

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0728-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.02

## 慢性乙型肝炎治疗新药研发进展

朱校宇, 吴桂娟, 蓝竹, 吴玉章, 张记

(中国人民解放军陆军军医大学 全军免疫学研究所, 重庆 400038)

[关键词] 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 抗病毒药; 免疫治疗

[摘要] 尽管存在预防性疫苗, 但乙型肝炎病毒感染仍然是一个全球性健康问题。过去几年, 慢性乙型肝炎 (CHB) 治疗药物研发取得了重大进展, 发展了新的靶点, 采用了新的药物形式。本文在介绍 CHB 功能性治愈概念的基础上, 阐明了 CHB 的治疗靶点, 综述在抗病毒药物和免疫治疗药物两个领域新药研发取得的重要进展, 不同作用机制药物的协同联合可能是实现 CHB 临床治愈的关键策略和研究方向。

[中图分类号] R512.62; R978.7

[文献标志码] A

## Progress in novel drugs development of chronic hepatitis B

ZHU Xiao-yu, WU Gui-juan, LAN Zhu, WU Yu-zhang, ZHANG Ji

(Institute of Immunology, PLA, Army Medical University, CHONGQING 400038, China)

[KEY WORDS] hepatitis B virus; chronic hepatitis B; antiviral agents; immunotherapy

[ABSTRACT] Despite the existence of preventive vaccines, hepatitis B virus infection remains a global health issue. In the past several years, significant progress has been made in the research and development of drugs for the treatment of chronic hepatitis B (CHB), with the development of new targets and the adoption of new drug forms. On the basis of introducing the concept of functional cure of CHB, the paper elucidated the therapeutic targets of CHB and reviewed the important progress in developing antiviral drugs and immunotherapy drugs. The synergistic combination of these drugs with different mechanisms of action might be the key strategy and direction to achieve clinical cure of CHB.

世界卫生组织于 2016 年制定了 2030 年消除乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的目标。丙型肝炎治疗药物已经取得了巨大成功, 基本实现了临床治愈, 但乙型肝炎的情况不容乐观。据估计, 全球有 2.96 亿 HBV 慢性感染者, 每年新增 150 万感染者<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 会逐步进展并恶化为肝硬化、肝衰竭及肝癌。全世界约 30% 肝硬化和 53% 肝癌归因于乙型肝炎<sup>[1]</sup>。目前, CHB 临床治疗药物

是干扰素 (interferon) 和核苷酸类似物 (nucleoside analogue, NA), 这两种药物可以抑制 HBV DNA 复制, 减少肝脏炎症和纤维化, 降低肝硬化、肝癌和肝脏相关死亡的风险, 但其临床治疗效果距离 CHB 的临床治愈尚有很大距离。因此, CHB 需要临床效果更好的治疗药物<sup>[2]</sup>。在此大背景下, CHB 治疗药物研发相当迅速, 过去几年治疗药物研发取得了重大进展, 发现了新的靶点, 采用了新的药物形式, 涉及直接抗病毒和激发内源性免疫两个领域。目前, 有几十种候选药物

[收稿日期] 2023-11-28 [接受日期] 2024-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金 (32270987, 31900672); 陆军军医大学红医人才支持经费 (2022-23)

[作者简介] 朱校宇, 男, 本科在读, 主要从事多肽疫苗的研究, E-mail: 17347903744@163.com。张记, 男, 副研究员, 博士, 主要从事治疗性疫苗与多肽药物的研究, E-mail: zhangji.ljia@163.com

[责任作者] 张记

进入到临床试验阶段, 部分药物进入 III 期临床并呈现出极好的上市前景。

**CHB 的治疗终点和药物治疗现状** HBV 是一种嗜肝 DNA 病毒。成人感染 HBV, 通常在机体适应性免疫作用下自限自愈; 而围产期感染 HBV 后, 90% 以上的宿主不能清除病毒, 发展成 CHB<sup>[1]</sup>。血清 HBV 表面抗原 (HBsAg)、HBV e 抗原 (HBeAg)、HBV 核心抗体 (HBcAb) 和 HBV DNA 是 CHB 的标志。目前, 国际上追求的 CHB 治疗终点是功能性治愈 (functional cure), 即 HBsAg 消失, HBV DNA 检测不到, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平恢复正常, 伴随或不伴随 HBsAg 血清转化。

NA 和干扰素是目前针对 CHB 的临床一线药物。NA 药物主要包括恩替卡韦 (entecavir, ETV, 2005 年 FDA 批准)、富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF, 2008 年 FDA 批准) 和富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF, 2016 年 FDA 批准) 等。NA 药物安全有效<sup>[3]</sup>, 其治疗目标是将 HBV DNA 降低至不可测水平, 使血清转氨酶水平恢复正常, 并减轻炎症和纤维化<sup>[4]</sup>。NA 药物的不足之处在于其血清学转化率低和 HBV DNA 反弹。目前用于 CHB 临床治疗的干扰素包括普通干扰素 (包括 2a、2b 和 1b 类型) 和聚乙二醇化的长效干扰素 (包

括 2a 和 2b 类型); 较之 NA, 干扰素治疗 CHB 具有更高的 HBeAg 血清转化率和 HBsAg 消失发生率<sup>[5]</sup>。NA 与干扰素在临床上联用是进一步提高治疗效果的重要策略, 一项 TDF 联用干扰素试验表明, 9% 的患者实现 HBsAg 消失, 显著高于单药治疗<sup>[6]</sup>。

