

Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection

Tao Wu, Song Huang, Yu Liu*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: *liuyu@cpu.edu.cn

Received: Apr. 29th, 2019; accepted: May 9th, 2019; published: May 16th, 2019

Abstract

Chronic hepatitis B virus infection is a global public health problem. In recent years, hepatitis C treatment drugs have emerged, more than 90% of patients achieve clinical cure, while clinical treatment of chronic hepatitis B still depends on interferon and nucleot(s)ide analogues, but neither is able to achieve functional cure, because they can't completely eliminate cccDNA. Many researches show that the pathological mechanism of chronic hepatitis B is related to the host's antiviral immune response, and the immune system plays an important role in inhibiting HBV replication and clearing HBV. Therefore, reactivating the immune system may inhibit the development of chronic hepatitis B and even cure chronic hepatitis B. This article summarizes the pathological mechanism of chronic hepatitis B, immune treatments for innate and adaptive immunity, and the challenges and countermeasures of CHB immunotherapy.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Immunotherapy, Immunopathogenesis, Research Progress

慢性HBV感染免疫治疗的研究进展

巫涛, 黄松, 刘煜*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京
Email: *liuyu@cpu.edu.cn

收稿日期: 2019年4月29日; 录用日期: 2019年5月9日; 发布日期: 2019年5月16日

摘要

慢性乙型肝炎病毒感染是一个全球性的公共卫生问题。近年来, 丙型肝炎治疗药物取得突破, 90%以上
*通讯作者。

丙肝病人在使用新型药物后实现临床治愈，而慢性乙型肝炎的临床抗病毒治疗却依然依赖于干扰素和核苷(酸)类似物，这些药物难以彻底清除HBV。研究表明，慢性乙型肝炎的病理机制与宿主的抗病毒免疫应答有关，免疫系统在抑制和清除HBV方面发挥着重要作用。因此借助免疫系统治疗慢性乙型肝炎或可以抑制疾病发展，甚至治愈乙肝。本文总结了慢性乙型肝炎的病理机制，并对针对固有免疫和适应性免疫开发的药物和治疗方法进行总结，探讨了免疫治疗出现的挑战及应对方法。

关键词

慢性乙型肝炎，免疫治疗，病理机制，研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎是由嗜肝 DNA 病毒科乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的，以宿主肝细胞损伤病变和炎症为主要特征的传染性疾病。全球约有 2.4 亿慢性乙型肝炎患者(chronic hepatitis B, CHB)，每年约有一百万人死于 HBV 相关疾病，如肝硬化或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) [1]。目前，治疗 CHB 的临床药物主要分为两类：一类是干扰素(Interferon, IFN)，具有直接抗病毒作用和免疫调节作用，患者在停药后能获得持续的病毒学应答(sustained virologic response, SVR)，但应答率较低且不良反应多。另一类是核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogue, NAs)，如阿德福韦酯、恩替卡韦等，直接竞争抑制 HBV 聚合酶活性，阻断 DNA 复制，口服方便副作用小，但对 HBV 转录模板共价闭合环状 DNA (covalently closed circularDNA, cccDNA)没有影响，不能彻底清除 HBV，易引发病毒变异产生耐药性[2]。

HBV 感染者中，约 90% HBV 急性感染成人患者会借助自身免疫系统自发地从疾病中恢复，并完全清除或控制病毒，只有 5%~10%会发展成 CHB [3]。因此，利用患者免疫系统治疗 CHB，吸引了大量科研人员的眼光，目前已经出现了多种免疫治疗药物和方法。

2. 慢性乙型肝炎病理机制

固有免疫早期应答阶段，I 型干扰素(IFN-I)可以诱导抗病毒蛋白表达，辅助细胞应答，帮助自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(Dendritic Cells, DC)和 T 细胞成熟。但在急性感染早期阶段，HBV 能够逃脱免疫系统识别，活跃复制并发展成病毒血症，随后激活免疫应答引起肝脏损伤。在病毒载量达到峰值前，IFN- γ 产生(IFN- γ 可能来源于 NK 细胞) [4]，诱导强烈的 T 细胞应答，HBV 特异性的 CD8+T 细胞以细胞溶解或非细胞溶解的方式清除肝细胞中的 HBV [5]。其中，非细胞溶解的方式，主要依赖于细胞因子(如 IFN- γ 、TNF- α)介导的 cccDNA 降解作用[6]。CD4 + T 细胞虽然不直接靶向病毒感染的细胞，但可通过协调激活 DC 细胞、调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞来调节 B 细胞和 T 细胞的适应性免疫应答[7] [8]。此外，由肝脏非实质细胞释放的 IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 细胞因子也能抑制，甚至从 HBV 感染的细胞中清除病毒[9]。

