XXXX DOI:

RNA干扰在抗HBV感染过程中的临床转化研究进展

窦云潇[1],严嘉俊[1],吴忠均[2]
(1.重庆医科大学第一临床学院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院肝胆外科,重庆 400010)

【摘 要】慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)全球疾病负担沉重,现有药物如核苷(酸)类似物与干扰素等无法抑制或直接清除共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA),难以实现CHB的功能性治愈。近年来RNA干扰(RNA interference,RNAi)为CHB的功能性治愈提供了新策略,但相关研究仍缺少系统性的总结。本文通过检索Web of Science、PubMed等数据库近年来的相关中英文文献,系统归纳RNA干扰靶向治疗慢性乙型肝炎的临床研究进展。文献分析显示,目前N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine,GalNAc)偶联小干扰RNA(small interfering RNA,siRNA)、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide,ASO)已进入临床后期研究阶段,但两类药物单药均难以清除核内cccDNA,停药复发率偏高;工程化外泌体突破核内递送瓶颈的临床前证据已得到验证。本综述可为未来进一步优化核酸药物联用方案、推进工程化外泌体的临床转化提供参考,并助力CHB实现功能性治愈。

【关键词】核糖核酸干扰;乙型肝炎病毒;小干扰核糖核酸;反义寡核苷酸;外泌体
【中图分类号】R512.62 【文献标志码】A

Research advances in clinical translation of RNA interference against hepatitis B virus infection

Dou Yunxiao[1], Yan Jiajun[1], Wu Zhongjun[2]
(1.The First Clinical College, Chongqing Medical University; 2.Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Chronic hepatitis B (CHB) imposes a substantial global disease burden. Existing therapies, such as nucleos(t)ide analogs and interferon, are unable to inhibit or directly eliminate covalently closed circular DNA (cccDNA), making it challenging to achieve a functional cure of CHB. In recent years, RNA interference has provided a novel strategy for the functional cure of CHB, yet there remains a lack of systematic synthesis of relevant research. This study systematically reviewed recent literature in Chinese and English retrieved from databases such as Web of Science and PubMed to summarize clinical research advances in RNA interference-based targeted therapy for CHB. The literature analysis reveals that N-acetylgalactosamine-conjugated small interfering RNA and antisense oligonucleotide therapies have entered late-stage clinical trials; however, neither class, when used alone, can readily eliminate nuclear cccDNA, and relapse rates after treatment discontinuation are relatively high. Preclinical studies have provided evidence that engineered exosomes can overcome barriers to nuclear delivery. This review may inform the further optimization of nucleic acid-based combination regimens and the clinical translation of engineered exosomes, thereby supporting efforts to achieve a functional cure of CHB.

【Key words】RNA interference; hepatitis B virus; small interfering RNA; antisense oligonucleotide; exosome

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)是引起慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)的主要病原体,世界卫生组织发布的2026年全球肝炎报告显示,2024年全球仍有约2.4亿慢性HBV感染者,每年约有110万人死于HBV相关肝硬化及肝癌[1]。现有药物如核苷(酸)类似物与干扰素等虽在一定程度上能抑制HBV复制,但无法永久抑制或直接清除共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA),难以实现功能性治愈[2-3]。当前CHB功能性治愈的研究方向主要集中在对现有药物治疗策略的优化与新药研发及联合治疗策略[4]。其中RNA干扰(RNA interference,RNAi)技术

作者介绍:窦云潇,Email:Douzaaa235@163.com,研究方向:病毒性肝炎。
通信作者:吴忠均,Email:Wzjtcy@126.com。
基金项目:国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点资助项目(编号:U25A2022)。

在抗HBV感染过程中的临床研究中取得了突破性进展，明显降低慢性HBV感染者体内的乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）水平[5]。但是，RNAi疗法的作用靶点位于细胞质内，对细胞核内的cccDNA的清除作用有限，患者在停药后仍易复发[5-6]。近年来，外泌体凭借其不同于传统载体的独特优势，为CHB的功能性治愈提供了新策略[7]。本文将按RNAi技术两大分支综述其最新进展：核酸药物小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA）与反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）的研发进展及外泌体在RNAi药物递送及cccDNA靶向清除中的前沿应用。

