

## · 综述 ·

## 慢性乙型肝炎新型免疫治疗研究进展

陈观梅 左璇 廖宝林

**【摘要】**慢性乙型肝炎(CHB)仍然是世界公共卫生问题之一,其持续进展可引起肝硬化和肝细胞癌(HCC),甚至最终导致死亡。目前抗病毒药物能够抑制乙型肝炎病毒(HBV)DNA复制并减少肝脏炎症,可以逆转肝纤维化及降低肝硬化、HCC的风险,但仍难以实现CHB的完全治愈,并且停止治疗后常出现复发。免疫治疗能够打破CHB患者对HBV的免疫耐受及恢复对HBV的免疫应答,有效的免疫治疗策略配合抗病毒药物有望实现CHB的治愈。

**【关键词】**肝炎,乙型,慢性;免疫治疗;免疫调节剂

**Recent progress on novel immunotherapy in the treatment of chronic hepatitis B** Chen Guanmei, Zuo Xuan, Liao Baolin. Guangzhou Medical Research Institute of Infectious Diseases, Department of Hepatology, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China  
Corresponding author: Liao Baolin, Email: polinbl@163.com

**【Abstract】**Chronic hepatitis B (CHB) is still a public healthy problem all over the world, its consistent development can cause liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and even death. At present, antiviral drugs can repress the replication of hepatitis B virus (HBV) DNA, reduce liver inflammation, reverse liver fibrosis and decreased the risk of cirrhosis and HCC. But it is still difficult to completely cure CHB, and the recurrence of virus is common after termination of treatment. Immunotherapy can break the immune tolerance and restore their immune response to HBV in CHB patients, and effective strategies of immunotherapy combined with direct antiviral drugs are expected to achieve the cure of CHB.

**【Key words】**Chronic hepatitis B; Immunotherapy; Immunomodulator

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的以肝脏损害为主的传染性疾病,世界范围内约有2.96亿乙型肝炎患者,慢性感染人群中约25%的患者最终发展为肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。当前国内外抗HBV药物主要包括核苷(酸)类似物[nucleoside (acid) analogues, NAs]和干扰素(interferon, IFN)- $\alpha$ 两大类, NAs抑制细胞中前基因组RNA的逆转录和HBV DNA的合成,但停止NAs治疗后可能会导致临床复发、肝炎发作和肝功能失代偿及肾毒性等严重不良反应; IFN- $\alpha$ 具有适度的抗病毒和免疫调节作用,能够促进闭合环状共价DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的降解及降低其转录,但其临床应用因成本高、低应答率以及不良反应多等而受限。

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的彻底治愈

是一个理想但难以实现的目标,以HBV表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)消失、HBV DNA低于检测下限为特征的“功能性治愈”是CHB患者抗病毒治疗后可获得的理想终点,但实现广大CHB患者的功能性治愈仍是一个巨大挑战。先天性免疫反应受损、适应性免疫缺失可导致CHB患者病情持续进展, Jeng等<sup>[1]</sup>认为提高或重建机体免疫是实现功能性治愈的重要一步。目前免疫治疗相关的药物分先天性免疫调节剂及适应性免疫调节剂,前者包括维甲酸诱导基因1(retinoic acid inducible gene 1, RIG-1)激动剂、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂等,后者则有免疫检查点抑制剂、治疗性疫苗等。现将有望实现CHB功能性治愈的免疫调节剂相关研究进展进行如下综述。

### 一、先天性免疫调节剂

模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)介导的先天免疫反应在保护宿主免受病毒感染中起着重要作用,包括TLR、C型凝集素受体和RIG-1样受体等<sup>[2]</sup>。被感染细胞在PRR识别病原体分子后快速分泌IFN, IFN能够诱导周围细胞表达IFN刺激基因(interferon stimulated gene, ISG)和分泌细胞因子, ISG可在宿主细胞内建立抗病毒状态,保

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.01.002

基金项目:广州市科技计划市校(院)联合资助项目(No.202201020250, 2023A03J0796)