HBV 特异性 CD8 + T 细胞在病毒急性感染期的清除过程中，发挥了主要作用。但在 CHB 患者体内，多种因素致使 HBV 特异性 T 细胞应答微弱。首先，持续存在的抗原，如乙型肝炎 E 抗原(hepatitis Be antigen, HBeAg)和乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg)，形成一个对 T 细胞持续刺激的强烈信号，

造成抗原特异性的 T 细胞耐受。其次, 过度的 PD-1 和 CTLA-4 共抑制信号, 造成 HBV 特异性 T 细胞耗竭和功能障碍。第三, 高水平的 HBV DNA 和免疫抑制性细胞因子(如 IL-10)进一步抑制了剩余 CD8 + T 细胞的活性。第四, NK 细胞可能通过 TNF 相关细胞凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL)的表达或 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相互作用介质 Bim 的上调, 引起 HBV 特异性 T 细胞凋亡。第五, 调节性 T 细胞、功能障碍的 DC 细胞可能与过度免疫抑制的肝脏微环境有关, 而过度免疫抑制的微环境不利于宿主的免疫应答[9] [10]。

B 细胞不仅介导 HBV 特异性免疫应答, 产生大量抗体与病毒结合, 阻止病毒进入细胞, 促进病毒被清除, 还参与了抗原呈递过程和免疫调节过程。在动物模型中, anti-HBs 抗体能有效治疗 HBV 转基因小鼠[11]。在临床上, 有淋巴瘤患者在接受利妥昔单抗治疗后出现乙肝复发情况[12]。这些都说明 B 细胞在控制 HBV 时, 挥了重要作用。但在 CHB 患者体内, 体液免疫应答却受到阻碍, 大部分 CHB 患者体内检测不到 anti-HBs 抗体。虽然体液免疫应答与限制病毒扩散, 清除循环病毒以及 CHB 的病理机制有关, 但目前 CHB 体液免疫应答障碍的机制尚不明确[13], 因此还需要进行更深入的研究工作。

在急性 HBV 感染阶段, NK 细胞的激活与 IFN- α 发挥的抗 HBV 作用有关。但在 CHB 患者中, NK 细胞可能借助 TNF 相关细胞凋亡诱导配体的表达或 Bim 的上调, 抑制 HBV 特异性 T 细胞[4] [14]。所以, NK 细胞究竟是偏向于靶向 HBV 感染的细胞, 还是抑制 HBV 特异性 T 细胞, 仍然存在争议。

3. 慢性 HBV 感染的免疫治疗

3.1. 靶向固有免疫系统

在病原体感染机体的过程中, 病原体相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)与主要表达在宿主固有免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)相互作用, 使微生物病原体被固有免疫系统识别, 从而诱导固有免疫应答。PPR 包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR), RIG-I 样受体(RIG-I like receptors, RLR-I)和 NOD 样受体(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLR)等。最近的研究表明, 宿主 PPR 可以识别 HBV, 诱导细胞因子释放, 限制病毒的复制[15]。

3.1.1. TLR 激动剂

TLR 参与抗病毒反应的多个环节, 能够激活固有免疫系统, 启动细胞内信号传导途径, 诱导 IFN 和其它细胞因子释放, 具有连接固有免疫和适应性免疫的桥梁作用。研究发现, CHB 患者的抗病毒治疗会引起 TLR 表达的上调和其先天抗病毒功能的恢复[16]。因此, 活化 TLR 可以作为治疗 CHB 的一种免疫治疗方法。

