

药物抗病毒治疗慢乙肝的最新研究进展

李 晶

吉林省德惠市人民医院 吉林 德惠 130300

【摘要】：慢性乙型肝炎是全球广泛流行的病毒性肝病，其治疗长期受限于病毒清除难度大与免疫耐受状态持续存在。目前临床以核苷（酸）类似物与干扰素为主的治疗方案虽可有效抑制病毒复制，却难以实现功能性治愈。新一代治疗药物正朝着靶向 HBV 生命周期及宿主免疫系统两个方向发展。本文旨在探讨药物抗病毒治疗慢乙肝的最新研究进展，为疾病治疗提供理论支持。

【关键词】：慢性乙型肝炎；抗病毒；药物

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.020

引言

乙型肝炎病毒具有显著的慢性化倾向，在宿主体内可长期存在并维持低水平复制，其感染过程常伴随免疫调控失衡。慢性乙型肝炎的发病与病毒复制能力、cccDNA 稳定性密切相关，其病毒同机体间具有复杂的动态共存关系，导致药物治疗难以彻底清除病毒。现有治疗手段虽能控制病毒活性，但仍难以实现功能性治愈。针对病毒生命周期关键环节与免疫反应靶点的系统干预，正在成为药物研发的新方向。

1 慢性乙型肝炎特点与治疗难点

慢性乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒（HBV）持续感染引发的慢性肝病，具有病毒复制周期长、宿主免疫耐受显著等临床特征。HBV 通过 cccDNA 在肝细胞核内持续表达病毒蛋白，维持病毒慢性存在，难以完全清除病毒。患者在疾病早期多无明显症状，但病毒复制活跃，持续的免疫炎症反应易导致肝纤维化，进而发展为肝硬化或肝细胞癌。当前核苷（酸）类似物可有效抑制病毒复制，显著降低 HBV DNA 水平，但难以彻底清除 cccDNA 与整合型 HBV DNA，治疗后仍存在复发风险。干扰素类药物具有免疫调节作用，部分患者可实现表面抗原清除，但受限疗效个体差异大、耐受性差等问题，临床应用受限。由于病毒与宿主间复杂的免疫动态平衡，如何突破免疫耐受状态、根除病毒复制模板，成为当前药物抗病毒治疗慢乙肝面临的关键难题，也推动着靶向病毒生命周期与宿主免疫系统的药物研发不断深入。

2 当前抗 HBV 治疗药物

当前抗 HBV 治疗药物主要包括核苷（酸）类逆转录酶抑制剂与干扰素类两大类，前者以高效抑制 HBV DNA 复制为核心机制，后者则激活宿主免疫系统清除病毒。恩替卡韦、替诺福韦酯及其改良衍生物等核苷（酸）类药物已广泛应用在临床中，具有强效抑制病毒复制、耐药屏障高等优势，成为当前慢性乙型肝炎治疗的基础。但这类药物难以彻底清除共价闭环状 DNA（cccDNA），患者在停药后易发生病毒反弹，难以实现临床治愈目标。

干扰素类药物则是激活干扰素信号通路，诱导抗病毒蛋白

表达，提高宿主抗病毒应答能力。聚乙二醇干扰素 α -2a 在部分患者中可实现清除表面抗原的效果，具备一定的治愈潜力，但治疗周期长、应答率不高且不良反应显著，限制其广泛应用。除此之外，干扰素疗法对患者基础免疫状态要求较高，在免疫功能受损人群中疗效欠佳。为克服现有药物的局限，新一代治疗药物正在向着靶向病毒生命周期与靶向宿主免疫系统方向发展。新型逆转录酶抑制剂、RNA 干扰药物、核壳装配抑制剂等不断推进临床验证，部分候选药物显示出优于现有疗法的抗病毒能力。整体而言，现阶段抗 HBV 治疗药物已取得显著成效，但仍难以实现大多数患者的功能性治愈。

3 慢性乙型肝炎治疗新药

（1）靶向 HBV 生命周期

1. 进入抑制剂

乙型肝炎病毒经钠离子-牛磺胆酸共转运体（NTCP）介导进入肝细胞，是感染过程的起始环节，也是抗病毒治疗干预的潜在靶点。进入抑制剂研究重点在于阻断 HBV 与 NTCP 结合，切断病毒生命周期第一步，进而减少新的肝细胞感染，降低病毒传播能力。Bulevirtide（Myrcludex B）是目前最具代表性的进入抑制剂，其模拟 HBV 表面蛋白 PreS1 区域与 NTCP 结合，竞争性阻断病毒入侵。该药已在欧洲获批用于慢性丁型肝炎治疗，并显示出良好抑制 HBV 感染的效果。Bulevirtide 能够在不影响内源性胆汁酸代谢的基础上，有效降低 HBV DNA 水平，并联合核苷类药物增强病毒控制效果。除 Bulevirtide，针对 NTCP 的新型单克隆抗体、小分子抑制剂以及融合蛋白也在积极研发中，其中部分已进入 I/II 期临床试验阶段。进入抑制剂治疗思路为慢乙肝提供早期阻断病毒扩散的新策略，在降低病毒库扩张风险、联合其他机制药物实现功能性治愈等方面展现出良好前景。

