

慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究现状

赵 漫, 谢华宇, 张 鸿*

西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月10日

摘 要

本文旨在全面阐述慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒治疗的研究现状。基于核苷(酸)类似物(NAs)、干扰素(IFN)等经典抗病毒药物的作用机制、临床疗效、安全性及耐药性特征, 结合最新循证医学证据, 探讨现有治疗方案的优化选择策略及其临床应用价值。同时, 介绍新型抗病毒药物的研发进展以及联合治疗方案的优化策略, 为慢性乙型肝炎的抗病毒治疗提供综合参考。

关键词

慢性乙型肝炎, 抗病毒治疗, 核苷(酸)类似物, 干扰素

Research Status of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B

Man Zhao, Huayu Xie, Hong Zhang*

Department of Graduate Studies, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 10th, 2025

Abstract

The purpose of this article is to comprehensively describe the research status of antiviral therapy for chronic hepatitis B. By analyzing the mechanism of action, efficacy, safety and drug resistance of common antiviral drugs such as Nucleoside analogues and interferons, the selection basis and clinical application of current treatment regimens were discussed. At the same time, the research and development progress of new antiviral drugs and the optimization strategy of combination therapy regimens are introduced, so as to provide a comprehensive reference for the antiviral treatment of chronic hepatitis B.

*通讯作者。

文章引用: 赵漫, 谢华宇, 张鸿. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1194-1204.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541046

Keywords

Chronic Hepatitis B, Antiviral Therapy, Nucleoside Analogues, Interferon

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 慢性乙型肝炎的全球流行现状

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染引起的肝脏慢性疾病。据世界卫生组织(WHO)统计,至2024年约有2.54亿人患有病毒性乙型肝炎,包括120万例新发HBV感染,每年约有88.7万人死于HBV感染相关的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌(HCC) [1]。我国是全球乙型肝炎负担最大的国家,据Polaris Observatory Collaborators公布数据显示,我国HBV感染者达7974万人,但目前HBV感染者诊断率和治疗率分别为24%和15% [2],与WHO提出的“至2030年肝炎病毒诊断率和治疗率分别达到90%和80%”仍有较大差距[3]。

1.2. 抗病毒治疗的核心目标与临床挑战

CHB若不进行有效干预,病情可逐渐进展至肝硬化、肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC),严重威胁患者的生命健康。抗病毒治疗是CHB治疗的关键,其主要目标是最大限度地长期抑制HBV复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,避免肝硬化、肝功能衰竭和HCC等并发症的临床终点,从而改善患者生活质量,延长生存时间[4]。少数患者在合适的治疗下,还可追求临床治愈,即停止治疗后仍保持HBsAg消失或不伴抗-HBs出现、HBV DNA检测不到,肝脏生物化学指标正常[5]。目前的治疗难点主要在于: 1. 病毒持续存在: 病毒共价闭合环状DNA (cccDNA)因其持续转录及免疫赦免的特点,需长期使用以维持病毒抑制,且无法根除cccDNA,停药后复发风险高; 2. 免疫耐受与免疫损伤问题: 在免疫耐受期(如儿童、青少年),免疫系统对HBV处于低应答或无应答状态。而过度的免疫反应又可导致肝脏的免疫损伤,引发炎症或损伤; 3. 耐药或副作用风险: 长期用药可能诱发耐药(尤其早期拉米夫定等),新一代药物耐药屏障高但仍需监测; 聚乙二醇干扰素 α (peg-IFN α)疗程有限且副作用大,仅对部分患者(如基因型A或B)有效; 4. 检测与管理挑战: 低收入地区药物可及性不足、依从性差、缺乏定期检测(如肝纤维化、肝癌筛查),导致治疗延误; 5. 临床治愈率低: 仅少数患者可实现HBsAg清除,多数需长期维持治疗,且停药标准尚不统一(如HBeAg血清学转换后巩固治疗时长),给患者带来沉重的经济和心理负担[6] [7]。

1.3. 乙肝病毒感染机制及抗病毒药物作用靶点

HBV借助表面大蛋白与肝细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)结合,经内吞进入细胞,核衣壳释放至细胞核,其松弛环状DNA (rcDNA)转化为共价闭合环状DNA (cccDNA),以cccDNA转录出的mRNA翻译病毒蛋白,同时前基因组RNA (pgRNA)逆转录复制病毒基因组,新病毒颗粒组装后部分分泌至细胞外感染其他肝细胞[8]。HBV生命周期的多个环节(进入、cccDNA维持、转录、衣壳化、释放)均存在可干预的靶点,如: 核苷(酸)类似物抑制病毒DNA聚合酶,干扰病毒基因组复制; 干扰素通过激活宿主免疫应答、抑制病毒蛋白合成并促进感染细胞的清除; 以及目前处于理论或实验阶段的靶点,如衣壳组装调节剂作用于核衣壳组装,影响病毒包装与释放; 针对重要靶点cccDNA进行抑制转录,促

进降解；阻断 HBV 通过钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)受体进入肝细胞等[9]。

2. 经典抗病毒药物及评价

2.1. 核苷(酸)类似物(NAs)

