

# 迈向临床治愈：慢性乙型肝炎治疗药物的进展与展望

杜雷雷<sup>1</sup>, 贾怡敏<sup>1</sup>, 高晓红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学延安医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院感染病科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月17日

## 摘要

随着高效核苷(酸)类似物(NAs)的应用, 长期病毒抑制与并发症风险降低已成为现实。聚乙二醇干扰素 $\alpha$  (PEG-IFN $\alpha$ )则为部分患者开启了一扇实现有限疗程临床治愈的大门。当前临床决策的核心已转向精细化的个体管理, 涵盖初治方案选择、经治患者的联合治疗优化及特殊人群的个体化策略。尽管现有疗法显著改善了疾病预后, 但实现广泛的功能性治愈仍是未竟之业。本文系统综述了目前临床主要抗病毒药物的药理特性、疗效与安全性, 总结了临床治疗策略与监测管理, 并展望了以新型直接抗病毒药物(如RNAi疗法)和免疫疗法为代表的未来研究方向, 旨在为实现CHB的“有限疗程”和更高治愈率提供参考。

## 关键词

慢性乙型肝炎, 抗病毒治疗, 临床治愈, 联合治疗

# Advancing Towards Clinical Cure: Progress and Prospects in Therapeutics for Chronic Hepatitis B

Leilei Du<sup>1</sup>, Yimin Jia<sup>1</sup>, Xiaohong Gao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Infectious Disease Department of Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 17, 2026

## Abstract

With the application of highly effective nucleoside (acid) analogues (NAs), long-term viral suppression

\*通讯作者。

文章引用: 杜雷雷, 贾怡敏, 高晓红. 迈向临床治愈: 慢性乙型肝炎治疗药物的进展与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2635-2643. DOI: 10.12677/acm.2026.1631063

and reduced risk of complications have become a reality. Pegylated interferon alpha (PEG-IFN $\alpha$ ) has opened a door for some patients to achieve clinical cure with a limited course of treatment. The core of current clinical decision-making has shifted to refined individualized management, including the selection of initial treatment regimens, the optimization of combined treatments for treated patients, and individualized strategies for special populations. Although existing therapies have significantly improved disease prognosis, achieving widespread functional cure remains an unmet goal. This article systematically reviews the pharmacological properties, efficacy, and safety of the main antiviral drugs currently used in clinical practice, summarizes clinical treatment strategies and monitoring management, and looks forward to future research directions represented by new direct antiviral drugs (such as RNAi therapy) and immunotherapy, aiming to provide a reference for achieving "Limited treatment course" and higher cure rates in chronic hepatitis B (CHB).

## Keywords

Chronic Hepatitis B, Antiviral Therapy, Clinical Cure, Combined Treatment

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

本慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是一项全球性健康挑战,据世界卫生组织估计,全球约有 2.96 亿慢性感染者,每年约导致 82 万人死亡,主要死于肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC) [1]。过去二十年来,CHB 的抗病毒治疗取得了显著进展。以恩替卡韦[2]、替诺福韦酯[3]和丙酚替诺福韦[4][5]为代表的高效、低耐药核苷(酸)类似物(NAs)已成为治疗的基石,能有效抑制病毒复制、改善肝组织学、降低肝硬化及肝癌风险。同时,聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (PEG-IFN $\alpha$ )作为免疫调节剂[6],为实现有限的临床治愈(功能性治愈)提供了可能。当前临床实践的核心在于基于循证的个体化治疗策略[7]-[9],包括对初治患者的药物选择、对 NAs 经治患者的优化治疗(如联合/序贯 PEG-IFN $\alpha$  以追求更高的 HBsAg 清除率) [10],以及对特殊人群(如妊娠期妇女) [11]的管理。尽管现有疗法显著改善了患者预后,但实现高比例的临床治愈仍面临挑战。

抗病毒治疗是阻断 CHB 疾病进展、改善长期预后的根本策略。CHB 的治疗终点分为三个层次:理想终点,即临床治愈或功能性治愈(Functional Cure),表现为 HBsAg 持续清除,伴或不伴抗-HBs 血清学转换,HBV DNA 检测不到,代表患者可安全停药且长期预后显著改善;满意终点,对于 HBeAg 阳性患者,实现持续的 HBeAg 血清学转换和病毒学抑制,标志着免疫控制的建立;基本终点,即长期维持 HBV DNA 检测不到(通常 $<10\sim 20$  IU/mL),肝脏生化指标复常,这是所有一线 NAs 均可达到的最低标准[7][8]。实现临床治愈能最大程度地降低远期肝病风险,是当前治疗的追求方向。