2. 翻译抑制剂

乙型肝炎病毒在完成前基因组 RNA（pgRNA）转录后，需借助宿主翻译系统合成表面抗原（HBsAg）、核心抗原（HBcAg）等各类病毒蛋白。病毒蛋白持续表达既会维持病毒复制循环，还诱导免疫耐受，是慢性乙型肝炎病毒持续感染的

重要机制。翻译抑制剂旨在阻断病毒 mRNA 向蛋白的转录后表达过程,减少病毒抗原,进而干预病毒复制及免疫逃逸。小干扰 RNA (siRNA) 与反义寡核苷酸 (ASO) 为该领域代表性方法,其机制为靶向 HBV mRNA,诱导其降解或阻断翻译。JNJ-3989 (ARO-HBV) 是肝靶向 siRNA,已进入多项 II 期临床研究,在联合核苷类药物中可显著降低 HBsAg 水平,且停药后可维持较低病毒活性。GSK3228836 等 ASO 类药物亦在推进中,显示出广泛抑制 HBV mRNA 及抗原表达的作用。翻译抑制剂优势在于针对病毒蛋白表达核心环节,同时增强免疫系统识别与清除病毒能力。

3. 组装干扰剂

乙型肝炎病毒核心蛋白在病毒生命周期中发挥关键作用,负责封装前基因组 RNA (pgRNA) 以及形成核衣壳,是病毒组装、复制过程中不可或缺的部分。病毒核衣壳的正常组装是后续反转录、cccDNA 维持以及病毒释放的基础,也是抗病毒治疗的重要靶点。组装干扰剂即为针对 HBV 核心蛋白的药物,旨在干扰核心蛋白间相互作用或诱导异常核衣壳形成,破坏病毒复制,从而中断病毒生命周期。组装干扰剂中较具代表性的为核心蛋白变构调节剂 (CpAMs),其作用机制可分为两类:一类诱导形成空壳状非功能性核衣壳,另一类则干扰核衣壳的稳定性与 pgRNA 封装效率。JNJ-6379 (bersacapavir) 及 ABI-H0731 (vebicorvir) 是该领域典型药物,在临床研究中展现出较强的病毒复制抑制作用。CpAMs 联合核苷(酸)类似物治疗可进一步减少 HBV DNA 水平,抑制病毒再循环过程。CpAMs 不只抑制新病毒粒子的产生,还能减少病毒核心蛋白回流入核内的量,间接削弱 cccDNA 维持,具备潜在的功能性治愈价值。当前多项 II 期临床研究正评估 CpAMs 的抗病毒活性,如 REEF-1 与 REEF-2 研究探索 JNJ-6379、siRNA 类药物及 NA 类药物的联合方案,以期提升 HBsAg 清除率。尽管尚需进一步观察组装干扰剂的长期疗效,但该类药物在病毒生命周期中介入点明确、靶向特异性强,具有良好的研发前景。

(2) 靶向宿主免疫系统药物

1. TLR 激动剂

TLR 激动剂是一类作用于固有免疫系统的模式识别受体,能够感知病毒成分或细胞损伤相关分子,在激活抗病毒免疫反应中发挥桥梁作用。作为治疗慢性乙型肝炎的新型免疫调节手段,TLR 激动剂正成为药物抗病毒治疗慢乙肝研究关注的重点。小分子 TLR-8 激动剂 GS-9688 (Selgantolimod) 已完成 II 期临床试验,其在慢性乙型肝炎病毒血症患者中具有良好的安全性,可诱导释放与病毒控制相关的免疫因子,激活先天免疫及部分适应性免疫反应。但在既定疗程结束时,尚无患者达到主要疗效终点,即 HBsAg 在治疗 24 周内下降达到或超过 $1 \log_{10}$ IU/mL,表明其单药治疗效果仍受限。目前研究正向多靶点联合治疗方向拓展,包括与核苷(酸)类似物、siRNA 药物