**CHB 的治疗靶点** CHB 治疗新药开发有两个方向 (见图 1), 一个方向是新型抗病毒药物, 其靶向于 HBV 病原体结构本身; 另一个方向是免疫治疗药物, 其靶向于人体内源性抗病毒免疫应答。学界对于 HBV 生命周期 (life cycle) 细节和 CHB 发病机制的深度解析, 为 CHB 治疗新药开发提供了新靶点。HBV 生命周期研究是新型抗病毒药物开发的基础, 而疾病免疫病理研究则为免疫治疗药物研发提供了理论依据。

**1 抗 HBV 药物的靶点** HBV 基因组是一个长约 3.2 kb 的双链松弛环状 DNA (rcDNA)<sup>[1]</sup>。病毒感染肝细胞后, rcDNA 易位并释放到宿主细胞核内, rcDNA 转化为共价闭合环状 DNA (cccDNA), cccDNA 是所有病毒基因产物的转录模板。cccDNA 转录的前基因组 RNA (pgRNA) 选择性包装成核衣壳, 然后逆转录成 rcDNA; 衣壳可以回收细胞核进行 cccDNA 扩增和维持, 或被包裹和释放 (见图 1)。上述 HBV 生命周期为抗病毒治疗提供了多个靶点<sup>[1]</sup>。HBV 生命周期第一步是病毒进入细胞, 这个步骤对病毒传播和

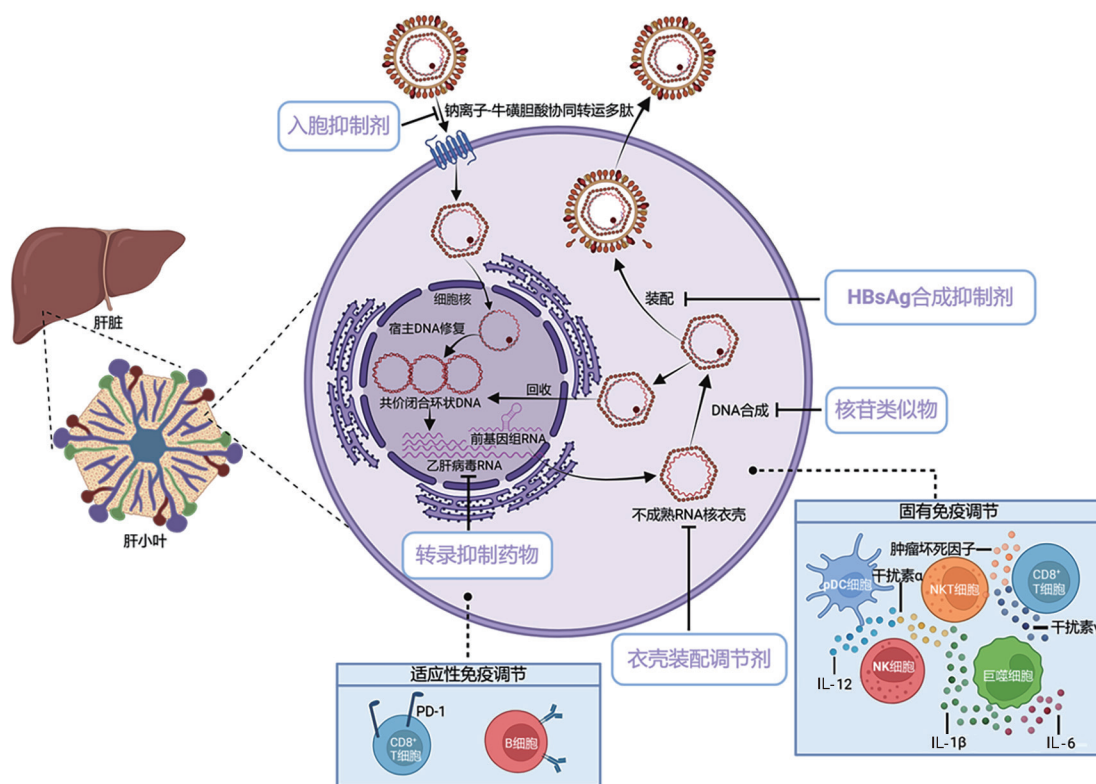


图 1 慢性乙型肝炎新药研发靶点 PD-1: 程序性死亡受体 1, HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原, pDC 细胞: 浆细胞样树突状细胞, NKT 细胞: 自然杀伤性 T 细胞, NK 细胞: 自然杀伤细胞, IL: 白细胞介素

维持起重要作用。感染性 HBV 颗粒通过其肝细胞受体钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 进入肝细胞, 这个步骤是 HBV 病毒入胞抑制剂药物的靶点 (抗病毒靶点 1), 靶向于这个靶点的药物形式有小分子抑制剂和单克隆抗体等<sup>[7]</sup>。细胞核内 cccDNA 降解是 HBV 治愈的最终目标, 但学界对 cccDNA 降解机制知之甚少, 目前尚没有合适的药物形式实现有效干预, 因此, cccDNA 降解只能作为一个潜在靶点。cccDNA 转录为 mRNA 和 pgRNA 环节是阻断 HBV 病毒生命周期的靶点 (抗病毒靶点 2), 靶向于这个靶点的主要药学策略是小干扰 RNA (siRNA) 药物和反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 药物<sup>[8]</sup>。pgRNA 需要包装在核衣壳内继续其下一步生命周期, 因此衣壳装配 (capsid assembly) 环节同样是阻断 HBV 生命周期的靶点 (抗病毒靶点 3), 此靶点的干预药物主要是被称为衣壳装配调节剂 (capsid assembly modulators, CAM) 的小分子药物<sup>[9]</sup>。HBV 子代病毒形成的逆转录环节也是阻断病毒生命周期的靶点 (抗病毒靶点 4), 这个靶点是目前在用 NA 药物的设计靶点。NA 药物竞争结合 HBV 聚合酶活性位点, 从而破坏 5' 至 3' 磷酸二酯键并终止 HBV DNA 链延伸<sup>[10]</sup>。值得注意的是, 这个靶点在病毒生命周期后期, 不直接影响 pgRNA 转录, 也不直接影响整合基因组的 HBsAg 表达。病毒衣壳要被 HBsAg 包裹后释放, 因而 HBsAg 合成环节也是治疗靶点 (抗病毒靶点 5), 抑制该靶点可阻断 HBV 亚病毒颗粒的组装和分泌, 目前主要的药学策略是核酸聚合物 (nucleic acid polymers, NAP)<sup>[11]</sup>。