抗 HBV 药物的发展经历了从普通干扰素到聚乙二醇干扰素,从低效高耐药 NAs(如拉米夫定)到高效高耐药屏障 NAs 的历程。目前临床治疗已形成以 NAs 和 PEG-IFN $\alpha$  为核心的两大武器库。本文旨在全面梳理现有临床用药,分析其优劣与应用策略,并探讨未来治疗前景。

## 2. 现有主要抗病毒药物类别及作用机制

### 2.1. 核苷(酸)类似物(Nucleos(t)ide Analogues, NAs)

NAs 是 CHB 抗病毒治疗的基石药物,其共同作用机制为模拟天然核苷(酸),在细胞内被磷酸化为活性三磷酸(或二磷酸)代谢产物后,通过竞争性抑制 HBV DNA 聚合酶/逆转录酶,并作为链终止剂掺入正

在合成的病毒 DNA 链中, 导致 DNA 链延长终止, 从而强效抑制病毒复制。其优势在于口服方便、抗病毒效力强、副作用少, 但需长期服药, 且对共价闭合环状 DNA (cccDNA) 和病毒抗原(如 HBsAg)水平直接影响有限。根据化学结构和耐药特性, NAs 可分为 L-核苷类似物、无环核苷磷酸类似物、脱氧鸟苷类似物和核苷酸类似物等类别, 各类药物在抗病毒效力、耐药屏障及药代动力学特征上存在显著差异。

### 2.1.1. 恩替卡韦(Entecavir, ETV)

作为环戊基鸟苷类似物, ETV 需经三步磷酸化为活性三磷酸代谢产物(ETV-TP), 其半衰期长达 14~15 小时, 可实现每日一次给药。ETV 对 HBV DNA 聚合酶具有多重抑制机制: 竞争性抑制底物 dGTP 结合、作为链终止剂掺入 DNA 链、以及抑制引物-模板复合物启动。ETV 是早期确立的一线强效低耐药药物。一项长期随访研究显示, ETV 治疗 5 年, 累积基因型耐药率仅 1.2%, 94% 的患者达到病毒学应答(HBV DNA <50 IU/mL) [2]。其安全性良好, 但肾功能不全者需调整剂量。

### 2.1.2. 富马酸替诺福韦二吡呋酯(Tenofovir Disoproxil Fumarate, TDF)

作为腺嘌呤核苷酸类似物替诺福韦(TFV)前体, 口服后在血浆和肝细胞内被酯酶水解为 TFV, 再经两步磷酸化为活性二磷酸代谢产物(TFV-DP), TDF 同样具有强效抗病毒活性(治疗 5 年病毒学应答率 >98%) 和零耐药率的优势 [3]。然而, 长期使用需关注其潜在的肾脏毒性(表现为血清肌酐升高、估算肾小球滤过率下降)和骨密度降低风险, 这与药物经肾小球滤过和近端肾小管主动分泌时可能引起的肾小管损伤有关 [12]。

### 2.1.3. 富马酸丙酚替诺福韦(Tenofovir Alafenamide, TAF)

作为 TDF 的升级产品, TAF 是一种新型替诺福韦前体药。其创新之处在于血浆稳定性更高, 能更高效地被肝细胞摄取, 其分子结构中的酰胺键可被肝细胞内高表达的羧酸酯酶-1 (CES-1) 特异性识别并水解, 从而在肝细胞内高效释放 TFV 并磷酸化为活性代谢产物 TFV-DP; 从而在极低剂量(25 mg)下即可在肝细胞内达到与 TDF (300 mg) 相似的活性代谢产物浓度。这种靶向递送特性使得 TAF 在血液中浓度显著降低, 因此对肾脏和骨骼的安全性明显优于 TDF。多项 III 期研究证实, TAF 在治疗 96 周和 144 周时, 抗病毒疗效不劣于 TDF, 而 eGFR 下降幅度和骨密度流失程度均显著小于 TDF 组 [4] [5]。TAF 已成为当前国内外指南推荐的优选一线药物之一。

