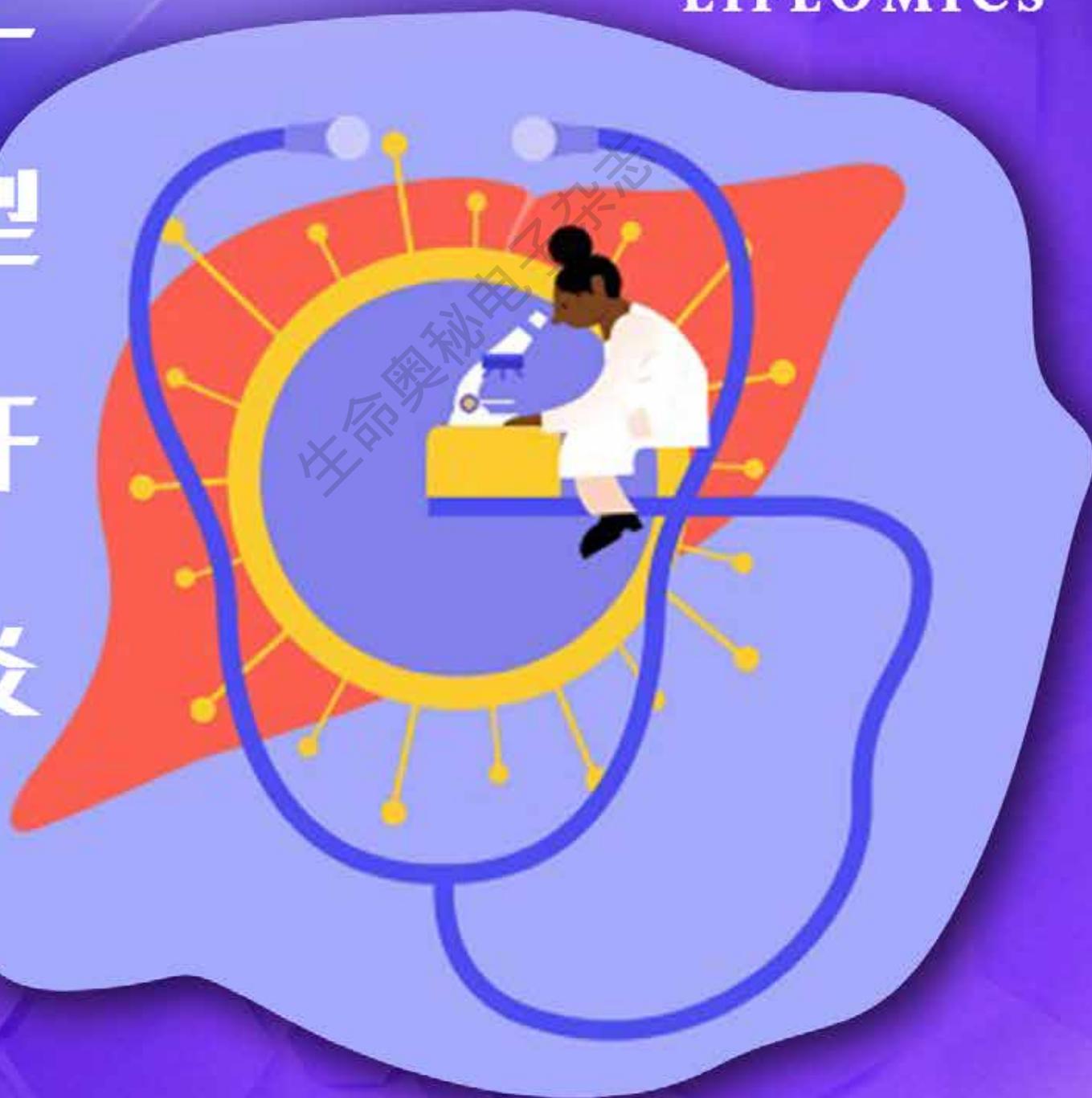


# 生命奥秘

总 144 期 / 2023/01

LIFEOMICS

Z  
型  
肝  
炎



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

# 目录 CONTENTS

## 专题：乙型肝炎

前言	01
1. 治愈乙肝，指日可待	02
2. 阻断乙肝的母婴传播是关键	09
3. 乙型肝炎的去污名化挑战	15
4. 全球抗击乙型肝炎的目标尚未达到	21
5. 非洲乙型肝炎现状及其改进与发展前景	28
6. 为什么乙型肝炎对原住民最为致命	33
7. 检测和治疗乙型肝炎有助扭转致命肝癌增加的趋势	38
8. 乙型肝炎研究的要点	43
9. 行业资讯	48
9.1 满足慢性乙型肝炎功能性治愈的需求	48
9.2 开辟慢性乙型肝炎研究新领域，改善全球生活	52
10. 观点碰撞	55
10.1 慢性肝炎终身疗法需要新思路	55
10.2 消除乙型肝炎，充分考虑相关因素的简化方法至关重要	57
10.3 消除乙型肝炎的积极分子	59

# 专题

## 乙型肝炎

### 前言

每一年，全球有超过80万人死于乙型肝炎相关的肝病（hepatitis-B-related liver disease）——死亡率比疟疾还要高。目前研究人员正在加速寻找遏制病毒传播的途径和开发治愈疾病的方法。

# 1. 治愈乙肝，指日可待



通过正确的药物组合、有限的疗程可以控制病毒。

对于Thomas Tu来说，消除乙肝是一个非常个人的目标。

就职于澳大利亚悉尼韦斯特米德医学研究所（Westmead Institute for Medical

Research）的分子病毒学家Tu在10多岁时得知自己患有慢性乙型肝炎：血液检查揭示了传染性肝病的迹象——这可能是他在出生时获得的。

20多岁时，Tu开始服用药物来限制乙肝病毒的复制，并防止病毒对肝细胞造成损害。十多年来，Tu一直在接受这种每日治疗——一种名为核苷类似物的药丸。

然而，即使有一种治疗可以很好地控制他的感染，Tu仍然面临着更高的肝病风险。他必须要定期看专科医生，并承担医药费用。他知道，其他许多患者因为终生感染可能带来的经济不稳定、情绪低落和污名折磨，情况比他要糟糕得多。

