-HBV)中能够显著降低血清 HBV DNA、HBsAg 和 HBeAg 水平，I 期研究显示 DF-006 可刺激患者促炎因子如 IL-17α、IL-8、MIP-1β、TNF-α 及 SAA 水平升高,但 HBsAg 水平下降仅 0.02~0.38 lg IU/mL,疗效一般^[9]。TLR 或 ALPK1 激动剂与其他抗病毒药物[如核苷(酸)类似物]或 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合治疗策略正在被积极探索。吉利德公司开展的一项 TLR8 激动剂(GS9688)与 PD-L1 抑制剂(GS4224/Nivolumab)联合治疗的 Ib 期研究试验(ACTRN12618001843246)可观察到患者 T 细胞数量增加，炎症因子升高，但各治疗组平均 HBsAg 水平相比基线的变化极小，无患者实现 HBsAg 清除^[10]。以上研究结果证实天然免疫的激活

表 1 慢性乙型肝炎免疫调节剂及单克隆抗体靶点研究相关信息汇总

靶点	全称	作用机制	临床项目示例及适应症
免疫抑制制剂			
PD-1/PD-L1	程序性死亡蛋白 1\程序性死亡蛋白 1 受体	通过阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的相互作用恢复 T 细胞的功能,从而增强对乙型肝炎病毒的免疫应答	ACS22、RG6084、TQB2450 (慢性乙型肝炎)
CTLA-4	细胞毒性 T 细胞相关抗原 4	通过阻断 CTLA-4 的信号通路,增强 T 细胞的活化	Tremelimumab(肝癌)
TIM-3	T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白域分子 3,又称 CD366、HAVCR2	抑制 T 细胞的活化、增殖,减少正向调控免疫应答的细胞因子的产生,主要发挥负调控作用	TQB2618(肝癌)
LAG-3	淋巴细胞激活基因 3,又称 CD223	与 MHC II 类、Galectin-3 等分子结合,阻断 T 细胞抗原受体结合通路,抑制 T 细胞的激活	Relatlimab(黑色素瘤)
TIGIT	T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域	T 细胞和自然杀伤细胞上表达的免疫检查点分子，阻断 TIGIT 可以增强免疫细胞的活性	Tiragolumab(肝癌)
BTLA	B 和 T 淋巴细胞弱化因子	抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖和细胞因子的产生，发挥负调控作用	Tifcemalimab(非小细胞肺癌)
VISTA	T 细胞活化的 V 结构域 Ig 抑制因子	在固有免疫和适应性免疫中发挥作用,抑制 T 细胞的活化	CA-170(肿瘤)
固有免疫激动剂			
ALPK1	人类 α-蛋白激酶	作为一种模式识别受体通过激活 NF-κB 通路刺激先天免疫反应,促进细胞因子和趋化因子的表达	DF-006(慢性乙型肝炎)
Tα1	胸腺肽 α1	Tα1 通过激活 Toll 样受体 2 和 TLR9,促进树突细胞和 T 细胞的活化和分化	胸腺肽 α1 (慢性乙型肝炎,肿瘤等)
TLRs	Toll 样受体	主要针对受体 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 进行研究,TLRs 可识别 PAMP 激活先天免疫;并引导初始 T 细胞分化为效应 T 细胞,激活适应性免疫应答	GS9688 (TLR8 激动剂,慢性乙型肝炎)
单克隆抗体			
“a”决定簇	乙型肝炎病毒表面蛋白抗原决定簇	HBsAg 第 124~147 位氨基酸的区域,是重要的免疫表位	GC1102(慢性乙型肝炎)
HBsAg	乙型肝炎病毒表面蛋白	HBV 入侵、复制和包装的关键蛋白	BJT-778(慢性乙型肝炎和慢性丁型肝炎);HT-102 (慢性乙型肝炎)
preS1	HBV 前 S1 抗原	HBV 外膜蛋白最外围的重要组成部分，参与病毒的吸附和进入肝细胞	HH-003(慢性乙型肝炎和慢性丁型肝炎)
NTCP	钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白	HBV 和 HDV 进入肝细胞的受体	Bulevirtide(慢性乙型肝炎和慢性丁型肝炎)

