



王福生,中国科学院院士。国家杰出青年科学基金获得者,国家“973计划”肝病项目首席科学家(2007—2011)。现任解放军第三〇二医院感染病诊疗与研究中心主任,中国人民解放军传染病研究所所长,全军艾滋病和病毒性肝炎重点实验室主任。

慢性乙型肝炎临床治疗的现状与挑战

史继静¹, 常文仙², 李元元³, 王福生^{1,3}

1. 北京大学解放军302医院教学医院感染性疾病诊疗与研究中心,北京 100039
2. 蚌埠医学院,蚌埠 233000
3. 中国人民解放军第三〇二医院感染性疾病诊疗与研究中心,北京 100039

摘要 病毒本身和机体免疫应答是影响HBV感染病情进展和临床转归的重要因素。目前免疫学研究及临床观察结果表明,单纯的抗病毒治疗无法重建慢性乙型肝炎患者的抗病毒免疫功能,因而无法彻底治愈HBV感染。联合新的免疫治疗策略,根据疾病的不同阶段采取针对性的治疗方案,可能是实现HBV感染治愈的有效方法。本文综述慢性乙型肝炎治疗的现状与进展。

关键词 慢性乙型肝炎;疾病进展;抗病毒治疗;免疫治疗

由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的乙型肝炎是一种传染性强、病死率高的传染病,以肝脏病变为主要表现,可引起多器官功能损害,已成为严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题。目前,中国HBV感染者约7800万,其中慢性乙肝患者约2000多万,每年有近30万患者因肝癌而死亡,占世界肝癌患者数量的51%^[1]。按疾病进展可将HBV感染分为急性感染、慢性感染、肝硬化、肝癌,患者自然转归或治疗干预后的转归各不相同,其中慢性乙肝处在疾病进展的关键环节,

临床上有效的治疗可延缓疾病进展或实现功能性治愈。本文就慢性乙肝的发病机理、临床治疗的现状与进展作一综述。

1 HBV感染的免疫发病机理

成人感染HBV后约90%以上能够控制病毒,表现为急性感染或急性自限性乙型肝炎,5%~10%进入慢性感染阶段。围产期及1~5岁儿童感染HBV后极易发展为持续性感染,慢性化率分别高达90%和30%。虽然导致HBV感染不同临床结局的因素不是完全清楚,但

大量临床免疫学研究证明病毒本身和机体免疫应答是影响疾病进展和临床转归的重要因素。

1.1 急性HBV感染

HBV复制、肝脏损伤、天然免疫及适应性免疫在急性HBV感染的不同阶段组成动态网络:HBV感染后即潜伏期,天然免疫活化与病毒复制高峰同时出现;急性肝炎期,适应性免疫应答出现并持续增强,HBV载量开始下降,该阶段病毒清除的同时伴随着肝脏损伤;感染恢复期,病毒彻底清除和ALT恢复正常后,HBsAb和HBV特异性记忆

收稿日期:2016-09-22;修回日期:2016-10-16

作者简介:史继静,博士,研究方向为慢性病毒性肝病的免疫发病机理及细胞治疗,电子信箱:shijijing1983@126.com;王福生(通信作者),中国科学院院士,研究方向为病毒性肝炎、艾滋病和疑难危重肝病的临床诊治、免疫发病机理及细胞治疗,电子信箱:fswang302@163.com

引用格式:史继静,常文仙,李元元,等.慢性乙型肝炎临床治疗的现状与挑战[J].科技导报,2016,34(20):34-39;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.005

性T细胞出现,保护机体免受二次感染或复发^[2]。

天然免疫系统作为机体抗病毒感染的第一道防线,在HBV感染的早期阶段,可通过Toll样受体识别HBV感染,释放I型IFN- α/β ,激活NK或NKT细胞发挥早期的抗病毒作用。随后DC等抗原提呈细胞摄入病毒抗原,经加工处理后以MHC I类、MHC II类分子的形式分别呈递给CD8+T细胞和CD4+T细胞,从而启动特异性细胞免疫和体液免疫。HBV特异性T细胞免疫应答,尤其是HBV特异性CD8+T细胞应答在HBV感染的清除中起关键作用。强烈、持久、多表位的HBV特异性CD8+T细胞应答利于HBV的控制,在急性自限性HBV感染时,机体免疫系统可从HBV生命周期的各个环节(侵入、病毒DNA复制、cccDNA的生成、乙肝表面抗原的合成、病毒释放和感染肝脏细胞等)发挥作用,从而控制或清除病毒。当免疫功能受损时,则无法彻底清除病毒,导致感染的慢性化^[2]。