Tu觉得自己算是比较幸运的那一撮人：能够接受治疗、没有发生副作用、治疗费用也在可承受范围之内。大多数患有乙型肝炎的人的情况更糟糕。

这就是Tu和许多其他领先的病毒学家及肝病学家一直努力开发更好的乙肝疗法的原因：他们的目标是治愈乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染。新加坡国立大学Yong Yoo Lin医学院（National University of Singapore's Yong Yoo Lin School of Medicine）的HBV专家Seng Gee Lim指出，目标是更短的疗程、患者不需终生服药。

根据最新估计，在3亿携带HBV的人中，只有约10%被确诊。近1亿人患有晚期乙肝，他们可能会从抗HBV药物中受益，但实际服用这些药物的人不到500万人。因此，每年全世界有多达100万人因乙肝死亡，其中大部分死于与感染相关的肝癌和肝硬化。

消除HBV感染并非易事。尽管有些人经过数年或数十年的抗病毒治疗后，成功抑制了病毒复制，并不再需要每日服药，但这种情况很少见。即使在这些人中，HBV也从未被根

除——尽管免疫系统严密地控制着病毒，但病毒DNA的迹象仍然存在于一些肝细胞内。但是除非他们以后采取某种免疫抑制疗法（比如癌症治疗或器官移植），要不然乙肝病毒一般都能被很好地控制。

在更多个体中实现这一结果是HBV研究界的最终目标，他们希望通过药物抑制病毒活性，以便免疫系统能够自然地或在药物介导的帮助下，自行处理任何残留的HBV——即使之后停止治疗。这可能不是一种完全治愈的方法，但大多数科学家认为实现这个目标就足够了。

正在考虑中的药物策略几乎针对HBV生命周期的每个阶段。有旨在阻止病毒进入细胞的实验性治疗方法，有防止病毒蛋白从受感染细胞中释放的方法，有针对病毒颗粒组装和复制的候选药物，还有一些针对病毒蛋白编码基因表达的候选药物。此外，免疫激活剂也在研究中。

香港大学肝病学家Man Fung Yuen表示，研究人员正在使用所有的武器来应对病毒的每一步。

现在还无法通过药理学以可预测的方式诱导这种水平的病毒控制。澳大利亚墨尔本彼得多尔蒂感染与免疫研究所（Peter Doherty Institute for Infection and Immunity）的医学病毒学家Stephen Locarnini指出，得益于过去十年的科学进步，现在可能只是在临床试验中找到合适的实验药物组合的问题。他们已非常接近这个目标，很可能会看到功能性治愈的最终目标在未来几年内实现。

## 黄金时期

2014年左右，乙型肝炎治愈工作正式开始。那时，Fabien Zoulim和其他领先的HBV科学家开始陆续召开科学研讨会，以制定以治愈为重点的行动计划。

两年前，中国北京生命科学研究所的研究人员发现了HBV进入人体细胞的受体，从而创造了新的细胞系和小鼠模型，它们可用于研究病毒复制和发现新药。制药公司正在将另一种肝脏感染病原体——丙型肝炎病毒的治愈性疗法推向市场。在强大科学和金融顺风的推动下，制药行业正在寻找类似的病毒威胁来复制这一成功。

法国里昂大学（University of Lyon）的肝病学家和分子病毒学家Zoulim指出，现在是做更多事情的最好时机。

2016年初，Zoulim与Locarnini等人一起发起了号召，恳请世界各地的HBV研究人员围绕这一共同目标团结起来。主要利益相关者齐聚一堂，制定战略议程——同年早些时候，国际消除乙肝联盟（International Coalition to Eliminate HBV, ICE-HBV）诞生了。

不到6年，科学家已经走上了治愈的道路。近50种疗法目前正在进行临床试验，更多

的疗法也将很快跟进。

一些科学家认为，直接作用的抗病毒药物（针对HBV基因表达和复制的各个方面）的混合物可以解决问题。其他研究人员则押注于免疫调节剂（增强宿主抗病毒防御）。以Peter Revill为代表的大多数人，推测两种方法的混合对于根除HBV是必要的。彼得多蒂研究所（Peter Doherty Institute）的分子病毒学家和ICE-HBV的架构师Revill认为，我们需要将病毒学和免疫学结合起来。

ICE-HBV于2021年9月召开了一次研讨会，探讨哪些药物组合具有最适合治疗乙型肝炎的机制。会中，学者和行业高管讨论了许多相互竞争的理论。德国海德堡大学医院（Heidelberg University Hospital）的分子病毒学家Stephan Urban认为其中一些“有可能被治愈”。但正如免疫学家Gregory Fanning指出的那样，一切都还要看临床数据。

曾在杨森制药公司从事HBV药物开发工作，现在是法国查尔的一名行业顾问的Fanning指出，我们可以永远做出假设，但最后，还是要靠临床实验数据说话。

## 新目标

大多数用于消除HBV的建议组合建立在核苷类似物治疗的基础上。作为乙型肝炎近25年的护理标准，当HBV试图制造传染性颗粒时，这些药物就像病毒复制齿轮中的沙子一样。

对于病毒的聚合酶来说，核苷类似物看起来就像任何其他遗传构件一样，可以根据需要掺入DNA中以复制病毒——但其实并非如此。一旦核苷类似物进入越来越多的病毒DNA链，DNA复制就会停止，病毒的生长就会明显减弱。

