

乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

李亚萍, 副研究员, 研究方向为病毒感染与免疫.

作者贡献分布: 本文由李亚萍、刘晨瑞、郝苗、鲁瑞、党双锁共同完成. 其中文章设计由党双锁指完成; 资料及数据查阅由李亚萍、刘晨瑞、鲁瑞、郝苗共同完成; 论文写作由李亚萍、刘晨瑞共同完成.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2023-09-16

修回日期: 2023-10-05

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2023-09-16

Revised: 2023-10-05

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) patients achieving clinical cure represent individuals who have attained persistent virological suppression and immunological control. This is the ideal treatment goal in both domestic and international CHB management guidelines. Clinical practice has demonstrated promising outcomes for certain patient populations treated

with optimized regimens involving nucleos(t)ide analogs (NAs) or immunomodulators (such as pegylated interferon α) administered sequentially or in combination. However, despite the gratifying progress in the clinical management of hepatitis B, a significant number of patients still cannot achieve the goal of clinical cure. Many challenges remain to be overcome to achieve better treatment outcomes. This article provides a brief overview of the current research progress and existing issues in the pursuit of clinical cure of hepatitis B.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Clinical cure; Research progress

Citation: Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS. Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 837-845

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.837>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者实现临床治愈代表患者获得了持久的病毒学抑制和免疫学控制, 是目前国内外CHB防治指南的理想治疗目标. 临床实践证明, 以核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogs, NAs)或免疫调节剂(如聚乙二醇干扰素 α)序贯或联合治疗的优化方案针对部分优势人群取得了令人欣喜的结果, 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当多的患者还不能实现临床治愈的目标, 要达到较好的治疗效果诸多难题仍需要跨越. 本文就乙肝临床治愈目前的研究进展与存在问题做一简要述评.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈; 研究进展

核心提要: 临床治愈已成为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者追求的全新目标. 为使更多患者达到这一目标, 免疫治疗靶点、靶向病毒生命周期药物研发、基因编辑技术等方法的应用将CHB的临床治愈变成现实, 而完全治愈仍需不断探索.

文献来源: 李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁. 乙肝临床治愈: 欣喜与期待. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 837–845

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.837>

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是威胁人类健康的重要疾病. 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计, 全球有近1/3的人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 中国目前慢性HBV感染者超过8600万人, 感染人数仍位居全球首位^[1,2]. 近年来更为我们值得关注的是, 全世界约50%-80%的肝癌病例源于慢性HBV感染, 且全球新发和死亡的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例中超过一半来自中国^[3]. 在我国, 更有超过84%的HCC是由HBV感染导致的^[4], HBV感染者发生肝癌的风险是未感染人群的10-30倍^[5]. 因此, 对于慢性乙肝的治疗与管理^[6,7], 延缓肝硬化的进展, 减少肝癌的发生就是目前临床亟待解决的优先问题. 从2015年起中国慢性乙肝防治指南, 提出追求慢乙肝临床治愈设想, 国内外众多学者开启了积极探索, 到今天为止我们不难找到临床治愈相关研究项目报道, 成绩令人欣喜. 中国指南2019年版到2022年版也在乙肝临床治愈方面不断更新. 至此, 慢乙肝临床治愈已然从理想走向现实. 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当一部分的患者还不能实现治愈的目标, 要达到较好治疗效果仍有诸多难题需要跨越.

1 临床治愈概念的提出

乙肝的临床治愈探索, 必然要从乙肝的抗病毒谈起. 众所周知, 乙肝抗病毒治疗主要包括两类药物: 一是核苷(酸)类药物, 另一类是干扰素. 1997年随着核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs)的问世、上市, 为乙肝抗病毒带来翻天覆地的变化. 我们几乎可以说核苷类药物的使用开启了乙肝抗病毒治疗的新纪元, 从此CHB的治疗步入抗病毒治疗时代. 经过近30年的更新迭代, 如今的NAs具有疗效确切、耐药率低、长期不良反应少, 且价格可以接受等多种优势. 大部分CHB患者在服药期间都可以实现长期病毒学抑制, 以改善长期结局^[8,9]. 然而总结大量应用NAs临床数据后发现, NAs对乙肝表面

抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的清除作用十分有限, 年清除率不足1%. 但即使如此, 这个不足1%的HBsAg的清除率给肝病的学者们燃起乙肝临床治愈的希望. 事实上^[5], 如果真正在单用核苷类药物实现共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)清除需要至少30到40年^[10], 换句话说也就是患者几乎要终生服用药物.

2013年Block等学者^[11]展开了对CHB“治愈”概念的讨论, 然而人们发现即便是急性HBV感染后自发清除的人群, 其死于HCC的风险仍然高于未感染过HBV的人群. 显然单用“治愈”描述CHB的治疗结果有些局限. 因此该学者也率先提出了“功能性治愈(明显病毒学治愈)”概念, 即HBsAg的清除和HBV DNA的持续抑制. 至此, CHB治愈的类型也被划分为完全治愈(又称为病毒学治愈)和功能性治愈(又称为临床治愈或免疫学治愈)^[12]. 而完全治愈是指血清HBsAg清除, 肝内和血清HBV DNA清除(包括肝内cccDNA和整合HBV DNA), 血清抗-HBc持续阳性, 伴或不伴抗-HBs出现, 而由于HBV感染后产生的cccDNA结构稳定且持续存在, 且HBV基因组可整合至宿主DNA中, 目前缺乏针对cccDNA及整合HBV DNA的特异性靶向药物, 所以完全治愈难以实现. 相比之下, 临床治愈则更容易实现, 目前用于临床的一线抗病毒药物NAs和干扰素均有达到临床治愈的可能, 因此临床治愈也逐渐成为CHB患者治疗的目标.