1 siRNA

siRNA通过RNA诱导的沉默复合物与HBV信使RNA（messenger RNA，mRNA）特异性结合并介导其降解，从而阻断多种HBV病毒蛋白的表达[8]。近年来，多种N-乙酰半乳糖胺（N-acetylgalactosamine，GalNAc）-siRNA候选药物已进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验阶段并获得部分关键数据（表1）。其中HRS-5635正式启动首个同类Ⅲ期注册研究（NCT07606950），该药物靶向HBV X基因，对所有HBV基因型均显示良好抗病毒活性[9]。

然而，单药siRNA停药后难以维持HBsAg的清除，复发率仍处于较高水平，必须与PEG-IFN-α或其他免疫调节剂合用方有机会实现有限疗程内的持续性功能性治愈[5]。现有研究表明，siRNA联合PEG-IFN-α治疗48周，停药后功能性治愈率最高可达10%，但与其他免疫调节剂联用的效果不明显[14]。siRNA与免疫调节剂的最佳联用策略仍需进一步研究探索。

2 ASO

ASO是一种经过化学修饰的单链寡核苷酸，与siRNA的双链结构不同，ASO在细胞摄取和化学修饰策略上存在差异，目前进入临床的针对HBV的ASO主要通过核糖核酸酶H介导的mRNA切割发挥作用[15-16]。基于这一机制，ASO疗法被视为治疗CHB的全新策略之一。近年来，多个靶向HBV的ASO药物研发已进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验阶段[17-18]。近期临床研究数据表明，ASO疗法在有限疗程内实现功能性治愈方面取得突破性进展[13]。其中Bepirovirsen是目前研究进展最快的药物。其Ⅲ期B-Well研究显示，对HBsAg≤1 000 IU/mL的患者额外接受Bepirovirsen治疗24周，第48周时停止所有治疗，随访至第72周时评估功能性治愈率，B-Well1与B-Well2 2项Ⅲ期试验合并数据显示，对HBsAg≤1 000 IU/mL的患者达到了26%（200/768）的功能性治愈率[18]。Bepirovirsen已于2026年在国内提交上市申请并获受理[19]。AHB-137（浩博医药原研）显示出良好的安全性[20]。AHB-137的Ⅲ期临床研究已于2025年12月完成患者入组[21]，截至2026年8月，共招募577例[22]。

尽管如此，与siRNA类似，ASO单药停药复发率仍较高，同样需要与免疫调节剂联合以降低复发率。参与研究的患者均维持规范的核苷（酸）类似物治疗，Bepirovirsen治疗结束后HBsAg复阳在停药后24周内最为集中，加用序贯PEG-IFN-α治疗期间可延缓复发并降低复发率，但序贯治疗停药后24周，HBsAg的最终转阴率仍与Bepirovirsen单药治疗相近（9%~15%）[23]，提示常规ASO单药如Bepirovirsen等虽能有效降低HBsAg水平，却难以提高功能性治愈率，这进一步印证了当前核酸类药物难以清除核内cccDNA的局限性。因此，突破细胞核屏障并靶向cccDNA的递送系统或将成为CHB功能性治愈的焦点之一。

3 外泌体

目前用于siRNA递送的GalNAc偶联策略主要依赖去唾液酸糖蛋白受体介导的肝细胞摄取，但GalNAc-siRNA进入肝细胞后，仍受内体逃逸效率较低的限制，仅0.3%的siRNA能有效逃逸至胞质发挥作用[24]。相比之下，工程化外泌体可通过表面偶联靶向肽或特异性配体，实现对肝细胞的精准识别[25]。工程化外泌体的磷脂双分子层结构可保护siRNA免受血清核酸酶降解[26]，并通过质膜融合或内体逃逸等方式将siRNA递送至靶细胞质，一定程度上减少了对内体逃逸机制的依赖，进一步提高了细胞质递送效率[25]。尽管工程化外泌体在递送siRNA方面展现出独特潜力，但其作用对象仍为细

