

经治慢性乙肝低病毒血症的临床研究现状与展望

刘 颜, 杨 春*

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月12日

摘 要

临床上核苷(酸)类似物的广泛应用, 大多数慢性乙型肝炎患者获得了乙肝病毒的有效抑制及临床预后的显著改善, 但仍有部分患者在长期抗病毒治疗后仍持续或间歇性地可检测到乙型肝炎病毒DNA在20~2000 IU/ml水平, 即出现低病毒血症。这是一种“残留风险”状态, 影响患者临床预后。本文聚焦慢乙肝低病毒血症的最新研究进展, 涵盖其定义、流行病学、病理机制、治疗策略及挑战, 以期为慢乙肝低病毒血症患者的诊疗提供更多循证医学证据。

关键词

慢性乙型肝炎, 低病毒血症, 治疗策略, 流行病学, 预后评估

Current Status and Prospects of Clinical Research on Low-Level Viremia in Chronic Hepatitis B after Treatment

Yan Liu, Chun Yang*

Department of Infectious Diseases, Affiliated First Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 12, 2026

Abstract

The widespread clinical application of nucleos(t)ide analogs has enabled most patients with chronic hepatitis B to achieve effective suppression of hepatitis B virus and significant improvement

*通讯作者。

in clinical prognosis. However, a subset of patients still exhibit persistently or intermittently detectable hepatitis B virus DNA at levels of 20~2000 IU/ml following long-term antiviral therapy, a condition referred to as low-level viremia. This represents a “residual risk” state that impacts patient clinical outcomes. This article focuses on the latest research advances regarding low-level viremia in chronic hepatitis B, covering its definition, epidemiology, pathogenic mechanisms, treatment strategies, and challenges, aiming to provide more evidence-based medical insights for the diagnosis and management of patients with low-level viremia in chronic hepatitis B.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Low-Level Viremia, Treatment Strategies, Epidemiology, Prognostic Assessment

Copyright © 2026 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

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)呈世界性流行, 全球疾病负担重大。尽管核苷(酸)类似物的广泛应用让大多数患者实现了血清 HBV DNA 持续检测不到, 即完全病毒学应答(Complete Virological Response, CVR), 但仍有部分患者在长期抗病毒治疗后仍持续或间歇性地可检测到 HBV DNA 在 20~2000 IU/ml 水平[1] [2], 即出现低病毒血症(Low-level Viraemia, LLV)。研究已经证实 LLV 和肝纤维化进展肝硬化失代偿以及肝癌发生风险增加紧密相关[3]-[5], 这表明患者正处于不良临床结局的残留风险状态且健康受到威胁, 尽管 LLV 的重要性变得越来越凸显, 但围绕它的诊断标准、病理生理机制、最佳管理策略以及预后评估等方面仍存在大量未解决的矛盾与空白。

2. 定义

目前国内外尚无公认统一的 LLV 定义, 但核心均指向 NAs 治疗后血清 HBV DNA 持续可检测但未达到 CVR 的状态。2018 年美国肝病研究学会(American association for the study of liver diseases, AASLD)指南[6]提出: LLV 是指 HBV DNA < 2000 IU/mL 但仍能检测到(最低检测限为 10 IU/mL)的患者。此外, 再无更多国外指南直接阐述“低病毒血症”这一术语。国内学者焦宇兵等人提出, LLV 的诊断需经抗病毒治疗 24 周后检测 2 次或以上且需排除耐药基因突变[7]。根据 LLV 持续时间, 鲁凤民建议将其分为持续性和间歇性两类[8]: 前者指每间隔 3~6 月经灵敏的实时荧光定量 PCR 检测至少 2 次, 血清 HBV DNA 连续阳性且 <2000 IU/mL; 后者指检测至少 3 次, 血清 HBV DNA 间歇阳性但 <2000 IU/mL。而我国现普遍认可的定义[9] [10]是, 慢性乙肝患者接受恩替卡韦(Entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(Tenofovir Disoproxil Fumarate, TDF)或丙酚替诺福韦(Tenofovir Alafenamide Fumarate, TAF)等一线药物治疗 ≥ 48 周, 血清 HBV DNA 采用高灵敏度实时荧光定量聚合酶链式反应法(最低检测限为 20 IU/mL 或 10 IU/mL)仍可检测到, 但低于 2000 IU/mL。

3. 流行病学

3.1. 发生率

据国内外研究数据, 低病毒血症在经治慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)人群并不罕见。一项

日本多中心回顾性研究发现, ETV 单药治疗 ≥ 2 年的 CHB 患者 LLV 发病率为 19.9% [11], 韩国随访长达 5 年的研究结果显示发生率更高, 达 26.8% [12]。龙黎等人发现, 相较于高敏聚合酶链式反应检测技术, 在常规检测下 HBV DNA 低于检测下限的患者中, 仍可能存在不同水平的 HBV DNA [13], 这表明 LLV 的真实发生率可能被低估。新近研究发现慢乙肝患者 LLV 发生率已超过 30% [14]-[17]。不同研究其结果存在差异, 这可能与研究人群的特征、检测方法或定义标准有关。上述研究共同表明, LLV 在接受一线抗病毒药物治疗的 CHB 患者中具有普遍性, 提示其是 CHB 管理中一个不容忽视的临床问题。

