临床治愈不足10%？联合疗法开启乙肝治疗新时代

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/30923.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

临床治愈不足10%？联合疗法开启乙肝治疗新时代。近日，广东省肝脏疾病研究所所长、南方医科大学南方医院感染内科教授侯金林团队与合作者在乙肝治愈领域取得的研究成果在《新英格兰医学杂志》（NEJM）正式上线。该成果在国际上首次充分证实了联合病毒抑制和免疫激活双重策略对于提高乙肝治愈率的关键作用，为全球乙肝患者带来了新的治疗选择和希望。

同期，侯金林与南方医科大学南方医院教授樊蓉共同研发的新型乙肝治愈预测模型——乙肝金牌评分系统也正式面世。这一评分系统将为乙肝患者的治疗提供更精准、更科学的评估工具。

乙肝治愈率首次突破30%大关

世界卫生组织（WHO）估计，2022年，约有2.54亿人感染乙肝，130万人死于病毒性肝炎。中国是全球乙肝负担较大的国家，2020年数据显示我国一般人群（1～69岁）中约有7500万乙肝患者。但《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》统计，目前我国慢性乙肝的诊断率和临床治愈率分别仅为22%和15%。

慢性乙肝的理想治疗目标之一是达到临床治愈，也叫功能性治愈，指停止治疗后仍能保持乙肝表面抗原（HBsAg）阴性，伴或不伴抗-HBs（乙肝核心抗体）出现，HBV DNA低于检测下限，肝脏生物化学指标正常，但肝细胞核内可能仍存在共价闭合环状DNA（cccDNA）。

但实现功能性治愈一直是近年来乙肝研究领域的难点和热点。侯金林告诉《医学科学报》，当前，核苷类药物和长效干扰素作为乙肝治疗的常用抗病毒药物，尽管在一定程度上控制了病情，但长期治疗后，能够实现乙肝临床治愈的患者比例仍不足10%。

面对这一严峻挑战，侯金林携手国内外药物研发和临床研究团队，首次创新性地采用综合平台设计研究策略，同步集成了对多个新靶点抗乙肝病毒药物及其联合用药效果的全面评价；首次引入了靶向HBV RNA的小核酸药物和免疫激活药物的治疗策略，使乙肝治愈率突破30%大关。更令人振奋的是，对于HBsAg水平低于1000 IU/ml的患者，应用该策略治疗后乙肝治愈率可高达47%。该研究成果为慢性乙肝患者带来了新的治疗希望。

研究者介绍，侯金林领衔的Piranga研究是一项多中心、随机、对照、适应性、开放标签的2期临床试验。该研究纳入了年龄18～65岁的慢性乙肝病毒（HBV）感染者159例，所有患者既往接受核苷（酸）类似物单药治疗至少12个月，且在入组前3个月接受相同的核苷（酸）类似物治疗。入组前6个月，所有患者HBV DNA水平低于20
IU/ml，丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平不超过正常范围上限的1.5倍。

研究人员将患者随机分配接受100mg Xalnesiran、200mgXalnesiran、200mg Xalnesiran+150mg ruzotolimod、200mg Xalnesiran+180μg聚乙二醇干扰素α，以及核苷（酸）类似物（对照组）治疗。整个治疗包含48周治疗期和48周随访期。据悉，Xalnesiran是一种在研小干扰RNA药物，可靶向HBV基因组HBsAg编码区，静默多个HBV转录本，既往一项1期研究结果显示，其可大幅且持续降低HBsAg水平。

研究结果显示，治疗结束后24周200mg Xalnesiran+180μg聚乙二醇干扰素α组患者达到HBsAg阴转的比例最高，为23%。仅在入组时HBsAg水平＜1000 IU/ml的患者中，观察到HBsAg阴转或HBsAg血清学转换。因此，结合不同药物和靶点的协同作用，以抑制病毒和免疫控制，达到临床治愈的目的是值得探索的方向。