尽管如此，这些试剂很少能完全抑制聚合酶的活性。因此，药物开发人员在复制过程中同时靶向另一个步骤是合理的。许多公司瞄准了病毒将其基因组的中间形式包装在衣壳内的机制。现在至少有十家制药公司在人体试验中测试某种衣壳组装调节剂（capsid assembly modulator, CAM）。

印第安纳大学布卢明顿分校（Indiana University Bloomington）的结构病毒学家Adam Zlotnick表示，核苷类似物外加衣壳靶向疗法“应该能够随着时间的推移消除感染”。

这至少是一个可以努力的方向。但是，Zlotnick提醒，根据早期试验数据，该疗法效果不佳。

Zlotnick是Assembly Biosciences的科学联合创始人，该公司位于加利福尼亚州南旧金山，专注于开发CAM。该公司在一项为期一年的研究中评估了其主要的临床候选药物vebicorvir，这是迄今为止关于新的抗HBV药物的最长研究之一。该药物与核苷类似物结合使用，最初能帮助患者实现感染遗传标记的显著下降。然而，当试验参与者停止接受治疗

后，病毒DNA水平迅速回升。

Zlotnick怀疑vebicorvir效力不足以完全阻止病毒的产生。他希望现在处于早期临床测试阶段的下一代CAM会做得更好。尽管如此，vebicorvir的试验结果仍促使他和其他人重新考虑他们的方法。密苏里州圣路易斯大学医学院（Saint Louis University School of Medicine）的分子病毒学家、ICE-HBV的新任主席John Tavis表示，针对一些关键蛋白质的抗病毒药物可能能够消灭丙型肝炎。但HBV是另一种“野兽”。

Tavis认为，丙肝病毒和乙肝病毒之间的差别就像桃子和烤面包机。唯一的共同点是，两者都在厨房里，但仅此而已。在他看来，需要其他治疗策略来解决慢性HBV感染的根本原因：一种特殊的染色体样结构，名为共价闭合环状DNA，或cccDNA（covalently closed circular DNA）。

这些微小的病毒DNA环——通常被称为微型染色体——在受感染细胞的细胞核中徘徊，以启动病毒复制。几个研究团队使用基因编辑工具（例如CRISPR）来精确靶向小鼠中的cccDNA储存库，一些生物技术公司也已经表达了对该策略的兴趣。

但基因编辑技术仍处于起步阶段，由于担心在基因组的其他部分引起不必要的突变，许多人放弃了这种方法——尤其是针对乙型肝炎，它已经可以通过核苷类似物疗法进行控制。病毒感染的基因修饰可能会进入临床测试。但就目前而言，南非约翰内斯堡金山大学（University of Witwatersrand）的基因治疗研究员Kristie Bloom指出，业内大多持保留态度。



乙肝患者的免疫细胞。

## RNA干扰

各大公司已尝试寻找开发针对负责cccDNA稳定性或生物合成的宿主因子的小分子药物，但收效甚微。旧金山Vir Biotechnology首席医疗官Phil Pang认为这是可能的。但到目前为止，还没有这样的化合物在过去的实验室测试中显示出效果。

相反，包括Vir在内的许多公司都专注于

通过使用切割微型染色体相应RNA的药物来沉默cccDNA的活性，而不是针对特殊的DNA结构本身。如果没有这些RNA转录物，就不会产生编码的蛋白质，因而免疫系统对病毒的威胁就会更加敏感。

这些RNA阻断策略，包括反义疗法和小干扰RNA分子，已经产生了显著的结果，通常能

够迅速而持久地降低HBV感染的指标。例如去年，Yuen等人报告，许多接受这种RNA靶向药物（名为贝匹罗韦森）治疗的患者，在开始使用这种药物的一个月内，血液中一种关键的乙型肝炎蛋白水平下降了1000倍以上。

然而，这种标记物的水平通常会在接下来的6个月内反弹，这表明该药物没有达到研究人员正在寻求的功能性治愈的目标。尽管如此，大多数科学家都认为RNA导向疗法为治愈疗法提供了一个关键的窗口。

正如加拿大多伦多肝病中心（Toronto Centre for Liver Disease）的肝病学家Harry Janssen解释的那样，现在的想法是通过这种基因沉默疗法“快速打击病毒并重挫病毒”，“然后用免疫调节药物”来完成关键的治愈工作。

德国慕尼黑工业大学（Technical University of Munich）的病毒学家Ulrike Protzer表示，免疫系统可能需要治疗帮助，因为身体一开始不会自然产生足够的抗HBV的T细胞。对于其它病毒感染——比如HIV或巨细胞病毒（出生缺陷的常见原因）——有超过

1%的免疫系统T细胞记忆专门用于应对特定病原体。而在慢性乙型肝炎情况下，等效测量值接近0.1%。

为了增加针对HBV的T细胞的数量，研究人员正在研究几种免疫刺激策略，其中主流是治疗性疫苗接种。这包括给人们注射两到三针纯化的HBV蛋白或无害病毒，这些病毒被设计表达一些HBV物质，该物质有助于训练免疫系统识别和破坏肝脏中的受感染细胞。

伦敦大学学院（University College London）的病毒免疫学家Mala Maini指出，这有助于将反应集中在正确的抗原上，但它可能需要与其它一些方法相结合。例如癌症治疗中常见的检查点阻断分子，其有助于解除对T细胞活性的抑制。

一些公司正在整合旨在以其它方式刺激T细胞识别病毒并激发先天免疫防御的药物。例如，Vir设计了一种抗体疗法，可以清除循环中的HBV颗粒并引发针对病毒的免疫反应。该药物现在正在与该公司的小干扰RNA试剂进行联合测试。Pang提醒，我们不仅需要移除免疫系统上的刹车标志，还需要踩油门。