2 CHB 免疫治疗药物的靶点 HBV 感染后有两种典型临床结局, 一种是急性自限性地清除 HBV 状态; 一种是病毒长期存在, 疾病迁延不愈, 陷入慢性化状态<sup>[12]</sup>。HBV 并不直接杀死肝细胞, 其感染导致 CHB 的主要机制是免疫应答介导的病理过程。在 CHB 患者中, HBV 特异性 T 淋巴细胞的数量和功能均存在缺陷, 主要是异常高水平的病毒粒子和亚病毒粒子通过抗原的持续性刺激, 造成 T 淋巴细胞抗病毒功能降低 (即 T 淋巴细胞耗竭) 和数量减少, 并伴随免疫检查点分子如程序性死亡受体 1 (PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (TIM-3) 表达上调<sup>[13]</sup>。CHB 患者的 B 淋巴细胞应答同样存在多种缺陷, 提示 B 淋巴细胞应答也是潜在的治疗靶点<sup>[14]</sup>。此外, CHB 也与先天性免疫应答受损有关, 特别是 Toll 样受体 (TLR) 的下调和功能障碍。研究发现, 小部分 CHB 患者能自发实现对 HBV 的免

疫控制, 发生 HBeAg 血清学转化, 甚至达到 HBsAg 血清转化, 这说明免疫力量能够实现 CHB 自愈。例如, 一个接受了白血病骨髓移植治疗的 CHB 患者的 HBsAg 和 HBV DNA 被清除 (即实现功能性治愈), 证明过继转移抗 HBV 免疫应答具有治愈 CHB 的潜力<sup>[12]</sup>。上述研究提示, 靶向于 CHB 患者缺陷的免疫应答环节、重建或者加强患者的内源性保护性免疫, 是治疗 CHB 的靶点。

**CHB 新型抗病毒药物研发进展** 针对 HBV 病毒生命周期中的重要靶点, 最近几年有不少药物进入临床试验阶段 (见表 1), 部分药物展现出良好的治疗效果和安全性。

1 HBV 入胞抑制剂 HBV 进入肝细胞受体 NTCP 步骤的发现促进了 HBV 入胞抑制剂药物的研发。该靶点药物的基本机制是通过阻止病毒感染新的肝细胞, 阻断 HBV 再感染, 保护新生健康肝细胞。bulevirtide (Hepcludex<sup>®</sup>, myrcludex B) 由美国 Gilead 公司研发, 是一种合成多肽, 来源于 HBsAg 大包膜蛋白的前 S1 结构域, 通过与 NTCP 结合并使其失活, 抑制 HBV 进入肝细胞<sup>[15]</sup>。II 期临床试验数据表明, bulevirtide 显示出良好的 HBV DNA 下降率和 ALT 复常率, 但 HBsAg 下降幅度有限<sup>[15]</sup>。另一个类似的入胞抑制剂是贺普拉肽 (hepalatide, L47), 由我国上海贺普药业研发。贺普拉肽是来自于 Pre-S1 的 47 个氨基酸合成肽, 可通过与 NTCP 竞争性结合阻断 HBV 进入肝细胞<sup>[16]</sup>。目前, 该药已进入 II 期临床试验 (NCT04426968) 阶段。值得注意的是, NTCP 也是丁型肝炎病毒 (HDV) 的入胞受体, 因此, 这些药物治疗 HDV 感染的临床试验同样在推进中。例如, III 期临床试验显示 bulevirtide 显著降低慢性丁型肝炎患者 HDV RNA 和转氨酶水平<sup>[17]</sup>。另一个阻断 HBV 入胞的药物策略是抗 HBV 前 S1 单克隆抗体, 其通过结合亚病毒颗粒来减少循环中的 HBsAg。VIR-3434 抗体是由美国 Vir 生物技术公司研发的 Fc 人源化单克隆抗体, 靶向于 HBsAg 保守抗原环<sup>[7]</sup>, 正处于 II 期临床试验 (NCT04856085) 阶段。

2 cccDNA 转录抑制药物 针对 cccDNA 转录环节的 mRNA 和 pgRNA 靶点, 目前有两类药物形式: 一类是 siRNA, 另一类是 ASO。siRNA 药物可抑制来自整合 HBV DNA 和 cccDNA 的 HBsAg, 而对 cccDNA 或整合病毒 DNA 无直接作用。siRNA 药物通常靶向于 HBV 的 s 基因片段转录物和 x 基因片段转录物, 同时抑制多个病毒基因, 敲低从 cccDNA 表达的所有病毒蛋白和 pgRNA; siRNA 通过新型结合物 GalNAc 靶向肝脏<sup>[18]</sup>。ASO 是合成的单链寡核苷酸, 与互补的 HBV