### 2.1.4. 艾米替诺福韦(Tenofovir Amibufenamide, TMF)

这是我国自主研发的新一代核苷(酸)类似物, 同样是替诺福韦的前体药。TMF 在结构上进行了优化, 提高了肝细胞靶向性。III 期临床研究表明, 其抗病毒疗效不劣于 TDF, 而在骨骼和肾脏安全性方面表现出与 TAF 相似的优势 [13]。TMF 的上市为中国 CHB 患者提供了新的优选治疗选择。

### 2.1.5. 其他 NAs

拉米夫定(Lamivudine, LMV)、阿德福韦酯(Adefovir Dipivoxil, ADV)和替比夫定(Telbivudine, LdT)因耐药率高(LAM 治疗 5 年耐药率可达 70%)或潜在不良反应(ADV 的肾毒性、LdT 的肌病和周围神经病变), 已不再推荐作为初始治疗的一线选择, 仅在特殊情况下或无其他药物可用时考虑 [1]。

## 2.2. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ (Pegylated IFN- $\alpha$ , PEG-IFN $\alpha$ )

PEG-IFN $\alpha$  是普通干扰素  $\alpha$  与聚乙二醇分子结合的长效制剂, 聚乙二醇(PEG)化修饰通过增加分子量、减少肾脏清除和降低免疫原性, 显著延长 IFN- $\alpha$  的半衰期。PEG-IFN $\alpha$ -2a (分子量 40 kDa) 半衰期约 80 小时, 每周皮下注射一次。其作用机制复杂, 主要通过激活宿主固有和适应性免疫应答来对抗病毒: 包括诱导多种抗病毒蛋白的产生、增强自然杀伤细胞活性、促进病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能等 [6]。与 NAs 不同, PEG-IFN $\alpha$  疗程固定(通常为 48 周), 且有诱导 HBeAg 和 HBsAg 血清学转换、实现临床治愈的潜

力。但其缺点同样突出：需皮下注射、不良反应广泛(如流感样症状、骨髓抑制、甲状腺功能异常、抑郁等)、价格昂贵，且应答具有不可预测性，仅适用于经过筛选的部分患者。

### 3. 临床治疗策略与选择

#### 3.1. 治疗启动的适应症

是否启动抗病毒治疗，是综合评估 HBV DNA 水平、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、肝脏炎症坏死和纤维化程度(可通过无创指标如 APRI、FIB-4 或肝脏瞬时弹性检测评估)、年龄、家族史(尤其是 HCC 家族史)以及是否存在肝外表现的结果。目前国内外主流指南(如 AASLD、EASL 及中国《慢性乙型肝炎防治指南》)的趋势是放宽治疗指征。例如，对于 HBV DNA 阳性、ALT 持续高于正常值上限(特别是>2 倍上限)的患者，无论肝组织学或纤维化程度如何，均应考虑治疗。对于 ALT 正常或轻度升高者，若年龄 > 30 岁，且有明确肝组织学炎症或纤维化证据，或存在 HCC/肝硬化家族史等高危因素，也推荐启动治疗[7]-[9]。