## 切实证据

目前科学家正在朝着治愈的方向努力。但正如瑞士巴塞尔罗氏公司传染病全球负责人John Young指出的那样，他们真的不知道治愈这种疾病的正确药物组合是什么。他认为今天正在测试的所有药物都有很好的科学依据，但最终都需要等待证据来证实。

成功可能会逐步实现。根除肝脏中最后一滴HBV（包括cccDNA和整合的DNA）可能是

无法实现的。因此，大多数研究人员都在努力实现功能性治愈，即治疗结束后至少6个月内血液中持续缺乏HBV蛋白和遗传物质。

密歇根大学（University of Michigan）安娜堡分校的肝病学家Anna Suk-Fong Lok表示，如果通过2年的治疗，能让30%的患者实现功能性治愈，那将是一个重大进步。然后，该领域可以在初步成功的基础上让更多人实现

功能性治愈——缩短治疗持续时间或实行个性化药物治疗方案以获得更好的结果。但Lok怀疑，与丙型肝炎患者不同，一些持续感染HBV的人可能永远无法治愈。她预计永远不会达到90%以上的治愈率。

消除HBV面临的挑战并不只是科学和药物研发。Tu表示，在目前诊断和治疗率如此低的情况下，即使未来可以治愈，我们仍然不会在消灭HBV方面有所作为。

知道自己携带HBV并知道自己可以获得药物的人可能会寻求治愈性治疗。Young指出，有效的药物治疗方案可能会对整个HBV管理领域产生连锁反应，而提供更好的治疗选择，将

会鼓励更多患者接受检测和寻求治疗。

但这需要提高认识，Tu也在做这方面的努力。去年，他创建了一个在线支持小组（hepbcommunity.org），该小组旨在为受影响的个人提供可靠、准确的信息。他在会议和学术文献中指出，需要将患者的观点纳入更大的治愈研究工作中，以确保未来发现的最大影响。

随着临床事业的继续发展，Tu认为，必须更多地关注HBV患者在医疗保健服务中遇到的结构性挑战和不公平现象。如果能够预先解决这些问题，当治愈方法到来时，我们才可以立即让人们接受治疗。



# 热点·频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

## 2. 阻断乙肝的母婴传播是关键



给怀孕期间的乙型肝炎病毒感染者开抗病毒药物可以降低母婴传播率。

为了根除乙型肝炎，必须阻止病毒从母婴传播。研究表明，在怀孕期间给予抗病毒药物可能会进一步减少感染。

Alice Chan感到非常幸运。她在香港出生长大，1977年移居美国。1983年，在加利福尼亚州，她怀上了第一个孩子。了解了亚洲移民慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）

感染的常见程度后，Chan的产科医生对她进行了乙肝病毒筛查。

当她的测试呈阳性时，Chan开始调查家族病史。Chan发现她的母亲患有乙型肝炎，

但没告诉自己，很可能是她的母亲感染了她。治疗HBV感染需要数年，时间来不及。当时，Chan甚至没有考虑自己的健康，只是担心宝宝。

幸运的是，确诊乙型肝炎为她未出生的儿子提供了摆脱感染的机会。

HBV通过血液、精液，甚至眼泪等体液在人与人之间传播。病毒在子宫内从母亲传给后代的概率是不确定的：似乎是通过子宫传播的，但似乎很少导致持续感染。然而，当婴儿出生时，他们不可避免地会接触到母亲的血液和其他潜在的感染源，如此传播的风险很高。

出生时感染的后果是严重的：90%出生时感染的婴儿会发展为慢性感染，这种感染通常会持续一生。相比之下，年龄较大的儿童感染只有大约30%的几率变成慢性感染，而成人只有5%。

慢性HBV感染会大大增加发生肝纤维化、肝硬化和癌症的可能性。通常，这些症状会在中年出现，尽管它们也可能发生在儿童时期。在所有患有慢性感染的人中，患肝癌的终生风险为25-40%。有证据表明，与较晚建立的慢性感染相比，围产期感染与更高的肝病发病率相关。

当Chan生下儿子时，她的产科医生立即对他的眼睛进行了消毒，这是一个潜在的病毒进入途径。然后，医生给婴儿注射了乙肝免疫球蛋白（immunoglobulin against HBV, HBIG），并给他接种了疫苗。

1983年，后两种治疗方法仍在研究中。而Chan的儿子在12个月和2岁生日前后都做了乙肝病毒检测，结果都呈阴性。三年后，她的女儿接受了同样的治疗，同样避免了感染。

如今，随着WHO设定了2030年根除HBV、阻断围产期母婴传播（mother-to-child transmission, MTCT）的目标变得越来越紧

迫。位于法国马赛的法国家可持续发展研究所（French National Research Institute for Sustainable Development, IRD）的流行病学家Gonzague Jourdain指出，如果不消除母婴传播，就不可能消除乙型肝炎。

目前全世界约有3亿人感染了HBV，估计每年有820,000人死于该病毒。不过1980年代有效疫苗的问世使新感染病例持续下降了数十年，而消除HBV现在是一个非常有可能实现的目标——不一定要到2030年。

然而，迄今为止，疫苗的接种率因地区而异。乙肝疫苗的推广在很大程度上要归功于一项全球免疫计划，在该计划中，婴儿需要接种HBV疫苗以及其它4种疾病的疫苗。但是，这种免疫接种在6-8周龄时开始——此时为时已晚，无法逆转出生时已发生的乙肝感染。

因此，由母婴传播引起的HBV感染比例正在上升。根据2016年的一项建模研究，母婴传播的新慢性HBV感染比例从1990年的16%一直在持续增长，到2030年将达到50%。伦敦帝国理工学院（Imperial College London）的肝病学家和流行病学家，领导这项研究的Shevanthi Nayagam表示，在全球各地，母婴传播都是主要的传播路径。