表 1 进入临床试验阶段的慢性乙型肝炎抗病毒药物

药物分类及其靶点	作用机制	药物名称	临床试验阶段	研发单位
入胞抑制剂 (靶点 1)	阻断 HBV 进入肝细胞中的受体 NTCP	bulevirtide (Hepcludex®)	II 期完成	美国 Gilead
		贺普拉肽 (L47)	II 期在研	上海贺普药业
		VIR-3434	II 期在研	美国 Vir
		GC1102	II 期在研	韩国 Green Cross
siRNA 药物 (靶点 2)	干预 cccDNA 转录环节	RG6346 (RO7445482)	II 期在研	瑞士 Roche
		ARC-520	II 期在研	美国 Arrowhead
		JNJ-3989 (JNJ-73763989)	II b 期在研	美国 Janssen
		AB7-29-001	II 期在研	加拿大 Arbutus
		VIR-2218	II 期在研	美国 Vir
		ALG-125755	I 期在研	美国 Aligos
		反义寡核苷酸 (靶点 2)	干预 cccDNA 转录环节	bepirovirsen (GSK3228836)
衣壳装配调节剂 (靶点 3)	干扰乙肝病毒衣壳装配	RO7062931	研发终止	瑞士 Roche
		ALG-020572-401	研发终止	美国 Aligos
		GLS4	III a 期在研	广东东阳光药业
		bersacapavir (JNJ-56136379, JNJ-6379)	II a 期终止	美国 Janssen
		vebicornir (ABI-H0731)	II 期终止	美国 Assembly
		canocapavir (ZM-H1505R)	II 期在研	上海挚盟医药
		EDP-514	II 期在研	美国 Enanta
		ABI-H3733	I 期在研	美国 Assembly
		QL-007	II 期在研	山东齐鲁制药
		RG7907	II 期在研	瑞士 Roche
		AB-836	II 期在研	加拿大 Arbutus
		ALG-000184	I 期在研	美国 Aligos
		RO7049389	I 期在研	瑞士 Roche
核苷酸类似物 (靶点 4)	竞争性结合 HBV 聚合酶	ATI-2173	II a 期完成	美国 Antios
		艾米替诺福韦 (HS-10234)	III 期在研	江苏豪森药业
核酸聚合物 (靶点 5)	抑制 HBV 表面抗原分泌	REP2139/REP2165	I 期在研	加拿大 Replicor

HBV: 乙型肝炎病毒, NTCP: 钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白, siRNA: 小干扰 RNA, cccDNA: 共价闭合环状 DNA

RNA 转录物结合, 形成 ASO-RNA 复合物, 其被核糖核酸酶 H 切割<sup>[8]</sup>。siRNA 比 ASO 具有更长的作用时间, 因此所需给药频率较低<sup>[8]</sup>。

ARC-520 是美国 Arrowhead 公司研发的 siRNA 药物, 该药每月注射一次。在 I 期和 II 期临床试验中, 该药降低 HBsAg 能力有限<sup>[19]</sup>。RG6346 (RO7445482) 由瑞士 Roche 公司研发, 是一种 GalNAc 偶联的双链 siRNA 药物, 靶向于 HBV 基因组 s 区; 其随机双盲 I 期临床试验数据显示, RG6346 治疗可使 CHB 患者 HBsAg 水平显著持续性下降<sup>[20]</sup>。JNJ-3989 (JNJ-73763989) 是由美国 Janssen 公司研发的皮下注射 siRNA 药物, 同时靶向于 HBV 基因组 s 区和 x 区, 同样使用 GalNAc 修饰; 其 II a 临床试验显示, JNJ-3989 与 NA 短期联用可导致 HBsAg 下降<sup>[21]</sup>。近期一项多中心、随机双盲 II b 临床试验 (REEF-1 研究) 数据显示, JNJ-3989 联合核苷酸药物很少导致 HBsAg 消失, 但观察到具有临床意义的 HBsAg 下降<sup>[22]</sup>。美国 Vir 公司研发的 VIR-2218 靶向于 HBV 基因组 x 区域, 抑制所有 HBV 蛋白产生, 临床试验显示, 其能够剂量

依赖性地降低 CHB 患者血清 HBsAg<sup>[23]</sup>。

bepirovirsen (GSK3228836) 是英国 GSK 公司与 Ionis 公司联合开发的一款 ASO 药物, 靶向所有 HBV RNA, 包括 HBV 信使 RNA 和前基因组 RNA。bepirovirsen 的 II b 期临床试验 (B-Clear)<sup>[24]</sup> 显示, bepirovirsen 单药治疗组 10% 患者、bepirovirsen 与 NA 联合治疗组 9% 患者, 达到了主要终点, 即停药 24 周后 HBsAg 水平不可测, 并且 HBV DNA 水平低于 20 IU · mL<sup>-1</sup>; 在基线 HBsAg 水平低且未接受 NA 治疗患者中, 有 25% 达到主要终点, 而在接受 NA 治疗患者中, 有 16% 达到主要终点。早期临床研究发现, HBsAg 水平达到最低点后, 血清转氨酶水平可能升高<sup>[25]</sup>。bepirovirsen 的 III 期多中心、随机、双盲临床试验 (NCT05630820, NCT05630807) 已经启动。RO7062931 是瑞士 Roche 公司开发的 ASO 药物, 其在治疗后 2~3 周 HBsAg 水平出现反弹, 并在第 12 周恢复到基线水平<sup>[26]</sup>。由于有效性不及预期, RO7062931 研发管线取消。ALG-020572-401 是美国 Aligos 公司开发的 ASO 药物, 在其 I 期临床试验中, 报告有患者 ALT 显著升高的严重不