1.2 慢性HBV感染

机体抗病毒免疫应答功能缺陷是慢性乙肝最重要的特征之一,具体表现为:1)固有免疫的损伤;2)特异性免疫的损伤;3)增强的肝脏免疫耐受。大量研究已经证实,HBV特异性CD8+T细胞是清除HBV的最主要的免疫成分^[3]。然而持续的HBV复制、天然免疫紊乱、病毒特异性CD4+T细胞功能耗竭、树突状细胞(dendritic cell, DC)功能缺陷、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)增多、免疫抑制性途径异常活跃等严重损伤了病毒特异性CD8+T细胞功能(包括增殖和分泌细胞因子IL-2、IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α 的能力),使之处于耗竭状态。同时肝组织中Th17、NK、DC等大量非特异性淋巴细胞浸润,导致肝脏组织炎症和肝细胞坏死,甚至发生肝纤维化等病理变化,驱动着“慢性肝炎→肝硬化→肝癌”的进展^[4-7]。

慢性HBV感染的自然史可人为地划分为4个期,即免疫耐受期、免疫清

除期、非活动或低(非)复制期和再活动期。新生儿时期感染HBV,仅少数(约5%)可自发清除HBV,而多数有较长的免疫耐受期,然后进入免疫清除期;但青少年和成年时期感染HBV,多无免疫耐受期,而直接进入免疫清除期。不同时期的免疫特点、体内的病毒水平、肝损伤的程度及肝内浸润淋巴细胞均不相同,这些对于抗病毒治疗时机的选择具有重要价值。

Sprengers等对不同临床阶段的HBV感染者肝内淋巴细胞的比例进行观察,结果发现免疫耐受期患者肝内NK细胞比例较免疫清除期和非活动期患者明显升高,CD4+和CD8+T细胞比例在3者之间无明显差异。但在免疫清除阶段,ALT水平相似的情况下,按照病毒载量分为高、低2组,CD8+T细胞比例在高病毒载量组明显升高,而CD4+T淋巴细胞主要在免疫清除期低病毒载量的患者中存在。这些差异在外周血中并未发现。HBV特异性的CD8+T淋巴细胞主要在免疫清除期低病毒载量的患者中存在^[8]。本研究组发现:1)免疫清除期患者外周血和肝内的单核/巨噬细胞及其促炎症CD16亚群比免疫耐受期患者明显升高,但外周血内中性粒细胞的数量降低,肝内中性粒细胞浸润增加。将免疫清除期患者按照肝脏病理炎症活动度分为高、低2组,单核/巨噬细胞及其促炎症CD16亚群和中性粒细胞数量在肝脏炎症活动度高的患者肝内明显升高^[9]。2)免疫清除期患者肝内浸润的NK细胞数量比免疫耐受期患者明显升高,而且免疫清除期患者肝内浸润的NK细胞上调表达相关活化受体,并选择性地上调其杀伤活性。进一步分析发现,NK细胞升高的杀伤活性与患者ALT水平、肝脏的炎症程度呈显著正相关。此外,在免疫清除期患者肝脏炎症微环境内细胞因子IL-12、IL-15和IL-18显著升高,而IL-10显著降低,这种炎症微环境下细胞因子的不平衡造成NK细胞杀伤能力的激活^[10]。此研究结果拓展了当前对NK细胞在慢性乙肝中作用