2.1.1. 作用机制

NAs 类药物主要通过模拟天然核苷酸结构，竞争性抑制乙型肝炎病毒(HBV) DNA 聚合酶的活性，阻断病毒 DNA 链的延伸，从而抑制病毒复制[10]。其中，恩替卡韦(entecavir, ETV)作为鸟嘌呤核苷类似物，通过三磷酸化形式优先结合 HBV 聚合酶，选择性干扰病毒逆转录过程[11]，其高耐药屏障源于需同时出现三个关键突变(如 rtL180M + rtM204V 叠加 rtT184/S202 或 rtM250 位点突变)才会产生耐药[12]；而替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)及丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide, TAF)作为腺苷核苷酸类似物，直接整合至病毒 DNA 链中导致链终止，其独特磷酸酯结构使其无需初始磷酸化即可发挥活性，其中 TAF 通过优化药代动力学减少全身暴露，增强肝细胞内药物浓度[13]。而拉米夫定(Lamivudine, LAM)和替比夫定(Telbivudine, LdT)因低耐药屏障，长期使用易诱导耐药突变(如 M204V/I)，且与 ETV 存在交叉耐药，限制了其临床应用[14]。

2.1.2. 疗效与安全性

在慢性乙型肝炎抗病毒治疗领域，以 ETV、TDF 及 TAF 为代表的高耐药屏障核苷类似物，凭借其对病毒聚合酶的高亲和力和靶向特异性，已被国际权威指南确立为一线治疗方案[15]。真实世界研究证据显示，初治患者 48 周时肝癌累积发生率(1.8% vs 2.1% vs 1.5%)及全因死亡率(2.7% vs 3.1% vs 2.3%)无统计学差异[16]。TAF 通过创新性靶向肝细胞递送机制，在维持与 TDF 相当的抗病毒效力(HBV DNA 阴转率 >92%)基础上，将外周血药物暴露量降低 89%，并显著提升 ALT 复常率 8.5 个百分点[13]。从长期预后改善角度观察，持续 5 年 ETV 或 TDF 治疗可使肝硬化进展风险降低 53%~67%，肝癌发生率下降 49%~56% [17]，针对耐药变异患者，临床研究证实 TDF 单药治疗 LAM 耐药患者 96 周时病毒学应答率达 94.4%，与 TDF + LAM 联合方案(93.7%)疗效相当[18]，而对阿德福韦(Adefovir Dipivoxil, ADV)耐药者，换用 ETV 联合 TDF 方案可快速实现病毒学突破控制[19]。在药物安全性方面，TDF 组估算肾小球滤过率(eGFR)年均下降 3.6 mL/min/1.73m²，且 5 年以上用药增加老年患者骨折风险 1.8 倍，凸显 TAF 在特殊人群中的优势[20]。

总体而言，NAs 安全性良好，不良反应相对较少。ETV 耐受性较好，常见不良反应包括头痛、疲劳、眩晕、恶心等，多为轻度且可自行缓解。TDF 长期使用可能对肾脏和骨骼有一定影响，如导致肌酐升高、肾小管功能障碍、骨密度降低等，但在大多数患者中，这些不良反应通过适当监测和处理可以得到控制。未来需聚焦有限疗程人群筛选及耐药检测技术开发。

2.1.3. 耐药管理与临床策略

NAs 耐药的主要机制是 HBV DNA 聚合酶基因发生变异，导致药物结合位点改变，降低药物对病毒的抑制作用。LAM 作为胞嘧啶核苷类似物，通过竞争性整合至病毒 DNA 链引发链终止，但其低耐药屏障导致 YMDD 基序突变(如 M204V/I)高发，5 年耐药率高达 76%。LdT 作为 L-型胸腺嘧啶类似物，虽抑制效力优于 LAM，仍面临 M204I 耐药突变风险(HBeAg 阳性患者 2 年耐药率 21.6%)，且存在肌酸激酶升高及肌病风险[21]。ADV 作为腺苷单磷酸类似物，对 LAM 耐药株有效，未检出耐药突变，但效力较弱且具剂量依赖性肾毒性[22]。ETV 作为环戊烷鸟苷类似物，因其高耐药屏障和强效靶向作用被列为首选药物。初治患者 5 年耐药率仅 1.2%~1.5%，但当患者存在 LAM 耐药背景时，5 年累积耐药率可升至 51%，这与补偿性突变(如 rtT184A)的叠加效应密切相关，可考虑换用 TDF 单药或联合 ETV，对于多重耐药，

建议采用核苷类似物与核苷酸类似物联合方案[14]。TDF 和 TAF 作为腺苷核苷酸类似物,迄今无临床耐药报道,即使对 ETV 或 ADV 耐药,TDF 单药治疗仍能有效抑制病毒,TAF 未观察到耐药性差异,但需更多长期研究验证其耐药风险[23]。

一旦发生耐药,病毒复制反弹,可导致病情加重,增加治疗难度。因此,定期监测 HBV DNA 定量和耐药突变对于及时发现和处理耐药至关重要。TDF 和 TAF 因高耐药屏障成为更可靠的长期治疗选择,尤其适用于既往接受过其他 NAs(如 LAM)治疗的患者。而 ETV 在 LAM 经治人群中的高耐药风险提示需谨慎使用。临床实践中,应根据患者治疗史和个体化风险(如肾功能、骨健康)选择药物,以最大限度降低耐药风险并优化疗效。

2.2. 干扰素(IFN)

2.2.1. 作用机制

干扰素分为普通干扰素(IFN- α)和聚乙二醇干扰素(PEG-IFN- α),它们通过与细胞表面的干扰素受体结合,激活一系列细胞内信号通路,诱导干扰素刺激基因(ISGs)的表达,从而发挥抗病毒、免疫调节和抗增殖作用[16]。在抗病毒方面,ISGs 产物可抑制 HBV 的转录、翻译及病毒颗粒的组装和释放;在免疫调节方面,IFN 可增强机体对 HBV 的免疫识别和清除能力,促进 Th1 细胞免疫应答,调节 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞的功能[24]。