#### 3.2. 一线药物的选择与比较

##### 3.2.1. 药物选择

NAs vs. PEG-IFN $\alpha$ : 这是追求“长期稳定控制”与“追求临床治愈机会”之间的权衡。Nas (ETV, TAF, TMF): 适用于绝大多数患者，尤其是肝硬化(包括失代偿期)、高龄、需要立即强效抑制病毒者。其目标是实现快速、深度的病毒学抑制，长期用药安全性高，但 HBsAg 清除率低(年发生率约 1%~3%) [14]。艾米替诺福韦(TMf)与富马酸丙酚替诺福韦(TAF)同属新一代的替诺福韦前体药，TAF 的化学名称为 Tenofovir Alafenamide，其核心是将 TDF 分子中的磷酸酯结构替换为更稳定的氨基甲酸酯(苯氧羰基)连接，形成前体药[4]。TMF 的化学名称为 Tenofovir Amibufenamide，其在 TAF 的苯氧羰基结构基础上，于苯环的对位引入了一个甲基(-CH<sub>3</sub>)，形成对甲基苯氧羰基结构[13]。甲基的引入进一步增加了分子的疏水性(脂溶性)，理论上可能增强其穿透肠上皮细胞膜和肝细胞膜的能力，这可能与 TMF 观察到的高口服生物利用度(约 45%)相关，略高于 TAF (约 35%)。二者均在肝细胞内被 CES-1 水解，释放出替诺福韦(TFV)，继而磷酸化为活性产物 TFV-DP。TMF 的血浆半衰期(约 2.5 小时)显著长于 TAF (约 0.5 小时)，这得益于其结构优化带来的代谢稳定性，可能支持更持久的肝细胞内药物递送。在疗效方面：两项药物的 III 期注册临床试验均证明了其非劣效于 TDF 的强效抗病毒能力。治疗 48 周和 96 周时，TAF 和 TMF 组患者实现 HBV DNA < 29 IU/mL 的比例均高达 90%以上，与 TDF 组无统计学差异，且均显著优于历史对照[5] [13]。在中国市场，药物经济学是影响临床选择的重要因素。成本方面：TMF 作为国产原研创新药，在上市定价上通常具有优势，其日均治疗费用通常低于进口原研的 TAF。医保政策：二者均已纳入中国国家医保药品目录，但报销比例和具体政策可能因省份和医保类型而异。TMF 作为国家重大新药创制成果，在某些地区可能享有更优的报销政策。PEG-IFN $\alpha$ : 适用于年轻、有强烈治愈意愿、无肝硬化、基线 ALT 较高且 HBV DNA 水平相对较低(尤其是 HBeAg 阳性者)、基因型为 A 或 B 型的患者。其优势在于可能实现 HBeAg/HBsAg 血清学转换，获得有限疗程的治疗机会。治疗前应评估患者的基线因素(如 HBsAg 定量、HBV DNA 水平)以预测应答可能。不同 NAs 之间的选择：ETV、TDF、TAF 和 TMF 均为强效一线药物。选择时需综合考虑疗效、长期安全性、成本及患者具体情况。

##### 3.2.2. 疗效与耐药

四者在抑制 HBV DNA 方面疗效相当，耐药率均极低。安全性：TAF 和 TMF 在肾脏和骨骼安全性上优于 TDF 和 ETV(ETV 也有极低概率的肾毒性报告)。对于已有肾功能不全、骨质疏松风险(如绝经后女性、老年人)或长期使用糖皮质激素的患者，优先考虑 TAF 或 TMF。TDF 在降低母亲 HBV DNA 载量、

阻断 HBV 母婴传播方面积累了丰富的数据,是妊娠期患者的首选。其他代谢影响:TAF/TMF 在血脂(特别是总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)影响上略大于 TDF,但总体可控[4]。

### 3.3. 联合治疗策略

为克服单一疗法的局限,联合治疗成为提高临床治愈率的重要探索。NA + PEG-IFN $\alpha$  联合/序贯治疗:这是目前最有前景的追求临床治愈的重要策略。理论基础是 NA 实现强效病毒抑制、降低病毒抗原负荷,为免疫系统“减负”;PEG-IFN $\alpha$  则激活和重建宿主抗病毒免疫。临床方案较多,初始联合:同时启动 NA 和 PEG-IFN $\alpha$  治疗。序贯/加用策略:更为常用,即患者先接受 NA 治疗,待获得病毒学抑制(HBV DNA 检测不到)且 HBsAg 水平降至较低水平(如<1500 IU/mL 或更低)后,再联合或换用 PEG-IFN $\alpha$  治疗。多项研究表明,这种策略能显著提高 HBsAg 清除率。例如,一项针对经 ETV 或 TDF 抑制的 HBsAg 阴性患者的随机对照研究显示,加用 PEG-IFN $\alpha$  治疗 48 周,停药随访 24 周时的 HBsAg 清除率达 8.5%,显著高于继续单用 NA 组的 0% [10]。NA + NA 联合:一般不推荐用于初治患者。主要用于对已发生多药耐药患者的挽救治疗,需根据既往用药史和耐药检测结果选择无交叉耐药的 NAs 组合。

## 4. 治疗监测与管理

### 4.1. 疗效监测

治疗期间应定期(如每 12~24 周)检测 HBV DNA、HBsAg 定量(对评估 PEG-IFN $\alpha$  疗效和 NA 停药潜力至关重要)、HBeAg/抗-HBe 及肝功能[7] [8]。病毒学应答(如治疗 24 周时 HBV DNA 水平)可预测长期疗效和耐药风险[15]。