作者单位:510440 广州市,广州医科大学附属市八医院广州市传染病临床研究所肝病中心

通信作者:廖宝林, Email: polinbl@163.com

护肝细胞免受新生感染<sup>[3-4]</sup>,但HBV能够逃避先天免疫,在感染和传播的早期并不会引起患者体内IFN表达的实质性变化<sup>[5-6]</sup>。因此,能够诱导ISG表达及促进促炎细胞因子分泌的药物可诱发先天免疫反应以清除HBV,有望实现CHB的功能性治愈。

1. TLR激动剂:TLR在先天免疫细胞和适应性免疫细胞如T细胞、B细胞上表达,能够识别病原相关分子模式、Toll样受体而诱发炎症反应并在早期阶段消除侵入性微生物,在机体对微生物病原体的免疫应答中发挥核心作用。细胞表面TLR主要识别微生物膜组分以诱导炎症反应,细胞内TLR主要识别来源于细菌或病毒的微生物核酸并诱导I型IFN应答和炎症应答<sup>[7-8]</sup>。

目前一些口服TLR激动剂正在临床试验中。RG7854 (RO7020531)是一种TLR-7激动剂,能够激活TLR-7诱发抗病毒反应。该药物的一项随机、单盲、安慰剂对照I期临床研究分两部分进行:首先,健康志愿者被随机分配到不同剂量队列接受RG7854或安慰剂;然后,经或未经NAs治疗的CHB患者随机分配到不同剂量队列接受持续6周RG7854治疗,进行6周随访观察<sup>[9]</sup>。研究期间发生的大多数不良事件呈轻度和短暂性,无治疗相关性死亡,在健康志愿者和患者中都表现出可接受的耐受性,可继续开发用于慢性HBV感染者的治疗。

Selgantolimod (GS-9688)是一种TLR-8激动剂,能够诱导血清细胞因子包括白细胞介素-12和白细胞介素-1受体拮抗剂呈瞬时剂量依赖性增加,这些细胞因子能够激活自然杀伤细胞、黏膜相关恒定T细胞、CD4<sup>+</sup>滤泡辅助T细胞,可促进IFN- $\gamma$ 的表达及诱导HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖,增强先天免疫反应及激活抗病毒效应<sup>[10-11]</sup>。在一项评估GS-9688安全性、药代动力学和药效学的Ia期试验中,59例健康受试者接受单剂量GS-9688治疗后未发生严重不良事件或导致停药的严重不良事件,提示高达5 mg的单剂量GS-9688在健康人群中是安全的<sup>[12]</sup>。另一项评估安全性、药代动力学和药效学的Ib期在CHB患者中进行,CHB患者每周接受1次GS-9688治疗,其中病毒抑制患者接受1.5 mg治疗2周或3 mg治疗2周或4周,病毒血症患者接受3 mg治疗2周,研究结束时未报告严重不良事件及因不良事件而导致停药或死亡,提示GS-9688在病毒抑制和病毒血症CHB患者中是安全并且耐受性良好<sup>[11]</sup>。以上成果提示GS-9688有望在实现CHB功能性治愈中发挥作用,但仍需更长时间的研究观察其治疗效果。

2. RIG-I激动剂:RIG-I特异性识别微生物DNA或RNA及活性下游分子,包括IFN- $\beta$ 启动子刺激因子-1和受体相互作用蛋白1等,激活免疫效应并诱导IFN和其他促炎细胞因子的产生<sup>[13-14]</sup>。Inarigivir (SB9200)是一种口服RIG-I激动剂,能够识别病毒核酸来刺激感染细胞内生成IFN和诱

导先天性免疫,还可阻断HBV聚合酶和前基因组RNA的相互作用以直接抑制病毒复制。在一项旨在评估Inarigivir治疗HBV感染安全性和有效性的随机、开放标签、多剂量的II期临床试验中,初治CHB患者1次/d、口服Inarigivir治疗12周后再接受替诺福韦酯治疗12周,结果显示Inarigivir呈剂量依赖性降低HBV DNA、HBV RNA,并在一定程度上降低HBsAg水平,转换到NAs治疗后还观察到更大的HBsAg下降趋势,提示联合治疗降低HBsAg的作用可能进一步增强<sup>[15]</sup>。但在评估Inarigivir单独或与NAs联合使用的II期临床试验中,在NAs中加入Inarigivir后平均第16周可以观察到药物性肝损伤,并且导致1例受试者死亡<sup>[16]</sup>。该药物虽仍有研发前景,但所暴露的安全性问题更值得关注。