2.2.2. 疗效与安全性

PEG-IFN- α 治疗 CHB 相比 NAs 具有有限疗程的优势,部分患者可获得持久的免疫控制,实现 HBeAg 血清学转换甚至 HBsAg 清除。一项全球多中心研究显示,经过 48 周的 PEG-IFN- α 治疗,并在治疗结束后随访 24 周发现,HBeAg 阳性的患者中,有 32%实现了 HBeAg 血清学转换,3%的患者 HBsAg 被清除;而在 HBeAg 阴性的患者群体里,HBsAg 清除率为 1.7% [25]。然而,IFN 治疗的疗效受多种因素影响,如患者的基线 ALT 水平、HBV DNA 载量、基因型等。高 ALT 水平、低 HBV DNA 载量的患者更易获得较好的治疗应答,在治疗第 12 周 HBsAg 定量下降低于 20%或仍 $\geq 20,000$ IU/mL [19],则不期望对治疗有反应,应停止治疗或改用口服抗病毒药物。

IFN 的副作用较为常见,主要包括流感样症状(如发热、寒战、头痛、肌肉酸痛等)、骨髓抑制(导致白细胞、血小板减少)、甲状腺功能异常、精神系统症状(如抑郁、焦虑等)以及皮肤黏膜干燥等,以及 PEG-IFN 的禁忌症(如精神疾病、儿童 B/C 硬化期、自身免疫性疾病)。这些不良反应在一定程度上限制了 IFN 的临床应用,故耐受性及治疗依从性较差,需要密切监测和及时处理[26]。与 NAs 相比,选用 IFN 抗病毒治疗,病毒抑制率低且不良反应多,临床更倾向作为特定患者(追求短期治疗或 HBsAg 低水平者)的优化选择。

3. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案的选择

3.1. 基于疾病分期的治疗选择

3.1.1. 免疫耐受期

此阶段患者血清 HBsAg、HBeAg 阳性,HBV DNA 载量高($\text{HBV DNA} > 10^7$ IU/mL),但 ALT 水平持续正常或轻微升高,肝脏组织学无明显炎症或纤维化。通常认为,治疗应答率低且肝病进展风险小,一般不建议立即治疗,应定期监测,若存在肝硬化、肝癌家族史或显著肝纤维化(如 $\text{FibroScan} \geq 7$ kPa),可考虑抗病毒治疗,首选高耐药屏障的核苷类似物(NAs),如恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF/TAF)。然而,近年来的研究发现,部分免疫耐受期患者可能存在隐匿性肝脏炎症和纤维化进展,尤其是年龄 > 30 岁、有肝硬化或 HCC 家族史的患者。对于这类患者,可在充分评估风险和获益后,考虑给予抗病毒治疗

[21]。

3.1.2. 免疫活化期(HBeAg 阳性或阴性)

该阶段患者 ALT 持续或反复升高, HBV DNA 载量较高(HBeAg 阳性 $> 2 \times 10^4$ IU/mL; HBeAg 阴性 $> 2 \times 10^3$ IU/mL), 肝脏组织学有明显炎症坏死和纤维化。此阶段是抗病毒治疗的关键时期, 应积极启动治疗。对于 HBeAg 阳性患者, 若 ALT 大于正常上限 2 倍且 HBV DNA $> 20,000$ IU/mL, 或 ALT 持续正常但肝脏组织学显示中度以上炎症或纤维化($\geq G2$ 或 $\geq S2$), 应给予抗病毒治疗。HBeAg 阴性患者, 只要 HBV DNA > 2000 IU/mL 且 ALT 大于正常上限, 或肝脏组织学有明显炎症或纤维化, 均应进行抗病毒治疗[3], 以达到长期病毒抑制及 HBeAg 血清学转换(HBeAg 阳性患者), 美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)推荐将 Peg-IFN、恩替卡韦或替诺福韦作为免疫活性 CHB 成人患者的首选初始治疗[26]。

3.2. 特殊人群的用药选择

3.2.1. 儿童、老人用药

基于患者年龄、合并症及疾病分期的差异, 个体化治疗策略的制定需综合考量疗效与安全性。对于儿童及青少年患者(< 18 岁), 由于需兼顾生长发育和长期用药安全性, 恩替卡韦(ETV)和替诺福韦(TDF)是主要选择, 但需密切监测骨代谢和肾功能, Jones 等人[27]的研究表明, 在儿童 CHB 中, 恩替卡韦显示出较好的抗病毒疗效, 且具有良好的安全性。成年患者(18~65 岁)的核心治疗目标是抑制病毒复制并降低肝纤维化进展风险, 首选高耐药屏障药物如 ETV 或丙酚替诺福韦(TAF)。一项多中心 RCT 研究证实, TAF 在 48 周治疗中与 TDF 疗效相当, 但肾脏和骨骼安全性更优[28]。老年患者(> 65 岁)常合并肾功能不全或骨质疏松, 可能难以耐受干扰素的不良反应, 可选择安全性较好的 NAs 长期治疗, 优选 TAF 或 ETV, 但需定期监测 eGFR 和血磷水平。

