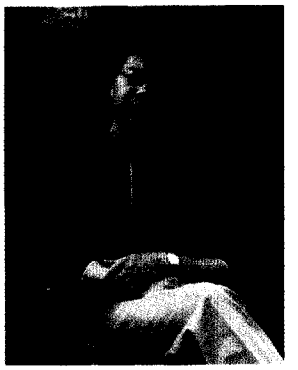
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001319



乙肝表面抗原清除新策略

黄爱龙
（重庆医科大学感染病教育部重点实验室，重庆 400016）

【摘 要】病毒表面抗原清除是慢性乙型肝炎功能治愈的主要指标。目前，功能性治愈慢乙肝已成为有望达成的目标。但是，要达到较高的功能治愈率，仍需要发展有别于现有治疗手段的抗乙肝新策略。围绕乙肝表面抗原清除这一目标，本文对现行治疗新策略研究作了简要归纳总结。

【关键词】乙型肝炎；表面抗原；新策略
【中图分类号】R512.6+2 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-02-27

New strategies for the clearance of the surface antigen in chronic hepatitis B patients

Huang Ailong
(*Institute for Viral Hepatitis, Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases Founded by Ministry of Education, Chongqing Medical University*)

【Abstract】The clearance of the surface antigen presents a functional cure for chronic hepatitis B. Although a part of patients achieved functional cure with current treatments, new strategies are still in urgent need to reach a higher cure rate. A short review was made herein on the new strategies in development to clear the surface antigen in chronic hepatitis B patients.

【Key words】hepatitis B; HBsAg; new strategy

经过长期努力，我们在慢性乙型肝炎（慢乙肝）治疗方面已取得了长足进步。功能治愈，即乙肝表面抗原（hepatitis B virus surface antigen，HBsAg）阴转或血清学转换，正在开始成为可追求的治疗目标。但是，现有治疗手段及其组合，并不能达到理想的功能治愈率。寻求有别于现有治疗手段的抗乙肝新策略，是最终达到目标的必经之路，也是业界事实上一直努力的方向。以下对乙肝表面抗原清除的新策略研究现状与发展方向略作阐述。

1 HBsAg 清除可以作为慢性乙型肝炎治疗临床治愈的主要指标

乙肝表面抗原是构成病毒颗粒（或球形、管型亚病毒颗粒）的外膜蛋白。这些颗粒具有抑制人体免疫功能的作用。由于血清中 HBsAg 存在量较高，检测较方便，与肝内乙肝病毒（hepatiti B virus，HBV）的复制水平有较好的一致性，并且与 HBV DNA 病毒载量的下降、肝功能的复常以及病原学的血清学转换等其他指标相比较，HBsAg 的清除与药物疗效和疾病预后的联系更加明确，因此 HBsAg 的清除是目前慢性乙型肝炎临床治愈的主要指标[1]。

2 清除 HBsAg 的直接策略和间接策略

现有干扰素和核苷（酸）类似物等药物清除 HBsAg 的作用非常有限，据报道最高仅 10%左右[2]，因此亟需开发一些新的策略来清除 HBsAg。理论上，干扰 HBV 生活周期的任何一个环节都可能影响 HBsAg 的表达，具体可分为直接策略和间接策略。

2.1 直接策略

具体包括 4 个方面：①转录水平沉默 cccDNA。cccDNA 既是 HBV 建立感染状态的标志性事件，同时也是启动/指导病毒复制的关键分子，所以沉默 cccDNA 的表达可以影响 HBsAg 的表达，这可通过表观遗传学干预方法来实现。②转录后水平通过 RNA 干扰降解产生 HBsAg 的 mRNA。目前国际上也有不少相关的临床和实验室研究[3]。③通过阻断细胞内膜递送系统的一些关键通路或分子，阻止 HBV 的感染颗粒和亚病毒颗粒向胞外分泌，也可以达到降低血清中 HBsAg 滴度的作用[4]。④针对 HBsAg 的抗体中和循环中的病毒颗粒，同样可以起到降低 HBsAg 的作用。