3.2. 相关风险因素

经治 CHB 患者低病毒血症风险因素的确定有利于预测 LLV 的发生并为临床治疗提供方向。从病毒复制活跃程度上看, HBeAg 阳性患者和基线 HBV DNA $\geq 6.0 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ 的患者更容易发生 LLV; 从病毒抗原水平上看, 高水平的 HBsAg 是 LLV 发生独立危险因素[15][16][18][19]。病毒载量及抗原负荷高水平均反映出 HBV 即便在 NAs 的长期抑制作用下仍存在活跃转录, 且可能导致机体免疫耐受, 更增加病毒清除的难度。从肝脏疾病严重程度及炎症水平上看, 肝硬化、肝脏硬度测量(LSM) $\geq 13.0 \text{ kPa}$ 、血小板计数(PLT) $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 和 ALT 高水平均与 LLV 高风险相关[18][20]。由此推测患者肝脏功能受损、免疫应答异常及肝脏微环境改变可能更有利于病毒的持续存在, 从而增加了 LLV 的发生风险。但谢露的 Meta 分析结果显示, 抗病毒时间 ≥ 3 年、高基线 ALT 水平属于 LLV 的保护因素[16], 后者与李[15]、杨[20]二人的研究结论截然不同; 因而, 还需进一步探索。此外, 年龄、乙型肝炎家族史、合并脂肪肝、使用二线药物抗病毒治疗和治疗过程中病毒学应答反应速度均是其独立危险因素[19][21][22]。

4. 病理机制

4.1. 病毒学机制

低病毒血症状态下, HBV DNA 的低水平持续存在主要源于肝细胞内共价闭环状 DNA (Covalently Closed Circular DNA, cccDNA) 的稳定存留及其转录活性。核苷(酸)类似物(Nucleos(t)ide analogues, NAs)主要通过抑制 HBV 逆转录酶的活性来阻断病毒 DNA 的合成, 但对已存在的 cccDNA 影响有限[23][24], 致使病毒复制源头持续存在。HBV RNA 水平在 LLV 患者中显著升高, 可反映 cccDNA 转录活性, 是 LLV 的独立风险标志[25][26]。同时, 病毒 DNA 整合至宿主基因组可能继续表达 HBsAg, 参与免疫逃逸和损伤肝细胞[27]。此外, 长期接受 NAs 治疗亦可能诱导病毒变异从而出现耐药[28]。尽管一线药物耐药率低, 但仍可能部分导致病毒抑制不完全并表现为 LLV。

4.2. 宿主免疫机制

宿主免疫应答存在缺陷尤其是 T 细胞功能出现障碍可能是 LLV 持续的关键因素。核苷(酸)类似物(Nucleoside (acid) analogs, NAs)能够抑制病毒复制但通常无法有效恢复 HBV 特异性 T 细胞功能[29]。长期持续的病毒抗原刺激和抑制性信号(如 PD-1)可导致 T 细胞功能耗竭并使其丧失病毒清除能力[30][31]。此外, HBV 还通过多种策略逃避宿主免疫系统识别, 例如将逆转录过程限制在核衣壳内部, 以及分泌大量非感染性的 HBsAg 亚病毒颗粒作为“诱饵”来饱和免疫系统从而减弱对感染肝细胞的攻击[32]。因此, 宿主免疫耗竭和 HBV 免疫逃逸均可能导致低病毒血症的发生。

4.3. 药代动力学与治疗依从性

药物代谢动力学包括药物的吸收、分布、代谢和排泄等方面, 其个体差异可使部分患者肝脏局部药物浓度不足, 进而造成病毒抑制不彻底呈现为低病毒血症状态。同时, 患者依从性问题对 LLV 发生具有重要影响。

调查显示, 患者对核苷(酸)类似物治疗的知识、态度与实践水平不佳, 在低收入人群尤为显著, 服药不规律会直接增加 LLV 风险[33]。因此, 优化用药监督与个体化治疗策略对于实现持续病毒学应答具有重要意义。

5. 临床预后

低病毒血症作为一种“残留风险”状态, 多项研究已证实其对 CHB 患者存在临床危害。

首先, LLV 可引发肝炎炎症的持续活动及肝纤维化的出现或进展[34]-[36]。一项研究对 41 例慢乙肝低病毒血症患者(HBV DNA 介于 20~2000 IU/ml 之间)进行肝脏活检病理检查, 结果显示 36.59% 的患者存在不同程度的肝脏炎症和纤维化[37]。这意味着 HBV 没有被完全抑制的情况下, 并不能完全排除肝脏病理学损伤的进展。长期的慢性炎症是肝纤维化发展和加剧的关键驱动因素, 有研究表明, 低病毒血症患者肝纤维化进展的风险是病毒完全抑制患者的 4.84 倍[38]。

其次, LLV 不利于肝硬化逆转, 且可能显著增加肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的发生风险。回顾性研究显示, 在代偿期肝硬化患者中持续病毒学应答组 5 年和 10 年的肝硬化逆转发生率均高于 LLV 组(39.83% vs 10.63% 和 63.62% vs 16.21%; $P < 0.001$) [39]; LLV 患者 5 年 HCC 发生率明显高于持续病毒学应答(Sustained Virological Response, SVR)患者(14.3% vs 7.5%, $P = 0.015$) [40], 与 Lin 等人[5]的荟萃分析结论一致。以上表明, LLV 是肝纤维化进展、肝硬化失代偿和肝细胞癌的独立危险因素。

第三, LLV 的存在或许会提高核苷类抗病毒药物耐药性[28], 一方面在低病毒血症状态当中, 病毒每次复制都伴随着基因突变潜在风险, 另一方面长期暴露于抗病毒药物的情况下, 更有可能筛选出对该药物具备耐药性的病毒株, 所以低病毒血症可能会增加耐药风险进而影响治疗效果。

值得关注的是, 在 LLV 与肝病进展关联研究里未完全呈现一致结论。Feng 等人[41]对乙肝肝硬化患者极低病毒血症(Very Low-level Viraemia, VLLV)状态做了预后分析, 结果显示 VLLV 组的 ALT、AST、GGT 水平及肝硬度值较高, 但相较于 HBV DNA 无法检测到组, 在肝硬化并发症或 HCC 发生率差异不显著。这或许暗示在肝硬化患者群体中若病毒载量维持在“极低”水平其风险可能近似完全抑制病毒载量患者, 或研究随访时间可能尚不足以显现出显著的风险差异。这强调该领域亟需开展更多高质量的比较研究。