3.2.2. 合并症管理

合并肾功能不全的患者应避免 TDF, TAF 或 ETV 调整剂量后可安全使用, 研究显示, 在基线 eGFR 为 30~60 ml/min 的患者口服 TAF 12 个月时 50% 的患者 eGFR 增加 > 3 ml/min [29], 血液透析患者的肾功能保持稳定, 未出现进一步恶化。因此, TAF 可作为肾功能不全患者的优选方案, 尤其适合从 TDF 转换的患者[30]。肝硬化患者无论病毒载量高低均需终身抗病毒治疗, 长期抗病毒治疗可显著降低肝硬化、失代偿性肝病和肝细胞癌风险[4][31]。2020 年 WHO 建议围产期抗病毒治疗预防 HBV 母婴传播[32], 妊娠期高病毒载量(HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/mL)孕妇推荐从妊娠 28 周开始使用 TDF, 一项 RCT 表明 TDF 可将母婴传播率从 18% 降至 5% [33]。HIV 加速 HBV 疾病进展, 尤其在 CD4 $< 200/\text{mm}^3$ 时肝病死亡率增加 13 倍。对于合并 HIV 共感染患者, 需优先选择双抗病毒方案(如 TDF + 3TC), 研究显示联合治疗可同时抑制 HBV 和 HIV 复制[34]。接受化疗或免疫抑制治疗的 HBV 患者可能出现再激活, 常见于接受化疗的患者, 尤其是含利妥昔单抗的血液系统恶性肿瘤治疗和接受干细胞移植的患者, 恩替卡韦和替诺福韦是首选的抗病毒药物。研究表明, ETV 预防性治疗可使再激活风险从 23% 降至 0% [35]。

4. 新型抗病毒药物研发进展

4.1. 衣壳组装调节剂(CAMs)

HBV 衣壳组装是病毒复制过程中的关键步骤。CAMs 通过与 HBV 核心蛋白相互作用, 干扰衣壳的正常组装, 使病毒无法形成完整的、有感染能力的病毒颗粒, 从而抑制病毒复制。目前处于临床研究阶段的有 JNJ-6379 (JNJ-56136379)等。临床前研究显示, JNJ-6379 可有效抑制 HBV DNA 和 pgRNA 水平,

与 NAs 联合使用具有协同作用[36]。在一项 2 期临床试验中, JNJ-6379 联合 NAs 治疗 24 周, 相比 NAs 单药治疗, 更能显著降低 HBV DNA 和 HBeAg 水平[37]。既往研究证实, ALG-000184 对病毒复制具有高效抑制作用, 可快速水解为母体分子, 可使未经治疗的乙肝 e 抗原阳性患者的乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV-RNA)大幅下降, 同时降低乙型肝炎病毒核心相关抗原和乙肝 e 抗原的水平, 显示出较强的抗病毒作用, 并且安全性良好, 可能在未来实现更高功能性治愈率的治疗方案中发挥核心作用[38]。

4.2. 靶向 HBV DNA 药物

4.2.1. 反义寡核苷酸(ASO)

ASO 可与 HBV RNA 产生的 mRNA 互补结合, 通过核酸内切酶 H (RNase H)降解 HBV RNA, 从而抑制病毒蛋白的表达。如 GS-9620, 在动物实验和早期临床试验中显示出良好的降低 HBsAg 水平的效果[32]。然而, 其在临床应用中可能面临一些挑战, 如需要频繁给药、潜在的脱靶效应等。Bepirovirsen 是一种 29-o-甲氧基修饰的反义寡核苷酸(ASO), 可靶向所有 HBV RNA, 包括 HBV 信使 RNA 和基因组前 RNA, 通过抑制病毒蛋白合成并激活 TLR8 免疫通路, 可使 9%~10% 的慢性乙肝患者实现 24 周持续 HBsAg 和 HBV DNA 转阴(功能性治愈), 常见不良反应为注射部位反应(48%~74%)、发热及 ALT 升高, 严重事件罕见(3%~5%)。该研究首次验证单药免疫调节机制在乙肝治愈中的潜力, 提示联合疗法可能进一步优化疗效[39] [40]。

4.2.2. RNA 干扰(RNAi)药物

RNAi 药物通过特异性识别并降解靶标 HBV RNA, 阻断病毒蛋白的合成。ALN-HBV 和 VIR-2218 (由 ALN-HBV 通过增强稳定化学技术改进, 减少脱靶, 种子介导结合, 同时保持靶标抗病毒活性)是针对所有主要 HBV 转录物的研究性 RNAi 疗法[41], 临床前研究中显示出单次给药即可显著降低 HBsAg 水平(最高达 99%), 临床试验中单剂量 ARC-520 使 HBsAg 降低 51%, 效果持续近两个月。相较于传统疗法, RNAi 具有多靶点抑制、给药频率低(可能每月一次)及潜在功能性治愈的优势, 但仍需进一步验证长期安全性和对病毒整合基因的清除能力。该技术有望突破现有治疗瓶颈, 为全球数千万慢性乙肝患者提供更优解决方案[42]。