表1 在研GalNAc-siRNA候选药物及临床进程

药物名称	修饰/递送系统	靶点	临床阶段	关键数据
HRS-5635	GalNAc-siRNA	HBV X基因	Ⅲ期	首个Ⅲ期注册研究，覆盖所有HBV基因型
JNJ-73763989（JNJ-3989）	GalNAc-siRNA	HBV S/X区	Ⅱ期	200 mg单药组治疗48周，75%患者HBsAg<100 IU/mL[10]
Elebsiran（VIR-2218）	GalNAc-siRNA	HBV X基因	Ⅱ期	剂量依赖性HBsAg降低，安全性优于母体化合物ALN-HBV[11]
Xalnesiran（RG6346）	GalNAc-siRNA	HBV S基因	Ⅱ期	200 mg Xalnesiran联合聚乙二醇干扰素α（polyethylene glycol interferon α，PEG-IFN-α）组可获23%HBsAg清除率[12]
Imdusiran（AB-729）	GalNAc-siRNA	多个HBV转录本	Ⅱa期	Ⅰ期研究显示，60/90 mg重复给药可使HBsAg明显下降，部分患者停药后仍维持应答[13]

胞质mRNA而非细胞核内的cccDNA[27]，这也是现有核酸药物治疗CHB时功能性治愈率难以提高的主要原因之一。因此，利用工程化外泌体装载核糖核蛋白（ribonucleoprotein，RNP）以实现cccDNA的靶向编辑已成为研究热点之一，可为后续非RNAi依赖性的核内cccDNA清除提供潜在策略[28-29]。

工程化外泌体作为新一代载体，相较于纳米颗粒，外泌体是活细胞释放到细胞外微环境的纳米级囊泡，具有较低的免疫原性[30-31]；与细胞疗法相比，外泌体安全性更高[32]。外泌体的内源性、低免疫原性及良好的生物相容性，为肝细胞基因治疗提供了区别于传统载体的另一种选择[33]。2024年Zeng WJ等[28]证实，水疱性口炎病毒G糖蛋白（vesicular stomatitis virus G glycoprotein，VSV-G）包被的工程化外泌体可高效递送CRISPR相关蛋白9（CRISPR-associated protein 9，Cas9）/引导RNA（guide RNA，gRNA）至肝细胞内，在HBV复制细胞模型、HBV感染细胞模型及HBV小鼠模型中均明显降低了HBsAg、乙型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen，HBeAg）及cccDNA水平，为靶向清除cccDNA提供了概念验证[28]。在此基础上，2025年陆军军医大学西南医院团队构建了靶向肝细胞的CRISPR/Cas9工程化外泌体递送系统，将Cas9蛋白与肝细胞靶向多肽SP94及外泌体膜蛋白溶酶体相关膜蛋白2B联合，以实现Cas9/引导RNA核糖核蛋白的内源性装载。该方法制备的工程化外泌体在Huh7-增强型绿色荧光蛋白（enhanced green fluorescent protein，eGFP）模型中能有效编辑靶基因eGFP，流式细胞术检测显示eGFP荧光强度明显降低。同时经尾静脉给药小鼠的主要脏器未出现明显炎症或其他病理改变，提示在小鼠体内具有良好的生物安全性。该工程化外泌体的制备为肝细胞基因编辑治疗提供了一种新的递送策略[29]。值得注意的是，相较于Zeng WJ等[28]在其讨论中明确指出的病毒来源蛋白（如VSV-G）可能存在的免疫原性风险，陈文婷等[29]基于多肽的修饰策略（如SP94）表现出良好的生物安全性。需指出的是，尽管针对cccDNA的清除策略已超出传统RNAi技术范畴，但经工程化外泌体实现基因编辑工具的递送，与工程化外泌体装载siRNA或核糖核蛋白本质上均依托工程化外泌体作为新一代核酸递送载体的潜在优势[28-29]。这种殊途同归的策略，为突破现有疗法难以清除核内cccDNA的困境提供了多种研究方向[28-29,34]。