2 干扰素的使用助推慢乙肝临床治愈进程

干扰素是广谱抗病毒药物, 在乙肝抗病毒治疗中也不会缺席. 迄今为止干扰素治疗乙肝已有50余年历程. 随着干扰素生产工艺的不断更新, 干扰素治疗乙肝也经历了一条曲折的路径. 最初短效干扰素在使用时由于疗效有限, 副作用大, 价格不菲, 在尝试使用数年后人们对其疗效极其不满意. 直至NAs出现后, 大多数临床医生都放弃使用短效干扰素. 直到聚乙二醇化干扰素(peg-interferon, Peg-IFN)上市, 干扰素这才引起学者和临床医生的关注与使用. 2015年, Marcellin等^[13]首次报道了以HBsAg清除或血清学转换为治疗目标的研究结果, 显示Peg-IFN α 联合替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil, TDF)治疗48周HBsAg清除率可达9.1%. 这一结果远高于NAs药物临床使用效果, 立即在学术界引起轰动, 至此人们对乙肝临床治愈目标的追求变得可能. 后来的国内外学者开展一些的临床观察研究, 发现在某些特定条件下对某些优势人群采用干扰素与NAs联合可以使HBsAg清除率达到40%-55.6%. 由此有理由相信乙肝临床治愈已经向我们走来. 下表整理了近年来基于Peg-IFN α 的不同治疗策略的一些代表性临床治愈研究(表1).

表 1 CHB患者基于Peg-IFN α 治疗后实现临床治愈的相关研究

治疗方案	代表性研究	HBsAg转阴率
“NA初始联合Peg-IFN α ”策略	Marcellin ^[14]	9.1%
	Satoru Hagiwara ^[15]	10.4%
	Cheng-Guang Hu ^[16]	11.5%
“NA换用Peg-IFN α ”策略	OSST研究 ^[17]	8.5%
	SWAP研究 ^[18]	8.9%
	Endeavor研究 ^[19]	9.3%
	NEW SWITCH研究 ^[20]	14.4%
	OSST研究 ^[21]	8.5%
“NA加用Peg-IFN α ”策略	PEGAN研究 ^[22]	7.8%
	SWAP研究 ^[18]	9.0%
	Wen-Hong Zhang ^[23]	18.5%
	孙冬林 ^[24]	32.5%
	Shuang-Suo Dang ^[25]	37.4%
“单用Peg-IFN α ”策略(IHCs)	Seng Gee ^[26]	20%
	Lin-Lin Zhou ^[27]	24.7%
	Xin-Yue Chen ^[28]	29.8%
	Shuang-Suo Dang ^[29]	47.9%
	Xue-Bing Chen ^[30]	55.6%
“延长治疗”策略	NEW SWITCH研究 ^[20]	20.7%
	Yao Xie ^[31]	21.7%
	Xin-Yue Chen ^[32]	29.0%
“间歇治疗”策略	Yao Xie ^[33]	19.4%

NA: 核苷类似物; Peg-IFN α : 聚乙二醇干扰素 α ; IHCs: 非活动性乙型肝炎病毒携带者。

3 乙肝临床治愈百花齐放, 各显神通

3.1 慢性乙肝临床治愈的实践: 不同人群的治愈现状

3.1.1 干扰素治疗的优势人群以及非优势人群的临床治愈难题: Peg-IFN α 目前在CHB患者中的总体的临床治愈率仅接近10%, 虽然远高于NAs的1%, 但其结果仍然不甚理想。研究发现在部分人群中, 患者使用Peg-IFN α 治疗后的临床治愈率显著高于其他CHB患者。Peg-IFN α 治疗的优势人群主要指经NAs治疗1年以上, HBsAg低水平(尤其 ≤ 1500 IU/mL)、HBeAg阴性且HBV DNA < 2000 IU/mL的患者。我国目前开展的“珠峰项目”、“乙肝脱帽项目”等研究都聚焦Peg-IFN α 优势人群, 临床治愈率可达30%以上^[25]。对于非活动性HBsAg携带状态患者(inactive hepatitis B virus carrier, IHC), 亚太、欧美指南一致认为IHC患者不建议治疗^[34-36]。而近年来国内的研究发现, 国内IHC人群已经超过3000万^[37], 且随着年龄的增长, IHC人群发生HBV再激活、肝硬化甚至肝癌的风险仍较高, 台湾一项研究纳入1965例IHC患者并平均随访11.5年, 其中16%出现HBV再激活, 且出现HBV再激活的患者在20年间肝硬化累积发生率高达46%, 所有受试者25年肝硬化累积发生率达15%^[38]。且还有研究发现IHC患者中14%-24%可能

进展为HBeAg阴性CHB, 近20%可能逆转至HBeAg阳性, 25%-62%的IHC患者存在中重度肝脏纤维化改变, 3.3%-62%存在中重度肝脏炎症, 甚至有10%左右存在肝硬化^[39]。人种不同可能是造成中国和欧美国家研究结果大相径庭的主要原因。因此近年来对IHC患者的治疗观点发生了明显变化。IHC人群的定义恰好符合Peg-IFN α 优势人群的范畴, 因此多项研究尝试IHC患者使用Peg-IFN α 治疗并成效显著, 我中心前期纳入的142例低HBsAg定量Peg-IFN α 初治CHB患者中, 使用Peg-IFN α 72周后HBsAg清除率可达47.9%^[29], 荟萃分析发现IHC人群48周总体HBsAg清除率可达47%, 结果令人欣喜和振奋。这也说明选择合适的CHB患者进行含Peg-IFN α 的治疗能将干扰素优势最大化。

