·专家论坛·

DOI: 10.12449/JCH260103

基于共价闭合环状DNA动力学的慢性乙型肝炎治疗策略

胡接力, 黄爱龙

重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016

通信作者: 黄爱龙, ahuang1964@163.com (ORCID:0000-0003-2225-9550)

摘要: 实现慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的普遍治愈,是乙型肝炎研究领域的最高目标。深入探索HBV感染治愈的可能途径,对于明确关键研究方向具有重要意义。共价闭合环状DNA(cccDNA)作为HBV复制循环中最难以被清除的遗传物质,既是实现治愈的主要障碍,也是构建治愈策略分析框架的核心基点。本文在概述"cccDNA动力学"思维框架的基础上,进一步阐释其核心内涵,并以此为依据系统探讨论述促进cccDNA衰减的关键策略。

关键词: 乙型肝炎病毒; 共价闭合环状DNA; 治疗学

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFA1303600); 国家自然科学基金重点项目(82530076); 国家自然科学基金面上项目(82470634)

Treatment strategies for chronic hepatitis B based on covalently closed circular DNA dynamics

HU Jieli, HUANG Ailong

Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases Designated by the Chinese Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: HUANG Ailong, ahuang1964@163.com (ORCID: 0000-0003-2225-9550)

Abstract: Cure of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the ultimate goal in HBV-related research, and exploring potential curative pathways may help to identify key research directions. Covalently closed circular DNA (cccDNA), as the most difficult genetic material to be eliminated within the HBV replication cycle, is not only a primary impediment to achieving cure, but also a key issue for establishing an analytical framework for cure strategies. This article reviews the thinking framework of "cccDNA dynamics", further elaborates on its core implications, and systematically discusses the main strategies to promote cccDNA decay.

Key words: Hepatitis B Virus; Covalently Closed Circular DNA; Therapeutics

Research funding: National Key R&D Program of China (2022YFA1303600); Key Project of National Natural Science Foundation of China (82530076); General Project of National Natural Science Foundation of China (82470634)

"消除疾病"是疾病防控的最高目标,也是最难实现的目标。在病毒性传染病领域,迄今能够达到该目标的案例仍极为有限。预防性疫苗是消除特定病毒性传染病的关键手段,然而对已发生的慢性感染,其作用往往有限。在此背景下,"治愈"即成为防控研究的首要目标。以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染为例,慢性乙型肝炎防治目前面临的核心挑战在于,尽管预防性疫苗可有效控制新发感染,但对于既存的慢性感染,尚未能实现广泛意义上的临床治愈。

1 从直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的疗效差异理解"动力学"

丙型肝炎的治愈为探索慢性乙型肝炎的治愈路径提供了重要参照。值得探讨的是,同样采用DAA治疗,丙型肝炎易于实现临床治愈,而慢性乙型肝炎的治愈则极为困难,其原因是否与前者的药物效力高于后者有

关。例如，雷迪帕韦对丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）非结构蛋白5A的抑制效应极佳（半数有效浓度低至微微摩尔级）[1]，显著高于恩替卡韦或替诺福韦类似物对乙型肝炎病毒的纳摩尔级半数有效浓度。然而，药效强度并非解释该现象的核心因素。

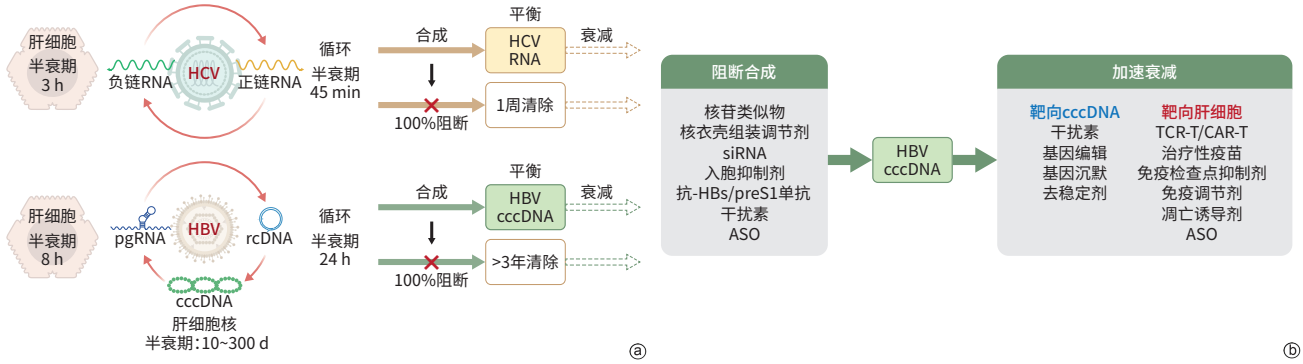
从动力学角度分析治疗过程中病毒遗传物质的动态变化，有助于阐明上述问题（图1）。为了便于理解“动力学”的含义，可设想2例受试者分别感染HCV和HBV，且所有肝细胞均被感染，分别使用两种可完全抑制病毒复制的强效直接抗病毒药物C和B，自给药起即可完全抑制新的子代病毒产生。在此条件下，体内病毒动力学变化如下：