可诱导炎症因子的产生、T 细胞的分化,但病毒的清除疗效欠佳,同时天然免疫激动剂的使用可导致过度炎症反应或诱导自身免疫失衡的现象。因此,联合疗法的策略需要通过多种治疗机制方式协同作用,以提高抗病毒效果、功能性治愈率及安全性,同时积极开发新型先天免疫靶点。

二、单克隆抗体

慢性 HBV 患者高载量 HBsAg 是诱发特异性免疫耐受的主要原因。重组单克隆抗体围绕 HBV 病毒复制(DNA 聚合酶、HBx、HBc)、病毒侵入(S 蛋白的“a”决定簇、L 蛋白的 preS1 结构域、preS2 结构域等)以及肝细胞受体蛋白-钠牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)等病毒全生命周期设计 HBV 特异性抗体(表 1)^[11-14]。GC1102(HB-C7A)和 VIR-3434 两款药物以“a”决定簇为靶点,前瞻性研究显示它们均可降低 HBsAg 水平,其中 GC1102 在 80 000 IU 和 240 000 IU 剂量组,HBsAg 转阴率分别为 12.5% 和 22.2%^[15-16]; VIR-3434 单剂量 6 mg、18 mg 或 75 mg 给药可快速降低 HBsAg 水平,耐受性良好^[17-18]。以上结果显示单克隆抗体药物能够显著降低 HBsAg 水平,但均缺乏长效抑制病毒复制或感染的数据。这两款药物目前处于临床 II 期的研究,以进一步评估其在 CHB 患者中的疗效和安全性。

以 HBsAg 为靶点的药物 BJT-778 用于 CHB 和慢性丁型肝炎(chronic hepatitis D, CHD)治疗, I 期结果表现出良好的安全性和耐受性, II 期在 CHD 患者中的数据显示第 28 周实现 HDV RNA 减少 2 lg 以上或低于检测下限,并且大多数患者的 ALT 水平趋于正常^[19]。丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)水平的下降,侧面反映 BJT-778 对 HBsAg 有一定的抑制作用,且可有效缓解肝脏炎症,但缺乏有效的研究数据。由我国开发的 162 和 HT-102(BM012)两款药物目前处于 I 期临床,其中 HT-102(BM012)与 siRNA 药物(HT-101)联合使用在积极探索中,未来可能以联合疗法的模式提高 HBV 功能性治愈。此外,以 PreS1 为靶点的 HH-003 同样用于治疗 HBV 和 HDV,主要阻断病毒与 NTCP 的结合来发挥作

用。II 期(NCT0567448)数据显示,在第 24 周时,参与的 9 例患者在 20 mg/kg 的剂量下实现 7 例血清 HDV RNA 水平下降 ≥ 2 lg IU/mL 或低于检测下限;其中 ALT 基线水平异常的 5 例患者中 3 例恢复正常^[20]。

以上研究结果显示,单克隆抗体药物能够快速降低 HBsAg 水平,帮助患者获得良好的病毒学应答,但是缺乏长效抑制病毒的复制或感染的数据,不能有效清除 cccDNA,即便血清 HBsAg 转阴仍存在高复发的可能。HBV 生命周期中其他潜在靶点,如 HBcAg 和聚合酶相应的单克隆抗体药物处于研发探索中。但慢性 HBV 感染患者通常存在免疫耐受状态,单克隆抗体虽然可以中和病毒,但难以有效打破免疫耐受重建机体对 HBV 的免疫应答机制。结合单克隆抗体快速降低 HBsAg 水平的优势,联合核苷酸类药物以及激活机体细胞毒性的临床方案正在积极研发中,不同机制的治疗有望为患者带来更多的治疗选择和更好的治疗效果。