GS-9620 是一种口服的 TLR7 激动剂, 目前处于治疗 CHB 的 II 期临床试验阶段。在动物模型中, GS-9620 能长期抑制 HBV 抗原和 HBV DNA 的血清水平。GS-9620 能优先激活肠道和肝脏中的 pDCs, 诱导产生 IFN- α [17], 然后诱导 B 细胞反应和 CD8 + T 细胞反应。同时 GS-9620 诱导的肝内 B 细胞应答可能在 HBsAg 血清学转换中起重要作用[18]。TLR8 主要表达在单核细胞和髓样树突状细胞中, 与抗病毒免疫应答密切相关, 但在 CHB 患者体内, TLR8 功能障碍。GS-9688 是一种口服的 TLR8 激动剂, 能诱导免疫调节性细胞因子和抗病毒性细胞因子产生, 激活 CD8+T 细胞和 NK 细胞, 目前处于治疗 CHB 的 II 期临床试验阶段。根据已公布的前期临床数据来看, GS-9688 具有良好的安全性和耐受性, 并能诱导病毒学应答[19]。

3.1.2. RIG-I 和 NOD 激动剂

SB9200 是由 Spring Bank Pharmaceuticals 开发的新型小分子核酸杂交化合物, 通过激活 PRR (RIG-I 蛋白与 NOD2 蛋白), 参与细胞识别病毒 RNA 的过程。目前处于治疗 HBV 感染的 II 期临床试验阶段。

SB9200 具有双重抗病毒机制,一方面通过诱导内源性 IFN,选择性上调宿主对病毒的免疫应答,促进病毒清除。另一方面,通过抑制病毒聚合酶活性,阻断病毒的复制。由于 SB9200 是通过靶向宿主参与免疫应答的蛋白发挥抗病毒作用,而不是直接作用于病毒,所以其产生耐药性的可能较小[20]。

3.2. 靶向适应性免疫系统

在 CHB 患者体内,虽然体液免疫障碍的机制尚不明确,但高水平的抗原、HBV DNA、免疫抑制性细胞因子、免疫抑制的微环境和多种抑制信号导致特异性 T 细胞耗竭和功能障碍,机体对 HBV 感染呈现免疫耐受状态,不能启动有效的适应性免疫应答清除 HBV。因此,借助免疫疗法打破 CHB 患者的免疫耐受状态,增强或重建患者病毒特异性免疫应答,成为治疗 CHB 的热点方向。

3.2.1. 治疗性疫苗

自 1982 年预防性 HBV 疫苗应用以来,HBV 感染的发病率已显著下降,但是每年仍有数百万人感染 HBV,而预防性 HBV 疫苗对已感染的患者无治疗作用。近年来随着对 CHB 感染病理机制的研究,通过诱导特异性免疫应答,达到治疗目的治疗性疫苗开始受到人们关注。治疗性疫苗主要分为基因工程蛋白疫苗、DNA 疫苗、细胞疫苗等。

基因工程蛋白疫苗是将具有较强抗原性的 HBV 核衣壳蛋白或核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)进行修饰后接种给病人,诱导机体产生特异性细胞免疫。在转基因小鼠模型中,由 HBsAg、HBcAg 和 CpG 寡脱氧核糖核苷酸(CpG oligodeoxynucleotides, CpG ODN)佐剂组成的疫苗制剂可以诱导强烈的 HBV 特异性体液免疫应答和细胞免疫应答,克服 HBV 转基因小鼠的耐受性。CpG ODN 佐剂不仅诱导了强烈的 Th1 反应性,而且在 C57BL/6 和 HBV 转基因小鼠中,促进了针对 HBcAg 的 Th1 应答强度,平衡了针对 HBsAg 的 Th1/Th2 应答强度,这对于 HBV 治疗性疫苗发挥预期疗效十分重要[21]。

DNA 疫苗是将包含 HBV 抗原蛋白 DNA 序列的表达载体导入机体,在体内表达病毒抗原,诱导机体产生特异性免疫应答。INO-1800 是一个多抗原(A 基因型和 C 基因型 HBsAg、HBcAg)DNA 治疗性乙肝疫苗。临床 I 期数据显示,INO-1800 具有良好的安全性和耐受性,能激活并促进 CD8 + T 细胞增殖,受试者能够产生 HBV 特异性 T 细胞免疫应答,这些 T 细胞能识别 HBV 的关键组分,并产生细胞因子(如 IFN- γ)清除肝脏内的 HBV [20]。

