

# 乙型病毒性肝炎 2020 年度研究进展荟萃★

韩梅芳\*, 湖北武汉 430033

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科

**关键词** 慢性乙型肝炎; 发病机制; 抗病毒治疗

**中图分类号** R512.6<sup>+</sup>2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210302

乙型病毒性肝炎(简称乙肝)及其所致终末期肝病严重威胁了我国人民生命健康。在乙肝研究领域,中国学者的研究正逐步走上世界舞台,引起广泛关注。2020年,我国学者在慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)抗病毒新机制、新药临床研究、抗病毒药物对肝纤维化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的影响、乙肝相关HCC的发病机制和预测模型、慢乙肝的并发症等诸方面取得了突出进展。

## 慢乙肝抗病毒新机制的探索方面

北京大学鲁凤民教授团队<sup>[1]</sup>发现,核苷类似物(nucleoside analog, NAs)治疗后HBV子代病毒不具有感染性,它们以缺陷病毒为主,HBV基因组的延伸被不可逆性阻断。NAs治疗后慢乙肝患者的病毒载量随基因组不同区域而变化。NAs不仅能减少病毒载量,且产生非感染性子代病毒,因此NAs能预防围产期感染,减少性生活传播和移植后肝脏的再感染。该研究表明NAs对于降低HBV感染性至关重要<sup>[1]</sup>。

华中科技大学同济医学院附属同济医院韩梅芳、宁琴教授团队<sup>[2]</sup>发现,干扰素可介导巨噬细胞分泌外泌体,并携带miRNA-574-5p进入感染HBV的肝细胞,从而抑制HBV pgRNA的转录,降低肝细胞HBV cccDNA含量和HBsAg水平。该项研究揭示了干扰素抗病毒作用新机制,并可为乙肝临床治愈提供新的靶标和理论依据。苏州大学熊思东教授、复旦大学高波教授团队<sup>[3]</sup>联合发现,干扰素诱导蛋白16(interferon-inducible protein 16, IFI16)可以作为一种独特的先天传感器来识别和结合肝细胞核中的HBV cccDNA,竞争性抑制pSTAT1和pSTAT2与HBV cccDNA上的干扰素刺激反应元件ISRE结合,从而抑制HBV cccDNA的转录激活和HBV的复制。

武汉大学舒红兵院士团队<sup>[4]</sup>鉴定了乙酰转移

酶(lysine acetyltransferase 5, KAT5)作为DNA传感器cGMP-AMP合成酶(cGMP-AMP synthase, cGAS)介导的天然免疫系统的正调节因子的作用。cGAS可检测胞浆DNA病毒,启动MITA/STING依赖的天然免疫应答。过表达KAT5可增强病毒DNA介导的下游抗病毒基因的转录,而KAT5被抑制时小鼠则表现出较低水平的血清细胞因子应答,DNA病毒所致病死率更高。进一步发现KAT5可催化cGAS的N端赖氨酸残基乙酰化,促进DNA结合。该研究揭示了KAT5介导的cGAS N端乙酰化修饰在抗DNA病毒感染的天然免疫应答过程中发挥重要作用。

华中科技大学同济医学院翁秀芳、吴雄文教授团队<sup>[5]</sup>发现,黏膜相关恒定T细胞(mucosal-associated invariant T, MAIT)在肝脏含量丰富,由T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)依赖和TCR非依赖性的机制激活,表现为快速的固有免疫效应。MAIT细胞对HBV感染的肝细胞发挥MR1(MHC class I-related protein 1)依赖性细胞毒作用,且该细胞的数量和功能受直接胆红素调控。该研究提示MAIT细胞可作为乙肝免疫治疗的新靶点。南方医科大学南方医院侯金林教授团队<sup>[6]</sup>发现,慢性HBV感染期间,CD8<sup>+</sup>T细胞耗竭,病毒控制不佳。高表达CXCR5的CD8<sup>+</sup>T细胞亚群具有较强的抗病毒能力,慢乙肝患者血清中高水平的CXCL13可促进肝内CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞的募集,且该亚群细胞可产生HBV特异性IFN- $\gamma$ 和IL-21,有利于慢性HBV感染的病毒控制。

厦门大学夏宁邵教授团队<sup>[7]</sup>构建了一种基于B细胞表位的嵌合型乙肝治疗性疫苗-新型类病毒颗粒CR-T3-SEQ13,可在HBV持续携带小鼠动物模型中刺激机体产生识别HBsAg表位的SEQ13特异性抗体,进而有效降低小鼠体内HBsAg、HBV DNA水

\* 基金项目:国家十三五子课题(No:2017ZX10202201-004)

\* 通信作者:韩梅芳, E-mail: mfhan@foxmail.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

平;在非人灵长类动物模型中,CR-T3-SEQ13能诱导食蟹猴产生高滴度的识别HBsAg表位的特异性抗体。该研究揭示了治疗性疫苗对HBV感染的治疗潜力。

重庆医科大学陈娟、黄爱龙教授团队<sup>[8]</sup>寻找到一种靶向作用于HBx的小分子化合物-双香豆素,它可作为细胞NQO1 [NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1]抑制剂,解除NQO1对HBx蛋白的保护作用。在HBV感染的细胞模型和人源化肝脏嵌合小鼠模型中,双香豆素均可显著促进HBx蛋白降解,进而抑制HBV cccDNA的转录。该项工作揭示了宿主因子NQO1及其抑制剂在调节HBx蛋白质稳定性和cccDNA转录复制中的重要功能。