三、治疗性乙型肝炎疫苗

HBV cccDNA 免疫清除的分子机制目前尚不清楚,但急性乙型肝炎患者的良好预后为治疗性 CHB 疫苗的开发提供方向。治疗性疫苗根据制备方法和作用机制主要分为重组蛋白疫苗、脂肽类疫苗、核酸疫苗和腺病毒载体疫苗,目前处于临床 II 期及以上的项目见表 2。

HBV 的 HBsAg 和 HBcAg 蛋白可自组装形成病毒样颗粒(virus-like particles, VLP),能够增强免疫应答,具有天然免疫优势。重组蛋白类疫苗 NASVACS 由 VLP-HBsAg 和 VLP-HBcAg 蛋白颗粒组成, III 期临床试验结果显示短期治疗效果疫苗组与 IFN 组无明显差异^[21-22],但长效抑制病毒复制和感染效果疫苗组表现良好,且能有效降低各项检测指标并缓解病情发展^[23]。由 HBsAg、HBcAg 及乙型肝炎 X 蛋白(HBx)组合表达的热灭活酵母疫苗 GS4774 的临床 I/II 期研究结果显示,该疫苗可高效诱导 CHB 患者产生 HBV 特异性的淋巴细胞增殖,实现部分患者的 HBeAg 血清学转化;但与富马酸替诺福韦二氧吡啶酯(TDF)联合治疗不能有效降低或清除

表 2 治疗性乙型肝炎疫苗临床Ⅱ期及以上研究项目汇总

名称	疫苗类型	有效成分	注册号	入组人数(例)	临床进展	国家	年份
NASVAC	重组蛋白疫苗	HBsAg 和 HBcAg	NCT01374308	160	Ⅲ期	古巴	2011
BRH-179 (VB1-2601)	重组蛋白疫苗	PreS1, PreS1 和 HBsAg	NCT06491563	150	Ⅱa/Ⅱb 期(PEG- I FNα 联合)	美国	2024
GS-4774	重组蛋白疫苗	HBsAg, HBcAg 和 HBx	NCT01943799	178	Ⅱ期	美国	2013
TVAX-008	重组蛋白疫苗	HBsAg, HBcAg 和 CpG 佐剂	CTR20202547	47	Ⅱ期	中国	2020
εPA-44	脂肽类疫苗	HBV 抗原表位多肽	CTR20210513	480	Ⅲ期(恩替卡韦胶囊联合)	中国	2021
VTP-300	腺病毒载体疫苗	PreC, HBcAg、聚合酶、preS1、 preS2 和 HBsAg	NCT05343481	120	Ⅱb 期	英国	2022

患者HBsAg^[24-26]。此外,激活先天免疫机制的TVAX-008注射液可激活TLR9通路,在HBV转基因模型小鼠中检测到高效的细胞免疫应答,HBsAg/HBcAg特异性CD4⁺/CD8⁺T细胞数量显著增加,血清HBsAg水平降低且未观察到肝损伤,但临床数据有待进一步披露^[27]。以上研究显示重组蛋白HBsAg和HBcAg组成的新型治疗性疫苗表现出良好的安全性和耐受性,同时可有效激活特异性细胞和体液免疫应答,抑制HBV DNA,降低ALT水平,并缓解肝硬化和HCC的进程。但目前重组蛋白类疫苗降低或清除患者HBsAg水平效果不理想。

脂肽类疫苗能够针对HBV蛋白质组进行设计,具有较高的安全性,覆盖多个关键保守靶点,旨在不同遗传背景的CHB患者中实现慢性HBV的功能性治愈。HepTcell由9种HBV抗原靶点合成肽以及佐剂IC31®(TLR9激动剂)组成,I期临床中60例经抗病毒治疗后HBeAg阴性的受试者在接受3剂HepTcell免疫后,可观察到特异性激活的HBV细胞免疫反应且耐受性良好。但Ⅱ期临床试验显示效果不佳,暂停后续研究,详细数据未披露^[28]。另一款基于HBV抗原表位图谱设计的治疗性纳米脂肽疫苗εPA-44,Ⅱ期临床试验显示76周时,900 μg治疗组HBeAg血清学转换率显著高于安慰剂组(38.8% vs 20.0%,*P*=0.002),延长治疗的20例CHB患者未发生血清学复发;εPA-44能够显著提高HLA-A2阳性和HBeAg阳性CHB患者的HBeAg血清学转换率^[29]。基于这些积极结果,εPA-44已进入Ⅲ期临床试验。但脂肽类疫苗相比天然病原体或重组蛋白疫苗不具有抗原空间表位,免疫原性较弱。由于HBV具有高度的遗传异质性,存在多种基因