6. 治疗现状与探索

慢性乙肝低病毒血症的存在提示传统治疗策略不足以实现 CVR 并改善患者长期预后。对此, 国外尚未提出明确的调整治疗方案, 国内指南[9]建议可考虑调整 NAs 治疗, 或两种药物联合使用, 或联合聚乙二醇干扰素 α (Polyethylene Glycol Interferon α , Peg-IFN- α)治疗。因此, 亟需评估上述策略的疗效, 并探索新的治疗方法。

6.1. 优化治疗策略

优化治疗策略旨在进一步降低病毒载量, 提高 HBsAg 清除率, 并最终改善临床结局; 主要包括强化治疗、联合/序贯 Peg-IFN 治疗以及挽救治疗。

6.1.1. 强化治疗

强化治疗一般指在现有 NAs 治疗基础上, 通过增加药物剂量、更换更高效药物或联合应用来提升疗效的治疗策略。国内指南[42]建议发生 LLV 后可考虑调整 NAs 治疗, 或两种药物联合。目前不少研究针对转换治疗已探索结果(见表 1): 经恩替卡韦(ETV)治疗的 CHB 患者出现 LLV 后转换为丙酚替诺福韦(TAF)治疗, 显示出更显著的 HBsAg 下降[43], 且 LLV 组的完全病毒学应答率在 24 周和 48 周分别达到 76.1% 和 88.1%, 显著高于部分病毒学应答(Partial Virological Response, PVR)组[44]; 但可能增加血脂异常风险[45], 长期应用需权衡心血管疾病发生风险。在 ETV/TAF 转换为艾米替诺福韦(Tenofovir

amibufenamide, TMF)治疗的研究中, 69.9%和 74.0%患者 6 个月、12 个月 HBV DNA 检测不到, 且显示出良好耐受性[46]。早期研究显示[47][48], 由于药理学机制和作用靶点重叠、耐药风险与基因屏障以及药物毒性和不良反应叠加等原因, NAs 联合治疗并不能显著提升完全病毒学应答率, 因此, 目前尚无更多单纯增加药物剂量或两种 NAs 联合治疗 LLV 的研究。此外, 富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)能快速抑制 HBV DNA (6 个月内降至检测不到水平), 在非活动性携带者中停药 6 个月后仍有 48.3%的患者保持阴性[49], 这显示出 TDF 具有较好的病毒抑制能力及潜在的治愈前景。但目前尚无研究表明 TDF 治疗 LLV 患者的疗效如何, 未来可进一步探索。

Table 1. Comparison of sample characteristics and virological response in patients with chronic hepatitis b under different treatment strategies

表 1. 不同治疗策略下慢性乙型肝炎患者的样本特征与病毒学应答比较

研究来源	分组 (治疗策略)	样本 量(例)	基线特征	治疗/观测 时间	研究结局观测结果
单中心、前 瞻性、对比 研究[43]	ETV 继续 治疗组	24	HBV DNA < 20 IU/mL; HBsAg 80~800 IU/mL; 基因型 C 既往接受 ETV 治疗 ≥ 2 年	48 周	48 周时 HBsAg 的减少幅度为 (-0.132 ± 0.105) log IU/mL/year
	TAF 转换 治疗组	24			48 周时 HBsAg 的减少幅度为 (-0.029 ± 0.062) log IU/mL/year
单中心、回 顾性、真实 世界研究 [44]	PVR 组(换用 TAF 治疗)	24	年龄 ≥ 18 岁; 既往抗病 毒治疗 ≥ 48 周; 33.3% 曾接受 ETV 治疗; HBV DNA > 2000 IU/mL	48 周	24 周及 48 周 CVR 分别为 29.2%、75.0%; 24 周及 48 周 HBsAg 水平下降分别为 9.0%、 5.0%
	LLV 组(换用 TAF 治疗)	67	年龄 ≥ 18 岁; 既往抗病 毒治疗 ≥ 48 周; 85.1% 曾接受 ETV 治疗; HBV DNA < 2000 IU/mL (检测 限为 20 IU/mL)		24 周及 48 周 CVR 分别为 76.1%、88.1%; 24 周及 48 周 HBsAg 水平下降分别为 2.1%、 2.1%
单中心、回 顾性研究 [45]	初治患者接 受 TAF 治疗	129	HBV DNA 阳性(即 HBV DNA > 500 IU/mL); 既 往未接受抗病毒治疗	96 周	48 周时 LDL 变化值为(17.79 ± 25.63) mg/ml, TC/HDL 变化值 为(0.55 ± 0.89) mg/ml; 高 LDL (定义为 ≥ 3 级空腹 LDL 水平)的 发生率从 48 周的 4% 上升到 96 周的 6%
单中心、回 顾性研究 [46]	换用 TMF 治 疗组	73	HBV DNA 在 20~2 000 IU/ml 波动; 曾接受 ETV/TAF 治疗 ≥ 1 年	12 个月	6 个月及 12 个月 CVR 分别为 69.9%、74.0%
单中心、回 顾性研究 [47]	/	10	接受 TDF 或 ETV 单药治 疗 ≥ 12 个月仍表现为部 分应答或无应答	≥ 12 个月	单药治疗存在部分应答占 50%、病毒学突破占 40%或病 毒学反弹占 10%, 其中 9 例接 受 TDF 单药治疗, 1 例接受 ETV 单药治疗
开放标签的 初步研究 [49]	TDF 初治组	50	HBeAg 阴性; HBV DNA 水平较低(<4 log IU/mL); ALT 持续正常 或接近正常 > 6 个月; 年龄 ≥ 18 岁	3 年	6 个月 HBV DNA 0 IU/ml, 12 个月 CVR 95.8%; 非活动性携 带者(HBeAg 阴性, HBV DNA < 2000 IU/mL, 且 ALT 持续正常 或接近正常)在停药后 6 个月维 持 HBV DNA 阴性的占 48.3%