的认识,更进一步指出,免疫清除期患者肝脏炎症微环境内细胞因子的不平衡可以选择性调节NK细胞的功能。

2 慢性HBV感染治疗现状

目前慢性乙型肝炎的抗病毒治疗药物主要有核苷(酸)类似物(如拉米夫定、阿德福韦酯等)和干扰素 α ,虽然有利于抑制HBV复制,减轻肝损伤和延缓疾病进展,但这2类药物均无法根除HBV感染。而且不同患者对抗病毒药物的反应不同,分为完全应答、部分应答和不应答3种。理想的抗病毒治疗经历完全病毒抑制(病毒载量低于检测下限)伴随ALT正常、HBeAg血清学转换和HBsAg血清学转换3个阶段,其中HBsAg血清学转换被认为是慢性乙肝的基本治愈阶段(即功能性治愈阶段),但现有抗病毒治疗手段很难实现。

HBV DNA聚合酶和模板是病毒复制的2个重要因素,缺乏则无法复制。其中前者的作用是“催化”HBV基因的复制,核苷(酸)类似物的作用靶点均是HBV DNA聚合酶,它能够较强地抑制HBV DNA的复制,但不直接作用于蛋白质翻译过程,仅仅是通过减少合成病毒抗原的模板——mRNA来降低抗原表达,所以临床表现为HBV DNA降低比较迅速,且HBV DNA阴转率很高,但HBeAg和HBsAg阴转率不明显,患者须长期治疗。IFN虽有直接抗病毒作用和部分免疫调节作用,HBeAg和HBsAg血清学转化率较核苷(酸)类似物稍高,但经Peg IFN- α 治疗3~4年后HBsAg血清学转换率仅为8%~11%^[2]。同时,其不良反应发生率高且较严重,常导致药物减量和治疗暂停,适应症和禁忌症较严格,而且不能对病毒生活周期的每个环节发挥抑制作用。综合分析以上抗病毒药物存在的种种不足,可以认为目前的抗病毒治疗只是一个“狭义”的抗病毒治疗,仅仅能抑制病毒的复制,而无法清除病毒抗原和HBV共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)。

研究证实抗HBV感染的关键在于

重建患者 HBV 特异性细胞免疫功能, 现有抗病毒药物无法彻底治愈 HBV 感染的原因在于未能建立有效的抗病毒免疫应答^[11]。如拉米夫定治疗早期 CD4+T 细胞反应性增高, 但 6 个月后又恢复到治疗前水平, HBV 特异性 CD8+T 细胞反应也不能长期维持, 因而患者很难维持长期、持续的病毒学应答。阿德福韦酯虽然可以更好地抑制 HBV 复制, 提高慢性乙肝患者的 mDC 数量和功能, 但也不能使 CD4+T 细胞功能完全恢复, 抗病毒治疗仍不能产生长期、持续的病毒学反应。IFN 具有直接抑制病毒和免疫调节的双重作用机制, 其中免疫调节所获得的持久免疫控制是 IFN 疗效维持的关键因素, 但临床经 IFN 治疗达到持久免疫控制的患者过少。临床抗病毒治疗过程中, 无论是血清 HBeAg 阳性、还是 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者, 只要伴随高 ALT 水平往往预示着发生 HBeAg 血清学转换的可能性较大, 这是因为 ALT 水平高时, 机体也相对具有较强的抗 HBV 免疫应答能力。此外, 能够出现 HBsAg 血清学转换的患者通常免疫功能恢复很好。可见乙肝的抗病毒药物可以通过抑制病毒的复制而发挥始动牵引作用, 肝功能和损伤恢复是治疗的根本, 但有效的抗病毒治疗始终离不开机体免疫系统自身功能的恢复和对病毒及其抗原成分有效的清除。

3 “爬坡假说”和新的抗病毒治疗策略

3.1 “爬坡假说”

慢性 HBV 感染过程中, 机体免疫状态、HBV 及肝脏三大因素相互作用, 共同影响着疾病的进展和转归, 其中机体的免疫应答不仅能够控制病毒复制和清除, 而且还参与慢性乙肝的致病过程, 是决定慢性乙肝临床转归和疗效的重要因素^[12]。无论是核苷(酸)类似物长期抗病毒治疗, 还是固定疗程的长效 IFN 治疗, 都难以达到彻底清除病毒的目的。如何提高现有药物的治疗效果、彻底清除或抑制体内的 HBV 复制、恢