型和亚型,这使得制造一种提供广泛保护作用的多肽疫苗变得困难。

以质粒为载体的DNA疫苗近年来的相关研究进展较慢。先前报道的DNA疫苗pCMV-S2.S DNA和我国研发治疗性双质粒HBV DNA疫苗临床结果显示HBeAg血清学转换率普遍偏低,血清HBsAg水平各组间无显著差异,疗效一般^[30-31]。近年,mRNA疫苗的热稳定技术取得突破,为mRNA疫苗研发提供了新的动力。虽然治疗性HBV mRNA目前尚无临床项目,但有一款基于人工智能算法设计的治疗性HBV mRNA疫苗,主要编码乙型肝炎表面蛋白,动物试验研究数据显示该疫苗具有巨大HBV病毒治疗潜力^[32]。HBV-AAV模型小鼠免疫该疫苗后血清HBsAg水平可快速下降,3次免疫后可产生HBsAg血清学转化,并高效诱导抗-HBs抗体水平。60 d后使用pAAV-HBV1.2质粒模拟攻毒,疫苗组小鼠具有持久性抗病毒效果^[32]。mRNA疫苗具有强大的先天免疫激活特性,可以激活HBV特异性T细胞免疫应答,产生记忆B细胞,为CHB的功能性治愈和预防HBV复发带来广泛前景。同时,需要进一步深入评估与探索HBV mRNA疫苗在基因组水平上限制病毒复制的影响,特别是消除HBV cccDNA的机制与潜力。

腺病毒载体疫苗不仅具有强大的侵染能力,同时能够诱导强烈的体液免疫和细胞免疫反应。VTP-300使用黑猩猩腺病毒牛津1号(ChAdOx1-HBV)和安卡拉牛痘(MVA-HBV)作为病毒载体,几乎覆盖HBV全序列蛋白。近期公布的Ⅱb/Ⅲa期临床研究显示VTP-300联合PD-1单克隆抗体(Nivolumab)治疗下可显著降低HBsAg水平,5例HBsAg值低于

100 IU/mL 的受试者中有 3 例实现持久性转阴,两种病毒载体的异源组合诱导抗原特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的激活^[31]。该试验缺乏单独 PD-1 单克隆抗体治疗对照组的长期的随访数据,但联合治疗取得的积极效果。以上结果提示腺病毒疫苗基于强大的病毒免疫原性在乙型肝炎治疗中显示出了一定的潜力,支持进一步的临床联合治疗评估。

治疗性乙型肝炎疫苗能够激活特异性免疫机制,为杀伤病毒提供动力。但目前市场上还没有有效的产品,临床阶段的治疗性疫苗大多数没有取得理想的试验结果,主要原因是 HBV 的复杂机理尚不清晰。虽然治疗性乙型肝炎疫苗可以激活 CHB 患者机体的非特异性和特异性免疫反应,但需关注治疗性疫苗诱导的细胞因子风暴或病毒基因整合等安全性问题以及需深入探索免疫耐受引起的负调节机制。因此,探索多效联合的治疗策略,如结合单克隆抗体药物特异性降低 HBsAg 载量,打破体液免疫抑制作用;抗病毒药物抑制病毒复制,同时利用治疗性疫苗提高 HBV 特异性 T 细胞和 B 细胞的反应,增强机体对病毒的控制激活特异性免疫反应,进而控制复发率,可能为 CHB 治疗或治愈带来新的突破。