### 慢乙肝抗病毒新药临床研究方面

香港大学袁孟峰教授团队<sup>[9]</sup>主持的乙肝病毒核心蛋白抑制剂ABI-H0371的I期临床研究显示,该药对于健康志愿者和慢乙肝患者的安全性和耐受性良好。其中慢乙肝初治患者治疗28d后血清HBV DNA下降明显,HBV DNA下降幅度与剂量相关,100 mg剂量治疗后HBV DNA的下降幅度为1.7 log<sub>10</sub> IU/mL;200 mg剂量治疗后HBV DNA的下降幅度为2.1 log<sub>10</sub> IU/mL;300 mg剂量治疗后HBV DNA的下降幅度为2.8 log<sub>10</sub> IU/mL。血清HBV RNA定量下降幅度与HBV DNA下降幅度一致。

GS-9688是Toll样受体8(toll-like receptor 8, TLR8)激动剂,可增强慢乙肝患者的抗病毒作用,重塑免疫功能。GS-9688增加慢乙肝患者自然杀伤细胞(NK细胞)、MAIT、CD4<sup>+</sup>T<sub>H</sub>的激活频率及50%患者HBV特异性的表达IFN- $\gamma$ 的CD8<sup>+</sup>T细胞。在体外用GS-9688刺激会增加NK细胞的杀伤能力,同时增加TRAIL在CD56<sup>bright</sup>亚群上的表达。GS-9688刺激减少CD4<sup>+</sup>Treg细胞及单核骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的激活频率,且使残余的MDSC表达更高水平的负性免疫调节因子,如PD-L1等<sup>[10]</sup>。

### 在核苷类似物治疗复发方面

台湾长庚大学Liaw教授等<sup>[11]</sup>指出,经过有限疗程的核苷类似物治疗,HBsAg(-)的慢乙肝患者,在停药以后,HBsAg清除率增加,但主要的安全问题是肝炎发作导致肝脏失代偿甚至死亡。他提出HBsAg定量(qHBsAg)/ALT联合动力学变化似乎比现有的血清学指标更能预测NA停药后的肝炎复发

(flare)类型。他建议对“宿主主导型”肝炎复发不需要尽快进行再次抗病毒治疗,以允许充分的清除病毒宿主免疫反应,促进HBsAg进一步下降直至HBsAg消失;而对“病毒主导型”肝炎复发,则需要尽快进行再次抗病毒治疗,以防止肝脏失代偿等不良结局。

### 抗病毒治疗对肝纤维化及HCC发生率的影响方面

首都医科大学附属北京友谊医院贾继东、尤红教授团队<sup>[12]</sup>,观察了239例恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗的慢乙肝患者,163例在基线时有肝纤维化(Ishak评分>3级)的患者,在78周抗病毒结束时,22例患者有肝纤维化进展、117例肝纤维化逆转、24例不确定。通过单因素和多因素分析发现,肝纤维化进展的独立危险因素为78周时的HBV DNA定量阳性率和酒精摄入。尽管3组患者治疗78周时血清中HBV DNA含量均很低,但肝纤维化进展组HBV DNA的阳性率明显高于肝纤维化逆转组和不确定组( $P=0.015$ )。核苷经治患者低水平的HBV DNA仍可能促进肝纤维化进展。

香港中文大学黄丽虹教授团队<sup>[13]</sup>一项回顾性研究纳入2008-2018年采用ETV/替诺福韦(tenofovir, TDF)治疗至少6个月的29350例慢性HBV感染患者,采用倾向加权评分和1:5的比例匹配,并使用Fine-Gray模型进行调整。该研究发现在治疗开始后3.6年的中位随访时间时,8例替诺福韦治疗的患者(0.6%)和1386例恩替卡韦治疗的患者(4.9%)发生肝癌,2组有显著差异。与ETV组比较,TDF组抗病毒治疗发生肝癌的风险更低。该研究与此前韩国蔚山大学医学院教授Young-Suk Lim于2019年发表于JAMA Oncol的研究结论一致<sup>[14]</sup>。而美国斯坦福大学Mindie H. Nguyen教授团队<sup>[15]</sup>的研究则显示,ETV与TDF抗病毒治疗发生肝癌的风险没有显著区别。

### 乙肝相关HCC发病机制和预测模型方面

陆军军医大学吴玉章教授团队<sup>[16]</sup>发现,WDR5(WD repeat domain 5)是组蛋白H3赖氨酸4甲基化转移酶3(histone H3 lysine 4 trimethylation 3, H3K4me3)复合物的核心亚基,在肝癌组织中高表达。HBx可通过保守的 $\alpha$ -螺旋基序直接与WDR5相结合,抑制DDB1-CUL4(damage-specific DNA binding protein 1-cullin-4)和WDR5的相互作用,从而抑制WDR5泛素化,稳定WDR5的结构,促进全