### 4.2. 不良反应管理

长期服用 TDF/ETV 者应定期(每 6~12 个月)监测血肌酐、血磷、估算肾小球滤过率,高危患者可监测骨密度[9] [12]。TAF/TMF 使用者亦建议进行基线及定期肾功能和血脂评估[4] [5]。PEG-IFN $\alpha$ : 治疗期间需密切监测血常规(中性粒细胞、血小板)、甲状腺功能、血糖及精神状态,及时处理相关副作用[8]。耐药管理:2022 年中国版指南强调:首选高耐药屏障药物(ETV、TDF、TAF)作为初始治疗,预防耐药发生;对初始治疗应答不佳或发生病毒学突破的患者,应进行耐药基因检测,优先换用无交叉耐药的药物;避免低效单药序贯,减少多药耐药风险(如对 LAM 耐药换用 TDF/TAF),这一“预防为主、规范挽救”的策略与国际指南一致[7] [16]。

## 5. 特殊人群的药物治疗

妊娠期妇女:目标是降低高病毒载量孕妇的母婴传播风险。TDF 是妊娠 B 类药物,妊娠期安全性数据最充分,抗逆转录病毒妊娠登记(APR)中超过 4000 例 TDF 暴露妊娠未显示致畸风险增加,是指南推荐的首选[11]。TAF 在妊娠期的数据正在积累中。鉴于 TAF 的肾安全优势优势和妊娠期生理变化(血容量增加、GFR 升高),TAF 在妊娠期的应用前景值得关注,治疗决策仍需多学科共同制定。儿童患者:儿童 CHB 的疾病自然史与成人显著不同。围产期或婴幼儿期感染者多经历长期的“免疫耐受期”,表现为 HBeAg 阳性、高病毒载量(HBV DNA>10<sup>7</sup> IU/mL)、ALT 正常或轻度升高、肝组织学无明显炎症坏死。治疗指征更严格,需结合年龄、ALT、病毒载量和肝组织学综合判断。ETV ( $\geq 2$  岁)、TDF ( $\geq 12$  岁)、TAF ( $\geq 6$  岁)已获批准用于儿童 CHB 治疗[9] [17]。合并肾脏疾病:优先选用 TAF 或 TMF,并根据肾功能损害程度调整剂量[5] [9]。对于终末期肾病患者,需在透析后给药。肝移植患者:对于拟行肝移植的 HBV 相关终末期肝病患者,移植前实现 HBV DNA 不可检测是降低移植后复发风险的关键。移植前后均需使用 Nas (常联合乙肝免疫球蛋白)以预防移植肝再感染[7] [18]。

## 6. 新型在研药物

### 6.1. 直接抗病毒药物

衣壳组装调节剂(CpAMs): 干扰病毒衣壳的正常组装或形成异常衣壳, 从而抑制病毒复制和 cccDNA 库的补充。部分在研药物(如 ALG-000184)已显示出强效降低 HBV DNA 和 RNA 的潜力[19]。RNA 干扰(RNAi)疗法: 如小干扰 RNA(siRNA)药物(VIR-2218, JNJ-3989), 通过靶向所有 HBV mRNA 转录本, 可显著降低包括 HBsAg 在内的所有病毒抗原水平, 为免疫重建创造条件[20]。进入抑制剂: 如 Bulevirtide, 通过阻断 HBV 与肝细胞受体(NTCP)结合, 防止新感染, 主要用于 HDV 合并感染。HBsAg 释放抑制剂: 如核酸聚合物(REP 2139), 可干扰亚病毒颗粒的组装和释放, 快速降低血清 HBsAg 水平[21]。