2.2 间接策略

实际上是通过宏观干预 HBV 的复制周期，达到微观降

作者介绍：黄爱龙，教授，博士生导师，Email：Ahuang1964@163.com，研究方向：乙型肝炎病毒分子生物学与临床病毒学。重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室副主任，国家重点学科传染病学学科带头人，“十二五”传染病重大专项“乙型肝炎表面抗原清除新策略和新机制研究”课题首席科学家。获得国家“十一五”，“十二五”科技重大专项（各 2 项）、863 项目、973 项目、国家杰出青年基金、国家自然科学基金、霍英东青年教师研究基金等资助项目。曾获得 1994 年四川省科技进步一等奖和 1995 年国家科技进步三等奖、2002 年和 2009 年重庆市科技进步奖二等奖（均为第一获奖者），获授权发明专利 2 项，在国际著名期刊 Hepatology、Cancer Research 等发表 SCI 收录论文近 100 篇。

基金项目：科技部“十三五”传染病重大专项（编号：2013ZX10002002）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170622.1624.022.html（2017-06-22）

低 HBsAg 滴度的作用。具体可从获得性免疫、宿主与病毒相互作用和 HBV 生活周期这 3 个角度来理解。

2.2.1 获得性免疫策略 这方面更多关注的是细胞与细胞间的相互作用。这方面采用的相关策略主要是靶向卡控点分子(check-point)来达到逆转 HBV 免疫耐受的目的，这些卡控点分子包括 CTLA-4、PD-1、Tim3 等[5-6]。降低这些卡控点分子的表达水平，可能重新激活免疫应答，从而清除 HBV。另一些策略如 CAR-T 治疗等在肿瘤方面应用较多，现在也开始尝试用于病毒性疾病如 HIV 感染等的治疗[7]，相信不久的将来也可能用于 HBV 的清除。

2.2.2 干预宿主与 HBV 相互作用 宿主与 HBV 的相互作用包括 2 个主要方面：①HBV 复制过程中很多步骤的完成都需要宿主因子的参与。因此，HBV 感染状态的建立依赖于宿主细胞。②病原体进入机体后，宿主要产生防御性的保护作用，即所谓的天然免疫，从而阻止病毒建立感染状态。因此，从这 2 个方面都可以制定一些相应的策略。最近，Protzer 和 Strubin 研究团队分别在 *Science* 和 *Nature* 报道了宿主抗病毒入侵的新机制，其中 Science 上的研究揭示，APOBEC3A 和 APOBEC3B 这 2 个分子对于 cccDNA 的降解起了很重要的作用[8]。Nature 上的文章发现，宿主细胞内名为 Smc5/6 的病毒复制限制因子可与 cccDNA 微染色体结合，从而抑制 cccDNA 转录，而病毒编码的 HBx 可以对抗这种作用[9]。

2.2.3 针对病毒生活周期的清除新策略 理论上，病毒生活周期中的各个环节都可称为干预策略的靶点。例如针对病毒入侵的环节有入胞抑制剂 preS1 模拟多肽等[10]。由于 HBV 通过 preS1 与肝细胞上的受体 NTCP 发生作用，因此，采用 preS1 模拟多肽来封闭或阻断 HBV 进入的通道可以阻断 HBV 的感染。另外，寻找一些能够跟 NTCP 发生相互作用的小分子化合物，从而封闭 HBV 进入细胞的通道，也已成为开发新策略的一个热点。针对 cccDNA 环节也可以开发新策略。cccDNA 由 rcDNA 转变而来，虽然这个转变过程的机制还未完全阐明，但是阻断这个过程一定能阻断 HBV 的复制，并且是比较彻底的一种方式[11]。沉默 cccDNA 的表达或者诱导/促进 cccDNA 的降解也可达到同样的目的。此外，靶向病毒药物的开发还集中在如何抑制核衣壳的组装方面，目前大多处于临床前或者临床试验阶段[12]。其理论依据是核衣壳是 HBV DNA 合成关键的场所，一旦核衣壳组装异常，HBV 复制也会受到影响。

综上所述，虽然目前已经有了以上这些直接和间接清除 HBsAg 的新策略，但是目前尚没有进入临床应用的案例。这些新策略中，进展较好的处于Ⅱ期临床评价阶段，如靶向乙肝病毒受体 NTCP 的药物 Myrcludex 以及干扰核衣壳形成的药物 GLS4 等[12]，其他药物多处于Ⅰ期临床评价或者更早的临床前评价阶段。这些策略最终能否转化为有效临床治疗手段，仍待观察。同时，鉴于药物开发的固有风险，继续针对多靶点，从多角度多方位来开发新型治疗策略，仍然十分必要。