复机体的特异性抗病毒免疫功能成为临床最为关注的问题。

根据目前的研究和临床观察结果, 我们提出“爬坡假说”(图 1)。慢性乙肝的抗病毒治疗须要跨越 3 座“大山”(持续的病毒复制、肝脏的病理学改变和机体抗 HBV 免疫应答水平低下)才有可能使患者恢复到健康状态。应根据这 3 座“大山”的特点, 有针对性地开展 3 个方面的治疗, 即抗病毒治疗(最好包括抑制 HBV 复制和抗原合成多个方面)、保护肝脏治疗(阻断肝脏炎症反应和纤维化的进程等)和免疫调节治疗。我们初步认为: 慢性乙肝患者应首先进行最基本的抗病毒治疗, 有效抑制 HBV DNA 复制和部分抗原合成, 为机体免疫功能的恢复“减压”, 同时进行保肝治疗, 阻断肝脏炎症反应和纤维化进程; 然后在抗病毒和保肝治疗基础上联合有效的免疫调节治疗, 帮助患者完成 HBeAg 和 HBsAg 血清学转换, 充分恢复患者抗病毒免疫应答, 最终达到持久清除病毒、恢复机体保护性免疫的目的。

3.2 新的抗病毒治疗策略

3.2.1 针对病毒复制靶点的药物

HBV 从感染宿主开始, 其生命周期包括: 进入(受体), 病毒 DNA 复制, cccDNA 的生成, 乙肝表面抗原的合成, 病毒释放和感染肝脏细胞等环节。现有的治疗方案仅针对病毒复制这一特定环节, 并不能有效和彻底清除 cccDNA, 一旦停药, 相当多的患者会出现反弹, 病情可能发生反复。此外, 长期用药还可能导致耐药变异的发生。近年来, 一些针对 HBV 生命周期中多环节、更安全有效的药物被相继开发, 虽尚未应用临床, 但为实现慢性乙肝的治愈提供了可能。

1) 破坏 HBV cccDNA 的药物。HBV cccDNA 的持续存在是现有抗病毒药物无法彻底治愈 HBV 感染的关键, 新的药物开发着眼于清除 cccDNA 或者沉默 cccDNA 转录。人工核酸内切酶介导的三大基因编码技术 ZFNs、TALENs 和 CRISPR/Cas 被用于破坏 HBV cccDNA。通过阻断 cccDNA 转录, ZFNs 可抑制病毒的转录和复

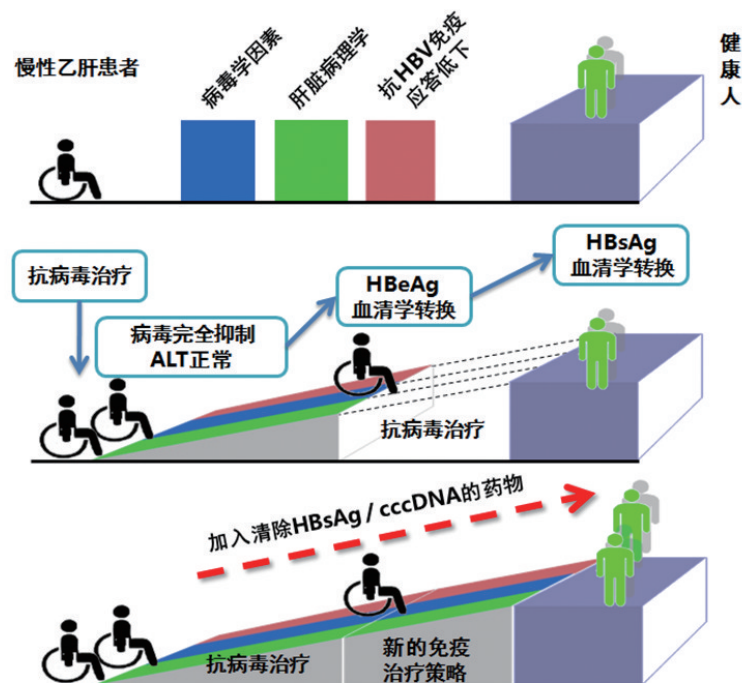


图 1 慢性乙肝患者抗病毒治疗策略:“爬坡假说”