注: PVR: 部分病毒学应答; CVR: 完全病毒学应答; LLV: 低病毒血症; ETV: 恩替卡韦; TAF: 富马酸丙酚替诺福韦片; TDF: 富马酸替诺福韦二吡呋酯; TMF: 艾米替诺福韦; LDL: 低密度脂蛋白胆固醇; TC/HDL: 总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值。

6.1.2. NAs 联合/序贯 Peg-IFN α 治疗

Table 2. Comparison of sample characteristics and virological response in patients with chronic hepatitis b treated with Peg-IFN α in combination or sequentially with NAs

表 2. NAs 联合/序贯 Peg-IFN α 治疗下慢性乙型肝炎患者的样本特征与病毒学应答比较

研究来源	分组(治疗策略)	样本量(例)	纳入标准	治疗及随访时间	观测指标
回顾性研究 [50]	NAs + PEG-IFN α 联合组	47	LLV 患者	96 周	NAs + PEG-IFN α 治疗的 CVR 率高于 NAs 单用治疗的 55.9%
	NAs 单药组	34			
前瞻性研究 [50]	PEG-IFN α 联合 NAs 组	162	HBeAg 阴性、NA 治疗的 CHB 伴 LLV 患者	48 周	CVR 率为 97.5%，HBsAg 的血清转换率为 30.9%
	NAs 单药组	78			CVR 率为 85.9%，HBsAg 的血清转换率为 5.1%
临床对照实验 [51]	干扰素联合 NAs 组	60	慢性乙型肝炎初治患者；HBeAg 阳性；HBV DNA $\geq 10^5$ IU/mL；ALT/AST 升高；无用药禁忌；年龄 18~65 岁	48 周	HBeAg 血清学转换率、转阴率分别为 16.67%、23.33%；未报告 CVR
	干扰素单药组	60			HBeAg 血清学转换率、转阴率分别为 3.33%、8.33%；未报告 CVR
全球性、开放标签、多中心、随机对照试验[52]	NAs + PEG-IFN 组	59	经 NAs 治疗 ≥ 1 年；HBV DNA < 200 IU/mL；HBeAg 阴性	联合治疗或单药治疗 48 周，后两组患者均继续接受核苷(酸)类似物治疗并随访至第 72 周	第 0 至 48 周期间，患者 HBsAg 水平的平均下降值为 -0.79 (1.2) log ₁₀ IU/mL；第 72 周，平均 HBsAg 下降为 -0.65 (1.1) log ₁₀ IU/mL
	NAs 单药组	31			第 0 至 48 周期间，患者 HBsAg 水平的平均下降值为 -0.08 (0.2) log ₁₀ IU/mL；第 72 周，平均 HBsAg 下降为 -0.11 (0.2) IU/mL
开放标签、主动对照研究 [53]	TDF + PEG-IFN 联合组	186	年龄 18~75 岁的慢性乙肝患者；HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性；既往未接受过干扰素或核苷类似物治疗	72 周	HBsAg 清除率 9.1%
	TDF 单药组	185			HBsAg 清除率 0.0%
	PEG-IFN 单药组	185			HBsAg 清除率 2.8%
随机(1:1)试验 [54]	TDF + PEG-IFN 组	102	年龄 ≥ 18 岁；根据 HBsAg 检测结果或 HBV DNA 水平 > 1000 IU/mL 持续至少 24 周，或存在慢性乙型肝炎组织学证据，患有慢性 HBV 感染；HBeAg 阳性或阴性；随机分组后 32 周内，至少间隔 4 周的两次检测中 HBV DNA 水平 ≥ 1000 IU/mL；随机分组前 8 周内，至少间隔 4 周且不超过 32 周的两次 ALT 水平升高(男性 > 45 U/L，女性 > 30 U/L)，第二次检测在随机分组前 8 周内完成	PegIFN 在前 24 周使用，随后在第 192 周停用 TDF，并进行 48 周的停药随访至第 240 周	第 240 周实现 HBsAg 的累计损失百分比为 5.3%，HBeAg 损失的累计百分比为 66.2%
	TDF 单药组	99			第 240 周实现 HBsAg 的累计损失百分比为 4.1%，HBeAg 损失的累计百分比为 46.2%

续表

单中心、回顾性真实临床研究[55]	NAS + PEG-IFN 联合组	83	HBSAG 阳性超过 6 个月 HBSAG 水平 < 50 IU/ML	24 周	HBSAG 清除率 69.88%，血清学转换率 48.19%
	NAs 单药组	123	HBEAG 阴性，无论有无 HBEAB 阳性		HBsAg 清除率 0.0%，血清学转换率 0.0%
多中心、前瞻性、观察性研究[56]	NAs + PEG-IFN 联合组				24 周时 HBV DNA 不可检测率 47.3% (107/226)，48 周时 63.5% (113/178)，72 周时 69.0% (80/116)，96 周时 76.3% (45/59)
	NAs 单药组	未确切描述	LLV 患者	96 周	24 周时 HBV DNA 不可检测率 37.3% (157/421)，48 周时 40.8% (130/319)，72 周时 51.9% (95/183)，96 周时 59.4% (60/101)
单中心、回顾性、真实世界研究[19]	IFN α + Nas 联合组	151	年龄 18~65 岁；经 NAs 治疗 48 周出现 LLV	48 周	HBV DNA 清除率 81.6%
	NAs 单药组	116			HBV DNA 清除率 49.4%
单中心、回顾性队列研究[57]	NA + IFN α 联合组	51	经 ETV 治疗的 LLV 患者	48 周	CVR 66.7%，HBsAg 清除率 8.9%
	NA 单药组	76			CVR 68.4%，HBsAg 清除率 0.0%

注：NAs：核苷(酸)类似物；PEG-IFN (α)：聚乙二醇干扰素(α)；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶。