## 二、适应性免疫调节剂

在持续HBV感染期间,因肝细胞不表达共刺激分子而不能传递T细胞功能分化所需的必要的第二信号导致最初识别HBV的T细胞对被感染的肝细胞无反应,肝脏中部分骨髓源性抑制细胞能够产生抗肿瘤酶来抑制T细胞,自然杀伤细胞能够选择性地杀伤表达死亡受体、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2的HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞,程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其他负性信号转导通路的激活也能引起T细胞耗竭,而线粒体功能障碍与T细胞应答低弱相关<sup>[17]</sup>。以上机制均可能导致CHB患者T细胞耗竭,探索不同的治疗方法以激活适应性免疫是实现CHB功能性治愈的有效手段,而安全地诱导治疗反应而不引起严重的肝细胞损伤和临床失代偿是新治疗方法的关键点之一。

1. 免疫检查点抑制剂:PD-1在活化的T细胞和B细胞上表达,与程序性死亡配体(programmed cell death-ligand, PD-L)结合后能够限制T细胞活性,从而防止过度刺激并维持对自身抗原的免疫耐受。在慢性HBV感染中,PD-1在CD4<sup>+</sup>T细胞上表达,而CD4<sup>+</sup>T细胞参与诱导HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞应答以及HBsAg特异性抗体产生,因此阻断PD-1/PD-L1通路能够有效地提高适应性免疫应答<sup>[17-19]</sup>。

纳武单抗是美国食品药品监督管理局已批准的一种PD-1抑制剂,能够阻断PD-1与PD-L1及PD-L2结合而促进T细胞的免疫功能。一项开放标签、单中心I期研究结果提示,纳武单抗在HBV抑制的HBsAg阴性CHB患者中表现出良好的安全性和耐受性,能够促使大多数患者HBsAg水平下降,恢复特异性免疫应答<sup>[20]</sup>。ALG-093453是一种新型口服小分子PD-L1抑制剂,在体外以剂量依赖性方式激活HBV特异性T细胞,可能通过激活肝脏中HBV特异性T细胞来发挥抗病毒作用,但同时能够降低外周T细胞的活化<sup>[21]</sup>。ASC22 (Envafolimab)是一种皮下给药的抗PD-L1单克隆抗体,能够导致经NAs治疗CHB患者的HBsAg水平呈剂量依赖性降低,单次皮下注射时剂量提高至2.5 mg/kg是安全且耐受性良好的<sup>[22]</sup>。



2. 重定向T淋巴细胞: 由于CHB患者缺乏病毒特异性适应性免疫或存在免疫功能障碍, 因此为CHB患者提供嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)或T细胞受体工程化T细胞(cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T)以补充功能性T细胞能够增强机体对HBV的特异性免疫反应, 但有需要证明CAR-T或TCR-T具有明确的治疗效果, 并且明确其在肝脏存在免疫耐受的背景下能够保持免疫治疗的功能, 同时强烈的T细胞杀伤作用可能导致严重的肝损伤和急性肝衰竭<sup>[23]</sup>。HBs-G4m-CAR-T细胞能有效降低HBV感染的人肝嵌合体小鼠血浆和组织中的HBV载量<sup>[24]</sup>。A14 CAR-T细胞在体外能够高特异性杀死HBV感染的肝细胞, 过继转移到HBV感染的人源化FRG小鼠后可提高IFN- $\gamma$ 、粒细胞集落刺激因子和白细胞介素8的水平, 所有血清和肝内病毒学标记物降低至低于检测下限, 提示A14 CAR-T细胞可以通过消除HBV感染的肝细胞和诱导促炎及抗病毒细胞因子的产生而进一步开发以实现HBV感染的完全治愈<sup>[25]</sup>。