首先，观察血液循环中的病毒颗粒。在无新病毒补充的情况下，循环存量病毒将逐渐减少。其衰减速度可用半衰期表示。循环HCV的半衰期是45 min[2-3]，HBV是24 h[4]。假设循环起始病毒总载量均为1×10^{10}拷贝，HCV将在25.5 h后清除，而HBV则需要34 d。上述设想可引出3个观点：（1）循环病毒的衰减是持续发生的自然过程，衰减速率因病毒种类而异；（2）DAA主要通过抑制新病毒合成而非加速现存病毒清除发挥作用；（3）病毒衰减过程独立于新病毒合成过程，无论是否有新病毒产生，循环病毒的清除速率保持恒定。

其次，肝细胞内病毒遗传物质的动力学特征决定了病毒持续感染的潜在机制。在C、B两种药物完全抑制子代病毒合成的理想条件下，尽管外周血中的病毒颗粒可被逐渐清除，但肝细胞内作为病毒复制模板的遗传物质仍可存续。针对HBV，肝细胞内的共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）、前基因组RNA（pregenomic RNA，pgRNA）和松弛环状DNA（relaxed circular DNA，rcDNA）均可支持子代病毒的产生。假设药物B可完全抑制cccDNA的转录，则pgRNA的合成将被完全阻断，其水平将以约8 h的半衰期衰减（包括降解与形成rcDNA）[5-6]。如果药物B可完全阻断新cccDNA合成，例如抑制DP-rcDNA修复过程，则核内既有cccDNA将开始减少。由于cccDNA的半衰期远远长于pgRNA，当pgRNA及其下游的子代rcDNA消除时，cccDNA的数量可能仍未发生显著变化，成为限速环节。假设整个肝脏中cccDNA总量约为10^9拷贝（按每个细胞含0.01拷贝估算），同时假设其半衰期为40 d，在完全阻断新cccDNA合成的前提下，仍需3.2年方可实现清除。

相比之下，HCV的遗传信息传递完全依赖于RNA循环，从正链RNA到负链RNA，再回到正链RNA[7]。细胞内HCV RNA的半衰期仅为2～3 h[8]。在药物C完全阻断子代RNA合成的条件下，假设肝脏HCV RNA总量约为1×10^{14}拷贝（按每个细胞500拷贝估算），理论上约1周即可实现细胞内病毒RNA的完全清除，所需时间约为前述HBV cccDNA清除时间的1/171。实际临床中，因药物抑制率并非百分之百，清除时间可能有所延长。一项临床试验表明，采用索非布韦、雷迪帕韦联合GS9669的治疗方案，可在6周内实现患者体内HCV的清除，印证了该病毒动力学特征[3]。

通过上述理论模型分析可知，HCV感染比HBV感染更易被DAA治愈，其主要原因并非在于药效强弱差异，而在于HCV缺乏类似cccDNA这种半衰期超长的遗传物质。病毒遗传物质的半衰期长短，是决定DAA治愈难度的关键动力学因素。



注：a，HBV和HCV复制周期中关键遗传物质的动力学差异导致直接抗病毒药物的疗效差异；b，从cccDNA动力学角度分类抗乙型肝炎药物（部分药物可以发挥两种作用）。HCV，丙型肝炎病毒；HBV，乙型肝炎病毒；rcDNA，松弛双链环状DNA；pgRNA，前基因组RNA；cccDNA，共价闭合环状DNA；siRNA，小干扰RNA；抗-HBs，乙型肝炎病毒表面抗体；preS 1，前S1蛋白；ASO，反义寡核苷酸；TCR-T，T细胞受体工程化T细胞；CAR-T，嵌合抗原受体T细胞。

图1　基于cccDNA动力学分析慢性乙型肝炎治疗策略

Figure 1　Analysis of treatment strategies for chronic hepatitis B based on cccDNA kinetics