4 总结与展望

RNA干扰技术在抗HBV感染领域正在逐步从基础研究进入临床转化阶段。对于核酸药物研发而言，在siRNA方面，HRS-5635率先启动Ⅲ期临床研究，同时，GalNAc偶联siRNA如JNJ-3989等也展示出较好的治疗效果；在ASO方面，Bepirovirsen已于2026年在国内提交上市申请并获受理，标志着该技术正从基础研究走向临床应用。然而，核酸药物单药作用靶点局限于肝细胞胞质内，难以清除核内cccDNA，使其停药后复发率较高。对此，工程化外泌体作为新一代递送载体，其内源性、低免疫原性及高效跨膜递送能力不仅可提升siRNA/ASO的递送效率，同时也为未来突破现有载体难以触及核内cccDNA的困境提供了非RNAi依赖性的新可能性。未来，siRNA、ASO与免疫调节剂的联用，同时结合基于工程化外泌体的基因编辑策略或将为实现CHB的功能性治愈提供全新方案。

严嘉俊：参与文献筛选与整理，校对参考文献格式；吴忠均：全程指导，监督研究进度，审阅并修改论文重要内容，提供经费支持

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 窦云潇：提出选题，设计综述框架，检索中英文文献，撰写初稿，整理表格；严嘉俊：参与文献筛选与整理，校对参考文献格式；吴忠均：全程指导，监督研究进度，审阅并修改论文重要内容，提供经费支持

参 考 文 献

[1] Organization WH. Global status report on neurology: executive summary[M]. Geneva: World Health Organization, 2026.

[2] Lee HM, Banini BA. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2019, 17(2): 271-291.

[3] Mohd-Ismail NK, Lim Z, Gunaratne J, et al. Mapping the interactions of HBV cccDNA with host factors[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4276.

[4] 李 强，陈 良. 慢性乙型肝炎功能性治愈治疗策略的现状和未来[J]. 诊断学理论与实践，2026，25(3)：260-267.

Li Q, Chen L. Current status and future prospects of drug treatment strategies for functional cure of chronic hepatitis B[J]. J Diagn Concepts Pract, 2026, 25(3): 260-267.

[5] Wu D, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: Expert consensus 2.0[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(Suppl): S134-S164.

[6] Li YP, Liu CR, Hao M, et al. Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation[J]. World Chin J Dig, 2023, 31(20): 837-845.

[7] Wu XJ, Niu JQ, Shi Y. Exosomes target HBV-host interactions to remodel the hepatic immune microenvironment[J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 315.

[8] 崔世权，侯 敢，黄迪南. siRNA诱导基因沉默复合物（RISC）的研究[J]. 基因组学与应用生物学，2017，36(7)：2799-2803.

Cui SQ, Hou G, Huang DN. Study on siRNA-induced silencing complex (RISC)[J]. Genom Appl Biol, 2017, 36(7): 2799-2803.

[9] Phase Ⅲ Study of HRS-5635 in Nucleos (t) ide Analogue-suppressed HBeAg-negative Patients With Chronic Hepatitis B[Z].

ClinicalTrials.gov.NCT07606950.2026[2026-09-02]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07606950.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Hou JL, Zhang WH, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2098-2109.

[13] Zhang L, Cao Y, Zhuang SJ, et al. Small nucleic acid drugs-the dawn of functional cure of chronic hepatitis B[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1633001.

[14] Mak LY, Lok AS. Update on combination therapies against HBV in clinical investigations[J]. Antivir Res, 2026, 245: 106321.

[15] 梁携儿,刘智泓,侯金林. 乙型肝炎功能性治愈新药:聚焦反义寡核苷酸和小干扰RNA[J]. 临床肝胆病杂志,2025,41(1):7-14.
Liu ZH, Hou JL. New drugs for the functional cure of hepatitis B: Focusing on antisense oligonucleotides and small interfering RNAs[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 7-14.