NAs 能有效抑制 HBV 复制，Peg-IFN α 还能通过免疫调节作用促进病毒清除；多项临床试验已证实 [50]-[56]，NAs 联合 Peg-IFN α 能更好清除 HBV (见表 2)。已有研究表明，在低病毒血症的患者中，相较于 NAs 单药治疗，Nas + Peg-IFN- α 联合策略可获得更高的 HBV DNA 清除率(48 周时 81.6% vs 49.4%， $P = 0.001$)和 HBeAg 丢失率[19]以及更高的 HBsAg 清除率(48 周时 8.9% vs 0%， $P = 0.017$) [57]。这些研究共同揭示了在 HBV 感染病程中出现低病毒血症的患者选择 Nas + Peg-IFN- α 的联合/序贯治疗，能够更有效地实现病毒学和血清学应答，更可能实现临床治愈。

6.1.3. 挽救治疗

挽救治疗是指针对现有治疗失败或效果不佳的低病毒血症患者，给予除更换 NAs 及联合/序贯 Peg-IFN α 治疗外的治疗措施，如中医药联合治疗。已有研究发现[58]，水飞蓟宾胶囊联合恩替卡韦可提高慢乙肝 LLV 患者的病毒学应答率，改善肝功能。一项回顾性队列研究显示[59]，扶正化积方联合抗病毒治疗可降低慢乙肝及乙肝后肝硬化患者的肝硬化和肝癌发生率。上述研究表明，中医药在低病毒血症患者的挽救治疗中可能发挥辅助治疗作用，但还需更多高质量的临床证据。

6.2. 新型治疗策略

随着对 HBV 生命周期和宿主免疫应答机制理解的深入，新型治疗策略的开发正成为 LLV 研究的重要方向，旨在实现功能性治愈甚至完全治愈。

6.2.1. 临床试验进展

(1) 靶向 HBV 生命周期：新型 HBV 衣壳组装调节剂类药物 GST-HG141 的 II 期研究[60]中 144 例

LLV 患者随机接受低(50 mg)、高(100 mg)剂量 GST-HG141 或安慰剂联合恩替卡韦治疗, 结果显示: 50 mg、100 mg 剂量组 24 周时 HBV DNA 不可测率分别为 84.0%、81.5%, 显著高于对照组的 32.1%; 血清 HBV pgRNA 的完全抑制率为 >55%。这表明 GST-HG141 具有强大的 HBV 清除作用。反义寡核苷酸药物 AHB-137 的 IIb 期试验[61]则聚焦于 HBeAg 阴性患者, 并具有接受 NAs 稳定治疗超 6 个月、HBV DNA < 100 IU/mL 等特征; 接受 16 周或 24 周治疗后, 均实现了较高的 HBsAg 丢失率(66%和 75%)和血清转换率(33%和 54%), 且安全性良好。其长期随访的前瞻性研究目前尚未招聘, 可考虑纳入 LLV 患者进一步探索疗效。此外, 已有研究表明小干扰 RNA 药物如 ARC-520 具有快速降低 HBsAg 水平并实现部分患者持续低于 100 IU/ml [62], 这有望成为 LLV 患者直接降低 HBsAg 的潜在途径, 可能有助于打破免疫耐受。以上药物[60]-[62]为慢性乙肝低 LLV 患者提供了新策略, 但仍需深入探索 LLV 人群的获益。

(2) 调节宿主免疫: 低病毒血症患者很可能存在免疫功能障碍, 因而, 通过调节宿主免疫从而促进病毒清除具有实践合理性。抗 PD-L1 阻断可恢复 HBV 特异性 T 细胞功能[63], 这为免疫检查点抑制剂在 LLV 患者中的应用提供了理论基础。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂包括 TLR7 激动剂(如 Vesatolimod)以及 TLR8 激动剂(如 Selgantolimod), 可激活固有免疫系统[64] [65], 但目前尚无具体临床试验结果。此外, 许多治疗性疫苗如 Poly6 肽/HBsAg 疫苗[66]、CpG 1018S/QS-21 佐剂疫苗[67]、VRON-0200 [68]以及“病毒捕手”疫苗[69]在动物试验上已取得可观成果, 但目前均未进入临床试验, 其对低病毒血症患者的疗效如何尚无法判断。

6.2.2. 临床试验新疗效终点及技术探索

在慢乙肝 LLV 临床研究领域, 虽然经典的 HBV DNA 检测不到和 HBsAg 清除仍是评估临床试验终点的核心标准, 新型生物标志物如 HBV RNA 和 HBcrAg 等也逐渐受到重视。多项研究共同表明[25] [26], HBV RNA 是 LLV 的独立危险因素, 同时还能敏感预测 cccDNA 的转录活性。HBcrAg 水平的变化可预测 HBeAg 血清学转换或 HBsAg 清除的可能性。这提示 HBV RNA 和 HBcrAg 可作为评估新药疗效的有效替代终点。在方法学层面, 基于 AI 的自动化工具用于肝病临床试验的入组标准和终点评估[70], 以及利用诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)、基因组学和 AI 等技术加速药物发现和临床试验设计[71], 这将助推低病毒血症患者临床试验的高效、准确评估并加速 LLV 患者有效治疗策略的探索。

7. 总结

尽管慢乙肝低病毒血症领域已取得显著的研究进展, 但仍面临若干亟待解决的挑战。当前, 关于 LLV 的标准化定义及其检测手段尚未达成共识, 并影响了临床诊疗规范的统一实施。其次, 鉴于缺乏大规模且设计严谨的前瞻性干预性临床试验, 目前尚难以确立明确的因果关联, 且对干预措施的长期有效性评估亦存在不足。此外, 用于预测 LLV 发生及转归的高效生物标志物仍处于探索与验证阶段。因此, 低病毒血症未来的研究趋势需聚焦机制阐释、个体化治疗优化、新型临床试验终点探索及真实世界大数据应用, 从而最终改善慢乙肝患者的长期预后, 实现“2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标。

参考文献

- [1] Wang, B., Zeng, T., Yin, W., Ren, C., Chen, Y., Qian, L., *et al.* (2025) Unveiling Low Level Viremia in Chronic Hepatitis B: Challenges and New Horizons. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1663858. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1663858>
- [2] 陈词, 过建春. 乙肝低病毒血症的危害和中西医结合处置[J]. 肝博士, 2022(5): 14-15.
- [3] 邹铭南, 蔡大川, 任红. 慢性乙肝抗病毒治疗过程中低病毒血症对病毒学与肝脏获益的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(9): 1117-1123.