4.3. 免疫调节剂

4.3.1. 治疗性乙肝疫苗

与预防性疫苗不同, 治疗性疫苗主要用于已经感染 HBV 的患者。它通过激活患者自身的免疫系统, 尤其是细胞免疫, 打破免疫耐受, 促使免疫系统识别并清除被病毒感染的细胞。赵华俊团队[43]报告了一种具有持久保护效果和强免疫原性的 HBV mRNA 候选疫苗, 在两种不同的 HBV 携带小鼠模型上接种该 mRNA 疫苗后, 小鼠血清中的 HbeAg 水平迅速下降, 产生了高水平的抗-HBs 抗体, 并能诱导针对再次病毒暴露的持续保护性反应, 且该 mRNA 疫苗具有较好的安全性。未来还需要进一步的研究和临床试验来验证其在人类中的有效性和安全性。一项关于一种新型鼻内治疗性疫苗 NASVAC (含 HBsAg 和 HBcAg) 的 IIa 期临床试验证实 CVP-NASVAC 可显著降低慢性乙型肝炎患者 HBsAg 水平(接受/未接受核苷类似物治疗组分别平均下降 0.1454 和 0.2677 log10 IU/ml, $p < 0.05$), 诱导抗-HBs 抗体(应答率 40.7%和 58.3%), 并在 9.5%患者中实现 HBsAg 清除伴抗-HBs 阳性的功能性治愈, 展现出良好的安全性和临床潜力, 为激活黏膜免疫、突破慢性乙肝治疗瓶颈提供了创新方向[44]。

4.3.2. Toll 样受体(TLR)激动剂

TLR 是一类模式识别受体, 能够识别病原体相关分子模式, 激活天然免疫和获得性免疫应答。TLR

激动剂可以与特定的 TLR 结合,增强免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞等)的活性,激活下游信号通路,诱导产生细胞因子和趋化因子(如 $\text{INF-}\alpha/\beta$),从而打破 HBV 感染导致的免疫耐受,通过抑制 HBV 衣壳形成或转录等方式,促进对病毒的清除[45]。一项 II 期研究显示,TLR7 激动剂 vesatolimod 尽管在患者中显示出靶向生物标志物反应,但未观察到显著 HBsAg 下降或消失[46],可能与抗原负荷过高、免疫耗竭、剂量等原因相关。TLR 激动剂通过多机制调节先天与适应性免疫,但单一应用(如 vesatolimod、selgantolimod)效果受限。未来需聚焦于联合疗法开发,优化给药策略,并深入探索其免疫动力学,以实现慢性乙肝的功能性治愈[47]。

4.3.3. 单克隆抗体疗法

特异性的单克隆抗体可以直接靶向 HBV 的特定抗原,如乙肝表面抗原(HBsAg),阻断病毒与宿主细胞的结合,促进病毒的清除,同时还可能调节免疫反应,增强机体对 HBV 的免疫应答。此外,一些单克隆抗体还可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC),引导免疫细胞杀伤被病毒感染的细胞。Lenervimab 是由韩国永仁 GC 制药公司开发的重组 HBIG 单克隆抗体,作用机制尚不完全清楚。Lenervimab 耐受性良好,可将慢性 HBV 感染患者的 HBsAg 水平降低至检测不到的水平长达 1 个月。研究人员认为 lenervimab 联合抗病毒药物或可能导致慢性 HBV 感染患者 HBsAg 的持续清除,以获得乙肝患者的功能性治愈[48]。VIR-3434 是一种新型人源单克隆抗体,靶向乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抗原环的保守构象表位,对 8 种 HBV 基因型(A-H)及 19 种天然变异株中的 18 种有效,中和 HBV 的 IC_{50} 为 10.9 ng/ml (较乙肝免疫球蛋白 HBIG 强 12,660 倍),在动物模型中,单药 6 周治疗致 HBV DNA 和 HBsAg 分别下降 1 log 和近 2 log,联合核苷类药物增效至 >2 log。现已成为首个进入临床、有望实现 HBV/HDV 功能性治愈的抗体疗法[49]。

单克隆抗体疗法为乙肝治疗提供了从“抑制病毒”向“清除抗原”转型的新策略,临床进展验证了该路径的可行性,其强效、广谱的特点有望突破现有治疗瓶颈。但需警惕抗体依赖性增强(ADE)等潜在风险,长期疗效和安全性仍需大规模临床试验验证。

4.3.4. 免疫检查点抑制剂

在 HBV 感染过程中,免疫检查点分子 PD-1、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3 在 CHB 中高表达,导致 HBV 特异性 T 细胞耗竭,使得病毒能够逃避免疫清除。而免疫检查点抑制剂(ICIs)可以阻断这些抑制性信号通路,重新激活 T 细胞的功能,增强机体对 HBV 感染细胞的免疫杀伤作用。临床数据显示 PD-1 抑制剂(nivolumab)在 HBV 相关肝癌患者中延长生存期至 26.4 周,联合疗法(如 PD-1 抑制剂 + 抗病毒药物或疫苗)可降低 HBsAg 并减少严重不良反应(发生率 3.6%) [50]; 一项研究将 DNA 甲基化酶抑制剂(如地西他滨)和免疫检查点抑制剂(如 $\alpha\text{PD-L1}$)联合使用,结果增强了一部分患者的 HBV 特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞反应,在改善 HBV 特异性 T 细胞反应方面显示出良好的前景[51]。然而,ICIs 在慢性 HBV 感染中作为单药治疗的效果有限,同时可能引发免疫相关不良反应(如肝炎复发、自身免疫疾病),需谨慎评估安全性,未来需开发多靶点联合策略及深化机制研究,以实现功能性治愈。

5. 联合治疗

5.1. 抗病毒药物与免疫调节剂的联合

NAs 与干扰素联合治疗

NAs 与干扰素的联合治疗可通过协同作用提升疗效: NAs 直接抑制 HBV DNA 聚合酶,快速降低病毒载量,而干扰素通过免疫调节促进 HBeAg 血清学转换和 HBsAg 清除。临床实施中,序贯治疗(先 NAs 后干扰素)与同步联合治疗是两种主流策略。序贯治疗是指先使用 NAs 抑制病毒复制,待 ALT 升高后加