Chan的孩子接受的治疗（包括HBIG和出生后24小时内接种疫苗）是一种有效的干预措施，能够将围产期感染减少90%以上。过去十年的研究表明，通过增加第三层保护——在怀孕期间给予抗病毒药物，可以进一步降低母婴传播率。

全球有效应对不断变化的HBV流行病学的关键是干预措施的实施。实施MTCT预防措施面临后勤和财务方面的挑战，而在资源有限的国家，条件不具足的问题往往最为严重。马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine）的免疫学家Chloe Thio指出，乙型

肝炎在低收入和中等收入国家的流行，比在高收入国家更严重。值得关注的是，许多被感染

的女性无法获得良好的医疗保健，他们中的很多人甚至不知道自己被感染了。

### 三重防护

1975年，人们普遍认识到母婴传播是HBV传播的关键路径，当时研究人员表明，台湾感染HBV的母亲所生的婴儿中约有40%在6个月大时被感染。

在没有疫苗的情况下，遏制母婴传播的最初努力包括给新生儿注射HBIG，它是从具有大量抗HBV抗体的人的血液中提取的。HBIG通过刺激接受者的免疫系统对抗病毒来唤起短暂的免疫。在试验中，HBIG将MTCT降低了70%。

疫苗能提供持续的主动免疫。但当1981年第一个HBV疫苗获得批准时，专家们担心为新生儿接种疫苗可能会因为诱导对HBV抗原的耐受性而增加慢性感染的风险。最终证明这种担忧是过虑了。但是，当Chan的儿子在1983年12月接受治疗时，显示HBIG和疫苗双重给药效果的里程碑式试验距离发表还有四个月。

这项由香港大学研究人员进行的研究发现，如果给HBV载量高的母亲的孩子服用安慰剂，那么会有将近75%的孩子在六个月大时被感染。而在出生后24小时内接种疫苗的婴儿中（在1、2和6个月大时接种后续疫苗），这一数字下降到21%——这与单独给与HBIG的效果相当。HBV感染可以是休眠的，即循环病毒水平低；也可以是活跃的，即产生大量的血液传播的病毒颗粒。现在已经确定，围产期MTCT主要发生在患有活动性感染且病毒载量超过200,000国际单位/毫升的母亲身上。

现在，WHO建议所有新生儿在出生时接种疫苗。同时，在有相关资源的医疗保健机构中，HBIG专门用于病毒载量高的母亲所生的婴儿。

然而，令人不安的是，出生时接种疫苗加HBIG在实际运用中的表现不如在临床试验中好。在最坏的情况下，病毒载量高的母亲仍有30%的几率会传播HBV。Jourdain指出，许多因素促成了这一点，包括婴儿出生后对治疗时间的要求，以及疫苗和HBIG对运输、储存的温度要求。

在过去的十年中，研究人员试图开发怀孕期间适用的抗病毒药物来进一步阻止MTCT。现在的试验表明，从妊娠晚期开始服用此类药物可将病毒载量降低到安全的水平，对MTCT的阻断效果比HBIG和疫苗接种更好。

被选择的抗病毒药物是替诺福韦，它最初是作为HIV治疗的一部分而开发的。试验表明，替诺福韦可将残留MTCT减少至少70%——实际数据可能比这个更高。2018年，Jourdain发表了一项基于泰国的研究，该研究结合了替诺福韦、HBIG和婴儿疫苗接种，147名婴儿中没有一人被感染。

不过由于对照组147名婴儿（出生时接种HBIG和疫苗，同时其母亲服用安慰剂代替替诺福韦）中只有3名被感染，这一事实使解释这项工作变得复杂。Jourdain提醒，他低估了在严格控制的试验环境中进行HBIG和疫苗治

疗的效果。不过，他坚持认为，这些数据“与抗病毒药物有效的观点非常一致——因为在分娩时，病毒载量非常低，传播风险非常低”。

受WHO委托，巴黎巴斯德研究所（Pasteur Institute）流行病学家Yusuke Shimakawa领导了一项对现有HBV抗病毒试验的回顾和荟萃分析，分析结果支持了替诺福

韦的有效性。Shimakawa表示，他们找到了足够数量的替诺福韦治疗论文，所有这些都表明这种治疗可以有效预防母婴传播。该分析还发现没有与该药物相关的不良事件。这项工作支持了WHO在2020年7月推荐使用替诺福韦预防MTCT的决定。

### 可行的解决方案

尽管HBV全球范围内存在，但在许多低收入和中等收入国家更为普遍，尤其是在非洲和亚洲。这些国家的母婴传播消除计划差异很大，部分原因是流行病学考虑、医疗保健资源的可用性和政治优先顺序。

其中最成功的是中国大陆和中国台湾，自1980年代以来，HBV已成为重点，每项预防措施都得到了迅速和广泛的实施。例如在台湾，HBV感染率从1984年开始普遍接种疫苗时的9.8%下降到2014年的0.5%。1975年其母婴传播率为40%，这一数字在此后也急剧下降。在怀孕期间引入筛查，再加上在婴儿出生时接种HBIG和疫苗，发病率降低到10%左右。在2015年，台湾的一项多中心研究表明，添加替诺福韦预防可以将母婴传播率降低至仅1.5%。2019年国家HBV政策声明建议在怀孕期间使用抗病毒药物。

但在许多国家，减少HBV在政治议程上的地位较低，医疗保健资源也比较稀缺，因此仍有许多工作要做。

例如，Thio在泰缅边境地区工作，试图改善那里众多的、资源不足的难民人口的前景。在非洲，预防母婴传播的努力仍然有限，令人

欣慰的是现在受到了广泛关注。

从历史上看，母婴传播在撒哈拉以南非洲一直是一个低优先级的项目，部分原因是该地区怀孕期间孕妇的HBV病毒载量往往比亚洲低得多。因此，非洲母婴传播的基线风险低于亚洲。