### 6.2. 免疫调节疗法

治疗性疫苗: 如新型 T 细胞免疫 VTP-300, 旨在打破 HBV 特异性 T 细胞和 B 细胞耗竭, 诱导有效的免疫应答。免疫检查点抑制剂: 如 PD-1/PD-L1 抑制剂, 其作用机制为恢复 HBV 特异性 T 细胞功能, 在肿瘤领域应用广泛, 但在 CHB 治疗中需谨慎平衡抗病毒疗效与自身免疫性肝损伤风险。固有免疫激动剂: 如 TLR7/8 激动剂, 可模拟病毒感染, 激活肝内树突状细胞和自然杀伤细胞, 产生抗病毒细胞因子[22]。未来方向在于将这些不同作用机制的新药与现有 NAs、PEG-IFN $\alpha$  进行“靶向联合”或“序贯联合”, 例如“NA + siRNA + PEG-IFN $\alpha$ ”或“NA + CpAM + 治疗性疫苗”等方案。通过多靶点、多阶段的联合干预, 有望在深度抑制病毒的同时, 有效恢复和激活宿主免疫, 最终实现更高的临床治愈率, 使“有限疗程”治疗成为更多 CHB 患者的现实[23]。

### 6.3. 慢性乙型肝炎新型治疗药物概览表

本表格(如表 1)系统梳理了当前处于 II 期及以后临床试验阶段的关键新型药物, 涵盖直接抗病毒药物(如 RNA 干扰疗法、反义寡核苷酸、衣壳组装调节剂)与免疫调节疗法(如治疗性疫苗、固有免疫激动剂)两大策略, 并汇总了其核心机制、研发阶段及重要的中期临床数据(特别是 HBsAg 下降与清除率)。值得注意的是, 中国原研药物在多个前沿领域已跻身全球第一梯队。该概览旨在为理解 CHB 治疗领域的未来格局、评估新型疗法的潜力与挑战, 以及展望以实现“有限疗程”治愈为目标的联合策略提供清晰的参考依据。

**Table 1.** Overview table of new therapeutic drugs for chronic hepatitis B

**表 1.** 慢性乙型肝炎新型治疗药物概览表

药物类别	代表药物(研发代号/通用名)	核心作用机制	研发阶段	关键临床结果/备注
RNA 干扰疗法	Elebsiran (VIR-2218/BRIL-835)	GalNAc 偶联 siRNA, 降解所有 HBV mRNA, 降低所有病毒抗原	II 期	联合 PEG-IFN $\alpha$ 治疗 48 周, HBsAg 清除率(停药后 24 周)达 30.8%, 平均下降 3.8 log <sub>10</sub>
	JNJ-3989 (Daplusiran/Tomligisiran)	GalNAc 偶联 siRNA, 作用机制同上	II 期	联合 NA 治疗 48 周, 97%患者 HBsAg 下降>1.0 log <sub>10</sub> , 平均下降 2.8 log <sub>10</sub> 。
反义寡核苷酸 (ASO)	Bepirovirsen (GSK3228836)	ASO, 靶向降解 HBV mRNA	III 期	IIb 期研究显示, 9%~10%患者治疗 24 周后获得 HBsAg 清除(<0.05 IU/mL)。
衣壳组装调节剂	Vebicorvir (ABI-H0731)	I 类 CpAM, 诱导异常衣壳, 抑制复制	II 期	联合 NA 可进一步降低 HBV DNA/RNA, 但对 HBsAg 影响有限。

续表

进入抑制剂	Bulevirtide (Myrcludex B)	NTCP 抑制剂, 阻断病毒进入肝细胞	已获批(用于 HDV)	对 HBV 单感染 HBsAg 影响有限, 主要用于 HDV 感染或与 PEG-IFN $\alpha$ 联合探索。
HBsAg 释放抑制剂	REP 2139/REP 2165	核酸聚合物, 干扰亚病毒颗粒分泌	II 期	联合 PEG-IFN $\alpha$ 和 TDF 可快速、大幅降低 HBsAg。
治疗性疫苗	VTP-300	病毒载体疫苗, 诱导 HBV 特异性 T 细胞应答	II 期	与 siRNA 或免疫调节剂联用, 在基线 HBsAg 较低患者中观察到 HBsAg 进一步下降。
固有免疫激动剂	GS-9620 (Vesatolimod)	口服 TLR7 激动剂, 激活固有免疫	II 期	单药效果有限, 正探索作为联合疗法的一部分。
	GS-9688 (Selgantolimod)	口服 TLR8 激动剂	II 期	显示一定的免疫调节活性。
免疫检查点抑制剂	PD-1/PD-L1 抑制剂 (如纳武利尤单抗)	解除 T 细胞耗竭	II 期	在 CHB 中应用极为谨慎, 探索与抗病毒药的极低剂量、短疗程联合, 以平衡安全性与疗效。