DC 细胞是目前已知抗原呈递功能最强的专职抗原呈递细胞,能诱导特异性的 T 细胞免疫应答。有临床研究发现,体外用 HBsAg 冲击致敏 DC 后,皮下注射 DC 疫苗两次,19 名患者中,10 人 HBeAg 消失,5 人发生 HBeAg 血清学转换,2 人 HBV DNA 水平降至检测限以下[22]。而在另一项试验中,5 名健康受试者接受单次 DC 疫苗注射,2 名 anti-HBs(+)受试者和 2 名 anti-HBs(-)受试者体内的 anti-HBs 水平均上调,且没有任何不良反应出现[23]。这些结果表明 DC 疫苗具有良好的应用前景。

3.2.2. 免疫检查点抑制剂

程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)在 CHB 患者病毒特异性 CD8 + T 细胞上过表达,已被证实与病毒特异性 CD8 + T 细胞的功能障碍有密切联系。与 CD8 + T 细胞类似,CTLA-4 上调后,CD4 + Th 细胞增殖受阻,CD4 + Th 细胞的分化向 Th2 极化,抗炎细胞因子水平升高,而促炎细胞(Th1 和滤泡辅助性 T 细胞)的活化被阻断,促炎细胞因子的水平下降[24] [25]。因此利用免疫检查点抑制剂阻断相关信号通路,或许可以重新激活 CHB 患者体内的病毒特异性 T 细胞应答,达到治疗目的。

研究发现,在小鼠模型中,利用 anti-PD-1 mAb 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,肝内 T 淋巴细胞 IFN- γ 表达量上调,并且逆转了肝内 T 淋巴细胞的耗竭表型,恢复其部分功能,实现病毒清除。这证明阻断 PD-1

可逆转 CHB 患者的免疫功能障碍和 HBV 持续性感染状态, anti-PD-1 mAb 可成为治疗 CHB 的良好候选药物[26]。2017 年开展了一项评估 anti-PD-1 mAb nivolumab 与治疗性疫苗 GS-4774 联合治疗 HBeAg(-)CHB 患者的临床 I 期试验, 结果表明患者对高达 0.3 mg/kg 的单剂量 nivolumab 具有良好的耐受性, 接受 nivolumab 治疗的患者 HBsAg 显著下降, 而联合 GS-4774 用药没有额外的治疗益处, 证明检查点阻断或类似的方法可以让 HBeAg(-)患者达到功能性控制 HBV 的疗效[27]。

3.2.3. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)是指利用基因工程技术赋予患者 T 细胞不依赖人类淋巴细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)特异性识别抗原的能力, 在体外大量扩增改造后的 T 细胞, 然后回输至病人体内, 从而发挥靶向杀伤作用, 增强机体免疫应答。由于 CHB 患者体内 HBV 特异性免疫细胞数量较少, 且呈耗竭状态, 尤其是在具有高水平 HBsAg 和 HBV DNA 的 HBeAg(+)患者体内, 想要通过激活体内现存的 HBV 特异性 T 细胞, 恢复 HBV 特异性免疫应答十分困难[9], 所以将 CAR-T 用于 CHB 治疗, 或许能改善这一情况。

HBsAg-CAR-T 已经被证明可以在体外清除感染 HBV 肝细胞中的 cccDNA, 并在转基因 HBV 小鼠中展现出短暂的抗 HBV 活性[28]。但由于 HBV 转基因小鼠每个细胞均整合有病毒基因组, 所以无法评估 HBV-CAR-T 能否清除肝细胞中的病毒。为此研究人员在 HBV 感染的人肝脏嵌合小鼠模型中进行了试验, 结果表明 HBsAg-CAR-T 可以有效降低 HBV DNA 和 HBsAg 的水平, 并浸润到肝脏组织中, 以非细胞溶解的方式发挥抗病毒作用。但在另一项人肝嵌合的 TK-NOG 小鼠试验中, 发现在给小鼠输入供体 HBV 血清反应阳性的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs)后, 谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平上升, 肝细胞受损。说明靶向细胞表面和分泌型 HBsAg 的 T 细胞与靶向 HLA 分子呈递的病毒多肽的 T 细胞在发挥抗病毒作用时, 机制有所差别[29]。2015 年, 研究人员首次利用 HBsAg-CAR-T 治疗 HBV 相关肝癌转移的患者, 结果表明在适应性免疫应答重建过程中, HBsAg 水平被显著抑制[30]。