Fig. 1 Strategy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B: Climbing hypothesis

制^[13]。TALENs 靶定 S 或 C 区的 ORF, 可导致 35%cccDNA 发生突变, 通过靶定保守区可降低 HBeAg、HBsAg、HBcAg 和前基因组 RNA 产生, 从而降低 cccDNA 的水平^[14-15]。在 Huh-7 细胞模型中, CRISPR/Cas 可降低 HBsAg 和 HBcAg, 破坏 HBV 表达模板^[16-17]。另外, 2 个二代磺胺类药物 CCC-0975、CCC-0346 最近被发现具有抑制 HBV cccDNA 的功能^[18]。

2) 抑制病毒核酸组装的药物。包括苯基丙烯酰胺衍生物(AT-61、AT130)、异芳基-二氢嘧啶(Bay 41-4109)等药物可抑制病毒衣壳的形成或阻止病毒前基因组 RNA 进入核衣壳。由于这类药物抑制病毒复制, 优先于病毒合成, 因此对核苷(酸)类药物耐药株同样有效^[19-21]。

3) 靶定 HBV RNA 的药物。基于 RNA 干扰技术的治疗策略可特异性敲除病毒蛋白(包括 HBsAg)和病毒复制。ARC-520 能够有效拆解 HBV RNA、病毒蛋白和 DNA, 显示强烈的抑制 HBV 复制功能^[22]。

4) 阻断 HBV 入侵的药物。最近钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)被发现可作为 HBV 大包膜蛋白 pre-S1 区的特异性结合受体, 介导 HBV 侵入宿主细胞。这一机制的阐释, 为开发 HBV 侵入抑制剂提供了基础^[23]。Volz 等^[24]利用人源化小鼠证实了来自 HBV pre-S1 蛋白的肽段 Myrcludex-B 通过结合 NTCP, 不仅能有效阻止 HBV 在感染肝脏内肝细胞间的扩散, 而且能抑制最初感染的肝细胞内病毒 cccDNA 储存库的扩增。

3.2.2 恢复机体免疫应答的生物治疗策略

抗病毒免疫在 HBV 清除中发挥着重要作用, 研发出能够恢复患者特异性抗病毒免疫功能的药物对 HBV 感染的治愈具有重要意义。多种免疫活性细胞如 CIK、DC、CAR-T 等, 治疗性疫苗及免疫调节因子等相继出现, 并取得不错的前期实验结果, 部分亦进入临床试验阶段。

1) 恢复天然免疫功能的制剂。Lucifora 等报道 β -淋巴毒素受体激动剂可上调 HBV 感染细胞中 APOBEC3A 和 APOBEC3B 的表达, 以非溶细胞途径清除 cccDNA, 降低 cccDNA、HBV DNA 和 HBsAg 的水平。将其与抗病毒药物联合可能在治愈 HBV 感染方面具有较大前景。GS-9620, 选择性的 TLR7 激动剂, 可延长抑制慢性 HBV 感染黑猩猩血清和肝脏的 HBV DNA。且血清中 HBsAg、HBeAg 水平, HBV 阳性肝细胞数量明显下降^[25]。最近一项 1b 期临床试验结果显示, GS-9620 用于治疗慢性乙型肝炎安全性好, 且可诱导外周血中 ISG 15 的产生^[26]。

2) 恢复特异性免疫功能的策略。随着基因编码技术的应用, 通过 HBV 特异性嵌合抗原受体(CARs)和 HBV 特异性 T 细胞受体(TCR)修饰的 T 细胞被用于重建 CHB 患者的病毒特异性细胞免疫应答。另外, PD-1、CTLA-4、TIM-3 等抑制性受体与 HBV 特异性 T 细胞功能耗竭密切相关, 阻断这些抑制性信号可在一定程度上恢复 T 细胞增殖和分泌 IFN- γ 能力。PD-1 抑制剂的上市, 使其用于治疗 CHB 成为可能。