及其他免疫调节剂的组合策略,以期协同激发免疫清除反应,推动实现 HBsAg 的功能性治愈的。

2. 细胞凋亡诱导剂

慢性乙型肝炎的持续感染状态与病毒在肝细胞内的长期潜伏密切相关,因免疫逃逸难以及时清除病毒感染细胞,导致 cccDNA 持续存在于肝细胞核内,维持病毒复制。细胞凋亡诱导剂是一种新兴治疗药物,旨在激活特异性凋亡通路,引导 HBV 感染细胞发生程序性死亡,减少病毒库、破坏免疫耐受屏障,重新建立宿主免疫系统识别并清除病毒的能力。GS-9992 是目前细胞凋亡诱导剂中具有代表性的候选药物,其作用机制是基于激活肝细胞内的凋亡信号通路,促使病毒感染细胞发生非坏死性凋亡,从而降低病毒复制能力。GS-9992 在动物模型中能够显著抑制 HBsAg 与 HBV DNA 水平,具备良好的病毒清除能力。在与核苷(酸)类似物联合使用时,其进一步增强病毒标志物下降幅度,并可能诱导更广泛的免疫激活效应。该类药物在恢复免疫识别基础上,利用“靶向细胞牺牲”的方式消减病毒库,为功能性治愈提供新的干预路径。但诱导细胞死亡过程需严格控制,避免广泛损伤肝细胞与非特异性炎症反应。未来研究正尝试协同使用 GS-9992 与 siRNA、免疫检查点抑制剂等新型药物,进一步提升靶向性疗效,同时拓展其在不同免疫表型患者群体中的适用范围。

3. 免疫检查点抑制剂

在慢性乙型肝炎长期感染过程中,病毒不断削弱宿主免疫系统清除能力,表现为 HBV 特异性 T 细胞功能耗竭。免疫检查点通路在此过程中扮演重要角色,其中 PD-1/PD-L1 轴是当前研究最为深入的免疫调节机制之一。HBV 感染持续存在时,肝脏微环境中 PD-1 高表达导致 $CD8^+$ T 细胞丧失效应功能,难以彻底清除病毒。免疫检查点抑制剂能阻断抑制性信号传导,解除 T 细胞抑制状态,有望重建特异性细胞免疫应答,恢复抗病毒活性。纳武利尤单抗 (Nivolumab) 抗 PD-1 单抗药物已在慢乙肝小样本试验中获得初步数据。该类药物可提升 HBV 特异性 $CD8^+$ T 细胞的功能活性,并在个别病例中实现显著下降 HBsAg 甚至清除。联合治疗策略亦为研究热点,抗 PD-1 抗体与治疗性疫苗、siRNA、CpAMs 联合使用,以激活多层次免疫反应并强化病毒抗原的清除路径。部分临床研究已观察到 HBsAg 水平的协同下降趋势,表明免疫检查点抑制剂在多靶点治疗组合中的协同潜力。该类药物在慢性乙型肝炎治疗中仍处于探索阶段,其治疗机制来源于肿瘤免疫治疗经验,但应用于病毒性疾病存在生理基础差异。慢乙肝患者多缺乏广泛突变抗原刺激,其免疫系统激活阈值更高,需谨慎评估药物安全窗口。已有研究提示,免疫检查点抑制剂可能引发 ALT 波动、免疫介导性肝炎等不良反应,在慢性肝病患者中应加强个体风险控制。

4 结语

慢性乙型肝炎治疗关键在于持久抑制病毒复制与有效逆转免疫耐受状态。围绕 HBV 生命周期与宿主免疫系统构建的

多靶点药物体系，正为功能性治愈提供更具针对性的路径。从分子机制到临床策略，治疗格局正在逐步由单一抑制转向综合调控。伴随新药不断出现，治疗窗口、联合策略与个体化路径将决定实现未来疗效治愈可能性。

参考文献:

- [1] 俞佳雯,周慧,林天龙,阙任焱.乙肝肝纤维化中西医研究进展[J].陕西中医,2025,46(02):273-276+280.
- [2] 程书权.哪些因素会影响慢乙肝患者口服抗病毒药物治疗的应答结果[J].肝博士,2024,(05):47-48.
- [3] 程家喜,王万党,石梅彬,黄祥亚,杨洁,李巧珊,邹绮明,李娟.恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯及富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析[J].传染病信息,2024,37(01):11-15.
- [4] 张磊,刘传苗.抗病毒药物在治疗慢乙肝相关性肝细胞癌应用与进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2020,41(21):2720-2722.