干扰素非优势人群的临床治愈之路该何去何从? 当前众多研究者试图拓宽临床治愈人群的研究范围以追求CHB患者的临床治愈的最大化, 因此也开始着手非优势人群的临床治愈研究。在非优势人群中的临床治愈项目如“启航项目”、“领航项目”、“绿洲项目”等也正在开展, 免疫耐受期患者接受Peg-IFN α 治疗后有超过40%的患者可实现HBsAg降至3000 IU/mL以下, 这也说明免疫耐受的干扰素非优势人群也可以通过积极

治疗逐渐转换为优势人群, 有机会实现临床治愈这一更高目标^[40]。此外, HBeAg阳性初治慢乙肝患者采用基于PEG-IFN α 治疗的临床治愈率虽然低于NAs经治优势患者, 但是结果却显著优于NAs单药治疗^[41]。也就是说临床中, 对于这些非优势患者, 是否有更佳的治疗策略来提升其治愈率, 目前也在积极的探索中, 如定目标不定疗程的策略、间歇治疗策略等。

3.1.2 特殊人群的乙肝临床治愈: 儿童CHB患者的临床治愈研究也取得了突破性进展, 儿童CHB患者在经过抗病毒及Peg-IFN α 治疗后HBsAg清除率显著提高, 开始治疗的年龄越小其临床治愈率越高^[42,43], 且治疗过程中发现儿童对Peg-IFN α 治疗过程中耐受性良好, 这一系列研究结果更加坚定了CHB临床治愈的信心。Kansu等^[44]2006年的研究表明, 拉米夫定(Lamivudine, LAM)与IFN初始联合与LAM 2月后序贯联合IFN相比, HBsAg清除率分别为12.5%、4.6%($P>0.05$), 关于儿童CHB患者抗病毒治疗获得高临床治愈率这一现象的机制迄今仍未阐明。随后众多真实世界临床研究也显示, 儿童CHB抗病毒治疗应答率高, 特别是幼龄CHB患儿具有临床治愈的优势因素, 越早进行抗病毒治疗, 治愈率越高^[45]。儿童CHB抗病毒疗效和临床治愈率令人鼓舞, 为更多CHB临床治愈带来希望。

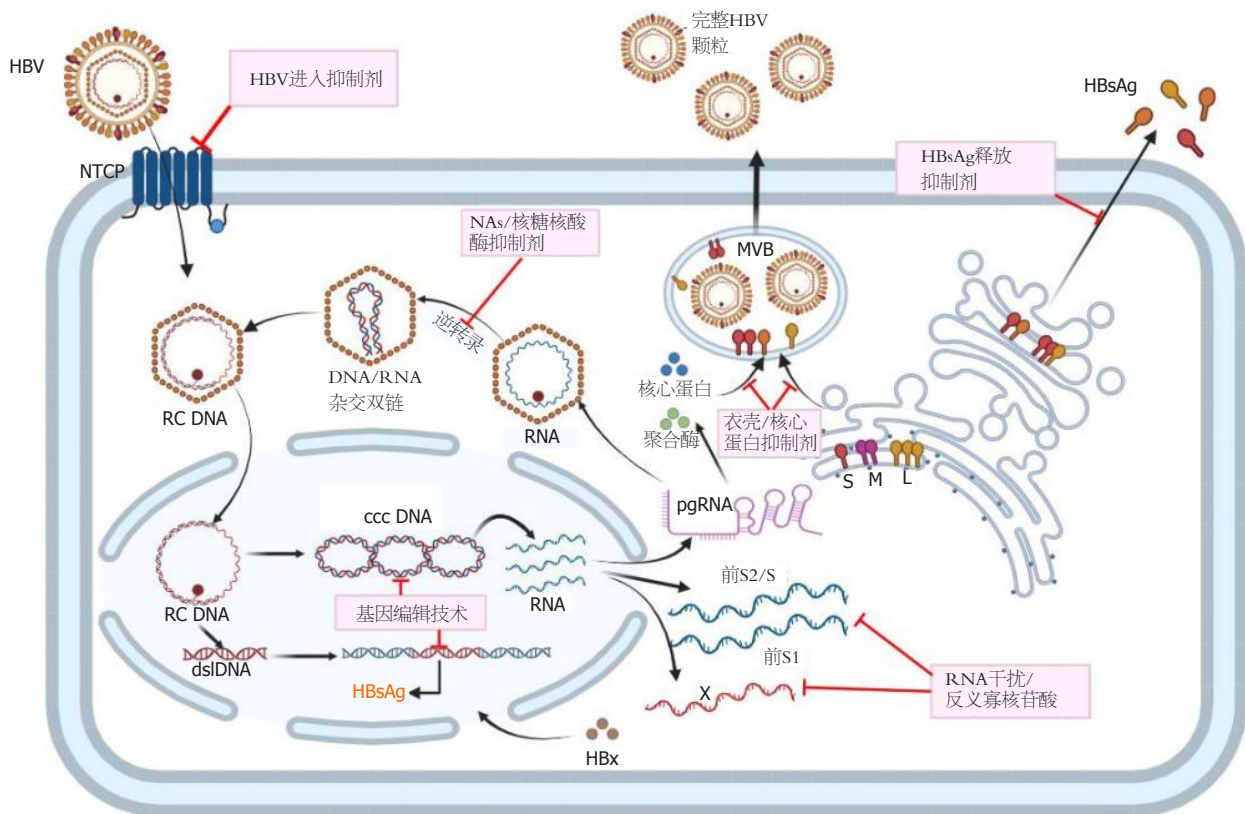
HBV感染的产妇在分娩后的机体往往处于特殊免疫激活状态, 对这部分患者的临床研究也越来越多: 国内一项研究纳入HBeAg阳性的产妇, 依据患者意愿在孕晚期予以抗病毒治疗, 并在产后立即停药, 结果发现孕期无论抗病毒与否, 产妇产后ALT水平显著升高, 且有40%出现肝脏急性炎症^[46]; 还有研究纳入45例合并CHB的产妇, 结果发现, 24.4%出现ALT急性升高, 11.8%获得HBeAg清除, HBeAg阳性产妇产后可能出现免疫激活^[47], 这或许可以解释产妇产后ALT升高及肝炎的发生。随着胎儿的娩出, 产妇的免疫抑制状态被解除, 发生肝炎患者的CD8⁺T细胞及其记忆T细胞亚群和效应T细胞亚群激活, 穿孔素和颗粒酶B表达水平升高, 可能在破坏免疫耐受和导致肝炎发作中发挥重要作用^[48], 由此可见产后这一阶段可能是CHB产妇实现临床治愈的良好时机, 配合Peg-IFN α 治疗有望进一步提高临床治愈率。