四、细胞治疗

近年来,免疫细胞疗法通过基因工程改造识别特异性靶点的新型技术如 T 细胞受体基因工程改造的 T 细胞 (TCR-T) 和嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 等技术在治疗血液系统肿瘤应用中取得了积极的治疗成果,目前 T 细胞工程在 HBV 治疗中的应用研究处于早期探索阶段。北京协和研发的 HBsAg 特异性 T 细胞受体 (TCR) 疗法 (代号: SCG101, NCT06617000) 主要识别 HLA-A2 上的包膜衍生肽 (S20-28),可定向识别 85% 乙型肝炎相关肝癌细胞。患者回输后 3 d HBsAg 水平开始下降,73 d 患者体内的 HBsAg 阳性肝细胞可实现清除且可形成长效记忆细胞,显著降低 HBsAg 水平,肿瘤病变减少约 70%^[34]。SCG101 表现出显著且长效的抗病毒活性,展现了令人振奋的疗效和安全性,为乙型肝炎相关肝癌患者的治疗带来了新希望。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3) 是肝癌细胞的高特异性靶点。治疗肝癌 CAR-T 药物 C-CAR031 (CTR20243113, NCT05155189) 利用 GPC3 靶点在肝癌患者中显示出良好的安全性和显著的抗肿瘤活性。C-CAR031 公开的 24 例晚期肝细胞癌患者研究中,56.5% 的患者实现客观缓解,疾病控制率为 91.3%^[35]。Ori-CAR-001 临床研究的 9 例复发/难治性肝细胞癌患者,其中 4 例得到部分缓解,疾病控制率为 77.78%,可显著减小肿瘤体积甚至消失^[36]。目前免疫细胞疗法在肝细胞癌治疗的临床研究中取得了令人鼓舞的效果,为中晚期肝细胞癌患者带来临床价值和希望。但 HBV 恢复的患者在回输后容易产生 HBV 再激活,诱导肝炎或肝损伤的产生。高亲和力 GPC3 特异性可能加重肿瘤外不良事件,具有严重或潜在致命的副作用。因此,肝癌细胞表面新靶点、更广泛的基因工程改造免疫细胞 (CAR-NK、CAR-NKT、CAR- $\gamma\delta$ T、CAR-M、CAR-DC) 等免疫细胞新药的研发,为未来个性化治疗提供更多的选择。

五、挑战与展望

免疫治疗在 CHB 患者的治疗中取得了重要的研究进展。不同机制的免疫疗法可抑制 HBV 的复制,实现部分患者血清 HBsAg 转阴,但不能有效清除 cccDNA,无法长效恢复机体的免疫应答。近年来,多项抗病毒药物、单克隆抗体以及治疗性疫苗的多手段的联合治疗在临床试验中开展,如 BRII-179 或与 PEG-IFN- α 联合用药的临床 II 期试验,联合用药组实现 HBsAg 载量下降同时可观察到更为广泛的抗体反应^[37]。此外,TCR 双特异性抗体能够特异性识别并结合到肿瘤细胞表面 pMHC I 类分子,在表达人 HLA-A2.1 的 HBV 模型小鼠中,可持续抑制血清 HBsAg 水平,被激活的 T 细胞靶向 HBV 感染的肝细胞,并减少 HBV 阳性肝细胞的数量^[38]。多种手段联合治疗的免疫治疗方案可通过阻断 T 细胞上的抑制性受体 (如 PD-1)、调节肝细胞微环境、激活病毒非特异性或特异性免疫应答等途径,实现长效抑制病毒甚至临床治愈的目标。