治疗性疫苗一直是重建患者特异性免疫应答研究的热点, 陆续有多种疫苗被开发用于临床试验, 但未取得满意疗效。新型 Nasvac 疫苗是当前中国正在引进的乙肝治疗性疫苗。已在古巴完成 III 期临床试验, 结果表明, 该疫苗可提高 CHB 患者特异性免疫功能, 在减少 HBV DNA 的同时降低 HBsAg 水

平。同时 Nasvac 疫苗与现有疫苗相比, 有以下优势: 1) 针对乙肝核心抗原和表面抗原进行综合性治疗, 其核心抗原能诱导特异性免疫应答, 发挥很强的抗病毒作用; 2) 皮下注射给药与鼻黏膜给药相配合, 利用黏膜免疫的特性, 可能激发特异性免疫; 3) 药物剂量较足, 疗程短; 4) 药物安全性系数高。目前, 为进一步扩大临床试验规模, Nasvac 疫苗正在中国台湾、中国香港、新加坡、新西兰等地区及国家进行 III 期临床试验^[27-28]。

4 结论

2016 年的欧洲肝病大会上, 亚太肝病研究学会(APASL)、欧洲肝病研究学会(EASL)、美国肝病研究学会(AASLD)及拉丁美洲肝病学会(ALEH)共同提出了“清除乙肝病毒”倡议, 签署了《消除肝病宣言》, 旨在加强乙肝治愈药物研发与临床研究。同时, 临床药物的不断创新和治疗理念的转变也为治愈慢性乙肝奠定了基础。在中国, 多家科研单位和企业正在集中力量进行乙肝药物研究, 并取得了较好的研究结果。我们相信, 通过对乙肝免疫机制的深入研究, 采用有效的抗病毒药物抑制病毒复制、cccDNA 抑制剂减少或控制病毒储存库、HBV 抗原抑制剂降低或清除表面抗原和 HBeAg“三箭齐发”, 联合新的生物治疗策略恢复特异性免疫功能(图 2), 乙肝治疗将会取得重大突破, 乙肝终将转变为能够治愈的疾病。

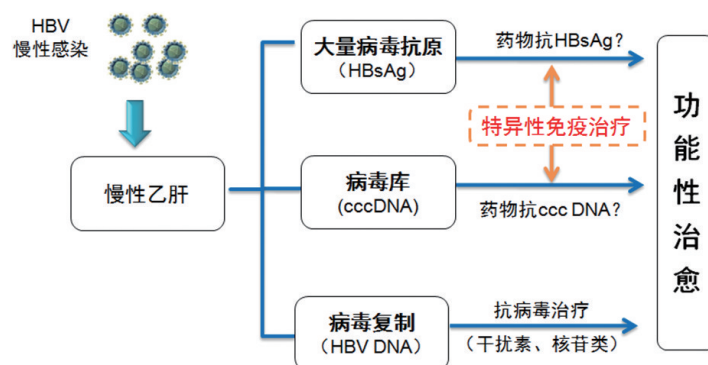


图 2 慢性乙肝治愈的关键问题和机遇

Fig. 2 Key issues and opportunities in the treatment of chronic hepatitis B

参考文献 (References)