## 7. 挑战与未来展望

中国《慢性乙型肝炎防治指南》自 2005 年首次发布以来, 历经 2010、2015、2019、2022 年多次更新, 体现了治疗理念的持续演进。2015 年版的重要变革包括: 首次推荐“Treat All”理念探索, 扩大治疗适应症至年龄 > 30 岁、HCC 家族史等; 明确 ETV、TDF、PEG-IFN $\alpha$  为一一线药物[24]。2022 年版的核心更新包括: 将 TAF 纳入一线推荐; 降低 ALT 治疗阈值(男 30 U/L、女 19 U/L); 强化“扩大治疗”策略, 覆盖更多有疾病进展风险的患者; 新增“优势人群加用 PEG-IFN $\alpha$  追求临床治愈”的推荐[7]。尽管现有疗法已极大改善 CHB 预后, 但仍面临核心挑战: NAs 难以清除肝细胞内的共价闭环状 DNA(cccDNA), cccDNA 是 HBV 复制的模板, 以微染色体形式存在于肝细胞核内, 半衰期长且不受 NAs 直接影响。导致 HBsAg 持续产生, 停药后复发率高; 即使长期 NAs 治疗实现 HBsAg 清除, cccDNA 仍可能持续存在, 导致停药后复发风险。因此, 直接靶向 cccDNA 或增强 cccDNA 清除是实现功能性治愈乃至灭菌性治愈的关键。HBV RNA, 尤其是前基因组 RNA, 是 cccDNA 转录活性的直接产物, 可作为评估 cccDNA 状态的新型血清标志物, 有望突破传统标志物的临床监测瓶颈, 推动个体化治疗策略发展[25] [26]。PEG-IFN $\alpha$  应答率有限且副作用大[27]。因此, 实现高比例的临床治愈需要新策略和新药物。

## 8. 总结

当前 CHB 的临床治疗已进入“强效抑制”与“追求治愈”并行的时代。以 ETV、TAF/TMF 为代表的 NAs 是长期管理、稳定病情的基石; PEG-IFN $\alpha$  是追求临床治愈的重要工具。基于基线特征的个体化初始选择, 以及在 NA 病毒学抑制基础上积极采用联合 PEG-IFN $\alpha$  的策略, 是优化现有疗法、提高 HBsAg 清除率的临床实践路径。面对现有疗法的局限, 一系列作用于新靶点的药物正在研发中, 它们与现有疗法的创新组合, 为最终攻克 CHB、实现高比例的临床治愈带来了曙光[8] [23]。临床医生需紧跟进展, 在规范治疗的基础上, 为患者制定个体化的、兼顾长期安全性与治愈机会的最佳治疗方案。

## 参考文献

- [1] Sun, J. and Guo, J. (2025) Global, Regional, and National Burden of Chronic Hepatitis B-Related Cirrhosis from 1990