- [4] Ji, D., He, M., Wang, W., Han, W., Chen, Y., Liu, Y., *et al.* (2026) Low-Level Viremia Increases the Risk of Adverse Long-Term Outcomes in Entecavir-Treated Patients with Chronic Hepatitis B. *Antiviral Research*, **246**, Article ID: 106334. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2025.106334>
- [5] Lin, W., Lin, K., Li, M., Liu, X., Huang, Y., Wang, X., *et al.* (2024) Low Level of Hepatitis B Viremia Is Associated with Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Compensated Cirrhotic Patients. *World Journal of Hepatology*, **16**, 1321-1230. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1321>
- [6] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M., *et al.* (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clinical Liver Disease*, **12**, 33-34. <https://doi.org/10.1002/cld.728>
- [7] 焦宇兵, 李灵, 黄新辉, 等. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗 HBV 相关肝细胞癌患者低病毒血症及其对肿瘤治疗疗效的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(4): 548-551.
- [8] 鲁凤民, 封波, 郑素军, 谢义星, 吴为敏, 翁吓悌, 等. 核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1268-1274.
- [9] 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]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [10] 艾小委, 张梦阳, 孙亚朦, 等. 《2024 年世界卫生组织慢性乙型肝炎患者的预防、诊断、关怀和治疗指南》推荐意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 928-933.
- [11] Ogawa, E., Nomura, H., Nakamura, M., Furusyo, N., Koyanagi, T., Dohmen, K., *et al.* (2020) Tenofovir Alafenamide after Switching from Entecavir or Nucleos(t)ide Combination Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B. *Liver International*, **40**, 1578-1589. <https://doi.org/10.1111/liv.14482>
- [12] Lee, S.B., Jeong, J., Park, J.H., Jung, S.W., Jeong, I.D., Bang, S., *et al.* (2020) Low-Level Viremia and Cirrhotic Complications in Patients with Chronic Hepatitis B According to Adherence to Entecavir. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 364-375. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0012>
- [13] 龙黎, 张卿, 熊晏, 等. 高敏 HBV-DNA 检测在低病毒血症患者抗病毒治疗监测中的应用研究[J]. 贵州医药, 2022(8): 1182-1183.
- [14] 陶学萍, 李丽娇, 漆阳红, 等. 慢性乙型肝炎低病毒血症患者转阴的影响因素与治疗策略探讨[J]. 中国医学创新, 2024, 21(15): 162-166.
- [15] 李辉. 慢性乙肝低病毒血症患者临床特征及相关影响因素研究[J]. 交通医学, 2025, 39(1): 47-49.
- [16] 谢露, 刘亚楠, 刘光伟, 等. 经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症发生率 and 影响因素的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1334-1342.
- [17] 中国医师协会感染科医师分会, 国家感染性疾病临床医学研究中心. 乙型肝炎全人群管理专家共识(2023) [J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(1): 1-13.
- [18] Li, Z., Chen, D., Jia, Y., He, Q., Cui, L., Du, F., *et al.* (2024) Risk Factors Related to Low-Level Viraemia in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Entecavir Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article ID: 1413589. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1413589>
- [19] Zhang, W., Chen, J., Sun, W., Xie, N., Tian, F., Zhang, W., *et al.* (2025) Predictors of Low-Level Viremia in Chronic Hepatitis B and the Efficacy of Pegylated Interferon-Alpha: A Real-World Study. *Virology Journal*, **22**, Article No. 375. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02981-7>
- [20] 杨琳. 慢性乙型肝炎患者 LLV 的成因及其影响[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2024.
- [21] 钱花, 杨忠祥, 石荔. 核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者发生低病毒血症影响因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2025, 28(2): 186-189.
- [22] 杨雪芳, 胥莹, 张帮婷, 等. 经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症的临床特征及危险因素分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(3): 276-281.
- [23] Li, J., Liu, S., Zang, Q., Yang, R., Zhao, Y. and He, Y. (2024) Current Trends and Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2821-2832. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003178>
- [24] 陈捷亮, 袁正宏. 干扰素和核苷(酸)类似物治疗对 HBV cccDNA 的影响与慢性乙型肝炎的功能性治愈[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1181-1187.
- [25] 田丽艳, 詹爱琴, 安轶, 等. HBV RNA 在经治慢乙肝低病毒血症患者中的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2025(5): 1090-1094.
- [26] Wu, Y., Tang, G., Wen, J., Wan, Y., Wang, Y. and Li, L. (2025) Serum Hepatitis B Virus RNA in Low-Level Viremia of Chronic Hepatitis B: Clinical Features and Association with Virological Response. *Virology Journal*, **22**, Article No.

132. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02712-y>
- [27] Jeng, W. and Lok, A.S.F. (2023) What Will It Take to Cure Hepatitis B? *Hepatology Communications*, **7**, e0084. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000084>
- [28] 郑嵘灵, 鲁晓攀. 一线核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的发生及治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 880-883.
- [29] Traum, D., Wong, D.K., Lau, D.T., Sterling, R.K., Terrault, N.A., Khalili, M., *et al.* (2025) HBV-Specific T-Cell Function Is Nonenhanced by Tenofovir-Induced Decline in HBV Viremia or HBsAg Titer in Chronic Hepatitis B. *Hepatology Communications*, **9**, e0694. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000694>
- [30] Zheng, P., Dou, Y. and Wang, Q. (2023) Immune Response and Treatment Targets of Chronic Hepatitis B Virus Infection: Innate and Adaptive Immunity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1206720. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1206720>
- [31] Ho, K.C., Hui, R.W., Seto, W., Yuen, M. and Mak, L. (2026) Targeting the Innate Immune System in Treating Hepatitis B: Prospects for Functional Cure. *Clinical and Molecular Hepatology*, **32**, 184-199. <https://doi.org/10.3350/cmh.2025.0935>
- [32] 李德瑶, 陆丹娟, 曲晨箫, 等. 乙型肝炎病毒 RNA 的转录后调控机制及抗病毒策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 474-480.
- [33] Zhang, H., Tao, S., Wang, C., Liu, H., Zhou, L., Wang, H., *et al.* (2025) Knowledge, Attitude, and Practice toward Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B among Patients. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 37683. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-21493-6>
- [34] Yenilmez, E., Çetinkaya, R.A. and Tural, E. (2018) Diagnostic Dilemma for Low Viremia with Significant Fibrosis; Is Hepatitis B Virus DNA Threshold Level a Good Indicator for Predicting Liver Damage? *Balkan Medical Journal*, **35**, 326-332. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0888>
- [35] Lu, Z., Sun, Y., Chen, S., Meng, T., Wang, B., Zhou, J., *et al.* (2024) Multiple Low-Level Viraemia Suggest Hindered Liver Fibrosis Regression in Chronic Hepatitis B Patients during Antiviral Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **31**, 898-902. <https://doi.org/10.1111/jvh.14012>
- [36] Xu, J., Zhang, Y., Zhu, L., Tang, S., Xu, H., Zhang, D., *et al.* (2024) Non-Invasive Monitoring of the Impact of Low-Level Viremia on Liver Fibrosis in Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Infection and Drug Resistance*, **17**, 2751-2758. <https://doi.org/10.2147/idr.s463843>
- [37] 姜曼蕾, 许飞, 张伦理. 低病毒载量 HBV 感染者肝脏炎症及纤维化情况分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1304-1307.
- [38] Sun, Y., Wu, X., Zhou, J., Meng, T., Wang, B., Chen, S., *et al.* (2020) Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression during Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2582-2591.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>
- [39] Zhang, Q., Cai, D., Hu, P. and Ren, H. (2021) Low-Level Viremia in Nucleoside Analog-Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Chinese Medical Journal*, **134**, 2810-2817. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001793>
- [40] Kim, J.H., Sinn, D.H., Kang, W., Gwak, G., Paik, Y., Choi, M.S., *et al.* (2016) Low-Level Viremia and the Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Receiving Entecavir Treatment. *Hepatology*, **66**, 335-343. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>
- [41] Feng, Y., Wang, Z., Shi, S., Zhou, L., Hua, Y., Wang, X., *et al.* (2025) 48-Week Prognostic Analysis of Very Low-Level Viremia in Patients with Hepatitis B Cirrhosis: A Single-Center Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1549791. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1549791>
- [42] 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]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 1, 22.
- [43] Hagiwara, S., Nishida, N., Ida, H., Ueshima, K., Minami, Y., Takita, M., *et al.* (2019) Switching from Entecavir to Tenofovir Alafenamide versus Maintaining Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Journal of Medical Virology*, **91**, 1804-1810. <https://doi.org/10.1002/jmv.25515>
- [44] Hu, X., Kong, Y., Liu, Y., Liu, T., Ma, A., Li, Y., *et al.* (2025) Optimized Strategy of Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate Treatment for Nucleos(t)ide Analogue Experienced Patients with Chronic Hepatitis B. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1592998. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1592998>
- [45] Lin, S., Huang, W., Liao, Z., Ma, H., Wu, W., Lin, M., *et al.* (2024) Comparison of Lipid Profile Alterations in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Tenofovir Alafenamide or Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 27369. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78656-0>
- [46] Song, C., Li, Y.J., Li, L.Q., *et al.* (2024) Switching to TMF Rescue Therapy in Patients Developing Low-Level Viremia with ETV or TAF Treatment. *Chinese Journal of Hepatology*, **32**, 14-18.