2 cccDNA动力学的关键参数——半衰期

2.1 cccDNA半衰期的定义与影响因素 此处所述半衰期并非指cccDNA分子在体外环境下的化学稳定性，而是特指在肝细胞核内，cccDNA数量减少一半所需的时间。该定义强调了细胞微环境对cccDNA稳定性的关键影响。例如，在肝细胞因炎症或免疫介导的溶解而死亡时，其中的cccDNA会迅速丢失，此时观察到的衰减速率远快于肝细胞稳态下的情况。cccDNA在体内的存续时间并非固定不变，而是随着肝细胞的生理与病理状态动态变化。因此，可采用“表面半衰期”来指代在特定条件下观测到的cccDNA衰减速率[9]，以避免将半衰期误认为是cccDNA分子本身的固有性质。

cccDNA的表面半衰期受肝细胞状态影响显著，因此在讨论其半衰期时需引入限定条件。例如，在无明显肝脏炎症及免疫清除的成年慢性感染者中，可通过以下实验思路估算cccDNA半衰期：从某一时间点起完全抑制新cccDNA的合成，继而动态监测肝内cccDNA数量的衰减。现实中，虽难以在人体实现绝对意义上的cccDNA合成终止，但可通过强效核苷（酸）类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]极大程度地抑制松弛环状DNA的生成，从而间接阻断cccDNA的新生。由于连续检测肝内cccDNA难以实施，研究中可采用替代指标推断半衰期数据，例如乙型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）、乙型肝炎核心相关抗原（hepatitis B core-related antigen, HBcrAg）或者特定时期内的循环HBV DNA和HBV RNA载量。

2.2 cccDNA半衰期数据的异质性及其多相衰减模型 当前，不同研究所获得的cccDNA半衰期数据存在显著差异，短至7 d，长至近1年[10]。进一步分析表明，上述差异与观察期长度密切相关：短期（约1个月）NAs治疗时，cccDNA半衰期均值为7～18 d；中期（约1年）NAs治疗时，cccDNA半衰期均值约为100 d；长期（如10年）NAs治疗时，cccDNA半衰期可长达300 d[10]。上述结果提示，cccDNA的衰减并非单相过程，而是表现为早期快速、后期缓慢的多相动力学特征。换言之，在相同治疗条件下，cccDNA的表面半衰期并非恒定值，而是随治疗时间动态变化。

为整合上述看似矛盾的观察结果，可建立cccDNA多相衰减模型。该模型引出的关键问题是：如何解释NA治疗不同阶段表面半衰期的差异。目前存在两种主要假说：(1)治疗过程中，药物对病毒复制的抑制效率随时间逐渐下降（例如，因病毒准种变异导致药物敏感性降低），致使不同阶段新生cccDNA的补充速率不同，从而表现为衰减速率的变化；(2)cccDNA半衰期的改变导致了多相衰减现象。为验证上述假说，可在完全消除病毒复制的实验体系中（如使用复制缺陷型病毒），观察cccDNA的衰减是否仍呈现多相特征。如果多相衰减依然存在，则支持第二种假说。关于第二种假说的机制，本研究团队曾提出肝细胞寿命异质性可作为其潜在的解释[9]。

2.3 cccDNA半衰期与治疗效果的关系 为简化分析模型，暂时忽略cccDNA半衰期的动态变化，为其赋予一个恒定中间值（100 d）。在此条件下，即使能够完全阻断新cccDNA的合成，清除10^9拷贝的cccDNA仍需8.2年。在实际临床治疗中，完全阻断cccDNA的合成难以实现。因此，实现慢性乙型肝炎治愈的关键不仅在于抑制cccDNA的合成，更在于加速其衰减，即有效缩短cccDNA的表面半衰期。

如前所述，cccDNA的合成与衰减是两个相对独立的动力学过程。为深入理解其动力学特征，有必要明确以下几点：(1)在稳态下，cccDNA水平是合成和衰减动态平衡的结果；(2)在完全阻断合成的条件下，cccDNA水平的下降速率即反映其衰减速率；(3)根据测得的衰减速率可反推稳态下cccDNA的合成速率（二者相等）；(4)单纯阻断cccDNA合成并不会改变其衰减速率；(5)加速cccDNA衰减会影响其合成速率，因为子代病毒产物的减少会降低用于形成新cccDNA的前体物质供应。上述现象体现出合成和衰减过程之间具有不对称性[11]。

在阻断合成的基础上，加速cccDNA衰减的效果可以展示如下：(1)按前述推算，完全阻断cccDNA合成但不改变cccDNA表面半衰期，清除10^9拷贝cccDNA需要8.2年；(2)如果阻断合成的同时，将cccDNA表面半衰期减半（50 d），清除时间则相应减少至4.1年；(3)如果希望将清除时间缩短至1年以内，则需将cccDNA的表面半衰期控制在12 d以内。