3.1.3 临床治愈生物标志物的探索迫在眉睫: 随着各种多中心临床研究的开展, Peg-IFN α 在CHB患者群体中的使用变得更加普遍, 但由于Peg-IFN α 也存在一些不良反应, 亟需找到某些指标预测Peg-IFN α 治疗的效果。这样一方面能给CHB患者带来更多信心, 帮助寻找适合Peg-IFN α 治疗的人群, 另一方面也能在疗效不佳时及时停药, 将患者的利益最大化。而HBV DNA虽然可以作为抗病毒治疗的评价指标, 但并不能很

好预测HBsAg的清除, 目前已经明确了3个早期预测指标: 基线低HBsAg水平、治疗12/24周HBsAg快速下降、治疗12周ALT升高2倍以上。近年来, 多种新型的血清标志物也被用于HBV治疗的疗效预测。HBV RNA由cccDNA转录而来, 一定程度上可反映肝脏内cccDNA转录活性水平^[49]。国外研究发现HBV RNA在实现HBeAg清除的CHB患者中水平更低, 且12/24周时的HBV RNA水平可以有效预测HBeAg清除^[50], HBV RNA和HBeAg之间存在强正相关性^[51]。目前在CHB的临床治愈研究中, 有研究表明HBV RNA可以作为Peg-IFN α 治疗12周时临床应答效果的预测因子^[52]。一般在患者HBsAg清除时或巩固治疗24周后可考虑停药, 但少数患者在停药后可能会出现病毒学复发, 其原因可能是残存的cccDNA继续产生HBsAg, 因此HBV RNA或许还可作为预测接受Peg-IFN α 治疗后停药时机的标志物。

3.2 乙肝临床治愈的前景与期待: 新药研究项目如火如荼

3.2.1 HBV感染的免疫发病机制或可作为扩大临床治愈的突破口: 随着研究的深入开展, Peg-IFN α 抑制和清除HBV实现临床治愈与宿主的抗病毒免疫应答密切相关, 而能够预测治愈指标也越来越丰富, 概括为三个方面: 病毒学指标、生化学指标和免疫学指标。目前病毒学预测指标有HBsAg水平及降幅, HBeAg、HBV DNA、HBcrAg水平及降幅, 基线HBV RNA水平等。封波教授团队发表的一篇综述指出更高敏定量的HBsAg清除可能更接近于CHB患者的完全治愈, 使用高灵敏的HBsAg检测可能临床治愈持久性更佳, 可能作为完全治愈替代标志物^[53], 但是这还需要更多的研究来探索和证实。生化学预测指标主要是ALT升高。免疫学预测指标有NK细胞、DC细胞、B细胞、滤泡辅助性T细胞、Treg细胞等。CHB是宿主免疫与病毒复制之间复杂的相互作用的结果, 先天免疫和适应性免疫细胞均参与其中, 机制复杂, 而Peg-IFN α 已被证实具有激活宿主先天免疫和适应性免疫应答的作用, 有利于提高患者的HBsAg清除率。近年学者们在Peg-IFN α 联合其他免疫策略实现更好地免疫应答方面做了喜人的成绩。有研究证实Peg-IFN α 联合PD-1抑制剂可恢复甚至增强CD8⁺T细胞的细胞毒效应, 具有协同抗肿瘤作用^[54], 胡鹏等^[55]研究证实PD-1⁺CXCR5⁺CD8⁺T细胞不仅具有传统CD8⁺T细胞的功能, 而且能够激活B细胞。PD-1在CXCR5⁺CD8⁺T细胞中未表现出耗竭表型。此外, CXCR5⁺CD8⁺T细胞对CHB患者病毒血症的控制发挥一定的作用, 上述免疫细胞亚群可能为乙肝治愈提供潜在的免疫治疗靶点, 相信随着免疫机制的不断



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i20.837 Copyright ©The Author(s) 2023.

图1 基于靶向病毒生命周期药物的研发. HBV: 乙型肝炎病毒; NTCP: 牛磺胆酸钠协同转运多肽; cccDNA: 共价、闭合、环状DNA; RC DNA: 松弛环状DNA; dsDNA: 双链线性DNA; pgRNA: 前基因组RNA; MVB: 多囊体; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBx: 乙型肝炎病毒x蛋白.

探索、新免疫靶点的不断被发现, 乙肝治愈的策略将更为丰富. 总之临床中诸多因素可影响Peg-IFN α 的应答转归, 明确Peg-IFN α 应答效果的影响因素, 尤其是宿主免疫机制的影响将对Peg-IFN α 的临床应用具有重要指导意义.