- [47] Tatar, B. and Köse, Ş. (2020) Tenofovir Plus Entecavir Combination Therapy for Chronic Hepatitis B with Nucleos(t)ide Analogue Failure. *The European Research Journal*, **6**, 270-275. <https://doi.org/10.18621/eurj.645852>
- [48] Han, J., Guo, Y., Zhang, X., Zhang, Y., Sun, J., He, J., et al. (2023) Prevalence and Associated Factors of Low-Level Viremia in Chronic Hepatitis B Patients after Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogs. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **34**, 53-61. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.21978>
- [49] Jagarlamudi, N., Reyes, M., Fung, S. and Wong, F. (2024) The Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Management of EAG-Negative Chronic Hepatitis B Infection. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 1864. <https://doi.org/10.3390/jcm13071864>
- [50] Zhang, Y., Li, Y., Lian, J. and Kang, W. (2025) Pegylated Interferon-*A*-Induced Functional Cure for Special Populations with Chronic Hepatitis B Virus Infection: Current Trends, Challenges and Prospection. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 10411-10422. <https://doi.org/10.2147/dddt.s564254>
- [51] 付成涛, 位兴辉. 口服抗病毒药物联合长效干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效及对 HBeAg 血清学转换率和转阴率的影响[J]. 中国实用医药, 2025(12): 106-109.
- [52] Farag, M.S., van Campenhout, M.J.H., Sonneveld, M.J., Fung, S., van Erpecum, K.J., Wong, D.K., et al. (2024) Addition of PEG-Interferon to Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy Enhances HBsAg Decline and Clearance in HBsAg-Negative Chronic Hepatitis B: Multicentre Randomized Trial (PAS Study). *Journal of Viral Hepatitis*, **31**, 197-207. <https://doi.org/10.1111/jvh.13918>
- [53] Marcellin, P., Ahn, S.H., Ma, X., Caruntu, F.A., Tak, W.Y., Elkashab, M., et al. (2016) Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon *A-2a* Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, **150**, 134-144.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.043>
- [54] Terrault, N.A., Lok, A.S., Wahed, A.S., Ghany, M.G., Perrillo, R.P., Fried, M.W., et al. (2022) Randomized Trial of Tenofovir with or without Peginterferon Alfa Followed by Protocolized Treatment Withdrawal in Adults with Chronic Hepatitis B. *American Journal of Gastroenterology*, **118**, 1214-1225. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002125>
- [55] Liu, H., Gong, H., Tan, Z., Wu, Y., Ran, L., Mao, Q., et al. (2025) Short-Term Pegylated Interferon Alpha in Chronic HBV Patients with Ultra-Low HBsAg: A Retrospective Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1582997. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1582997>
- [56] Jiang, S., Feng, B., Zheng, S., Fu, J., Ji, D., Feng, Y., et al. (2025) WED-302 Therapeutic Options for Persistent Low-Level Viremia in Patients with Chronic Hepatitis B: Adding on Peginterferon α -2b Might Be a Better Choice. *Journal of Hepatology*, **82**, S818-S819. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(25\)02108-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(25)02108-7)
- [57] Wang, L., Lu, J., Liu, D., Ren, S., Chen, X., Hu, Z., et al. (2025) Adding Pegylated Interferon-*A* to Nucleos(t)ide Analogs Improves HBsAg Clearance in Chronic Hepatitis B with Low-Level Viremia. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1642961. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1642961>
- [58] 宋冬梅, 徐兰玲, 李娟. 水飞蓟宾胶囊对慢性乙型肝炎低病毒血症患者完全病毒学应答率的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2025(4): 181-182.
- [59] 余思邈, 李佳辉, 景婧, 等. 扶正化积方干预慢性乙型肝炎降低肝硬化及肝癌发生率的回顾性队列研究[J]. 中医杂志, 2025(3): 268-274.
- [60] Wang, C., Kong, F., Gao, H., Cai, D., Zhang, G., Ning, Q., et al. (2025) 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. *eClinicalMedicine*, **87**, Article ID: 103400. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103400>
- [61] Gao, Y., Liang, X., Tan, Y., Gao, H., Cai, D., Jia, J., et al. (2025) LBP-014 HBsAg Loss and Seroconversion after 16-Week or 24-Week AHB-137 Treatment in HBsAg-Negative Chronic Hepatitis B Participants on NA Therapy: Results from an Ongoing Multicenter, Randomized Phase IIb Study. *Journal of Hepatology*, **82**, S76. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(25\)00433-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(25)00433-7)
- [62] Mak, L.Y., Wooddell, C.I., Lenz, O., Schlupe, T., Hamilton, J., Davis, H.L., et al. (2024) Long-Term Hepatitis B Surface Antigen Response after Finite Treatment of ARC-520 or JNJ-3989. *Gut*, **74**, 440-450.
- [63] Wang, H., Li, X., Lu, J., Zhang, X., Dang, S., Li, Y., et al. (2025) Safety and Efficacy of PD-1 Antibody Combined with Pegylated Interferon *A* for Functional Cure in Nucleos(t)ide Analogues-Suppressed Chronic Hepatitis B Patients: Protocol for a Multicentre Randomised Controlled Trial. *BMJ Open*, **15**, e105710. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-105710>
- [64] 刘畅, 李剑勇. TLR7/8 激动剂及其在畜禽疾病防治中的潜在应用[J]. 中国兽医学报, 2024, 44(1): 206-216.
- [65] 石文玉, 于芳, 何宇鹏, 等. 新型抗乙型肝炎病毒药物——选择性 Toll 样受体 8 激动剂 Selgantolimod [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(8): 1-4.

-
- [66] Choi, Y., Kim, D.H., Jang, J. and Kim, B. (2023) A Hepatitis B Virus-Derived Peptide Combined with HBsAg Exerts an Anti-HBV Effect in an HBV Transgenic Mouse Model as a Therapeutic Vaccine. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1155637. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155637>
- [67] Wang, Z., Wu, J., Meng, X., Weng, H., Li, Q., Li, L., *et al.* (2025) A CpG 1018S/QS-21-Adjuvanted HBsAg Therapeutic Vaccine as a Novel Strategy against HBV. *Vaccines*, **13**, Article No. 1014. <https://doi.org/10.3390/vaccines13101014>
- [68] Hasanpourghadi, M., Novikov, M., Ambrose, R., Chekaoui, A., Newman, D., Xiang, Z., *et al.* (2024) A Therapeutic HBV Vaccine Containing a Checkpoint Modifier Enhances CD8+ T Cell and Antiviral Responses. *JCI Insight*, **9**, e181067. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.181067>
- [69] Chen, X., Liu, X., Xu, T., Wang, Y., Wang, P., Liu, H., *et al.* (2025) Engineered Virus-Hunter Vaccine Overcomes HBV Immune Tolerance. *Gut*, gutjnl-2025-335806. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-335806>
- [70] Iyer, J.S., Juyal, D., Le, Q., Shanis, Z., Pokkalla, H., Pouryahya, M., *et al.* (2024) AI-Based Automation of Enrollment Criteria and Endpoint Assessment in Clinical Trials in Liver Diseases. *Nature Medicine*, **30**, 2914-2923. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03172-7>
- [71] Yildirim, Z., Swanson, K., Wu, X., Zou, J. and Wu, J. (2025) Next-Gen Therapeutics: Pioneering Drug Discovery with iPSCs, Genomics, AI, and Clinical Trials in a Dish. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **65**, 71-90. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022724-095035>