3 加速cccDNA衰减的治疗策略

目前，加速cccDNA衰减的策略主要包括2种途径：直接靶向cccDNA，或靶向肝细胞。前者以基因编辑技术为代表，后者则包括T细胞受体工程化T细胞（T cell receptor-engineered T-cell, TCR-T）疗法及旨在重建HBV特异性免疫应答的多种免疫疗法。

3.1 直接靶向cccDNA 直接靶向cccDNA治疗策略的核心是利用基因编辑技术直接靶向并破坏cccDNA（及整合的HBV DNA），虽然其作用机制并非物理清除，但成功的编辑可导致目标DNA序列失活，其生物学效应与物理清除相似。目前进展较快的候选疗法包括Precision BioScience公司的PBGENE-HBV、Tune Therapeutics公司的TUNE-401，以及EPI-003、CRMA-1001等。

PBGENE-HBV基于ARCUS核酸酶平台，可特异性识别并切割HBV DNA序列。其Ⅰ期临床试验结果于2025年欧洲肝病学会年会公布：以0.2 mg/kg剂量给药3次、每次间隔8周的治疗方案安全性良好，3例受试者的乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）与基线水平相比，分别降低0.36 log、0.51 log和0.28 log。TUNE-401利用dCas9融合的甲基转移酶及表观抑制因子，通过表观遗传修饰沉默cccDNA和整合HBV DNA。2025年美国肝病学会年会公布的临床前研究结果显示，TUNE-401在人原代肝细胞模型中对pgRNA的抑制率高达99.99%，但其临床试验数据目前尚无报道。

然而，基因编辑疗法能否最终实现慢性乙型肝炎的治愈，仍受限于其编辑效率。最终的整体编辑效率由多个环节决定，包括编辑酶递送到肝细胞的效率，以及编辑酶在细胞核中编辑目标序列的效率。例如，假设在完全抑制新cccDNA合成的理想前提下，通过间隔8周给药3次的方案实现了99%的编辑效率，且初始cccDNA总量为10^9拷贝，则治疗后残留的cccDNA数量仍可达10^7拷贝，存量依然可观。2025年欧洲肝病学会年会公布的动物模型研究数据显示，在猴子模型中以脂质纳米颗粒-信使RNA（messenger RNA，mRNA）方式给予2剂PBGENE-HBV，可使表达编辑酶的mRNA进入全部肝细胞，最终使编辑AAV-HBsAg的效率达到99%。在HBV转基因小鼠模型中，2剂PBGENE-HBV治疗能使HBsAg水平下降1～2 log，提示对小鼠整合HBV DNA的编辑效率为90%～99%。基于前述Ⅰ期临床结果，人体接受3剂给药后的编辑效率似乎并未超过动物模型水平。目前尚不明确通过增加给药剂量或频次能否进一步提升编辑效率。

3.2 靶向肝细胞

3.2.1 HBV特异性细胞免疫在清除感染肝细胞中的作用 HBV特异性细胞免疫应答，是急性HBV感染后机体清除病毒的重要方式。黑猩猩模型实验证明，清除$CD8^+$ T细胞或在感染早期清除$CD4^+$ T细胞，均可导致急性感染转为慢性[12]。$CD8^+$ T细胞不仅可通过非细胞毒性机制降解cccDNA，其对病毒感染的肝细胞的直接杀伤作用亦至关重要[13]。活化的$CD8^+$ T细胞可通过T细胞受体识别呈递HBV抗原的肝细胞，进而实现特异性杀伤。实现HBeAg/HBeAb血清学转换的患者，通常被认为已建立了针对HBeAg/乙型肝炎核心抗原（hepatitis B core antigen，HBcAg）的细胞免疫应答[14-15]。HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的平均病毒载量较HBeAg阳性患者低3 $\log_{10}$[16-17]，这一差异无法仅由针对HBeAg的体液免疫（抗-HBe无直接清除病毒作用）或HBeAg表达终止突变（此类突变体通常保留复制能力）解释[18-19]。此外，HBcAg特异性$CD8^+$ T细胞主要存在于HBeAg阴性而非HBeAg阳性感染者中[20-21]。这些特异性$CD8^+$ T细胞通过识别并杀伤呈递HBcAg/HBeAg抗原表位的被感染肝细胞，从而降低病毒载量、减少感染细胞数量，并筛选出HBeAg表达缺陷的病毒变异株[15]。