2019年Gane等^[56]首次尝试给HBeAg阴性的CHB患者使用PD-1抑制剂纳武单抗, 结果发现治疗12周时纳武单抗0.3 mg/kg患者无论是否加用HBV治疗性疫苗, 患者HBsAg较基线时平均下降0.3 log₁₀ IU/mL, 治疗24周时, 纳武单抗0.3 mg/kg患者HBsAg较基线时平均下降0.48 log₁₀ IU/mL. 该试点研究首次证明了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在非肿瘤慢性HBV感染者中的疗效及安全性, 也证明ICIs可以恢复慢性HBV感染患者的HBV特异性免疫反应. 有研究提出反复注射IFN也有可能诱导PD-L1的表达, 反而可能进一步抑制T细胞功能, IFN- α/γ 可诱导肝癌细胞及肝细胞PD-L1的表达, IFN- α/γ -STATA1-PD-L1通路在介导肝脏微环境中介导T细胞低反应性和灭活肝脏浸润的T细胞方面发挥着重要作用^[57,58], 这种效应被称之为“适应性抵抗”, 为机体的自我保护机制, 然而这种机制并不利于HBV的清除. 因此有学者提出将PD-1抑制剂与Peg-IFN α 联用, 达到解

除免疫抑制, 增强对HBsAg的清除作用. 国内有学者在小鼠中的研究发现抗-PDL1-IFN α 异源二聚体能够增强树突状细胞(DCs)的功能, 打破免疫耐受, 与乙肝疫苗联合治疗可诱导CHB小鼠产生持久的抗-HBs免疫应答, 有望实现持久的HBsAg清除. 然而目前在CHB患者中, 尚无ICIs联合Peg-IFN α 的临床研究, 但基于上述研究打下的基础, 相信ICIs联合Peg-IFN α 或许会在Peg-IFN α 的基础上实现更多CHB的临床治愈.

由于HBV的清除与T细胞功能密切相关, 近年来针对T细胞本身的改造和利用在HBV临床治愈领域也燃起了更多希望, 其中引人注意的是工程化T细胞过继回输技术. 该技术是指从患者血液中获得T细胞, 通过HBV特异性受体的基因转移技术, 对T细胞表面HBV特异性受体改造后进行体外扩增, 并将扩增后的工程化T细胞重新输注到患者体内发挥免疫效应的技术^[59]. 目前用于HBV治疗的工程化T细胞主要有2种改造方式-即嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)和特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)改造的T细胞^[60-62]. 有研究发现合并CHB的白血病患者在接受来自具有HBV特异性T细胞应答的捐献者(接种疫苗或HBV自发清除者)的骨髓移植后发生了HBV清除^[63,64], 还

有类似的研究发现在具有HBV特异性适应性免疫的受试者中移植HBsAg阳性肝脏后亦出现HBV清除, 且HBV特异性细胞和体液免疫反应增加^[65]。上述研究均表明过继转移工程HBV特异性T细胞的免疫恢复治疗策略有望成为CHB患者实现临床治愈的新突破。

3.2.2 基于靶向病毒生命周期药物的研发加速乙肝临床治愈进程: 现有的药物尚无法彻底清除cccDNA和整合宿主基因的HBV DNA, 而目前已经在临床中使用的抗乙肝病毒药物的治疗方案疗效也有限。因此, 关于HBV治疗的研究项目和新药也在如火如荼的进行着。在对HBV的生命周期的认识越来越深刻后, 药物的研发也开始着手HBV复制的整个过程。目前正在研发的抗HBV药物主要在HBV感染肝细胞并复制的过程中实施阻断抑制, 即靶向病毒生命周期发挥抗病毒作用。主要从以下几类机制发挥作用: (1)HBV进入抑制剂: 阻断HBV进入肝细胞; (2)核酸聚合物NAPs: 抑制肝表面抗原HBsAg的产生; (3)NAs: 干扰HBV DNA复制所需的DNA聚合酶, 为常见抗病毒口服药物; (4)干扰转录后调控: 干扰或抑制HBV的RNA, 阻止病毒翻译, 起到该机制的药物主要包括RNA干扰(RNA interference, RNAi)及反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO); (5)衣壳抑制剂: 干扰HBV的蛋白外壳, 阻止病毒组装; (6)HBsAg释放抑制剂(图1)。

4 临床治愈到完全治愈, 还有多远?

Peg-IFN α 可以从HBV复制的多个环节发挥抗病毒活性, 例如在HBV pgRNA逆转录生成HBV DNA的过程中, Peg-IFN α 可增强APOBEC3胞苷脱氨酶和干扰素刺激基因的表达, 广泛诱导核酸G到A突变和cccDNA降解, 从而阻断HBV DNA复制^[66,67], 消耗cccDNA库; 还可诱导下调HBV RNA的合成, 促进pgRNA的降解^[68,69], 这些机制说明Peg-IFN α 的使用一定程度上可以促进CHB的完全治愈。然而HBV感染完全治愈的核心旨在清除包括肝内cccDNA和整合HBV DNA在内的所有HBV基因, Peg-IFN α 对cccDNA虽然有一定作用, 但还是十分有限。而近些年发展壮大的基因编辑技术带来了HBV的完全治愈的曙光。CRISPR(簇状规则间隔短回文重复序列)是原核生物基因组中的一个重复片段, 其主要作用是通过Cas9这种酶将整合在原核生物基因组中的病毒源性DNA片段切除, 最初在细菌中被发现, 是一种细菌为抵抗病毒入侵产生的特殊基因编辑方法。很快, CRISPR-Cas9便成为一种突破性的基因编辑工具, 用于治疗多种疾病, 其中就包括HBV感染。通过设计与靶DNA序列互补的向导RNA, CRISPR-Cas9系统便可以定向且特异性地切割目标DNA基因组, 导致DNA位点特异性的双链断裂, 断裂后的两个断端会诱导易错非同源末端连接, 且通常会