尽管 CAR-T 免疫治疗法展现出良好的治疗前景, 但是由于其定制化治疗的特性以及生产工艺复杂的难点, 导致费用高昂, 目前还无法在临床上大规模应用。

3.2.4. T 细胞双特异性抗体(T cell engaging bispecific antibody, T-BsAb)

鉴于 CAR-T 个体化治疗费用高, 技术复杂的难点。研究人员设想构建一种同时靶向 HBV 抗原表位和 T 细胞表位的 T-BsAb, 该抗体具有生产可控性, 不针对个体开发, 可以供给大多数患者使用, 能激活 CHB 患者体内的 T 细胞产生 HBV 特异性细胞免疫应答, 以细胞溶解或非细胞溶解的方式清除 HBV。早期研究表明, 在裸鼠肝癌移植瘤模型中, anti-HBxAg/anti-CD3 BsAb 不仅增强了效应细胞对肿瘤细胞的靶向性, 特异性裂解乙肝 X 抗原(hepatitis B x antigen, HBxAg)阳性的 HCC 细胞, 还诱导了外周淋巴细胞浸润肿瘤组织[31]。

鉴于蛋白类的 T-BsAb, 也存在如生产工艺复杂, 半衰期短需持续给药, 血液循环中的病毒粒子与抗体结合形成免疫复合物可能致使病人患免疫复合物病, 以及由抗体激活全身 T 细胞引起继发性副作用等缺点。研究人员尝试通过将编码 anti-HBsAg/anti-CD3 BsAb 的载体导入肝脏细胞, 在肝脏局部区域表达 T-BsAb 来解决上述问题。在小鼠模型中, 注射编码抗体的质粒一天后, 抗病毒反应达到峰值, T-BsAb 介导了有效的抗病毒反应, T-BsAb 主要以非细胞溶解的方式介导抗病毒作用。研究还发现抗体并未将外周的 T 细胞募集到肝脏, 而是直接激活肝脏中 T 细胞发挥抗病毒作用, 并检测到高水平 anti-HBsAg IgG 抗体的产生, 表明 T-BsAb 促进了宿主的适应性免疫应答。但由于该动物模型属于急性 HBV 感染模型, 所以目前无法判定 T-BsAb 能否在 CHB 患者中发挥同样效果[6]。

4. 免疫治疗的挑战

首先, 针对 CHB 的免疫治疗方法旨在通过激活宿主免疫应答, 尤其是激活 HBV 特异性 T 细胞应答来清除 HBV, 但可能因此产生严重的肝炎症状。因为肝脏是人体代谢的主要器官, 肝脏受损严重会危及生命, 所以必须严格防范控制这种风险。由病毒载体转染生产的稳定表达 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)的 T 细胞, 由于长期存在于体内或在体内扩增, 可能会导致 CAR-T 脱靶, 不受控地裂解靶细胞, 从而引起严重肝损伤。对此, 采用 mRNA 电穿孔法生产短暂表达 HBV 特异性 TCR 的 T 细胞或可以解决这个问题, mRNA 电穿孔法可以持续表达 TCR 三到四天, 体内试验证明, 经三次注射 CAR-T 细胞后, 病毒血症得到缓解, HBeAg 和 cccDNA 水平均下降。并且还可以通过优化暂时性 CAR-T 细胞的剂量和疗程长短来进一步减小诱导严重肝炎的可能性[32]。

其次, 与急性 HBV 感染不同, 在 CHB 患者中, 肝脏损伤程度与 HBV 特异性 CD8+T 细胞的数量无直接联系[33], 而是与其招募的炎症细胞有关, 但具体机制尚不清楚。目前研究已初步表明, 在含有大量炎症髓样细胞的环境中激活 HBV 特异性 CD8 + T 细胞, 可能会引起严重的肝脏炎症[9]。目前无法通过 HBV 特异性 CD8 + T 细胞预测免疫治疗可能引起的肝脏损伤程度, 还需开展更深入的研究, 探究在何种肝脏环境下更有利于激活肝脏内的免疫应答。