近年来基因编辑技术在乙型肝炎治疗领域也取得了突破性进展,目前基于 CRISPR-Cas9 及

PBGENE-HBV 等新型技术在 HBV 治疗中展现出了潜在的应用前景,通过精准编辑 HBV 基因(cccDNA),有望从根本上阻断病毒的复制,进而实现乙型肝炎的完全治愈。虽然这些技术目前仍处于探索阶段,但潜力巨大,为乙型肝炎患者带来了新的希望。未来联合疗法或将成为 HBV 治疗的主流趋势。通过个性化的治疗方案,提高治疗效果和患者的依从性,实现高效抑制 HBV 的复制,恢复或增强免疫应答,从而达到乙型肝炎的临床治愈甚至完全治愈的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World health statistics 2024: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [M]. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [2] Lei Z, Wang L, Gao H, et al. Mechanisms underlying the compromised clinical efficacy of interferon in clearing HBV [J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 314. DOI: 10.1186/s12985-024-02589-3.
- [3] Zhao Q, Liu H, Tang L, et al. Mechanism of interferon alpha therapy for chronic hepatitis B and potential approaches to improve its therapeutic efficacy[J]. *Antiviral Res*, 2024, 221:105782. DOI: 10.1016/j.antiviral.2023.105782.
- [4] 张文宏,张大志,窦晓光,等. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9): 678-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会, Chinese Medical Association. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.008.
- [6] Qian J, Xie Y, Mao Q, et al. A randomized phase 2b study of subcutaneous PD-L1 antibody ASC22 in virally suppressed patients with chronic hepatitis B who are HBeAg-negative[J]. *Hepatology*, 2025, 81(4): 1328-1342. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001006.
- [7] Amin OE, Colbeck EJ, Daffis S, et al. Therapeutic potential of TLR8 agonist GS-9688 (Selgantolimod) in chronic hepatitis B: Remodeling of antiviral and regulatory mediators[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 55-71. DOI: 10.1002/hep.31695.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100975.
- [9] Xu C, Fan J, Liu D, et al. Alpha-kinase 1 (ALPK1) agonist DF-006 demonstrates potent efficacy in mouse and primary human hepatocyte (PHH) models of hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 275-289. DOI: 10.1002/hep.32614.
- [10] Gane E, Lim TH, Ngu JH, et al. A phase 1b, open-label study to evaluate the safety and efficacy of novel hepatitis B virus combination therapies in patients living with chronic hepatitis B [C]. AASLD2024, Abstract (362).
- [11] Burm R, Van Houtte F, Verhoye L, et al. A human monoclonal antibody against HBsAg for the prevention and treatment of chronic HBV and HDV infection[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(3): 100646. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100646.
- [12] Hu S, Xiong H, Kang X, et al. Preparation and functional evaluation of monoclonal antibodies targeting hepatitis B virus polymerase[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 188-194. DOI: 10.1080/21505594.2020.1869391.
- [13] Takemori T, Sugimoto-Ishige A, Nishitsuji H, et al. Establishment of a monoclonal antibody against human NTCP that blocks hepatitis B virus infection[J]. *J Virol*, 2022, 96(5): e0168621. DOI: 10.1128/JVI.01686-21.
- [14] Buhlig TS, Bowersox AF, Braun DL, et al. Molecular, evolutionary, and structural analysis of the terminal protein domain of hepatitis B virus polymerase, a potential drug target[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 570. DOI: 10.3390/v12050570.
- [15] Shin YW, Ryoo KH, Hong KW, et al. Human monoclonal antibody against hepatitis B virus surface antigen (HBsAg)[J]. *Antiviral Res*, 2007, 75(2): 113-120. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.01.005.
- [16] Lee HW, Park JY, Hong T, et al. Efficacy of lenvirovir, a recombinant human immunoglobulin, in treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(13): 3043-3045.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.038.
- [17] Agarwal K, Yuen MF, Wedemeyer H, et al. Dose-dependent durability of hepatitis B surface antigen reductions following administration of a single dose of VIR-3434, a novel neutralizing vaccinal monoclonal antibody[C]. EASL 2022. Abstracts SAT357.
- [18] Lempp FA, Volz T, Cameroni E, et al. Potent broadly neutralizing antibody VIR-3434 controls hepatitis B and D virus infection and reduces HBsAg in humanized mice[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1129-1138. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.003.
- [19] Bluejay Therapeutics. Bluejay therapeutics presents positive preliminary BJT-778 data from phase 2 clinical trial in chronic hepatitis D at EASL 2024 Congress[C]. EASL 2024.
- [19] Huahui Anjian (Beijing) Biotechnology Co., LTD. An open-label phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of HH-003 in patients with chronic HBV and HDV coinfection[C]. EASL2023.
- [21] Al Mahtab M, Akbar S, Aguilar JC, et al. Treatment of chronic hepatitis B naive patients with a therapeutic vaccine containing HBs and HBc antigens (a randomized, open and treatment controlled phase III clinical trial) [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201236. DOI: 10.1371/journal.pone.0201236.
- [22] Al Mahtab M, Akbar S, Aguilar JC, et al. Safety profile, antiviral capacity, and liver protection of a nasal therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: Five-year-follow-up outcomes after the end of treatment[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1032531. DOI: 10.3389/fmed.2023.1032531.