然而，针对HBeAg/HBcAg的细胞免疫应答通常不足以完全清除所有复制HBV的肝细胞。关于其机制，存在以下几种假说：（1）部分感染肝细胞的呈递HBcAg能力较弱，导致其表面的MHC-Ⅰ抗原表位复合物密度低于识别和杀伤阈值（T细胞受体的识别阈值为1～50个抗原表位/细胞[22]）；（2）部分肝细胞中HBcAg表达水平低，导致最终呈递至细胞表面的抗原密度低；（3）HBcAg表位发生突变，进而逃逸T细胞识别。如果前两种假说成立，则通过促进肝细胞中的HBcAg表达，提高其抗原呈递水平，可能具有治疗潜力。

在自然或治疗状态下，HBV感染的康复最终均依赖于针对HBsAg的有效免疫反应。已有研究证实，慢性乙型肝炎功能性治愈的生物学本质是针对HBsAg的免疫反应重建[23]。支持这一观点的依据主要包括：（1）绝大多数未获治愈的慢性HBV感染者均不具备针对HBsAg的有效免疫反应，而绝大多数治愈和自愈的既往感染者均已建立了针对HBsAg的有效免疫反应；（2）凡是具备有效HBsAg免疫的个体均未处于慢性感染状态，而当此类免疫（尤其是体液免疫）被部分抑制后，部分既往感染者可能出现复发。在由“治愈状态”与“HBsAg免疫状态”划分的四类人群中，二者同时存在或同时缺失的情况占绝大多数。

值得注意的是，部分患者在实现自愈或临床治愈后，体内仍可检测到痕量病毒复制。这一现象提示：（1）追求cccDNA彻底清除，既不具备现实可行性，亦非治愈的必要条件（尽管cccDNA大幅降低仍然必要）；（2）以免疫重建状态来定义治愈具有生物学合理性。因此，

HBsAg的免疫重建仍被视为慢性乙型肝炎功能性治愈的关键生物学标志。

3.2.2 细胞治疗技术 鉴于针对HBsAg的特异性免疫应答在实现功能性治愈中的核心地位，重建该应答成为关键研究方向。其中，嵌合抗原受体T细胞疗法与T细胞受体工程化T细胞疗法是较为直接的策略。通过在活化的$CD8^+$ T细胞中表达特异性嵌合抗原受体或T细胞受体，可引导这些效应细胞特异性识别并清除呈递相应抗原的感染肝细胞。然而，此类疗法能否实现慢性乙型肝炎的治愈仍面临挑战，其难点主要在于杀伤效率和效应持久性。如前所述，部分感染者自身建立的细胞免疫反应尚不足以完全清除感染肝细胞，而需依赖持续的免疫控制来抑制残余病毒。因此，治愈慢性乙型肝炎的细胞治疗技术需满足以下条件：(1)能够有效杀伤位于不同位置的感染肝细胞；(2)输注的细胞能够长期持续发挥杀伤作用；(3)部分细胞可分化为长期存活、具备快速应答潜能的记忆样T细胞，以提供持久的免疫监视。目前，国内星汉德生物开发的HBV特异性TCR-T疗法(SCG101V)已进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验，用于治疗晚期HBV相关肝细胞癌[24-25]。2025年欧洲肝病学会年会公布的研究显示，单次输注SCG101V后，所有受试者血清HBsAg水平均迅速下降，其中94%(16/17)的患者在28 d内HBsAg水平下降1.0～4.6 $\log_{10}$，并在1年内维持<100 IU/mL水平，有4例患者(23.5%)在观察期内实现HBsAg转阴。该结果提示，TCR-T疗法可有效杀伤表达HBsAg的肝细胞。诱导的HBsAg阴转能否长期维持，可能取决于上述第(2)、(3)项条件是否满足，以及该疗法是否能够进一步帮助重建宿主针对HBsAg的主动免疫记忆。目前，SCG101V用于慢乙型肝炎治疗的临床试验已启动，其疗效与持久性结果值得进一步关注。