由于儿童的社区传播是慢性感染的主要来源，因此非洲国家有必要专注于实施世卫组织的扩大免疫规划，该规划可在6至8周内保护儿童免受HBV感染，但对阻断母婴传播不起作用。值得一提的是，整个非洲的疫苗接种计划在很大程度上依赖于Gavi，即疫苗联盟（Vaccine Alliance）——一个得到充分支持的私营—公共全球卫生伙伴关系，总部设在瑞士日内瓦，自2000年以来，该组织一直支持该疫苗计划，但不支持出生剂量的HBV疫苗。

该免疫计划已在世卫组织非洲地区实现72%的覆盖率——仍远低于90%的全球目标水平，但足以减少社区传播，并促使有关人士将注意力转移到母婴传播上。尼日利亚拉各斯大学（University of Lagos）的肝病学家、世卫组织全球艾滋病毒和肝炎及性传播感染项目的病毒性肝炎负责人Olufunmilayo Lesi指出，随

着儿童感染的减少，母婴传播问题变得更加突出，我们正在将焦点转移到母婴传播上。

据Lesi解释，任何在非洲应对MTCT的计划都必须面对资源方面的挑战。值得注意的是，HBIG的广泛使用还没有实现选择自由。这种人体血液产品价格昂贵，制备困难，需要进行严格的污染筛查和冷藏供应链。Lesi提醒，推行免疫球蛋白是一件很棒的事情，但它是一个高收入国家的战略。

因此，当前的优先事项是加强出生时的疫苗接种。而这一块的数据令人不安：在整个非洲地区，只有6%的婴儿在出生时24小时内接种了乙肝疫苗。Lesi列举了在博茨瓦纳、冈比亚和塞内加尔成功扩大出生剂量疫苗接种的例子。但该地区47个国家中只有15个把新生儿疫苗接种作为国家政策。

Nayagam参与合作的2021年建模研究表明，全球将出生剂量覆盖率提高到90%的目标水平可以挽救超过70万2030年前出生人口的生命，其中非洲受益最多（图. 通过疫苗根除乙肝）。她正计划与冈比亚的卫生保健工作者进行一项研究，以确定在出生时接种疫苗的障碍，以及评估提高疫苗接种率的效果。当地面临的困难之一是，非洲大约一半的新生儿在家中出生，那里没有医疗专业人员来接种疫苗。此外，许多出生在农村地区的新生儿难以获得护理服务，而且疫苗供应链也不可靠。

可喜的是，Gavi改变了立场，开始支持在出生时接种疫苗的基础设施。然而，COVID-19进一步延长了该政策的交付时间，其大流行导致对HBV服务的大量中断，以及病毒药物提供的可能性。替诺福韦预防的吸引力是多方面的。首先，Lesi表示，这是一种便宜得离谱的药物，因为它是一种HIV药物——这就意味着它已经广泛用于非洲的医疗保健系统。其次，它不需要冷藏，而且与必须由受过训练的专业人员在婴儿出生后一天内接种的疫苗不同，这是一种可以在整个妊娠晚期为孕妇

开具的药丸。

值得注意的是，尽管非洲的许多妇女不在医疗保健机构分娩，但还是有大约74%的妇女接受了一些产前保健——在此期间可以为需要的人提供替诺福韦。只不过此计划的推行还需要另一个级别的基础设施：出生剂量疫苗是针对所有婴儿的，但替诺福韦仅推荐给病毒载量高的母亲，因此需要筛查活动性感染。

筛查金标准是直接测量母体病毒载量，但这需要使用复杂的仪器来量化DNA水平——这种技术在许多医疗保健机构中是不可用的。好消息是，一个新的筛查方式已在2021年得到验证。

患有活动性HBV感染的人会产生HBV“e抗原”（与所有慢性HBV感染中存在的“s抗原”相反）。除了审查替诺福韦预防措施的有效性外，Shimakawa等人还进行了一项由WHO支持的荟萃分析，以确定“e抗原”是否可用作检测高危母亲MTCT的标志物。结论是肯定的，即时检测变得越来越容易获得，这一结论具有重大意义。

Thio认为，低收入和中等收入国家已有一些检测孕产妇艾滋病病毒问题的基础设施，可以借助这些设施将检测常规化。实际上只需在怀孕的妈妈进来检查HIV时增加一个测试。如果能够将乙型肝炎的诊断提高到同样的水平，将会取得很好的进展。

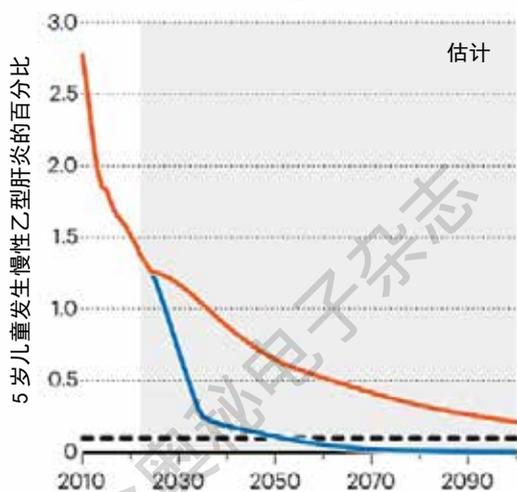
回到加利福尼亚，Chan成为母亲后，她开始与难民团体合作，向人们普及对乙肝病毒的认识；向人们介绍筛查、疫苗接种和孕产妇健康选择，并倡导更好的服务。她现在仍在从事这项工作。

Chan的小女儿经常陪她去社区中心。Chan表示，她最快乐和最自豪的成就之一是当她的儿子和女儿上大学时，他们参加了宣传活动，向他们的同学宣传乙肝病毒的风险和预防。倡导和行动代代相传，而不是病毒。