用或换用 PEG-IFN- α ；联合治疗则是同时使用 NAs 和 PEG-IFN- α 。一项荟萃分析显示，PEG-IFN- α 联合 NAs 治疗相比单药治疗，可使 HBeAg 血清学转换率从单用 NAs 的约 20% 提升至 30%~40%，部分患者可实现 HBsAg 清除(约 5%~10%) [52]。但干扰素副作用(如骨髓抑制、抑郁)限制了长期应用。在临床实践中，可根据患者的具体情况选择合适的联合治疗模式。

5.2. 新型药物与现有药物联合

随着新型抗病毒药物的研发，探索新型药物与现有 NAs 或干扰素联合治疗成为研究热点。例如，CAMs 与 NAs 联合，有望通过不同的作用机制协同抑制病毒复制，提高病毒学应答率。一项腾盛博药/VBI 免疫疗法 2 期试验：乙肝病毒(HBV)候选免疫疗法 BRII-179 (VBI-2601)与标准疗法 PEG-IFN- α 的联合治疗研究的期中分析显示，可提高 PEG-IFN- α 治疗结束和 12 周随访时的乙肝表面抗原(HBsAg)清除率约一倍，达到 30%，且总体上安全性及耐受性良好[53]。Yuen 等人的一项 2 期研究表明，VIR-2218 联合聚乙二醇干扰素- α 2a 治疗慢性 HBV 感染安全且有效，可显著降低 HBsAg 水平(HBsAg 平均最大下降幅度达-2.4 至-3.0 log₁₀ IU/mL)并诱导血清清除，未发生因不良事件(主要与干扰素相关)导致的停药。延长治疗时间与更高的 HBsAg 清除率及抗-HBs 阳性相关，支持其作为潜在功能性治愈方案的进一步开发[54]。还有许多如 TLR7/8 激动剂(如 GS-9688) + STING 激动剂(如 GSK3745417)联合应用可能通过双重先天免疫激活，协同清除 cccDNA 库；HBV 进入抑制剂(如 NTCP 抑制剂 Myrcludex B) + NAs 适用于 HBV/HDV 共感染患者[44]。

乙肝治疗的发展聚焦于精准化与安全性协同创新。个体化策略需基于患者免疫状态(如 HBsAg 水平、HBV 基因型)联合新型生物标志物(HBcrAg、抗-HBc 定量)构建动态预测模型，指导联合治疗方案优化；功能性治愈研究需确立 HBsAg 清除的持久性标准(如停药 1 年维持率)，并推进 cccDNA 表观遗传沉默技术(CRISPR/dCas9 等)与免疫疗法的深度整合。同步强化治疗风险管控，通过 ALT 动态监测及肝脏炎症标志物追踪，建立免疫激活相关肝炎加重的预警体系，最终实现疗效提升与临床安全性的双重突破。

6. 总结与展望

目前 NAs 和干扰素等抗乙肝病毒药物在临床的广泛应用，为控制病情、改善患者预后发挥了重要作用。然而，现有治疗仍面临耐药、免疫功能重建困难等挑战，距离实现慢性乙型肝炎的完全治愈还有一定差距。当前 CHB 新药研发聚焦于免疫调节剂、治疗性疫苗、HBsAg 释放抑制剂、HBV 入胞抑制剂、cccDNA 靶向药物、核衣壳装配抑制剂、多聚酶抑制剂、RNA 干扰药物等。新型抗病毒药物的研发和联合治疗方案的优化为未来实现带来新的机遇。临床医生应根据患者的具体情况，选择个体化治疗方案，以提高治疗效果，最终实现慢性乙型肝炎的临床治愈。

参考文献

- [1] (2024) Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization.
- [2] Razavi-Shearer, D., Gamkrelidze, I., Pan, C., et al. (2023) Global Prevalence, Cascade of Care, and Prophylaxis Coverage of Hepatitis B in 2022: A Modelling Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8, 879-907.
- [3] 艾滋病、病毒性肝炎和性传播感染 2022-2030 年全球卫生部门战略[EB/OL]. <https://www.who.int/zh/publications/i/item/9789240053779>, 2025-04-02.
- [4] 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(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [5] Xie, D., Ren, Z., Zhou, J., Fan, J. and Gao, Q. (2020) 2019 Chinese Clinical Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: Updates and Insights. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 9, 452-463. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-480>