导致移码突变, 因此所得基因产物往往是非功能性的截短蛋白, 最终结果就是靶DNA基因组的失活^[70,71]。然而CRISPR-Cas9技术在用于临床之前还需解决潜在挑战。面对挑战, 目前也在对CRISPR-Cas9技术不断改进中, 用CRISPR介导的基因编辑技术彻底清除所有HBV基因组达到完全治愈, 可能也是征服慢性HBV感染的有力工具。

5 结论

总之, 不论是在CHB临床队列研究、基础研究、新药研发, 优势人群及非优势人群, 疗效预测和评估指标, 还是抗病毒与免疫调节联合治疗方案及个体化治疗等众多方面仍存在亟待解决的问题和挑战。但CHB的临床治愈仍是值得我们欣喜的可实现的理想治疗目标, 未来乙肝完全治愈需要多种药物的组合, 相信随着基础与临床研究的不断深入, 消除HBV对人类健康的威胁将不再遥远, 期待更多的数据和结果。

6 参考文献

- 1 Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, Hu J, Kramvis A, Lampertico P, Janssen HLA, Levrero M, Li W, Liang TJ, Lim SG, Lu F, Penicaud MC, Tavis JE, Thimme R; Members of the ICE-HBV Working Groups; ICE-HBV Stakeholders Group Chairs; ICE-HBV Senior Advisors, Zoulim F. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 545-558 [PMID: 30981686 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30119-0]
- 2 Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18035 [PMID: 29877316 DOI: 10.1038/nrdp.2018.35]
- 3 Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 5-13 [PMID: 21115576 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05]
- 4 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华肝病杂志 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]
- 5 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-689 [PMID: 16614109 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0702]
- 6 Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331 [PMID: 11836196 DOI: 10.1093/aje/155.4.323]
- 7 Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett* 2009; 286: 22-28 [PMID: 19345001 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.053]
- 8 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(†). *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID:

- 31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
- 9 Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 938-961 [PMID: 31941257 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007]
- 10 Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-683 [PMID: 23219442 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.039]
- 11 Block TM, Gish R, Guo H, Mehta A, Cuconati A, Thomas London W, Guo JT. Chronic hepatitis B: what should be the goal for new therapies? *Antiviral Res* 2013; 98: 27-34 [PMID: 23391846 DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.01.006]
- 12 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1693-1701
- 13 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weillert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455 [PMID: 19052126 DOI: 10.1056/NEJMoa0802878]
- 14 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elakashab M, Chuang WL, Lim SG, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Foster GR, Lou L, Martins EB, Dinh P, Lin L, Corsa A, Charuorn P, Subramanian GM, Reiser H, Reesink HW, Fung S, Strasser SI, Trinh H, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HL; Study 149 Investigators. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-144.e10 [PMID: 26453773 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043]
- 15 Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, Ida H, Sakurai T, Ueshima K, Takita M, Komeda Y, Nishijima N, Osaki Y, Kudo M. Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2018; 23: 513-521 [PMID: 29438098 DOI: 10.3851/IMP3225]
- 16 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naïve Patients With Hepatitis B e Antigen -positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
- 17 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016; 21: 337-344 [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
- 18 Lim SG, Yang WL, Chang JPE. Switch or add-on PEGINTERFERON to chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogue (SWAP study): final results. *J Hepatol* 2019; AASLD2019. Abstracts (oral193)
- 19 Wu D, Wang P, Han M, Chen Y, Chen X, Xia Q, Yan W, Wan X, Zhu C, Xie Q, Jiang J, Wei L, Tan D, Dou X, Yu Y, Hou J, Luo X, Ning Q. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. *Hepatol Int* 2019; 13: 573-586 [PMID: 31172415 DOI: 10.1007/s12072-019-09956-1]
- 20 Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, Jiang J, Xie Q, Dou X, Sun Y, Li Y, Liu Y, Liu G, Mao D, Chi X, Tang H, Li X, Xie Y, Chen X, Jiang J, Zhao P, Hou J, Gao Z, Fan H, Ding J, Zhang D, Ren H. HBsAg Loss with Peg-interferon Alfa-2a in Hepatitis B Patients with Partial Response to Nucleos(t)ide Analog: New Switch Study. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 25-34 [PMID: 29577029 DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072]
- 21 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- 22 Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, Thabut D, Guyader D, Hezode C, Picon M, Causse X, Leroy V, Bronowicki JP, Carrieri P, Riachi G, Rosa I, Attali P, Molina JM, Bacq Y, Tran A, Grangé JD, Zoulim F, Fontaine H, Alric L, Bertucci I, Bouvier-Alias M, Carrat F; ANRS HB06 PEGAN Study Group. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 177-188 [PMID: 28404133 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30189-3]
- 23 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 24 史罗明, 周根法, 孙冬林. 聚乙二醇干扰素- α -2a治疗血清低水平HBsAg阳性的慢性乙型肝炎患者临床结局预测研究. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 565-568
- 25 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
- 26 Lim SG, Lee GH, Dan YY. HBsAg loss in inactive chronic hepatitis B carriers is dependent on level of qHBsAg and interferon response: a randomised control trial. *Hepatology* 2019; 70: 128
- 27 周淋淋, 秦波. 聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测. 中国感染与化疗杂志 2020; 20: 374-378
- 28 Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, He Z, Shen C, Chen X. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017; 66: 1058-1066 [PMID: 28407271 DOI: 10.1002/hep.29213]
- 29 Wu F, Lu R, Liu Y, Wang Y, Tian Y, Li Y, Li M, Wang W, Zhang X, Jia X, Dang S. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2021; 41: 2032-2045 [PMID: 33896094 DOI: 10.1111/liv.14897]
- 30 Chen XB, Liu FF, Shu FL, Liu JY, Yang JH. Peginterferon alfa-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate induced high clinical cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101723 [PMID: 34091082 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101723]
- 31 Li MH, Xie Y, Lu Y, Qiu GH, Liu F, Li XH, Zhao H, Song SJ, Guan XP, Cheng J, Xu DZ. [High rates of HBsAg loss and seroconversion result from prolonged course of pegasys treatment]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 182-185 [PMID: 21586235 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.03.008]
- 32 Yan YJ, Wang XX, Cao ZH, Lu JF, Jin Y, He ZM, Geng N, Ren