3. 凋亡蛋白抑制因子(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)拮抗剂: IAPs能够干扰肿瘤坏死因子介导的对感染肝细胞的杀伤作用从而导致HBV持续存在, 其拮抗剂线粒体促凋亡蛋白质(second mitochondria-derived activator of caspases, SMAC)模拟物能够促进清除HBV小鼠模型中血清HBV DNA, 该模型是经将工程化、具有复制能力的HBV DNA注射到C57BL/6小鼠尾静脉建立的HBV小鼠模型, 并且SMAC模拟物联合恩替卡韦增强初始清除HBV模型血清HBV DNA的能力比单用任何一种药物更强<sup>[26]</sup>。APG-1387是一种二价IAPs拮抗剂, 能够增强针对HBV的特异性T细胞介导的病毒清除作用, 其潜在优势是能够定向清除被感染细胞, HBV慢性感染小鼠经每周单药治疗后表现出较强的抗病毒活性, 提示APG-1387可有效清除HBsAg和HBV DNA<sup>[27]</sup>。APG-1387可增强HBV特异性T细胞反应, 诱导HBV抗原表达的肝细胞凋亡, 有可能成为功能性治愈乙型肝炎的一种新方法。

4. 治疗性疫苗: 治疗性疫苗包括重组蛋白疫苗、多肽类疫苗、免疫复合物疫苗、病毒载体疫苗和DNA核酸疫苗等, 能够打破免疫耐受和增强HBV特异性T细胞反应以介导功能治愈。尽管治疗性疫苗有许多新方法和进展且在动物实验及体外细胞实验表现出较好的结果, 但多数疫苗对于CHB患者而言目前效果仍不理想。

NASVAC是一款含有HBsAg和HBV核心抗原(hepatitis B core antigen, HBeAg)的治疗性重组蛋白疫苗, 具有强大的抗病毒和肝脏保护能力, 能够诱导HBV DNA持续低于检测下限和丙氨酸氨基转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平复常, 在CHB患者中较聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PegIFN)更安全, 可更有效地降低病毒载量及延缓肝硬化的进展<sup>[28-29]</sup>。

2/27(7.4%)例经NAs治疗以及4/36(11.1%)例未经NAs治疗的CHB患者接受NASVAC治疗后实现功能性治愈<sup>[30]</sup>, Al-Mahtab等<sup>[31]</sup>在CHB患者结束NASVAC治疗5年后进行随访, 发现NASVAC表现出良好的安全性, 55/60(91.7%)例患者的血清HBV DNA水平降低, 其中45例患者的血清HBV DNA低于检测下限, 40/60(66.7%)例患者的ALT水平正常化且无患者发生肝硬化或者HCC, 提示NASVAC有可能成为实现功能性治愈的有效方法。

$\epsilon$ PA-44是一种以脂质体为基础的治疗性纳米脂肽疫苗, 一项为期144周的临床试验旨在评估 $\epsilon$ PA-44对CHB的有效性和安全性, 其结果提示 $\epsilon$ PA-44具有良好的安全性<sup>[32]</sup>。该试验的第1阶段是为期76周的随机、双盲、安慰剂对照试验, 360例人类白细胞抗原A2阳性和HBeAg阳性患者被随机平均分配, 分别在第0、4、8、12、20和28周接受共6次600  $\mu$ g或900  $\mu$ g  $\epsilon$ PA-44或安慰剂皮下注射, 结果表明 $\epsilon$ PA-44 600  $\mu$ g、900  $\mu$ g单用6针治疗方案显示出明显疗效,  $\epsilon$ PA-44 900  $\mu$ g组和 $\epsilon$ PA-44 600  $\mu$ g组在第76周时HBeAg血清学转换率分别为38.8%和28.6%, 提示存在剂量效应关系。第2阶段是为期68周的开放标签扩展试验, 183例CHB患者接受900  $\mu$ g  $\epsilon$ PA-44的延长治疗, 达到HBeAg血清学转换的受试者在未接受其他治疗的前提下未发生反弹。以上结果提示, 900  $\mu$ g  $\epsilon$ PA-44单药治疗的有限持续时间可使人类白细胞抗原A2及HBeAg均阳性CHB患者临床获益, 但该研究未关注CHB患者的HBsAg水平, 故结果及结论具有一定局限性。