### 通过疫苗根除乙肝

假设到 2030 年全球新生儿接种乙肝疫苗的比例稳定上升，达到 90%，那就意味着在 2052 年，5 岁儿童慢性乙型肝炎的发生率就能降低到 WHO 设定的目标。

- 维持 2019 年的乙肝疫苗接种率（全球接种率约 43%）
- 在 2030 年疫苗接种率达到 90%
- - WHO 为根除乙肝设定的目标值



### 3. 乙型肝炎的去污名化挑战



在世界各地，乙型肝炎患者都被边缘化了。现在，患者正在寻找一种声音来抵制并要求结束被歧视和被孤立的窘境。

站在工厂食堂，Dee Lee知道一切都变了。食堂划出了一片单独的区域，有乙型肝炎的同事只能在这块区域吃饭。大家认为，乙型肝炎病毒可以通过日常接触，例如共享食物或

餐具传播，这实际上是对乙型肝炎患者的严重污名化。隔离只是一种惩罚方式，更有甚者，乙型肝炎患者会被开除。作为公关经理，Lee需要处理这项任务。

但Lee有一个秘密：他也患有乙型肝炎。在他还是个蹒跚学步的孩子时，他被污染的针头感染了。为了通过他的入职体检，他说服了一位朋友代替他进行血液检查。这种不诚实很快让他变得难以忍受。他感到非常痛苦。最终，Lee的良心战胜了高薪职业的诱惑，他辞职了。

15年过去了，Lee仍然遭遇着各种不公的待遇。在全世界，对乙型肝炎的污名化使数百万患者难以融入社会。患者们失去了教育机会、工作、家庭甚至生命。有些人因焦虑和孤独而不堪重负，有些人甚至因此自杀。其他人避免寻求治疗，直到为时已晚。对于太多的人来说，患有乙型肝炎意味着死于耻辱。

乙型肝炎的污名（将某一群体打上异于常人或低于常人的标签）是由于人们对病毒的无知和对其传播方式的误解共同造成的。受影响的人不仅会被社会排斥，还会谴责自己。即使是受过良好教育的人也害怕告诉任何人他们患有这种疾病，这会使他们逃避去寻求医疗支持。世界肝炎联盟 (World Hepatitis Alliance, WHA) 前主席、新泽西州利文斯顿库珀曼巴纳巴斯健康中心 (Cooperman Barnabas Health Center) 病毒性肝炎项目和亚洲健康中心 (Center for Asian Health) 的医学主任Su Wang指出，这完全没有必要。乙型肝炎病毒不会通过日常接触，例如握手（见文后“三个误解”）而传播。有一种便宜的疫苗可以减少传播（包括传播的主要途径——母婴传播），还有抑制病毒的通用抗病毒药物，可以防止他人被感染。然而，污名是阻止人们前来接受检测或治疗的关键因素之一。据估计，只有10%

的乙型肝炎感染患者被确诊。

WHO设定了到2030年消除乙型肝炎的目标。但诊断方面的差距可能会拖慢该目标实现的进程，同时可能会让治愈的潜在变革性效果大打折扣（许多科学家认为乙型肝炎的治愈是可以实现的）。悉尼大学 (University of Sydney) 的病毒学家、自己也是乙型肝炎感染者的Thomas Tu提醒，即使明天就发现了治愈方法，也不会减少与乙型肝炎相关的疾病和死亡，因为乙型肝炎患者没有得到确诊，没有得到应有的医学护理。

首先，偏见可能是开发这种治疗方法的巨大障碍。伦敦克里克研究所 (Crick Institute) 研究乙型肝炎与宿主遗传学之间相互作用的临床医生和病毒学家Philippa Matthews表示，招募患者进行研究和临床试验的困难阻碍了将有关病毒的科学发现转化为有效、及时的治疗方法。感染的社会方面以及它如何影响患者与临床医生接触的关系是复杂的，但Matthews认为，社会态度是一个重大障碍，污名只是一次又一次地出现，当你与有乙型肝炎亲身经历的人交谈时，你会意识到污名化的伤害有多么巨大，患者是那么害怕被别人发现自己有乙型肝炎。

这些障碍促使人们越来越意识到战胜乙型肝炎不仅意味着要解决生物学问题，还要解决污名化问题。目前，在多个层面——政治、制度和个人——对抗污名的尝试正在酝酿。一个重要举措是将个人与乙型肝炎联系起来——最初是为了相互支持，但最终是为了抵制污名。Lee认为，虽然歧视是无法消除的，但我们要与之抗争，无论多么困难。

## 排斥与危险

试图根除乙型肝炎污名的人们面临的一个问题是缺乏研究。2018年，**Matthews**等人对研究这个问题的文献进行了系统回顾，发现只有32项研究；而其它疾病，如艾滋病毒，有数百项研究。地理覆盖范围也参差不齐，其中两项研究着眼于非洲的耻辱感——那里乙型肝炎高度流行。即便如此，他们的发现证实了关于污名化的可怕结果，包括世界卫生大会2021年11月发布的一份报告中的故事（[go.nature.com/3mkzjj](http://go.nature.com/3mkzjj)）。

**Arafat Bwambale**是乌干达卡塞塞的一名公共卫生官员，他的叔叔死于乙型肝炎相关的肝癌。此后，**Bwambale**叔叔的妻子受到了各种指责，她被指控使用巫术，遭到了性侵犯，房子被拆毁。她觉得自己非常孤立，不应该承受她所经历痛苦。

其他形式的污名不那么暴力，但仍然具有破坏性。社区经常拒绝与感染者分享餐具和食物，并排斥有受感染者的家庭。乙型肝炎感染经常在常规产前筛查中被发现，因此女性经常被指责。有些女性面临来自家人的巨大压力，被要求中止怀孕。