- S, Ma LN, Chen XY. [Low-levels of HBsAg quantification at 48-week in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients are the advantageous population for HBsAg clearance]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 813-818 [PMID: 30616314 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.11.002]
- 33 Li M, Xie S, Bi X, Sun F, Zeng Z, Deng W, Jiang T, Lin Y, Yang L, Lu Y, Zhang L, Yi W, Xie Y. An optimized mode of interferon intermittent therapy help improve HBsAg disappearance in chronic hepatitis B patients. *Front Microbiol* 2022; 13: 960589 [PMID: 36110295 DOI: 10.3389/fmicb.2022.960589]
 - 34 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
 - 35 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
 - 36 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
 - 37 Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021; 15: 318-327 [PMID: 33638049 DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2]
 - 38 Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699 [PMID: 19455130 DOI: 10.1038/ajg.2009.187]
 - 39 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
 - 40 Zhang QR, Sun F, Yu YQ, Sui SL, Zhao TT, Shang J, Geng JW, He YL, Zhang JM, Zhang WH. The functional cure strategies of patients with high HBsAg levels at baseline with interferon therapy (OASIS Project 1.5 Year Data). *APASL* 2023
 - 41 Li J, Qu L, Sun X, Liu Y, Gong Q, Yu D, Zhang D, Jiang J, Chen J, Wei D, Han Y, Gao Y, Zhang Q, She W, Chen L, Zhang J, Zhang X. Peg-interferon alpha add-on Tenofovir disoproxil fumarate achieved more HBsAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B naïve patients. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1381-1391 [PMID: 34228855 DOI: 10.1111/jvh.13571]
 - 42 朱世珠, 董漪, 徐志强, 王丽旻, 陈大为, 甘雨, 王福川, 闫建国, 曹丽丽. 1-7岁慢性乙型肝炎HBeAg阳性儿童经抗病毒治疗HBsAg清除率的回顾性研究. *中华肝脏病杂志* 2016; 24: 738-743 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005]
 - 43 Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, Hierro L, Crivellaro C, Vergani GM, Iorio R, Pace M, Con P, Gatta A. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715-718 [PMID: 10764718 DOI: 10.1136/gut.46.5.715]
 - 44 Kansu A, Doğanci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, Dikici B, Dalgiç B, Selimoğlu A, Kasirga E, Ozkan TB, Kuloglu Z, Aydogdu S, Boşnak M, Ertekin V, Tanir G, Haspolat K, Girgin N, Yağci RV. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11: 255-261 [PMID: 16640106]
 - 45 张敏, 李静, 王福生. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗与临床治愈: 进展与挑战. *中华肝脏病杂志* 2021; 29: 1218-1223
 - 46 Wang F, Song M, Hu Y, Yang L, Bi X, Lin Y, Jiang T, Deng W, Wang S, Sun F, Zeng Z, Lu Y, Shen G, Liu R, Chang M, Wu S, Gao Y, Hao H, Xu M, Chen X, Hu L, Wan G, Zhang L, Li M, Xie Y. The relation of the frequency and functional molecules expression on plasmacytoid dendritic cells to postpartum hepatitis in women with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection. *Front Immunol* 2022; 13: 1062123 [PMID: 36439153 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1062123]
 - 47 Tang Q, Wang CR, Liu XQ. Cytokine profiles of chronic HBV infected women during pregnancy and postpartum. *AASLD 2022 Abstract* 1217
 - 48 Song A, Liu Y, Cao Z, Lu J, Ren S, Zheng S, Ma L, Hu Z, Lin X, Li H, Zheng Y, Chen X. Clinical Features and T Cell Immune Characteristics of Postpartum Hepatitis Flare in Pregnant Women With HBeAg-Positive Chronic HBV Infection. *Front Immunol* 2022; 13: 881321 [PMID: 35493501 DOI: 10.3389/fimmu.2022.881321]
 - 49 Huang H, Wang J, Li W, Chen R, Chen X, Zhang F, Xu D, Lu F. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals. *J Clin Virol* 2018; 99-100: 71-78 [PMID: 29353073 DOI: 10.1016/j.jcv.2017.12.016]
 - 50 van Bömmel F, van Bömmel A, Krauel A, Wat C, Pavlovic V, Yang L, Deichsel D, Berg T, Böhm S. Serum HBV RNA as a Predictor of Peginterferon Alfa-2a Response in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2018; 218: 1066-1074 [PMID: 29741634 DOI: 10.1093/infdis/jiy270]
 - 51 Zhang Q, Huang H, Sun A, Liu C, Wang Z, Shi F, Duan W, Sun X, Wang Q, Sun P, Pu C, Zhang Y. Change of Cytokines in Chronic Hepatitis B Patients and HBeAg are Positively Correlated with HBV RNA, Based on Real-world Study. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10: 390-397 [PMID: 35836760 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00160]
 - 52 Farag MS, van Campenhout MJH, Pfefferkorn M, Fischer J, Deichsel D, Boonstra A, van Vuuren AJ, Ferenci P, Feld JJ, Berg T, Hansen BE, van Bömmel F, Janssen HLA. Hepatitis B Virus RNA as Early Predictor for Response to Pegylated Interferon Alpha in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 202-211 [PMID: 31912157 DOI: 10.1093/cid/ciaa013]
 - 53 Wang ZL, Zheng JR, Yang RF, Huang LX, Chen HS, Feng B. An Ideal Hallmark Closest to Complete Cure of Chronic Hepatitis B Patients: High-sensitivity Quantitative HBsAg Loss. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 197-206 [PMID: 36406318 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00289]
 - 54 Zhu Y, Chen M, Xu D, Li TE, Zhang Z, Li JH, Wang XY, Yang X, Lu L, Jia HL, Dong QZ, Qin LX. The combination of PD-1 blockade with interferon- α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 726-737 [PMID: 35459855 DOI: 10.1038/s41423-022-00848-3]
 - 55 Chu F, Li HS, Liu X, Cao J, Ma W, Ma Y, Weng J, Zhu Z, Cheng X, Wang Z, Liu J, Jiang ZY, Luong AU, Peng W, Wang J, Balakrishnan K, Yee C, Dong C, Davis RE, Watowich SS, Neelapu SS. CXCR5(+)CD8(+) T cells are a distinct functional subset with an antitumor activity. *Leukemia* 2019; 33: 2640-2653 [PMID: 31028278 DOI: 10.1038/s41375-019-0464-2]
 - 56 Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM, Schwabe C, Dunbar PR. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol* 2019; 71: 900-907 [PMID: 31306680 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.028]
 - 57 Li N, Wang J, Zhang N, Zhuang M, Zong Z, Zou J, Li G, Wang X, Zhou H, Zhang L, Shi Y. Cross-talk between TNF- α and IFN- γ signaling in induction of B7-H1 expression in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 271-283 [PMID: 29090321 DOI: 10.1007/s00262-017-2086-8]
 - 58 Liu L, Hou J, Xu Y, Qin L, Liu W, Zhang H, Li Y, Chen M, Deng