TherVac B是以DNA为基础的治疗性疫苗, 其基础是用重组HBsAg和HBcAg进行蛋白免疫, 并用表达HBV抗原的改良痘苗病毒增强治疗效果, 在HBV小鼠模型诱导高效价HBV表面抗体、细胞毒性T细胞和对HBV的长期控制<sup>[33]</sup>。HBV小鼠接种TherVac B后产生强烈的特异性抗体和CD8<sup>+</sup>T细胞应答, 其HBsAg和肝内HBV DNA在ALT活性短暂、中度增加后下降, HBeAg阴性小鼠的肝内HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞表达更多IFN- $\gamma$ , 提示TherVac B对HBeAg阴性HBV携带者T细胞功能的增强作用要高于HBeAg阳性携带者<sup>[34]</sup>。在HBV持续复制的小鼠模型中, 小干扰RNA联合TherVac B可干扰PD-1与PDL-1间的相互作用, 增强HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的功能, 在外周血和肝脏中都能表现出更长久的抗病毒作用<sup>[35]</sup>, 表明小干扰RNA联合TherVac B靶向PD-L1能够增强治疗性疫苗的功效并成为最终治愈CHB有前景的治疗策略之一。

### 三、小结

鉴于慢性HBV感染引起的全球负担巨大, 迫切需要能够实现CHB治愈的药物。随着有关CHB免疫发病机制的研究不断深入, 研发更多的免疫治疗药物来调节先天免疫和适应性免疫是控制CHB病情进展和实现功能性治愈的有效途径。虽然免疫治疗策略研发许多新方法, 但多数未被证明能够恢复患者的免疫力及抑制HBV复制, 且在安全性方

面仍具有较大的争议, 因此免疫发病机制相关研究的进一步成果以及更多新技术的出现有望解决相关问题, 而更有效的免疫治疗策略配合抗病毒药物为治疗和消除HBV慢性感染带来巨大希望。