第三, CHB 患者体内 HBV 特异性 T 细胞数量少, 且受到过度的 PD-1 和 CTLA-4 信号、免疫抑制分子、NK 细胞、调节性 T 细胞和抑制性微环境的影响, 单一的免疫治疗方法很难达到理想的治疗效果。因此, 组合多种免疫疗法和药物进行治疗或许能取得更好的效果。例如, 在土拨鼠模型中使用治疗性疫苗, 发现具有较轻或无肝脏炎症的土拨鼠会取得更好的治疗效果, 因此在治疗过程中, 联合 NAs 用药, 不仅能降低 HBV DNA 水平, 减轻肝脏炎症, 还有助于提高治疗效果[34]。同样在 CAR-T 治疗的小鼠模型中, 也发现具有最低初始 HBsAg 水平的小鼠在治疗后, HBV DNA 和 HBsAg 降低幅度最大, 说明高水平 HBsAg 会影响 CAR-T 疗效[29]。因此, 在 CAR-T 治疗前, 联合使用其他药物(如 anti-HBsAg mAb)降低 HBsAg 水平会有助于 CAR-T 发挥疗效。

最后, 当前只有当 HBV 感染者出现临床活动性肝脏疾病症状、纤维化时, 才给予抗病毒治疗。但事实上, 最新的研究表明, 在 CHB 感染初始阶段, 无病理损伤的高水平 HBV DNA 患者[9], 以及 HBeAg(-) 低病毒载量(HBV DNA < 2000 IU/ml)但高水平 HBsAg (HBsAg \geq 1000 IU/ml)患者[10], 有较大的风险发展为肝硬化和 HCC。因此, 选择在哪一阶段, 依据何种指标判断是否对患者进行治疗尤为重要。另外, 免疫治疗并不是对所有病人都有同样的治疗作用。治疗性疫苗 HB-110 在韩国患者体内诱导 HBV 特异性 T 细胞应答和 HBeAg 血清转换的能力较白种人患者低, 亚洲患者 HBV 垂直传染率高, 或许表明相对于白种人, 亚洲患者具有更高水平的免疫耐受环境[35]。而 ALT 水平和炎症细胞水平(炎症单核细胞、HBV 非特异性 T 细胞、NK 细胞)相关, 肝内的炎症反应随年龄的增长而增加, 在相似 HBV DNA 水平时, 低 ALT 水平且年轻的患者对免疫治疗的应答或许更好[9]。因此, 及时修订 CHB 患者免疫治疗的标准, 针对不同患者群体, 开发或选择对应的免疫治疗策略是必要的。

5. 总结

现阶段, 慢性乙型肝炎临床治疗药物发展停滞不前, 难以取得令人满意的治疗结果。近年来, CAR-T、免疫调节剂和治疗性疫苗等新型免疫治疗技术和药物不断出现, 这些治疗策略和药物在临床前和临床试验中, 展现出良好的前景, 但由于各自出现的不良反应或有限的治疗效果尚未应用到临床。目前, 激活宿主免疫应答, 完全清除 cccDNA 治愈 CHB, 仍然是免疫治疗的研究方向。但 CHB 的发病机制复杂, 需要更深入地研究宿主和病毒相互作用机制, 才能设计出有效的免疫治疗技术和药物。基于当前的免疫治疗策略, 筛选适合免疫治疗的患者, 进行联合治疗, 或许能取得较为理想的治疗结果。随着研究的