NEJM发表的同期社论指出：该研究结果预示了联合疗法治疗HBV感染新时代的到来，同时也提出了如何评估治疗应答率、如何平衡应答率与临床获益及风险等相关待解决的问题。

未来10年是乙肝功能性治愈关键期

在南方医科大学南方医院举行的创新乙肝治愈新策略新模型研究成果新闻发布会上，与会专家共同见证了侯金林团队研究成果在NEJM正式上线的时刻。

中国科学院院士王福生指出，慢性乙肝功能性治愈一直是国际医学界面临的重大挑战，当前抗病毒药物难以实现功能性治愈，因此，探索新型药物及联合用药方案成为该领域的研究热点。侯金林教授团队通过国际合作，在2期临床研究中全面评估了靶向HBV RNA的小核酸药物和免疫激活药物等联合用药策略，使乙肝功能性治愈率首次突破30%，并细致考察了小分子药物的副作用，为慢性乙肝患者的临床治愈带来了新的曙光和治疗选择。

通过强效的抗病毒直接作用药物，显著降低病毒载量和病毒抗原水平，再结合免疫调节策略，增强宿主对HBV感染的免疫反应，从而实现乙肝的治愈。这一策略的成功，关键在于两点。一是强效的抗病毒药物能够抑制病毒复制，为宿主免疫系统的恢复提供机会；二是免疫调节能够提升宿主对HBV的免疫反应，促进病毒的清除。北京大学基础医学院教授鲁凤民表示，侯金林团队在乙肝治愈领域的研究取得了突破性进展。随着研究不断深入和创新药物的研发，更多患者实现乙肝功能性治愈将不再是遥不可及的梦。

广州医科大学教授唐小平谈及，由于HBV ccc DNA难以清除，实现乙肝功能性治愈非常困难。侯金林团队引领的这项研究，采用多中心、联合抗病毒治疗的策略，使HBsAg清除率达到30%以上。这是一个划时代的里程碑事件，为我们树立了乙肝治愈的信心，预示着我们将告别对乙肝束手无策的历史。希望侯金林教授团队能够继续深耕该领域，探索更多新药、新靶点的联合用药方案，实现更高的功能性治愈率。另外，HBV和HIV都是逆转录病毒，很多药物和治疗方法也可以相互借鉴。希望传染病越来越少。

此外，为了更全面、深入地揭示HBsAg水平的长期动态变化对乙肝功能性治愈所起的关键作用，并进一步挖掘乙肝治愈的优势人群，侯金林团队和樊蓉团队对近1万名慢性乙肝患者实行全病程服务管理，经过10余年的探索，基于每位患者的变量动态变化，采用全新纵向判别分析算法，成功研发出一款指标简单、精确度高的乙肝治愈预测模型——GOLDEN（金牌）评分系统。

该模型平均能够提前19个月精准预测乙肝治愈的发生，帮助医生更加准确地识别乙肝功能性治愈的优势人群。研究还显示，此类优势人群在使用核苷（酸）类药物治疗5年后，29%可实现乙肝

治愈。樊蓉指出，金牌评分系统犹如一款专为乙肝患者设计的智能导航仪，为个性化治疗提供了一个强大而有效的评估工具。目前，该评分系统已在广东省肝脏疾病研究所公众号正式上线。

南方医科大学南方医院院长孙剑在发布会致辞中指出，乙肝治愈金牌评分系统如同一位精准的向导，能精确测量每位患者在实现乙肝治愈之路上与理想终点的距离，并清晰勾勒出到达治愈终点的最优路径，无疑为乙肝治愈之路点亮了希望之光。

未来10年是乙肝功能性治愈的关键期，我们应采用新策略与新技术，吹响攻克乙肝的冲锋号，并携中国成果与经验惠及全球病患，彰显大国医疗担当。侯金林说。（来源：中国科学报 陈祎琪）

相关论文信息：https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405485

作者：侯金林等 来源：《新英格兰医学杂志》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发