良事件发生<sup>[27]</sup>, 也已经停止研发。

**3 CAM** CAM 药物是口服小分子, 它们通过与核心二聚体的变构结合来干扰衣壳装配, 进而误导衣壳形成, 并破坏 pgRNA 包入衣壳的过程。目前, 基于该靶点的药物进入临床阶段最多, 其中我国广东阳光药业研发的 GLS4 已经进入临床试验 III a 期 (CTR20213273)。II b 期数据显示, GLS4 只能小幅降低 CHB 患者的 HBsAg 水平 (无论患者是否接受过 NA 治疗)<sup>[9]</sup>; 值得注意的是, GLS4 的 III a 期临床试验的主要疗效指标并非 HBsAg 清除, 而是 HBV DNA 抑制。bersacapavir (JNJ-56136379, JNJ-6379) 是由美国 Janssen 公司研发的衣壳组装调节剂药物, II a 期临床试验数据<sup>[28]</sup>显示其对 HBsAg 和 HBeAg 水平影响有限, 单药治疗组中观察到与耐药变异相关的病毒突破, 该药将不再进行进一步研发。vebicorvir (ABI-H0731) 由美国 Assembly 公司研发, 因与其他抗病毒药物联用的试验数据没有达到预期<sup>[29]</sup>, 也已经停止研发。综合来看, CAM 药物的缺点是无法降低现有 cccDNA 水平或抑制 cccDNA 转录, 并且对来自整合 HBV 基因组的 HBsAg 没有直接影响, 造成 HBV RNA 和 HBeAg 在停药后出现反弹。其次, CAM 药物可能出现病毒耐药和突破的风险。因此, 虽然众多 CAM 药物进入临床研究, 但其在 CHB 治愈中的作用不容乐观。

**4 新一代 NA** NA 药物能有效抑制病毒复制, 并抑制新的 cccDNA 分子形成, 但对已建立的 cccDNA 库或新感染细胞 cccDNA 的形成影响不大。更加高效、低毒的 NA 药物仍在研究中。如 2021 年上市的艾米替诺福韦 (HS-10234) 由豪森公司研发, 是新一代单磷酸酯类的替诺福韦前药, 具有更好的抗病毒效果和更低的给药剂量<sup>[10]</sup>。由美国 Antios 公司研发的 ATI-2173 是第二代活性位点聚合酶抑制剂核苷酸, 该药物提高了靶向肝脏能力, 减少全身暴露风险<sup>[30]</sup>, 目前正处于 II 期临床试验 (NCT04847440) 阶段。

**5 HBsAg 合成抑制剂** 抑制 HBsAg 的合成产生, 能抑制 HBV 表面抗原亚病毒颗粒的组装和释放, 降低血液循环中表面抗原水平。NAP 化合物正在开发为 HBsAg 抑制剂。NAP 是两亲性硫代磷酸寡核苷酸, 是一种不依赖于序列而发挥其生物学作用的寡核苷酸。REP2139/REP2165 是加拿大 Replicor 公司研制的 NAP 药物。临床试验数据显示, 12 例初治 HBeAg 阳性 CHB 患者接受 REP2139 单药治疗后, 有 9 例血清 HBsAg 较治疗前下降 2.79~7.10 log<sub>10</sub>, 其中 3 例患者出现 HBsAg 清除<sup>[11]</sup>。NAP 类药物降低 HBsAg 的能力显著, 是目前众多抗 HBV 新药中降低 HBsAg 效果

最好的, REP 401 研究 (II 期临床试验) 数据显示, REP2139 联合干扰素或 NA 治疗组的 HBsAg 清除率较高, 分别为 65% 和 55%<sup>[31]</sup>。

**CHB 免疫治疗药物研发进展** CHB 发病与人体免疫控制密切相关, 因此通过免疫疗法提高机体对 HBV 的免疫控制, 是理想的治疗目标。干扰素就是通过作用于机体免疫系统发挥治疗作用的, 其实现 HBeAg 血清转化的效果显著高于 NA 药物, 并且在部分患者中显示出了实现功能性治愈的能力。干扰素既能抑制 cccDNA 向 pgRNA 和亚基因组 RNA 转录, 也能够导致 cccDNA 降解。免疫疗法可以与抗病毒药物协同作用, 清除感染的肝细胞, 阻断新的感染。目前, 靶向于 CHB 患者中各个免疫靶点的药物都在积极推动中, 见表 2。