基因组及 HBV cccDNA 的 H3K4m3 甲基化修饰,从而促进 HBV 的转录和肝癌的发生。新发现的 HBx-WDR5-H3K4m3 甲基化修饰轴有可能成为 HBV 相关肝细胞癌的治疗靶点。

香港中文大学陈力元教授团队<sup>[17]</sup>建立的 PAGE-B 评分模型和改良版 PAGE-B 评分模型用于预测抗病毒治疗 5 年肝癌的发生风险。使用该评分也可区分部分抗病毒治疗后 HCC 低风险人群,此类患者发生肝癌的风险极低,可考虑免除肝癌监测。南方医院侯金林教授团队<sup>[18]</sup>建立 aMAP 评分,能简单、客观、准确预测慢性肝炎发展为 HCC 的风险。aMAP 评分 <50 为 HCC 低风险患者;而 aMAP 评分 >60 则为 HCC 高风险患者,应加强监测,以便 HCC 的早期发现。

### 在慢乙肝的并发症方面

香港中文大学陈力元教授团队<sup>[19]</sup>对 2000-2017 年全港慢乙肝人群,开展慢乙肝并发症和使用相关药物的流行病学研究。该研究发现随着慢乙肝人群年龄的增加,各种并发症发生率明显增加。如平均年龄为(41±15)岁、(46±17)岁、(51±16)岁、(55±15)岁的慢乙肝患者,几种常见并发症的发生率呈升高趋势,如高血压的发生率分别为 25.5%、23.8%、27.2%、28.6%;糖尿病的发生率分别为 10.6%、12.5%、16.1%、20.1%;心血管疾病的发生率分别为 12.5%、16.9%、20.9%、22.2%;恶性肿瘤的发生率分别为 7.0%、13.2%、17.3%、23.6%(*P* 均 <0.001)。当选择抗病毒治疗方案时,应充分考虑这些并发症。

### 参考文献

- Liu Y, Liu H, Hu Z, et al. HBV virions produced under nucleos(t)ide analogue treatment are mainly not infectious due to irreversible DNA chain termination[J]. *Hepatology*, 2019, 71(2):463-476.
- Wu W, Wu D, Yan W, et al. Exosomes with miR-574 transfer anti-HBV activity mediated by the interferon from macrophage to HBV-infected hepatocyte[J]. *J Infect Dis*, 2020, 223(4):686-698.
- Yang Y, Zhao X, Wang Z, et al. Nuclear sensor IFI 16 inhibits the function of HBV ccc DNA by integrating innate immune activation and epigenetic suppression[J]. *Hepatology*, 2019, 71(4):1154-1169.
- Song ZM, Lin H, Yi XM, et al. KAT5 acetylates cGAS to promote innate immune response to DNA virus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(35):21568-21575.
- Liu Y, Zhu P, Wang W, et al. MAIT cell dysregulation correlates with

- conjugated bilirubin level in chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5):1671-1687.
- Li Y, Tang L, Guo L, et al. CXCL13-mediated recruitment of intrahepatic CXCR5<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells favors viral control in chronic HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):420-430.
- Zhang TY, Guo XR, Wu YT, et al. A unique B cell epitope-based particulate vaccine shows effective suppression of hepatitis B surface antigen in mice[J]. *Gut*, 2019, 69(2):343-354.
- Cheng ST, Hu JL, Ren JH, et al. Dicoumarol, an NQO1 inhibitor, blocks cccDNA transcription by promoting degradation of HBx[J]. *J Hepatol*, 2020, 74(3):522-534.
- Yuen MF, Agarwal K, Gane EJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral effects of ABI-H0731, a hepatitis B virus core inhibitor: a randomised, placebo-controlled phase 1 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 5(2):152-166.
- Amin OE, Colbeck EJ, Daffis S, et al. Therapeutic potential of TLR8 agonist GS-9688 (selgantolimod) in chronic hepatitis B: re - modelling of antiviral and regulatory mediators[J]. *Hepatology*, 2020. [Online ahead of print].
- Liaw YF. Hepatitis B flare after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in HBsAg-negative chronic hepatitis B: To retreat or not to retreat[J]. *Hepatology*, 2020, 73(2):843-852.
- Sun Y, Wu X, Zhou J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11):2582-2591.
- Yip TC, Wong VW, Chan HL, et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1):215-225, e6.
- Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean Nationwide Cohort Study[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 5(1):30-36.
- Hsu YC, Wong GL, Chen CH, et al. Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 115(2):271-280.
- Gao W, Jia Z, Tian Y, et al. HBx protein contributes to liver carcinogenesis by H3K4me3 modification through stabilizing WD repeat domain 5 protein[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1678-1695.
- Yip TC, Wong GL, Wong VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B - ScienceDirect[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5):847-854.
- Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6):1368-1378.
- Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. An aging population of chronic hepatitis B with increasing co-morbidities-a territory-wide study from 2000 to 2017[J]. *Hepatology*, 2019, 71(2):444-455.