3.2.3 重建针对HBsAg的主动免疫应答 在慢性乙型肝炎患者中重建针对乙型肝炎表面抗原的特异性主动免疫应答，是实现功能性治愈的理想目标，也是该领域研究的终极挑战。解决该问题的常规研究路径是：首先阐明慢性感染者无法建立有效抗-HBs免疫应答的关键机制，进而针对性地设计干预策略以诱导免疫重建，可称为基于机制发现的研发路径。该路径在理论上清晰，但在实践中面临巨大困难。这种难度可通过以下对比解析：在研究急性HBV感染免疫应答的必要条件时，Chisari实验室采用的方法是去除免疫应答中的特定组分，例如$CD8^+$ T细胞或$CD4^+$ T细胞，再观察其对免疫建立的影响。去除后应答无法形成，则证明该组分为必要条件。与此类似，如果研究慢性感染状态下免疫应答缺陷的机制，则需采用不同的实验设计：(1)建立一种稳定的HBV慢性感染模型，例如在婴儿期感染并持续至成年的黑猩猩；(2)在该模型中，系统性保留某一免疫组分(如抗原呈递细胞)，同时将其他免疫环节(如$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、B细胞等)替换为来自健康成年个体的对应组分，进而观察此类“保留+替换”操作能否恢复模型动物的抗病毒免疫能力。若能恢复，则提示所保留的组分并非缺陷所在。通过逐一筛选，可初步明确慢性感染状态下功能受损的关键免疫环节。此后，还需进一步确定恢复慢性感染状态免疫应答的充分要素，实现过程更为复杂。此外，该研究路径本身面临多重现实困难：黑猩猩模型难以获取；即便获得，在免疫系统完整的个体间进行免疫组分移植也存在诸多技术及伦理问题。若改用树鼩模型，则同样存在类似限制，且新生树鼩建立慢性感染的成功率较低(约8%)，感染持续时间短，多表现为类似人类的急性自限性肝炎，难以模拟慢性感染免疫耐受状态[26-27]。

重建针对HBsAg主动免疫应答的另一条研究路径，是基于现有免疫学理论直接设计干预策略并进行验证，在观察到疗效后再深入阐明其作用机制并优化方案。干扰素α/聚乙二醇干扰素α作为具有免疫调节作用的药物已在临床长期应用。已进入或正在开展临床试验的免疫调节药物，如免疫检查点抑制剂、Toll样受体激动剂及治疗性疫苗等，均体现了这一研发思路。然而，迄今多数尝试尚未取得满意疗效，仅有1个例外，即反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides，ASO)。

ASO最初是DNA单链结构，此类结构易被体内的核酸酶降解，且易激发免疫反应。因此，增强其核酸酶抗性并降低免疫原性成为后续改进的重点。目前进展较快的抗HBV ASO药物是第二代ASO，包括GSK836和AHB-137。二者在Ⅱ期临床试验中均显示出良好疗效。2025年美国肝病学会年会公布的数据显示，AHB-137在治疗24周时，使超过50%基线HBsAg <3 000 IU/mL的患者实现HBsAg阴转。目前，这2种药物均已进入Ⅲ期临床试验。此类反义寡核苷酸具有典型的“间隔体”结构：中间为未修饰的DNA“间隙”区，两侧为2-甲氧乙氧基修饰的核苷酸。虽然其设计机制是通过招募核糖核酸酶H降解靶mRNA，但该机制可能无法完全解释其临床疗效。尤其在比较GSK836与其N-乙酰半乳糖胺修饰版本GSK404(序列完全相同)的疗效时，这一矛盾尤为突出：理论上，N-乙酰半乳糖胺修饰应增强GSK404的肝细胞

靶向性，从而更有效地降解HBV RNA，然而，GSK404的临床疗效反而更差[28]，提示GSK836可能通过非肝细胞（可能为免疫细胞）介导的、不依赖于RNA降解的机制发挥作用。临床实践中，GSK836治疗后患者血清中部分细胞因子水平发生显著变化，且疗效较好的患者常伴随一过性ALT水平升高[29-30]，后者在AHB-137治疗中也较为常见，可能反映了HBV特异性细胞免疫的激活。然而，这一推测及其机制仍有待深入研究。同样值得关注的是，ASO治疗能否帮助患者重建抗HBV特异性免疫，这一问题关系到疗效能否在停药后长期维持。

4 小结

cccDNA作为HBV复制循环中最难以清除的遗传物质，其数量的显著降低是HBV感染得到控制乃至消除的核心标志。从病毒动力学角度分析，减少cccDNA池的策略主要包括阻断其合成与加速其衰减两个方向。以NAs、核衣壳组装调节剂、入胞抑制剂（包括单克隆抗体）和siRNA等为代表的抗病毒药物，其作用机制均旨在从不同环节抑制新的cccDNA合成。然而，若仅阻断cccDNA合成而不干预其衰减过程，则难以在较短时间内显著降低其水平。因此，直接靶向cccDNA或者靶向其所在的肝细胞，是促进cccDNA衰减的有效途径，后者亦是机体特异性细胞免疫清除病毒感染的自然方式。正因如此，重建慢性乙型肝炎患者抗HBV特异性免疫功能，是实现功能性治愈的理想策略，也可能是达到临床治愈的必要路径。针对乙型肝炎的反义寡核苷酸类药物显示出令人鼓舞的疗效，其作用机制可能涉及对宿主免疫系统的调控。深入阐明此类药物的免疫调节机制，或将为重建抗HBV特异性免疫应答提供新的思路。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：胡接力负责撰写文章；黄爱龙负责修改并审校。

参考文献：

[1] LINK JO, TAYLOR JG, XU LH, et al. Discovery of ledipasvir (GS-5885): A potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection[J]. J Med Chem, 2014, 57(5): 2033-2046. DOI: 10.1021/jm401499g.