不断深入, 现有药物会得到改善, 更多安全有效的治疗策略终将被研发, 乙肝将会如同丙肝一样被治愈。

参考文献

- [1] World Health Organization (2015) Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization.
- [2] 刘求明, 尧晨光, 郭晓红, 等. 抗乙肝病毒药物研究新进展[J]. 病毒学报, 2016, 32(5): 650-658.
- [3] Michel, M.-L. (2002) Towards Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Vaccine*, **20**, A83-A88. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00393-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00393-6)
- [4] Webster, G.J.M., Reignat, S., Maini, M.K., *et al.* (2010) Incubation Phase of Acute Hepatitis B in Man: Dynamic of Cellular Immune Mechanisms. *Hepatology*, **32**, 1117-1124. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.19324>
- [5] Guidotti, L.G., Ishikawa, T., Hobbs, M.V., *et al.* (1996) Intracellular Inactivation of the Hepatitis B Virus by Cytotoxic T Lymphocytes. *Immunity*, **4**, 25-36. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80295-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80295-2)
- [6] Kruse, R.L., Shum, T., Legras, X., *et al.* (2017) *In Situ* Liver Expression of HBsAg/CD3-Bispecific Antibodies for HBV Immunotherapy. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, **7**, 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.08.006>
- [7] Matloubian, M., Concepcion, R.J. and Ahmed, R. (1994) CD4⁺ T Cells Are Required to Sustain CD8⁺ Cytotoxic T-Cell Responses during Chronic Viral Infection. *Journal of Virology*, **68**, 8056-8063.
- [8] Franzese, O., Kennedy, P.T.F., Gehring, A.J., *et al.* (2005) Modulation of the CD8⁺-T-Cell Response by CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Virology*, **79**, 3322-3328. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.6.3322-3328.2005>
- [9] Bertolotti, A. and Bert, N.L. (2018) Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gut and Liver*, **12**, 497-507. <https://doi.org/10.5009/gnl17233>
- [10] Tang, C.-M., Yau, T.O. and Yu, J. (2014) Management of Chronic Hepatitis B Infection: Current Treatment Guidelines, Challenges, and New Developments. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 6262-6278. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6262>
- [11] Zhang, T.Y., Yuan, Q., Zhao, J.H., *et al.* (2016) Prolonged Suppression of HBV in Mice by a Novel Antibody That Targets a Unique Epitope on Hepatitis B Surface Antigen. *Gut*, **65**, 658-671. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308964>
- [12] Seto, W.K., Chan, T.S.Y., Hwang, Y.Y., *et al.* (2014) Hepatitis B Reactivation in Patients with Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3736-3743. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7081>
- [13] Chang, K.M. and Liu, M. (2016) Chronic Hepatitis B: Immune Pathogenesis and Emerging Immunotherapeutics. *Current Opinion in Pharmacology*, **30**, 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.013>
- [14] Claire, D., Dimitra, P., Pooja, K., *et al.* (2009) Temporal Analysis of Early Immune Responses in Patients with Acute Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*, **137**, 1289-1300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.054>
- [15] Luangsay, S., Gruffaz, M., Isorce, N., *et al.* (2015) Early Inhibition of Hepatocyte Innate Responses by Hepatitis B Virus. *Journal of Hepatology*, **63**, 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.014>
- [16] Ma, Z., Cao, Q., Xiong, Y., Zhang, E. and Lu, M. (2018) Interaction between Hepatitis B Virus and Toll-Like Receptors: Current Status and Potential Therapeutic Use for Chronic Hepatitis B. *Vaccines*, **6**, 6. <https://doi.org/10.3390/vaccines6010006>
- [17] Lanford, R.E., Guerra, B., Chavez, D., *et al.* (2013) GS-9620, an Oral Agonist of Toll-Like Receptor-7, Induces Prolonged Suppression of Hepatitis B Virus in Chronically Infected Chimpanzees. *Gastroenterology*, **144**, 1508-1517.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.003>
- [18] Li, L., Yue, P., Lanford, R., *et al.* (2014) The Antiviral Response to the Toll-Like Receptor 7 Agonist GS-9620 in Preclinical Models of Chronic Hepatitis B is Associated with an Intrahepatic Cytotoxic T Cell Transcriptional Signature. *65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*, Boston, MA, 7-11 November 2014. http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_140.htm
- [19] Gane, E., Kim, H.J., Visvanathan, K., *et al.* (2018) Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral TLR8 Agonist GS-9688 in Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 1b Study. *AASLD*. http://www.natap.org/2018/AASLD/AASLD_236.htm
- [20] Manzoor, S., Saalim, M., Imran, M., *et al.* (2015) Hepatitis B Virus Therapy: What's the Future Holding for Us? *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 12558-12575. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i44.12558>
- [21] Li, J., Ge, J., Ren, S., *et al.* (2015) Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Core Antigen (HBcAg) Combine CpG