[16] Sang A, Zhuo S, Bochanis A, et al. Mechanisms of action of the US food and drug administration-approved antisense oligonucleotide drugs[J]. BioDrugs, 2024, 38(4): 511-526.

[17] Agarwal K, Lok J, Gane E. Antisense oligonucleotides (ASOs) in chronic hepatitis B infection: Opportunities and challenging the orthodoxy[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 906-908.

[18] Hou JL, Lim SG, Buti M, et al. Phase 3 results of bepirovirsen treatment for chronic hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2026, 394(24): 2395-2406. [PubMed]

[19] GSK PLC. Bepirovirsen accepted for regulatory review in China as a potential first-in-class functional cure for chronic hepatitis B[EB/OL]. (2026-03-30) [2026-09-02] https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/bepirovirsen-accepted-for-regulatory-review-in-china-as-a-potential-first-in-class-functional-cure-for-chronic-hepatitis-b/.

[20] Wang W, Mai JJ, Hou JL, et al. Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of AHB-137 in healthy volunteers and chronic hepatitis B patients: a phase 1a/1b study[J]. Hepatol Int, 2026, 20(4): 1035-1046.

[21] 闫 磊. 浩博医药宣布完成AHB-137治疗慢性乙型肝炎的III期研究患者入组[N]. 经济参考报,2025-12-24.
Yan L. Hope Medicine announces completion of patient enrollment in phase Ⅲ study of AHB-137 for chronic hepatitis B[N]. Economic Information Daily, 2025-12-24.

[22] A Randomized, Double-blind, Multicenter Phase Ⅲ Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AHB-137 Injection in Participants With HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Treated With Nucleos(t)ide Analogues[Z]. ClinicalTrials.gov.NCT07246889.2025 [2026-09-02]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07246889.

[23] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 222-234.

[24] Zogg H, Singh R, Ro S. Current advances in RNA therapeutics for human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2736.

[25] Serrano DR, Juste F, Anaya BJ, et al. Exosome-based drug delivery: a next-generation platform for cancer, infection, neurological and immunological diseases, gene therapy and regenerative medicine[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(10): 1336.

[26] Rong YL, Wang ZH, Tang PY, et al. Engineered extracellular vesicles for delivery of siRNA promoting targeted repair of traumatic spinal cord injury[J]. Bioact Mater, 2022, 23: 328-342.

[27] 尹舒琪,潘 婷,何 军. RNA药物临床转化中非病毒载体递送策略的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2026,57(3):257-267.
Yin SQ, Pan T, He J. Advances in clinical transformation of RNA drugs with non-viral delivery systems[J]. Chin J Pharm, 2026, 57(3): 257-267.

[28] Zeng WJ, Zheng LW, Li YK, et al. Engineered extracellular vesicles for delivering functional Cas9/gRNA to eliminate hepatitis B virus cccDNA and integration[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2284286.

[29] 陈文婷,何韦韦,万 星,等. 一种靶向肝脏递送CRISPR/Cas9工程外泌体的制备[J]. 中国生物工程杂志,2025,45(6):28-36.
Chen WT, He WW, Wan X, et al. A targeted CRISPR/Cas9 delivery system with engineered exosomes[J]. China Biotechnol, 2025, 45(6): 28-36.

[30] Zhou CC, Zhang BY, Yang YQ, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 107.

[31] Luo H, Zhang H, Mao JN, et al. Exosome-based nanoimmunotherapy targeting TAMs, a promising strategy for glioma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(4): 235.

[32] Khayambashi P, Iyer J, Pillai S, et al. Hydrogel encapsulation of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for tissue engineering[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 684.

[33] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[34] Liu S, Wu X, Chandra S, et al. Extracellular vesicles: Emerging tools as therapeutic agent carriers[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(10): 3822-3842.

(收稿:2026-09-02;修回:2026-09-23;录用:2026-09-24)
(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:
窦云潇,严嘉俊,吴忠均.RNA干扰在抗HBV感染过程中的临床转化研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-4.