- [1] Trépo C, Chan H L, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2014, 384(9959): 2053–2063.
- [2] Wang F S, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus[J]. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 3(5): 499–512.
- [3] Jiang R, Feng X, Guo Y, et al. T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Chinese Medical Journal*, 2002, 115(3): 422–424.
- [4] Zhang Z, Zou Z S, Wang H, et al. Severe dendritic cell perturbation is actively involved in the pathogenesis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Journal of Hepatology*, 2008, 49(3): 396–406.
- [5] Zhang Z, Zhang S Y, Zou Z, et al. Hyper-cytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2010, 53(1): 73–85.
- [6] Zhao J, Zhang Z, Luan Y, et al. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment[J]. *Hepatology*, 2014, 59: 1331–1342.
- [7] Zhang J Y, Zhang Z, Lin F, et al. Interleukin-17-producing CD4+T cells increase with severity of liver damage in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 81–91.
- [8] Sprengers D, van der Molen R G, Kusters J G, et al. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B[J]. *Journal of Medical Virology*, 2006, 78(5): 561–568.
- [9] Zhang J Y, Zou Z S, Huang A, et al. Hyper-activated pro-inflammatory CD16 monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17484.
- [10] Zhang Z, Zhang S, Zou Z, et al. Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 73–85.
- [11] 王福生, 张纪元. HBV 感染免疫应答和免疫治疗新进展[J]. *传染病信息*, 2011, 24(4): 193–198.
- [12] Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(3): 215–229.
- [13] Cradick T J, Keck K, Bradshaw S, et al. Zinc-finger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs[J]. *Molecular Therapy*, 2010, 18: 947–954.
- [14] Bloom K, Ely A, Mussolino C, et al. Inactivation of hepatitis B virus replication in cultured cells and in vivo with engineered transcription activator like effector nucleases[J]. *Molecular Therapy*, 2013, 21: 1889–1897.
- [15] Chen J, Zhang W, Lin J, et al. An efficient antiviral strategy for targeting hepatitis B virus genome using transcription activator-like effector nucleases [J]. *Molecular Therapy*, 2014, 22: 303–311.
- [16] Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation[J]. *Annual Review of Genetics*, 2011, 45: 273–297.
- [17] Makarova K S, Haft D H, Barrangou R, et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9: 467–477.
- [18] Cai D, Mills C, Yu W, et al. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56: 4277–4288.
- [19] Katen S P, Chirapu S R, Finn M G, et al. Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropenamide assembly accelerators[J]. *ACS Chemical Biology*, 2010, 5: 1125–1136.
- [20] Wang P, Naduthambi D, Mosley R T, et al. Phenylpropenamide derivatives: Anti-hepatitis B virus activity of the Z isomer, SAR and the search for novel analogs[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21: 4642–4647.
- [21] Stray S J, Zlotnick A. BAY 41-4109 has multiple effects on hepatitis B virus capsid assembly[J]. *Journal of Molecular Recognition*, 2006, 19: 542–548.
- [22] Gish R G, Yuen M F, Chan H L, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent[J]. *Antiviral Research*, 2015, 121: 97–108.
- [23] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. *eLife*, 2012 (1): e00049.
- [24] Volz T, Allweiss L, Ben M M, et al. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus[J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 58: 861–867.
- [25] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. *Science*, 2014, 343: 1221–1228.
- [26] Gane E J, Lim Y S, Gordon S C, et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 63: 320–328.
- [27] Al-Mahtab M, Akbar S M, Aguilar J C, et al. Therapeutic potential of a combined hepatitis B virus surface and core antigen vaccine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology International*, 2013, 7(4): 981–989.
- [28] Akbar S M, Al-Mahtab M, Rahman S, et al. A phase III clinical trial with a therapeutic vaccine containing both HBsAg and HBeAg administered via both mucosal and parenteral routes in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2013, 58(S1): 647A–705A.

Current state and challenges of clinical treatment of chronic hepatitis B

SHI Jijing¹, CHANG Wenxian², LI Yuanyuan³, WANG Fusheng^{1,3}

1. Department of Infectious Diseases, 302 Military Hospital of China-Peking University Teaching Hospital, Beijing 100039, China
2. Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China
3. Department of Infectious Diseases, Beijing 302 Hospital, Beijing 100039, China

Abstract HBV itself and the host immune responses determine the outcome of HBV infection, which can be either acute or chronic. Current immunological researches and clinical observations have revealed that existing antiviral drugs cannot restore the antiviral immunity of patients with chronic hepatitis B, and therefore can not completely eliminate HBV. Combined with new immunotherapy, according to the different stages of disease to adopt individualized treatment, may be an effective way to achieve the cure of HBV infection. Here, the current progress and challenges of chronic HBV infection will be reviewed.

Keywords chronic hepatitis B; disease progression; antiviral therapy; immunotherapy

(责任编辑 王媛媛)