### 参 考 文 献

- [1] Jeng W, Lok AS. What will it take to cure hepatitis B?[J]. *Hepatol Commun*,2023,7(4):e84.
- [2] Chang J, Block TM, Guo J. The innate immune response to hepatitis B virus infection: Implications for pathogenesis and therapy[J]. *Antiviral Res*,2012,96(3):405-413.
- [3] Li Q, Sun B, Zhuo Y, et al. Interferon and interferon-stimulated genes in HBV treatment[J]. *Front Immunol*,2022,13(1):1034968.
- [4] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses[J]. *Annu Rev Immunol*,2014,32(10):513-545.
- [5] Yang G, Wan P, Zhang Y, et al. Innate Immunity, Inflammation, and Intervention in HBV Infection[J]. *Viruses*,2022,14(10):2275.
- [6] Han Q, Zhang C, Zhang J, et al. The role of innate immunity in HBV infection[J]. *Semin Immunopathol*,2013,35(1):23-38.
- [7] Du Y, Wu J, Liu J, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity orchestrates adaptive immune responses in HBV infection[J]. *Front Immunol*,2022,13:965018.
- [8] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. *Front Immunol*,2022,13:812774.
- [9] Yuen M, Balabanska R, Cottrell E, et al. TLR7 agonist RO7020531 versus placebo in healthy volunteers and patients with chronic hepatitis B virus infection: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet Infect Dis*,2023,23(4):496-507.
- [10] Amin OE, Colbeck EJ, Daffis S, et al. Therapeutic potential of TLR8 agonist GS - 9688 (selgantolimod) in chronic hepatitis B: remodeling of antiviral and regulatory mediators[J]. *Hepatology*,2021,74(1):55-71.
- [11] Gane EJ, Kim HJ, Visvanathan K, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the oral TLR8 agonist selgantolimod in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2021,74(4):1737-1749.
- [12] Reyes M, Lutz JD, Lau AH, et al. Safety, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of selgantolimod, an oral Toll-like receptor 8 agonist: A phase I a study in healthy subjects[J]. *Antivir Ther*,2020,25(3):171-180.
- [13] Vajjhala PR, Ve T, Benthall A, et al. The molecular mechanisms of signaling by cooperative assembly formation in innate immunity pathways[J]. *Mol Immunol*,2017,86:23-37.
- [14] Nahavandi-Parizi P, Kariminik A, Montazeri M. Retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I) and IFN- $\beta$  promoter stimulator-1 (IPS-1) significantly down-regulated in the severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *Mol Biol Rep*,2023,50(1):907-911.
- [15] Yuen M, Chen C, Liu C, et al. A phase 2, open-label, randomized, multiple-dose study evaluating Inarigivir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2023,43(1):77-89.
- [16] Agarwal K, Afdhal N, Coffin C, et al. LBP04--Liver toxicity in the phase 2 catalyst 206 trial of Inarigivir 400 mg daily added to a nucleoside in HBV EAg negative patients[J]. *J Hepatol*,2020,73:S125.
- [17] Kuipery A, Gehring AJ, Isogawa M. Mechanisms of HBV immune evasion[J]. *Antiviral Res*,2020,179:104816.
- [18] Markham A. Envafoimab: First approval[J]. *Drugs*,2022,82(2):235-240.
- [19] Zhang F, Wei H, Wang X, et al. Structural basis of a novel PD-L1 nanobody for immune checkpoint blockade[J]. *Cell Discov*,2017,3(1):17004.
- [20] Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study[J]. *J Hepatol*,2019, 71(5):900-907.
- [21] Wu T, Stevens S, Liu C, et al. Discovery of oral PDL1 small molecule inhibitors specifically designed for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2022,77:S853.
- [22] Wang G, Qian J, Cui Y, et al. A phase II a trial of subcutaneously administered PD-L1 antibody ASC22 (Envafoimab) in patients with chronic hepatitis B[J]. 2021.Oral abstracts 91.
- [23] Meng Z, Chen Y, Lu M. Advances in Targeting the innate and adaptive immune systems to cure chronic hepatitis B virus infection[J]. *Front Immunol*,2020,10:3127.
- [24] Kruse RL, Shum T, Tashiro H, et al. HBsAg-redirection T cells exhibit antiviral activity in HBV-infected human liver chimeric mice[J]. *Cytotherapy*,2018,20(5):697-705.
- [25] Guo G, He W, Zhou Z, et al. PreS1-targeting chimeric antigen receptor T cells diminish HBV infection in liver humanized FRG mice[J]. *Virology*,2023,586:23-34.
- [26] Ebert G, Allison C, Preston S, et al. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis[J]. *PANS*,2015,112(18): 803-5808.
- [27] Liu H, Hou J, Zhang X. Targeting cIAPs, a new option for functional cure of chronic hepatitis B infection?[J]. *Viol Sin*,2018,33(5):459-461.
- [28] Al Mahtab M, Akbar SMF, Yoshida O, et al. Antiviral response across genotypes after treatment of chronic hepatitis B patients with the therapeutic vaccine NASVAC or pegylated interferon[J]. *Vaccines (Basel)*,2023,11(5):962.
- [29] Al Mahtab M, Akbar SMF, Aguilar JC, et al. Treatment of chronic hepatitis B naïve patients with a therapeutic vaccine containing HBs and HBc antigens (a randomized, open and treatment controlled phase III clinical trial)[J]. *PLoS One*,2018,13(8):e021236.
- [30] Yoshida O, Akbar S, Imai Y, et al. Intranasal therapeutic vaccine containing HBsAg and HBcAg for patients with chronic hepatitis B; 18 months follow-up results of phase IIa clinical study[J]. *Hepatol Res*,2023,53(3):196-207.
- [31] Al-Mahtab M, Akbar SMF, Aguilar JC, et al. Safety profile, antiviral capacity, and liver protection of a nasal therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: Five-year-follow-up outcomes after the end of treatment[J]. *Front Med*,2023,10:1032531.
- [32] Wei L, Zhao T, Zhang J, et al. Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: A randomized clinical trial[J]. *Hepatology*,2022,75(1):182-195.
- [33] Su J, Brunner L, Ates Oz E, et al. Activation of CD4 T cells during prime immunization determines the success of a therapeutic hepatitis B vaccine in HBV-carrier mouse models[J]. *J Hepatol*,2023,78(4):717-730.
- [34] Kosinska AD, Festag J, Mück-Häusl M, et al. Immunogenicity and antiviral response of therapeutic hepatitis B vaccination in a mouse model of HBcAg-negative, persistent HBV infection[J]. *Vaccines*,2021,9(8):841.
- [35] Bunse T, Kosinska AD, Michler T, et al. PD-L1 silencing in liver using siRNAs enhances efficacy of therapeutic vaccination for chronic hepatitis B[J]. *Biomolecules*,2022,12(3):470.

(收稿日期: 2023-10-10)

(本文编辑: 孙荣华)