- M, Zhao B, Hu J, Zheng H, Li C, Meng S. PD-L1 upregulation by IFN- α / γ -mediated Stat1 suppresses anti-HBV T cell response. *PLoS One* 2020; 15: e0228302 [PMID: 32628668 DOI: 10.1371/journal.pone.0228302]
- 59 Tan AT, Schreiber S. Adoptive T-cell therapy for HBV-associated HCC and HBV infection. *Antiviral Res* 2020; 176: 104748 [PMID: 32087191 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104748]
- 60 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
- 61 June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* 2018; 379: 64-73 [PMID: 29972754 DOI: 10.1056/NEJMr1706169]
- 62 Labanieh L, Majzner RG, Mackall CL. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 377-391 [PMID: 31011197 DOI: 10.1038/s41551-018-0235-9]
- 63 Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, Brautbar C, Shouval D. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 246-252 [PMID: 8340054]
- 64 Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, Lam SK. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology* 1997; 25: 1497-1501 [PMID: 9185774 DOI: 10.1002/hep.510250631]
- 65 Loggi E, Bihl F, Chisholm JV 3rd, Biselli M, Bontadini A, Vitale G, Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD, Bernardi M, Brander C, Andreone P. Anti-HBs re-seroconversion after liver transplantation in a patient with past HBV infection receiving a HBsAg positive graft. *J Hepatol* 2009; 50: 625-630 [PMID: 19157623 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.026]
- 66 Bonvin M, Achermann F, Greeve I, Stroka D, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Greeve J. Interferon-inducible expression of APOBEC3 editing enzymes in human hepatocytes and inhibition of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 2006; 43: 1364-1374 [PMID: 16729314 DOI: 10.1002/hep.21187]
- 67 Stadler D, Kächele M, Jones AN, Hess J, Urban C, Schneider J, Xia Y, Oswald A, Nebioglu F, Bester R, Lasitschka F, Ringelhan M, Ko C, Chou WM, Geerlof A, van de Klundert MA, Wettengel JM, Schirmacher P, Heikenwälder M, Schreiner S, Bartenschlager R, Pichlmair A, Sattler M, Unger K, Protzer U. Interferon-induced degradation of the persistent hepatitis B virus cccDNA form depends on ISG20. *EMBO Rep* 2021; 22: e49568 [PMID: 33969602 DOI: 10.15252/embr.201949568]
- 68 Gordien E, Rosmorduc O, Peltekian C, Garreau F, Bréchet C, Kremsdorf D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J Virol* 2001; 75: 2684-2691 [PMID: 11222692 DOI: 10.1128/JVI.75.6.2684-2691.2001]
- 69 Wang YX, Niklasch M, Liu T, Wang Y, Shi B, Yuan W, Baumert TF, Yuan Z, Tong S, Nassal M, Wen YM. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication. *J Hepatol* 2020; 72: 865-876 [PMID: 31863794 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.009]
- 70 Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1258096 [PMID: 25430774 DOI: 10.1126/science.1258096]
- 71 Kim H, Kim JS. A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 321-334 [PMID: 24690881 DOI: 10.1038/nrg3686]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