[2] CHATTERJEE A, SMITH PF, PERELSON AS. Hepatitis C viral kinetics: The past, present, and future[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(1): 13-26. DOI: 10.1016/j.cld.2012.09.003.

[3] NGUYEN THT, GUEDJ J, UPRICHARD SL, et al. The paradox of highly effective sofosbuvir-based combination therapy despite slow viral decline: Can we still rely on viral kinetics?[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10233. DOI: 10.1038/s41598-017-09776-z.

[4] NOWAK MA, BONHOEFFER S, HILL AM, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(9): 4398-4402. DOI: 10.1073/pnas.93.9.4398.

[5] IMAM H, KHAN M, GOKHALE NS, et al. N6-methyladenosine modification of hepatitis B virus RNA differentially regulates the viral life cycle[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(35): 8829-8834. DOI: 10.1073/pnas.1808319115.

[6] LIU F, LEE ACH, GUO F, et al. Host poly(A) polymerases PAPD5 and PAPD7 provide two layers of protection that ensure the integrity and stability of hepatitis B virus RNA[J]. J Virol, 2021, 95(18): e00574-21. DOI: 10.1128/JVI.00574-21.

[7] TABATA K, NEUFELDT CJ, BARTENSCHLAGER R. Hepatitis C virus replication[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(3): a037093. DOI: 10.1101/cshperspect.a037093.

[8] MATA M, NEBEN S, MAJZOUB K, et al. Impact of a patient-derived hepatitis C viral RNA genome with a mutated microRNA binding site[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(5): e1007467. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007467.

[9] HU JL, HUANG AL. A conceptual framework for dynamics of cccDNA in hepatitis B virus[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(5): 545-550. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230330-00134.
胡接力, 黄爱龙. 乙型肝炎病毒cccDNA动力学的思维框架[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(5): 545-550. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230330-00134.

[11] HU JL, HUANG AL. Classifying hepatitis B therapies with insights from covalently closed circular DNA dynamics[J]. Virol Sin, 2024, 39(1): 9-23. DOI: 10.1016/j.virs.2023.12.005.

[12] ASABE S, WIELAND SF, CHATTOPADHYAY PK, et al. The size of the viral inoculum contributes to the outcome of hepatitis B virus infection[J]. J Virol, 2009, 83(19): 9652-9662. DOI: 10.1128/JVI.00867-09.

[13] GUIDOTTI LG, ROCHFORD R, CHUNG J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection[J]. Science, 1999, 284(5415): 825-829. DOI: 10.1126/science.284.5415.825.

[14] HU JL, HUANG AL. Chronic infection of hepatitis B virus and cellular immunity[J]. Chin J Microbiol Immunol, 2023, 43(7): 494-501. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20230619-00179.
胡接力, 黄爱龙. 慢性乙型肝炎病毒感染与细胞免疫[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(7): 494-501. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20230619-00179.

[15] FRELIN L, WAHLSTRÖM T, TUCKER AE, et al. A mechanism to explain the selection of the hepatitis E antigen-negative mutant during chronic hepatitis B virus infection[J]. J Virol, 2009, 83(3): 1379-1392. DOI: 10.1128/JVI.01902-08.

[16] VOLZ T, LUTGEHETMANN M, WACHTLER P, et al. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients[J]. Gastroenterology, 2007, 133(3): 843-852. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.057.

[17] WALKER A, SCHWARZ T, BRINKMANN-PAULUKAT J, et al. Immune escape pathways from the HBV core(18-27) CD8 T cell response are driven by individual HLA class I alleles[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1045498. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1045498.

[18] LI GX, YANG DL, LIU X, et al. Precore mutation enhances viral replication to facilitate persistent infection especially in HBeAg-negative patients[J]. Virol Sin, 2024, 39(2): 319-330. DOI: 10.1016/j.virs.2024.03.003.

[19] UCHIDA T, IMAMURA M, HAYES CN, et al. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice[J]. Hepatology, 2023, 78(3): 929-942. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000335.