- to 2021 and Projections to 2050: A Finding from the Global Burden of Disease Study 2021. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **16**, e00890. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000890>
- [2] Tenney, D.J., Rose, R.E., Baldick, C.J., Pokornowski, K.A., Eggers, B.J., Fang, J., *et al.* (2009) Long-Term Monitoring Shows Hepatitis B Virus Resistance to Entecavir in Nucleoside-Naïve Patients Is Rare through 5 Years of Therapy #. *Hepatology*, **49**, 1503-1514. <https://doi.org/10.1002/hep.22841>
- [3] Marcellin, P., Heathcote, E.J., Buti, M., Gane, E., de Man, R.A., Krastev, Z., *et al.* (2008) Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, **359**, 2442-2455. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802878>
- [4] Agarwal, K., Brunetto, M., Seto, W.K., Lim, Y., Fung, S., Marcellin, P., *et al.* (2018) 96 Weeks Treatment of Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **68**, 672-681. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>
- [5] Buti, M., Gane, E., Seto, W.K., Chan, H.L.Y., Chuang, W., Stepanova, T., *et al.* (2016) Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Treatment of Patients with HbeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomised, Double-Blind, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 196-206. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30107-8)
- [6] Boni, C., Laccabue, D., Lampertico, P., Giuberti, T., Viganò, M., Schivazappa, S., *et al.* (2012) Restored Function of Hbv-Specific T Cells after Long-Term Effective Therapy with Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*, **143**, 963-973.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.014>
- [7] 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.
- [8] Moreau, R., Tonon, M., Krag, A., Angeli, P., Berenguer, M., Berzigotti, A., *et al.* (2023) EASL Clinical Practice Guidelines on Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Hepatology*, **79**, 461-491. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.021>
- [9] 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. *Hepatology*, **67**, 1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- [10] Ning, Q., Han, M., Sun, Y., Jiang, J., Tan, D., Hou, J., *et al.* (2014) Switching from Entecavir to PegIFN Alfa-2a in Patients with HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Randomised Open-Label Trial (OSST Trial). *Journal of Hepatology*, **61**, 777-784. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.044>
- [11] 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>
- [12] Gish, R.G., Clark, M.D., Kane, S.D., Shaw, R.E., Mangahas, M.F. and Baqai, S. (2012) Similar Risk of Renal Events among Patients Treated with Tenofovir or Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 941-946. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.008>
- [13] Liu, Z., Jin, Q., Zhang, Y., Gong, G., Wu, G., Yao, L., *et al.* (2021) Randomised Clinical Trial: 48 Weeks of Treatment with Tenofovir Amibufenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Patients with Chronic Hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 1134-1149. <https://doi.org/10.1111/apt.16611>
- [14] Papatheodoridis, G.V., Idilman, R., Dalekos, G.N., Buti, M., Chi, H., van Boemmel, F., *et al.* (2017) The Risk of Hepatocellular Carcinoma Decreases after the First 5 Years of Entecavir or Tenofovir in Caucasians with Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **66**, 1444-1453. <https://doi.org/10.1002/hep.29320>
- [15] Sonneveld, M.J., Hansen, B.E., Piratvisuth, T., Jia, J., Zeuzem, S., Gane, E., *et al.* (2013) Response-Guided Peginterferon Therapy in Hepatitis B E Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Using Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels. *Hepatology*, **58**, 872-880. <https://doi.org/10.1002/hep.26436>
- [16] 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>
- [17] 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>
- [18] Fung, J., Cheung, C., Chan, S., Yuen, M., Chok, K.S.H., Sharr, W., *et al.* (2011) Entecavir Monotherapy Is Effective in Suppressing Hepatitis B Virus after Liver Transplantation. *Gastroenterology*, **141**, 1212-1219. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.083>
- [19] Yuen, M., Zhou, X., Gane, E., Schwabe, C., Tanwandee, T., Feng, S., *et al.* (2021) Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of RO7049389, a Core Protein Allosteric Modulator, in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase I Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **6**, 723-732.

- [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00176-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00176-x)
- [20] 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>
- [21] Bazinet, M., Pântea, V., Placinta, G., Moscalu, I., Cebotarescu, V., Cojuhari, L., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients with Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*, **158**, 2180-2194. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.058>
- [22] Boni, C., Vecchi, A., Rossi, M., Laccabue, D., Giuberti, T., Alfieri, A., *et al.* (2018) TLR7 Agonist Increases Responses of Hepatitis B Virus-Specific T Cells and Natural Killer Cells in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*, **154**, 1764-1777.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.030>
- [23] Lok, A.S., Zoulim, F., Dusheiko, G. and Ghany, M.G. (2017) Hepatitis B Cure: From Discovery to Regulatory Approval. *Journal of Hepatology*, **67**, 847-861. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>
- [24] 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(2015 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [25] Wang, J., Shen, T., Huang, X., Kumar, G.R., Chen, X., Zeng, Z., *et al.* (2016) Serum Hepatitis B Virus RNA Is Encapsidated Pregenome RNA That May Be Associated with Persistence of Viral Infection and Rebound. *Journal of Hepatology*, **65**, 700-710. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.029>
- [26] Lu, F., Wang, J., Chen, X., Xu, D. and Xia, N. (2017) Potential Use of Serum HBV RNA in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B in the Era of Nucleos(t)ide Analogs. *Frontiers of Medicine*, **11**, 502-508. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0590-z>
- [27] Revill, P.A., Chisari, F.V., Block, J.M., Dandri, M., Gehring, A.J., Guo, H., *et al.* (2019) A Global Scientific Strategy to Cure Hepatitis B. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 545-558. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30119-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30119-0)