**1 治疗性疫苗** 治疗性疫苗一直是免疫治疗的首选。治疗性疫苗的目的是恢复耗竭的内源性 HBV 特异性 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞以及功能失调的 HBsAg 特异性记忆 B 淋巴细胞。在过去 20 多年, 几十种 CHB 治疗性疫苗进入到临床试验阶段, 但多数疫苗临床效果不理想<sup>[12]</sup>。例如, 完成 III 期临床的治疗性乙型肝炎疫苗 YIC 没有达到主要终点<sup>[32]</sup>, 重组蛋白疫苗 GS-4774 因在 II 期临床试验中没有显示出降低患者 HBsAg 水平的能力而终止研发<sup>[33]</sup>。εPA-44 是目前唯一 III 期临床试验在研的治疗性疫苗, 它是一个纳米颗粒多肽疫苗, 该疫苗能够激活强大的 T 淋巴细胞应答<sup>[34]</sup>。εPA-44 的 II 期临床数据显示, 接受 6 针 900 微克 εPA-44 治疗的 CHB 患者血清 HBeAg 转化率达到 38.8%; εPA-44 疫苗治疗效果长期性良好, 没有出现治疗停止后的病毒学复发, εPA-44 可能在干扰素和 NA 治疗无效的患者中有效<sup>[34]</sup>。该药物具有与众多药物联合使用的潜力, 目前正在进行一项 εPA-44 与恩替卡韦胶囊序贯给药治疗 CHB 的多中心、随机、双盲双模拟、阳性药对照的 III 期临床试验 (ChiCTR2100043708)。ABX-203 (HeberNasvac) 是古巴研发的一种含有 HBsAg 和 HBeAg 的治疗性疫苗, 用于鼻内给药, 但是 III 期临床试验结果并不令人满意, 在降低 HBV DNA 水平和肝功能正常化方面未观察到显著优势, 该疫苗缺少高质量的随机双盲临床试验证实其有效性和安全性<sup>[35]</sup>。BR11-179 是一种基于重组蛋白质的治疗性疫苗, 包含 3 个抗原成分 (Pre-S1、Pre-S2、S) 的病毒样颗粒, 其 Ib/II a 期试验显示, BR11-179 在患者中诱导 HBsAg 特异性 T 淋巴细胞以及抗体免疫应答, 支持对其进一步研究<sup>[36]</sup>。

**2 免疫检查点抑制剂** 内源性 HBV 特异性 T 淋巴

表 2 进入临床试验阶段的慢性乙型肝炎免疫治疗药物

药物分类	作用机制	药物名称	临床试验阶段	研发单位	
治疗性疫苗	重建或者激活机体抗 HBV 适应性免疫应答	εPA-44	Ⅲ期在研	中国陆军军医大学	
		ABX203 (HeberNasvac)	Ⅲ期完成	古巴基因工程和生物技术中心	
		GS-4774	Ⅱ期完成	美国 Gilead	
		HepTcell	Ⅱ期在研	美国 Altimmune	
		VTP-300 (ChAdOx - HBV)	Ⅱ期在研	英国 Vaccitech	
		BRII-179 (VBI-2601)	Ⅱ期在研	中国腾盛博药	
		TG-1050 (T101)	Ⅱ期在研	法国 Transgene	
		VVX001	Ⅱ期在研	奥地利 Viravax	
		GSK3528869A	Ⅱ期在研	英国 GSK	
		免疫检查点抑制剂	PD-1 单抗	纳武利尤单抗	Ⅱ期在研
PD-L1 单抗	恩沃利单抗 (ASC22)			Ⅱ期在研	中国歌礼制药
固有免疫激动剂	TLR7 激动剂	vesatolimod (GS-9620)	Ⅱ期在研	美国 Gilead	
		RG7854 (RO7020531)	Ⅱ期在研	瑞士 Roche	
TCR 双特异性抗体	重定向特性 T 细胞	TLR8 激动剂	selgantolimod (GS-9688)	Ⅱ期在研	美国 Gilead
		IMC-I109V	Ⅱ期在研	英国 Immunocore	

HBV : 乙型肝炎病毒, PD-1 : 程序性死亡受体 1, PD-L1 : 细胞程序性死亡受体配体 1, TLR : Toll 样受体, TCR : T 细胞受体

细胞受到程序性死亡受体 1 (PD-1) 等检查点限制, 因此免疫检查点抑制剂药物具有治疗 CHB 的潜力。在肿瘤免疫治疗中获得巨大成功的纳武利尤单抗 (nivolumab) 能够降低 CHB 患者血清的 HBsAg 水平<sup>[37]</sup>, 但其进一步的临床试验进展缓慢。由我国歌礼制药研发的恩沃利单抗 (envafolimab, ASC22) 是 PD-L1 单抗, Ⅱ b 临床试验显示其联合 NA 可有效降低患者 HBsAg 水平<sup>[38]</sup>, 是否展开进一步临床试验未知。

3 固有免疫激动剂 TLR 是抵御入侵病原体的第一道防线, 在功能上参与识别自身和非自身抗原、树突状细胞成熟以及抗原特异性适应性免疫应答启动。TLR7 激动剂和 TLR8 激动剂参与内源性干扰素的产生及特异性适应性免疫应答调控。vesatolimod (GS-9620) 是美国 Gilead 公司研发的一种 TLR7 激动剂, 可增加 T 细胞和 NK 细胞应答; 目前处于 Ⅱ 期临床试验阶段, 但未观察到患者 HBsAg 显著下降, 与其他抗病毒药物联合的抗病毒疗效尚待验证<sup>[39]</sup>。RG7854 (RO7020531) 是罗氏公司开发的一款 TLR7 激动剂, 现已经完成 I 期临床试验, 目前正在 Ⅱ 期临床试验中进一步研究其与恩替卡韦联合治疗实现 HBV 功能性治愈的潜力<sup>[40]</sup>。selgantolimod (GS-9688) 是一种 TLR8 激动剂, 也是由美国 Gilead 公司研发, 目前 Ⅱ 期临床试验在研; I b 期临床结果显示, 该药治疗的患者 HBsAg 呈现小幅但一致的下降<sup>[41]</sup>, 提示其具有进一步展开联合治疗的潜力。