[20] ROSSI M, VECCHI A, TIEZZI C, et al. Phenotypic CD8 T cell profiling in chronic hepatitis B to predict HBV-specific CD8 T cell susceptibility to functional restoration in vitro[J]. Gut, 2023, 72(11): 2123-2137. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327202.

[21] HOOGEVEEN RC, ROBIDOUX MP, SCHWARZ T, et al. Phenotype and function of HBV-specific T cells is determined by the targeted epitope in addition to the stage of infection[J]. Gut, 2019, 68(5): 893-904. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316644.
[22] BAULU E, GARDET C, CHUVIN N, et al. TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives[J]. Sci Adv, 2023, 9(7): eadf3700. DOI: 10.1126/sciadv.adf3700.
[23] HU JL, JI YW, PENG P, et al. Clinical cure and safe drug withdrawal in chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2025, 33(6): 526-533. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250106-00008.
胡接力, 季业伟, 彭湃, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈与安全停药[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(6): 526-533. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250106-00008.
[24] WU XA, QUAN DM, LI W, et al. Clinical results of an HBV-specific T-cell receptor-T-cell therapy (SCG101) in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma treated in an investigator-initiated, interventional trial[J]. Gut, 2025, 75(1): 147-160. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335456.
[25] WAN XS, WISSKIRCHEN K, JIN T, et al. Genetically-modified, redirected T cells target hepatitis B surface antigen-positive hepatocytes and hepatocellular carcinoma lesions in a clinical setting[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 30(4): 735-755. DOI: 10.3350/cmh.2024.0058.
[26] JIN X, LI L. New advances in tree shrew model in experimental studies of hepatitis B virus[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(9): 1524-1527. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.041.
金雄, 李立. 乙型肝炎树鼩模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1524-1527. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.041.
[27] WALTER E, KEIST R, NIEDERÖST B, et al. Hepatitis B virus infection of *Tupaia* hepatocytes in vitro and in vivo[J]. Hepatology, 1996, 24(1): 1-5. DOI: 10.1002/hep.510240101.
[28] YUEN MF, HEO J, KUMADA H, et al. Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 967-977. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.031.
[29] JOSHI S, FREUDENBERG JM, SINGH JM, et al. Immunomodulation by bepirovirsen may induce killing of infected hepatocytes (B-Together study)[J]. Hepatol Int, 2025. DOI: 10.1007/s12072-025-10917-0. [Epub ahead of print]
[30] YUEN MF, LIM SG, PLESNIAK R, et al. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection[J]. N Engl J Med, 2022, 387(21): 1957-1968. DOI: 10.1056/NEJMoa2210027.

收稿日期：2025-11-03；**录用日期：**2025-11-30
本文编辑：王莹

引证本文： HU JL, HUANG AL. Treatment strategies for chronic hepatitis B based on covalently closed circular DNA dynamics[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 14-20.
胡接力, 黄爱龙. 基于共价闭合环状DNA动力学的慢性乙型肝炎治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 14-20.

·消息·

《临床肝胆病杂志》22篇论文获评2025年“领跑者5000(F5000)——中国精品科技期刊顶尖学术论文”

近期，中国科学技术信息研究所发布2025年中国科技论文统计结果，《临床肝胆病杂志》共22篇论文获评“领跑者5000(F5000)——中国精品科技期刊顶尖学术论文”。2017—2025年，《临床肝胆病杂志》共计115篇文章入选F5000论文，入选文章总数连续9年高居消化病学类精品科技期刊榜首。

国家科学技术部自2000年以来，先后立项“中国精品科技期刊战略研究”和“中国精品科技期刊服务与保障系统”课题，并于2008—2023年(每3年)公布了六届“中国精品科技期刊”的评选结果，对提升优秀学术期刊质量和影响力，带动我国科技期刊整体水平进步起到了推动作用。为了进一步提升“中国精品科技期刊”品牌价值，巩固精品期刊学术影响力，构建展示精品期刊最高学术水准的舞台，中国科学技术信息研究所开展了“中国精品科技期刊顶尖学术论文平台——领跑者5000”项目的研究和建设(http://f5000.istic.ac.cn/)。“领跑者5000(F5000)——中国精品科技期刊顶尖学术论文平台”旨在推动我国科技期刊发展，向国内外展示和交流我国优秀学术论文，以扩大期刊和作者的学术影响力，引领我国高水平科技期刊事业的发展和成长。该项目通过定量分析遴选和同行评议推荐相结合的方式，从中国精品科技期刊中择优选取各学科前1%高被引论文。F5000平台将集中展示我国精品科技期刊上发表的最高端的学术研究成果，是开展科技评价工作的有利工具，同时也是开展科研管理、科技政策及相关研究的新途径。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年1月25日