- Oligodeoxynucleotides as a Novel Therapeutic Vaccine for Chronic Hepatitis B Infection. *Vaccine*, **33**, 4247-4254. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.079>
- [22] Chen, M., Li, Y.G., Zhang, D.Z., *et al.* (2005) Therapeutic Effect of Autologous Dendritic Cell Vaccine on Patients with Chronic Hepatitis B: A Clinical Study. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 1806-1808. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i12.1806>
- [23] Akbar, S.M.F., Furukawa, S., Onji, M., *et al.* (2004) Safety and Efficacy of Hepatitis B Surface Antigen-Pulsed Dendritic Cells in Human Volunteers. *Hepatology Research*, **29**, 136-141. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2004.03.003>
- [24] Cao, H., Zhang, R. and Zhang, W. (2018) CTLA-4 Interferes with the HBV-Specific T Cell Immune Response (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 703-712. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3688>
- [25] Cho, H., Kang, H., Lee, H.H. and Kim, C.W. (2017) Programmed Cell Death 1 (PD-1) and Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) in Viral Hepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 1517. <https://doi.org/10.3390/ijms18071517>
- [26] Tzeng, H.T., Tsai, H.F., Liao, H.J., *et al.* (2012) PD-1 Blockage Reverses Immune Dysfunction and Hepatitis B Viral Persistence in a Mouse Animal Model. *PLoS ONE*, **7**, e39179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039179>
- [27] Gane, E., Gaggar, A., Nguyen, A.H., *et al.* (2017) A Phase I Study Evaluating Anti-PD-1 Treatment with or without GS-4774 in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Hepatology*, **66**, S26-S27. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30315-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30315-X)
- [28] Krebs, K., Böttinger, N., Huang, L.-R., *et al.* (2013) T Cells Expressing A Chimeric Antigen Receptor That Binds Hepatitis B Virus Envelope Proteins Control Virus Replication in Mice. *Gastroenterology*, **145**, 456-465. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.047>
- [29] Kruse, R.L., Shum, T., Tashiro, H., Barzi, M., *et al.* (2018) HBsAg-Redirected T Cells Exhibit Antiviral Activity in HBV-Infected Human Liver Chimeric Mice. *Cytotherapy*, **20**, 697-705. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.02.002>
- [30] Qasim, W., Brunetto, M., Gehring, A., *et al.* (2015) Immunotherapy of HCC Metastases with Autologous T Cell Receptor Redirected T Cells Targeting HBsAg in a Liver Transplant Patient. *Journal of Hepatology*, **62**, 486-491. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.001>
- [31] Liao, Y., Tang, Z., Liu, K., *et al.* (1996) Preparation and Application of Anti-HBx/Anti-CD3 Bispecific Monoclonal Antibody (BsAb) Retargeting Effector Cells for Lysis of Human Hepatoma Xenografts in Nude Mice. *Oncology Reports*, **3**, 637-644. <https://doi.org/10.3892/or.3.4.637>
- [32] Kah, J., Koh, S., Volz, T., *et al.* (2017) Lymphocytes Transiently Expressing Virus-Specific T Cell Receptors Reduce Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3177-3188. <https://doi.org/10.1172/JCI93024>
- [33] Maini, M.K., Boni, C., Ogg, G.S., *et al.* (1999) Direct *ex Vivo* Analysis of Hepatitis B Virus-Specific CD8⁺ T Cells Associated with the Control of Infection. *Gastroenterology*, **117**, 1386-1396. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70289-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70289-1)
- [34] Kosinska, A.D., Zhang, E., Johrden, L., *et al.* (2013) Combination of DNA Prime—Adenovirus Boost Immunization with Entecavir Elicits Sustained Control of Chronic Hepatitis B in the Woodchuck Model. *PLoS Pathogens*, **9**, e1003391. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003391>
- [35] Li, J., Bao, M., Ge, J., *et al.* (2017) Research Progress of Therapeutic Vaccines for Treating Chronic Hepatitis B. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **13**, 986-997. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1276125>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org