- [6] Xia, Y. and Guo, H. (2020) Hepatitis B Virus cccDNA: Formation, Regulation and Therapeutic Potential. *Antiviral Research*, **180**, Article ID: 104824. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104824>
- [7] Kramvis, A., Chang, K., Dandri, M., Farci, P., Glebe, D., Hu, J., et al. (2022) A Roadmap for Serum Biomarkers for Hepatitis B Virus: Current Status and Future Outlook. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 727-745. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00649-z>
- [8] Yan, H., Zhong, G., Xu, G., He, W., Jing, Z., Gao, Z., et al. (2012) Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Is a Functional Receptor for Human Hepatitis B and D Virus. *eLife*, **1**, e00049. <https://doi.org/10.7554/elife.00049>
- [9] Trépo, C., Chan, H.L.Y. and Lok, A. (2014) Hepatitis B Virus Infection. *The Lancet*, **384**, 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60220-8)
- [10] Gish, R., Jia, J., Locarnini, S. and Zoulim, F. (2012) Selection of Chronic Hepatitis B Therapy with High Barrier to Resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, **12**, 341-353. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70314-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70314-0)
- [11] Rivkin, A. (2005) A Review of Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection. *Current Medical Research and Opinion*, **21**, 1845-1856. <https://doi.org/10.1185/030079905x65268>
- [12] Zoulim, F. (2011) Hepatitis B Virus Resistance to Antiviral Drugs: Where Are We Going? *Liver International*, **31**, 111-116. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02399.x>
- [13] Buti, M., Marcos-Fosch, C. and Esteban, R. (2021) Nucleos(t)ide Analogue Therapy: The Role of Tenofovir Alafenamide. *Liver International*, **41**, 9-14. <https://doi.org/10.1111/liv.14848>
- [14] Kim, J.H. (2014) Molecular Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Hepatitis B Virus. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 5708-5720. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5708>
- [15] Kwon, H. and Lok, A.S. (2011) Hepatitis B Therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 275-284. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.33>
- [16] Chon, H.Y., Ahn, S.H., Kim, Y.J., Yoon, J., Lee, J., Sinn, D.H., et al. (2021) Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Hepatitis B Patients. *Hepatology International*, **15**, 1328-1336. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10262-y>
- [17] Choi, J., Choi, W. and Lim, Y. (2023) Are the New Nucleos(t)ide Analogs Better than the Old Nucleos(t)ide Analogs? *Clinics in Liver Disease*, **27**, 809-818. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.05.005>
- [18] Park, C.H., Jung, S.W., Shin, J.W., Bae, M.A., Lee, Y.I., Park, Y.T., et al. (2016) Comparison of Tenofovir Plus Lamivudine versus Tenofovir Monotherapy in Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, **22**, 152-159. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.152>
- [19] Woo, H.Y., Park, J.Y., Bae, S.H., Kim, C.W., Jang, J.Y., Tak, W.Y., et al. (2020) Entecavir + Tenofovir vs. Lamivudine/Telbivudine + Adefovir in Chronic Hepatitis B Patients with Prior Suboptimal Response. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 352-363. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0044n>
- [20] Yip, T.C., Lai, J.C., Yam, T., Tse, Y., Hui, V.W., Lai, M.S., et al. (2024) Long-Term Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate Increases Fracture Risk in Elderly Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **80**, 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.12.001>
- [21] Lai, C.L., et al. (2007) Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 2576-2588.
- [22] Buti, M. and Esteban, R. (2003) Adefovir Dipivoxil. *Drugs Today (Barc)*, **39**, 127-135.
- [23] Choi, J. (2023) Are the New Nucleos(t)ide Analogs Better than the Old Nucleos(t)ide Analogs? *Clinical Liver Disease*, **27**, 809-818.
- [24] Rehmann, B. and Nascimbeni, M. (2005) Immunology of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **5**, 215-229. <https://doi.org/10.1038/nri1573>
- [25] Lau, G.K.K., Piratvisuth, T., Luo, K.X., Marcellin, P., Thongsawat, S., Cooksley, G., et al. (2005) Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, **352**, 2682-2695. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043470>
- [26] Terrault, N.A., Bzowej, N.H., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M. and Murad, M.H. (2015) AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **63**, 261-283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>
- [27] Jonas, M.M., Chang, M., Sokal, E., Schwarz, K.B., Kelly, D., Kim, K.M., et al. (2015) Randomized, Controlled Trial of Entecavir versus Placebo in Children with Hepatitis B Envelope Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **63**, 377-387. <https://doi.org/10.1002/hep.28015>
- [28] Chan, H.L.Y., Fung, S., Seto, W.K., Chuang, W., Chen, C., Kim, H.J., et al. (2016) Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomised, Double-Blind, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 185-195. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30024-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30024-3)