4 其他免疫疗法 IMC-I109V 是由英国 Immunocore 公司研发的一种 T 细胞受体双特异性抗体, 可重定向未耗竭的效应 T 淋巴细胞, 消除病毒感染的肝细胞。IMC-I109V 的 I 期临床试验显示, CHB 患者接受极低剂量 IMC-I109V 治疗, 出现 HBsAg 下降及 ALT 升高<sup>[42]</sup>。

**小结与展望** CHB 是影响人类健康的重大疾病, 全世界各大科研机构 and 药物公司在过去 10 年时间开展了广泛的新药研发。很大比例的药物由于安全性和疗效问题倒在了研发的各个阶段。如美国 Spring Bank 公司研发的视黄酸诱导基因蛋白 - I (RIG- I) 激动剂 inarigivir (SB9200) 在 Ⅱ b 期出现严重不良事件, 终止研发; 美国 Gilead 公司的 GS-4774 因 Ⅱ 期临床试验中未到达主要终点而停止研发。这些案例凸显了 CHB 治疗新药研发的难度。肝细胞 cccDNA 的双重来源及其较长的半衰期, 解释了为什么患者经多年抗病毒治疗, cccDNA 浓度也很少下降。基因编辑已被提出作为消除或永久沉默 cccDNA 和整合 HBV DNA 的手段, 但其在脱靶效应和递送问题方面仍存在重大挑战。因此, 实现 CHB 的完全治愈, 甚至是功能性治愈, 非常具有挑战性。CHB 的功能性治愈, 需要同时从抗病毒药物和免疫治疗两个层面入手。不同机制的 CHB 治疗药物的合理联用可能是实现 CHB 治愈的关键途径。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] DUSHEIKO G, AGARWAL K, MAINI MK. New approaches to chronic hepatitis B [ J ] . N Engl J Med, 2023, 388 ( 1 ) : 55-69.
- [ 2 ] FELD JJ, LOK AS, ZOULIM F. New perspectives on development of curative strategies for chronic hepatitis B [ J ] . Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21 ( 8 ) : 2040-2050.
- [ 3 ] WONG GL, TSE YK, WONG VW, *et al.* Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: a cohort study of 53, 500 subjects [ J ] . Hepatology, 2015, 62 ( 3 ) : 684-693.
- [ 4 ] SUZUKI K, SUDA G, YAMAMOTO Y, *et al.* Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid

- profiles in patients with hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (1): 1–14.
- [ 5 ] VIGANO M, GROSSI G, LOGLIO A, *et al.* Treatment of hepatitis B: is there still a role for interferon [J]. *Liver Int*, 2018, 38 Suppl 1: 79–83.
- [ 6 ] SONNEVELD MJ, CHIU SM, PARK JY, *et al.* Probability of HBsAg loss after nucleo(s)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (5): 1042–1050.
- [ 7 ] LEMPP FA, VOLZ T, CAMERONI E, *et al.* Potent broadly neutralizing antibody VIR-3434 controls hepatitis B and D virus infection and reduces HBsAg in humanized mice [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (5): 1129–1138.
- [ 8 ] HUI RWH, MAK LY, SETO WK, *et al.* RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28 (3): 408–424.
- [ 9 ] ZHANG H, WANG F, ZHU X, *et al.* Antiviral activity and pharmacokinetics of the hepatitis B virus (HBV) capsid assembly modulator GLS4 in patients with chronic HBV infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (2): 175–182.
- [ 10 ] ZHANG H, HU Y, WU M, *et al.* Randomised clinical trial: safety, efficacy and pharmacokinetics of HS-10234 versus tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53 (2): 243–252.
- [ 11 ] BAZINET M, PANTEA V, CEBOTARESCU V, *et al.* Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5 (2): 189–202.
- [ 12 ] 张 记, 吴玉章. 慢性乙型肝炎治疗性疫苗研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29 (7): 631–635. ZHANG J, WU YZ. Progress of therapeutic vaccinations for chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2021, 29 (7): 631–635.
- [ 13 ] IANNAcone M, GUIDOTTI LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (1): 19–32.
- [ 14 ] VANWOLLEGHEM T, GROOTHUISMINK ZMA, KREEFFT K, *et al.* Hepatitis B core-specific memory B cell responses associate with clinical parameters in patients with chronic HBV [J]. *J Hepatol*, 2020, 73 (1): 52–61.
- [ 15 ] WEDEMEYER H, SCHONEWEIS K, BOGOMOLOV P, *et al.* Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23 (1): 117–129.
- [ 16 ] YARDENI D, GHANY MG. Review article: hepatitis B-current and emerging therapies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55 (7): 805–819.
- [ 17 ] WEDEMEYER H, ALEMAN S, BRUNETTO MR, *et al.* A Phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (1): 22–32.
- [ 18 ] PAPTAEODORIDI M, PAPTAEODORIDIS GV. State-of-the-art and emerging antivirals for chronic hepatitis B infection [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23 (18): 1999–2012.
- [ 19 ] YUEN MF, SCHIEFKE I, YOON JH, *et al.* RNA interference therapy with ARC-520 results in prolonged hepatitis B surface antigen response in patients with chronic hepatitis B infection [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1): 19–31.
- [ 20 ] GANE EJ, KIM W, LIM TH, *et al.* First-in-human randomized study of RNAi therapeutic RG6346 for chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (5): 1139–1149.
- [ 21 ] YUEN MF, LOCARNINI S, LIM TH, *et al.* Combination treatments including the small-interfering RNA JNJ-3989 induce rapid and sometimes prolonged viral responses in patients with CHB [J]. *J Hepatol*, 2022, 77 (5): 1287–1298.
- [ 22 ] YUEN MF, ASSELAH T, JACOBSON IM, *et al.* Efficacy and safety of the siRNA JNJ-73763989 and the capsid assembly modulator JNJ-56136379 (bersacapavir) with nucleos(t)ide analogues for the treatment of chronic hepatitis B virus infection (REEF-1): a multicentre, double-blind, active-controlled, randomised, phase 2b trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (9): 790–802.
- [ 23 ] GANE E, LIM YS, KIM JB, *et al.* Evaluation of RNAi therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for chronic hepatitis B: Results from randomized clinical trials [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (4): 924–932.
- [ 24 ] YUEN MF, LIM SG, PLESNIAK R, *et al.* Efficacy and safety of bepirovirsin in chronic hepatitis B infection [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (21): 1957–1968.
- [ 25 ] YUEN MF, HEO J, JANG JW, *et al.* Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsin in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (10): 1725–1734.
- [ 26 ] GANE E, YUEN MF, KIM DJ, *et al.* Clinical study of single-stranded oligonucleotide R07062931 in healthy volunteers and patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2021, 74 (4): 1795–1808.
- [ 27 ] 李德瑶, 陆丹娟, 鲁凤民. 反义寡核苷酸治疗慢性乙型肝炎, 相对确定的有限疗效与尚未明确的机制 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31 (2): 192–197. LI DY, LU DJ, LU FM. Antisense oligodeoxynucleotides: the certain but limited efficacy and the uncovering mechanisms for the cure of chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31 (2): 192–197.
- [ 28 ] JANSSEN HLA, HOU J, ASSELAH T, *et al.* Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection [J]. *Gut*, 2023, 72 (7): 1385–1398.