2.3 本课题组在 HBsAg 清除新策略新机制研究方面的进展

WHO 希望在 2030 年能够消灭 HBV。这个目标应该是经过充分论证且可能实现的，其中包含了 2 层含义：①如何阻断 HBV 在人群中的传播，或者是消除 HBV 对公共安全构成的威胁。在这方面，由于疫苗接种的保护性好、核苷(酸)类药物抑制病毒复制的效果明显、感染孕妇接受短期抗病毒治疗阻断母婴传播的效果显著，有望实现降低新发感染 90%的目标。②对已经带有病毒的感染者和现症患者，如何清除体内的病毒颗粒。由于现有药物只能抑制病毒而非清除病毒，因此我们在“十二五”传染病重大专项支持下，主要集中研究清除 HBV 或者 HBsAg 的一些新机制、新策略，具体包括：

厦门大学夏宁邵教授牵头的针对 HBsAg 的人源化抗体的研制开发。从药效学/药理学数据看，结果非常鼓舞人心。团队开发的抗体可以有效抑制和降低 HBsAg 的分泌和表达，降低 HBV 的滴度。该抗体识别的表位区别于传统表位，并不在所谓的中和区域内，而是在其附近。此外，该抗原抗体复合物体积较小，非常便于中性粒细胞和巨噬细胞吞噬。目前抗体的全人源化工作已经完成，相关工作已引起跨国制药公司的密切关注。

由清华大学薛定教授牵头的基于线虫模型的 HBV 相关研究也取得重大进展。该课题组首先建立了 HBX 诱导神经元细胞凋亡的线虫模型。基于该模型，团队建立了高通量筛选方法，筛选到一些小分子化合物可以增强这种表型。推断这些小分子化合物可能具有选择性杀伤 HBV 感染肝细胞的潜力。可喜的是，动物实验初步证实了这种可能性，并且对正常肝细胞没有明显毒副作用。这种靶向感染肝细胞的新策略可能更具开发前景。以此为基础，团队目前正与罗氏制药公司合作开发抗乙肝药物。

综上所述，业界已从不同角度和环节发展了有别于现有治疗手段的抗乙肝新策略。其中一些策略在不久的将来有望走向临床应用，另一些策略尚处于理论探索阶段。需要注意的是，发展新策路并不是否定或排斥已有治疗策略，而是以现有策略为基础，建立一套多靶点、多环节的综合治疗体系，进一步提高功能治愈率，最终彻底治愈乙型肝炎。

参 考 文 献

[1] Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure[J]. Gut, 2015, 64(8): 1314-1326.

[2] Zoulim F, Lebosse F, Levrero M. Current treatments for chronic hepatitis B virus infections[J]. Curr Opin Virol, 2016, 18: 109-116.

[3] Gish RG, Yuen MF, Chan HL, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent[J]. Antiviral Res, 2015, 121: 97-108.

[4] Dougherty AM, Guo H, Westby G, et al. A substituted tetrahydro-tetrazolo-pyrimidine is a specific and novel inhibitor of hepatitis B virus surface antigen secretion[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(12): 4427-4437.

[5] Ferrari C. HBV and the immune response[J]. Liver Int, 2015, 35 (s1): 121-128.

[6] Tan A, Koh S, Bertoletti A. *Immune response in hepatitis B virus* infection[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(8): a021428.

[7] Lam S, Bollard C. T-cell therapies for HIV[J]. Immunotherapy, 2013, 5(4): 407-414.

[8] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. Science, 2014, 343 (6176): 1221-1228.

[9] Decorsiere A, Mueller H, van Breugel PC, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor[J]. Nature, 2016, 531(7594): 386-389.

[10] Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, et al. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes[J]. Gastroenterology, 2014, 147 (1): 48-64.

[11] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(12): 1972-1984.

[12] Zlotnick A, Venkatakrishnan B, Tan Z, et al. Core protein: a pleiotropic keystone in the HBV lifecycle[J]. Antiviral research, 2015, 121: 82-93.

（责任编辑：张辉洁）