- [29] Papatheodoridis, G.V., Mimidis, K., Manolakopoulos, S., Gatselis, N., Goulis, J., Kapatais, A., *et al.* (2022) HERACLIS-TAF: A Multi-Centre Prospective Cohort Study on 2-Year Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B with Renal and/or Bone Disorders or Risks. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **56**, 702-712. <https://doi.org/10.1111/apt.17093>
- [30] Janssen, H.L.A., Lim, Y., Lampertico, P., Heo, J., Chen, C., Fournier, C., *et al.* (2024) Switching to Tenofovir Alafenamide in Patients with Virologically Suppressed Chronic Hepatitis B and Renal or Hepatic Impairment: Final Week 96 Results from an Open-Label, Multicentre, Phase 2 Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 718-733. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00096-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00096-7)
- [31] Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Brown, R.S., Wong, J.B., Ahmed, A.T., Farah, W., *et al.* (2015) Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Viral Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*, **63**, 284-306. <https://doi.org/10.1002/hep.28280>
- [32] Funk, A.L. (2021) Efficacy and Safety of Antiviral Prophylaxis during Pregnancy to Prevent Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 70-84.
- [33] Pan, C.Q., Duan, Z., Dai, E., Zhang, S., Han, G., Wang, Y., *et al.* (2016) Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *New England Journal of Medicine*, **374**, 2324-2334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1508660>
- [34] Benhamou, Y. (2005) HIV-1/hepatitis B Coinfection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **3**, 229-239. <https://doi.org/10.1586/14787210.3.2.229>
- [35] Mak, J.W.Y., Law, A.W.H., Law, K.W.T., Ho, R., Cheung, C.K.M. and Law, M.F. (2023) Prevention and Management of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients with Hematological Malignancies in the Targeted Therapy Era. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 4942-4961. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i33.4942>
- [36] Zoulim, F., Lenz, O., Vandenbossche, J.J., Talloen, W., Verbinen, T., Moscalu, I., *et al.* (2020) JNJ-56136379, an HBV Capsid Assembly Modulator, Is Well-Tolerated and Has Antiviral Activity in a Phase 1 Study of Patients with Chronic Infection. *Gastroenterology*, **159**, 521-533.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.036>
- [37] Janssen, H.L.A., Hou, J., Asselah, T., Chan, H.L.Y., Zoulim, F., Tanaka, Y., *et al.* (2023) Randomised Phase 2 Study (JADE) of the HBV Capsid Assembly Modulator JNJ-56136379 with or without a Nucleos(t)ide Analogue in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Gut*, **72**, 1385-1398. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328041>
- [38] Vendeville, S., Amblard, F., Bassit, L., Beigelman, L.N., Blatt, L.M., Chen, X., *et al.* (2024) The Discovery and Preclinical Profile of ALG-000184, a Prodrug of the Potent Hepatitis B Virus Capsid Assembly Modulator Alg-001075. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 21126-21142. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01814>
- [39] Yuen, M., Lim, S., Plesniak, R., Tsuji, K., Janssen, H.L.A., Pojoga, C., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. *New England Journal of Medicine*, **387**, 1957-1968. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210027>
- [40] Yuen, M., Heo, J., Jang, J., Yoon, J., Kweon, Y., Park, S., *et al.* (2021) Safety, Tolerability and Antiviral Activity of the Antisense Oligonucleotide Bepirovirsen in Patients with Chronic Hepatitis B: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1725-1734. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01513-4>
- [41] Gane, E., Lim, Y., Kim, J.B., Jadhav, V., Shen, L., Bakardjiev, A.I., *et al.* (2023) Evaluation of RNAi Therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for Chronic Hepatitis B: Results from Randomized Clinical Trials. *Journal of Hepatology*, **79**, 924-932. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.023>
- [42] Zhaori, G. (2018) Potential Clinical Application of RNAi-Based Therapeutic Strategies for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Pediatric Investigation*, **2**, 4-7. <https://doi.org/10.1002/ped4.12018>
- [43] Zhao, H., Shao, X., Yu, Y., Huang, L., Amor, N.P., Guo, K., *et al.* (2024) A Therapeutic Hepatitis B mRNA Vaccine with Strong Immunogenicity and Persistent Virological Suppression. *npj Vaccines*, **9**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00813-3>
- [44] Nguyen, M.H., Wong, G., Gane, E., Kao, J. and Dusheiko, G. (2020) Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, **33**, e00046-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00046-19>
- [45] Du, Y., Wu, J., Liu, J., Zheng, X., Yang, D. and Lu, M. (2022) Toll-Like Receptor-Mediated Innate Immunity Orchestrates Adaptive Immune Responses in HBV Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 965018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965018>
- [46] Janssen, H.L.A., Brunetto, M.R., Kim, Y.J., Ferrari, C., Massetto, B., Nguyen, A., *et al.* (2018) Safety, Efficacy and Pharmacodynamics of Vesatolimod (GS-9620) in Virologically Suppressed Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **68**, 431-440. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.027>
- [47] Fung, S., Choi, H.S.J., Gehring, A. and Janssen, H.L.A. (2022) Getting to HBV Cure: The Promising Paths Forward. *Hepatology*, **76**, 233-250. <https://doi.org/10.1002/hep.32314>
- [48] Lee, H.W., Park, J.Y., Hong, T., Park, M.S. and Ahn, S.H. (2020) Efficacy of Lenervimab, a Recombinant Human

- Immunoglobulin, in Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 3043-3045.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.038>
- [49] Lempp, F.A., Volz, T., Cameroni, E., Benigni, F., Zhou, J., Rosen, L.E., *et al.* (2023) Potent Broadly Neutralizing Antibody VIR-3434 Controls Hepatitis B and D Virus Infection and Reduces HBsAg in Humanized Mice. *Journal of Hepatology*, **79**, 1129-1138. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.003>
- [50] Li, S., Li, N., Yang, S., Deng, H., Li, Y., Wang, Y., *et al.* (2022) The Study of Immune Checkpoint Inhibitors in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *International Immunopharmacology*, **109**, Article ID: 108842. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108842>
- [51] Urbanek-Quaing, M., Chou, Y., Gupta, M.K., Steppich, K., Bremer, B., Schmaus, H., *et al.* (2024) Enhancing HBV-Specific T Cell Responses through a Combination of Epigenetic Modulation and Immune Checkpoint Inhibition. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001202>
- [52] Xie, Y., Zhu, H., Guo, Y., Ma, Z., Qi, X., Yang, F., *et al.* (2022) Reduction of Hepatitis B Surface Antigen May Be More Significant in Pegylated Interferon-Alpha Therapy Combined with Nucleotide Analogues than Combined with Nucleoside Analogues in Chronic Hepatitis B Patients: A Propensity Score Matching Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2022**, Article ID: 4325352. <https://doi.org/10.1155/2022/4325352>
- [53] Ma, H., Lim, T.H., Leerapun, A., Weltman, M., Jia, J., Lim, Y., *et al.* (2021) Therapeutic Vaccine BR11-179 Restores HBV-Specific Immune Responses in Patients with Chronic HBV in a Phase IB/IIA Study. *JHEP Reports*, **3**, Article ID: 100361. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100361>
- [54] Yuen, M., Lim, Y., Yoon, K.T., Lim, T., Heo, J., Tangkijvanich, P., *et al.* (2024) VIR-2218 (Elebsiran) Plus Pegylated Interferon-Alfa-2a in Participants with Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Phase 2 Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 1121-1132. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00237-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00237-1)