- [ 29 ] SULKOWSKI MS, AGARWAL K, MA X, *et al.* Safety and efficacy of vebicorvir administered with entecavir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus infection [ J ] . J Hepatol, 2022, 77 ( 5 ) : 1265–1275.
- [ 30 ] SQUIRES KE, OGILVIE L, JUCOV A, *et al.* A randomized phase Ib trial of the active site polymerase inhibitor nucleotide ATI-2173 in patients with chronic hepatitis B virus infection [ J ] . J Viral Hepat, 2023, 30 ( 1 ) : 19–28.
- [ 31 ] BAZINET M, PANTEA V, PLACINTA G, *et al.* 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 [ J ] . Gastroenterology, 2020, 158 ( 8 ) : 2180–2194.
- [ 32 ] XU DZ, WANG XY, SHEN XL, *et al.* Results of a phase III clinical trial with an HBsAg-HBIG immunogenic complex therapeutic vaccine for chronic hepatitis B patients: experiences and findings [ J ] . J Hepatol, 2013, 59 ( 3 ) : 450–456.
- [ 33 ] LOK AS, PAN CQ, HAN SH, *et al.* Randomized phase II study of GS-4774 as a therapeutic vaccine in virally suppressed patients with chronic hepatitis B [ J ] . J Hepatol, 2016, 65 ( 3 ) : 509–516.
- [ 34 ] WEI L, ZHAO T, ZHANG J, *et al.* Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: A randomized clinical trial [ J ] . Hepatology, 2022, 75 ( 1 ) : 182–195.
- [ 35 ] AGUILAR JC, AGUIAR JA, AKBAR SMF. Action mechanisms and scientific rationale of using nasal vaccine ( HeberNasvac ) for the treatment of chronic hepatitis B [ J ] . Vaccines ( Basel ) , 2022, 10 ( 12 ) : 2087.
- [ 36 ] MA H, LIM TH, LEERAPUN A, *et al.* Therapeutic vaccine BRII-179 restores HBV-specific immune responses in patients with chronic HBV in a phase Ib/IIa study [ J ] . JHEP Rep, 2021, 3 ( 6 ) : 100361.
- [ 37 ] GANE E, VERDON DJ, BROOKS AE, *et al.* Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study [ J ] . J Hepatol, 2019, 71 ( 5 ) : 900–907.
- [ 38 ] WANG GQ, QIAN JD, CUI YM, *et al.* A randomized phase IIb study of subcutaneous PD-L1 antibody ASC22 in virally-suppressed, HBeAg negative chronic hepatitis B patients [ J ] . Hepatology, 2024. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001006.
- [ 39 ] OMER I, ABUTHIYAB N, AL-OMARI B, *et al.* Efficacy and safety of vesatolimod in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [ J ] . Medicine( Baltimore ) , 2023, 102 ( 16 ) : e33609.
- [ 40 ] YUEN MF, BALABANSKA R, COTTREEL E, *et al.* TLR7 agonist RO7020531 versus placebo in healthy volunteers and patients with chronic hepatitis B virus infection: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase I trial [ J ] . Lancet Infect Dis, 2023, 23 ( 4 ) : 496–507.
- [ 41 ] GANE EJ, KIM HJ, VISVANATHAN K, *et al.* Safety, Pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the oral TLR8 agonist selgantolimod in chronic hepatitis B [ J ] . Hepatology, 2021, 74( 4 ) : 1737–1749.
- [ 42 ] BOURGEOIS S, LIM Y, GANE EJ, *et al.* IMC-1109V, a novel T cell receptor ( TCR ) bispecific ( ENVxCD3 ) designed to eliminate HBV-infected hepatocytes in chronic HBV patients: initial data from a first-in-human study: proceedings of the International Liver Congress 2022, June 22–26, 2022 [ C ] . London, United Kingdom : European Association for the Study of the Liver, 2022.