- [23] Al-Mahtab M, Akbar S, Yoshida O, et al. Antiviral response across genotypes after treatment of chronic hepatitis B patients with the therapeutic vaccine NASVAC or pegylated interferon[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(5): 962. DOI: 10.3390/vaccines11050962.
- [24] Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study[J]. *Vaccine*, 2014, 32(39): 4925-4931. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.027.
- [25] Lok AS, Pan CQ, Han SH, et al. Randomized phase II study of GS-4774 as a therapeutic vaccine in virally suppressed patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 509-516. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.016.
- [26] Boni C, Janssen H, Rossi M, et al. Combined GS-4774 and tenofovir therapy can improve HBV-specific T-cell responses in patients with chronic hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 227-241.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.044.
- [27] Li J, Ge J, Ren S, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and core antigen (HBcAg) combine CpG oligodeoxynucleotides as a novel therapeutic vaccine for chronic hepatitis B infection[J]. *Vaccine*, 2015, 33(35): 4247-4254. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.03.079.
- [28] Altimmune, Inc. Altimmune Announces Positive Lean Mass Preservation Data for Pemvidutide and Reports Fourth Quarter and Full Year 2023 Financial Results[EB/OL]. [2025-02-10]. <https://www.nasdaq.com/press-release/altimmune-announces-positive-lean-mass-preservation-data-for-pemvidutide-and-reports>
- [29] 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. DOI: 10.1002/hep.32109.
- [30] Mancini-Bourguin M, Fontaine H, Bréchet C, et al. Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers[J]. *Vaccine*, 2006, 24(21): 4482-4489. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.013.
- [31] Fontaine H, Kahi S, Chazallon C, et al. Anti-HBV DNA vaccination does not prevent relapse after discontinuation of analogues in the treatment of chronic hepatitis B: A randomised trial—ANRS HB02 VAC-ADN[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 139-147. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305707.
- [32] Zhang H, Zhang L, Lin A, et al. Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity[J]. *Nature*, 2023, 621(7978): 396-403. DOI: 10.1038/s41586-023-06127-z.
- [33] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.027.
- [34] Wan X, Wisskirchen K, Jin T, et al. Genetically-modified, redirected T cells target hepatitis B surface antigen-positive hepatocytes and hepatocellular carcinoma lesions in a clinical setting[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(4): 735-755. DOI: 10.3350/cmh.2024.0058.
- [35] Zhang Q, Fu Q, Cao W, et al. First report of preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetics of C-CAR031 (GPC3-specific TGFβRIIDN CAR-T) in patients with advanced HCC[C]. *AACR*, 2023.
- [36] OriginCell Therapeutics (Shanghai) Co., Ltd. An armored GPC3-directed CAR-T for refractory or relapsed hepatocellular carcinoma in China: A phase I trial. ASCO 2021[EB/OL]. [2025-02-12]. <https://meetinglibrary.asco.org/record/199036/abstract>.
- [37] Ma H, Lim TH, Leerapun A, et al. Therapeutic vaccine BRII-179 restores HBV-specific immune responses in patients with chronic HBV in a phase Ib/IIa study[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(6): 100361. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100361.
- [38] Shi Y, Wang Z, Xu J, et al. TCR-like bispecific antibodies toward eliminating infected hepatocytes in HBV mouse models[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2387448. DOI: 10.1080/22221751.2024.2387448.

(收稿日期: 2025-02-13)