雇主、组织和政府的污名化和歧视限制了乙型肝炎患者的就业机会。乙型肝炎感染者发现自己被禁止参加某些大学课程，或无法找到工作。这包括全球北部的大学，尽管有反歧视法，但那里的大学经常未能更新医学课程的歧视性招生政策。例如，在美国，患有乙型肝炎的学生虽然受到《美国残疾人法案》（**Disabilities Act**）的保护，但仍有一些学生因感染而被医学院取消录取。**Freeland**指出，在世界许多地方，患有乙型肝炎的医疗保健专业人员在某些情况下完全被排除在执业之外。

**Wang**表示，即使是那些没有面临此类禁令的人也害怕公开，因为担心这样做的后果。甚至，乙型肝炎患者被禁止在美国军队服役。位于宾夕法尼亚州多伊尔敦的慈善机构乙型肝炎基金会（**Hepatitis B Foundatio**）的公共卫生项目主任**Catherine Freeland**认为，这使他们的职业生涯处于危险之中。这是一个不必要的重大后果，它没有基于当前更新的医疗指南。

政府经常将乙型肝炎感染作为拒绝工作签证的毫无根据的理由，即使对于长期居民也是如此。一些海湾国家，如阿拉伯联合酋长国，拒绝为乙型肝炎阳性申请人在食品行业寻求家庭工作或就业的签证，并将其驱逐。

另一个因素是对乙型肝炎如何传播的无知。在80年代初期，由于与甲型肝炎（一种通过口腔-粪便途径传播的病毒）的混淆，中国当局禁止任何患有病毒性肝炎的人从事食品行业或成为公务员。此禁令现已被废除，反歧视法律法规也已颁布，但偏见依然存在。**Maponga**指出，与人们经常和滥交联系在一起的其它被污名化的病毒感染（例如 HIV）混淆也会使问题恶化。**Wang**表示，卫生保健工作者可能对传播一无所知：他们有时拒绝接诊感染的病人。与此同时，政策制定者也未能使过时的指导方针现代化。**Freeland**则提醒，知识差距在各个层面都是疯狂的。

文化信仰和迷信在许多国家发挥着关键作用。**Bwambale**认为，传统社会中的大多数[乌干达]人认为病毒性肝炎是由非洲初级巫术、蜥蜴在你身上移动以及其它神话引起的。**Maponga**则表示，类似的信念在其他撒哈拉以南国家也很普遍，例如南非。在寻求医疗护

理之前，患者将花费数月拜访传统治疗师。同样，Lee指出，中国的传统观念认为乙型肝炎是一种不良能量形式，可以通过简单的接触传

播。结果，人们可以将时间浪费在徒劳的民间疗法上。



外展工作者Arafat Bwambale。

## 信息传播势在必行

鉴于污名受文化因素的影响，消除误解的干预措施需要根据当地情况进行调整，以获得最大效果。例如，乌干达西部经历了数十年的冲突，并且在种族和语言上具有多样性。**Bwambale**等人将他们的乙型肝炎外展工作以大湖和平中心（**Great Lakes Peace Center**）为中心——这是一个促进卡塞塞年轻人对话与和平的慈善机构。**Bwambale**指出，该中心旨在传播翻译成当地语言的医疗保健方面的信息并举办 **barazas**——一种社区可以讨论他们面临的挑战的传统会议。

广播是乌干达人民，特别是偏远地区的人们接收医疗保健信息的一种非常重要的方式（[go.nature.com/3c8uy](http://go.nature.com/3c8uy)）。因此，**Bwambale**和他的团队设计了广播广告来教育听众有关肝炎的知识。据**Bwambale**介绍，这些努力正在奏效，特别是对患有这种疾病的人。在心理上、精神上，他们觉得自己好受了一些。

在开普敦，**Maponga**的团队在远离医院的情况下与病毒感染者进行一对一的交谈。**Maponga**发现以这种方式对患者进行有关乙型肝炎的教育也有助于消除污名，因为许多人随后会带他们的家人来接受咨询和检测。**Maponga**提醒，虽然还有很长的路要走，但这样他们的家人就会意识到污名化的问题，当他们接受了有关这种情况的教育，他们就能够提供适当的支持。

**Maponga**的团队正在收集患者的故事，以更好地了解他们面临的挑战并为临床研究提供信息。

患者权益团体也在利用讲故事的方式来消除偏见。2017年，乙型肝炎基金会启动了一个名为**#justB**的项目，其中的乙型肝炎患者通过视频讲述他们的故事（[go.nature.com/3mnkd](http://go.nature.com/3mnkd)）。

参与者先是参加了一系列培训课程，在那里他们遇到了其他感染病毒的人——这对所有参与者来说都是一种情感体验。**Freeland**表示，这通常是他们第一次在小组中谈论“它”，对于很多人来说，他们甚至没有与家人或密切接触者分享过。该项目现在已扩展为一个在线故事库，该基金会正在使用该故事库来传播有关病毒的知识并规范对话。

与此同时，**Matthews**等人正在建立一个名为**HBVoice**的英国倡议，旨在将学者、临床医生、社区组织和非政府组织以及乙型肝炎患者聚集在一起，解决污名化问题，并提高患者在研究和临床研究项目中的代表性（[go.nature.com/3fydq](http://go.nature.com/3fydq)）。她指出，你需要一些真正拥有这种个人经历的人来支持它，但这些人需要一个平台、一个网络和一个支持结构，以及一种引导他们的能量和经验的方式，让人们听到它。

回忆起他在诊断时的孤立感，**Tu**建立了一个在线社区**HepBCommunity.org**，以帮助面临相同情况的其他人。对他来说，聊天论坛是做到这一点的完美方式，因为你不需要表明自己的身份。除了连接受影响的个人之外，该论坛还将他们与由临床专家提供的准确信息联系起来，这些临床专家和**Tu**一样是无偿志愿者。

尽管其最初的作用是作为一个支持网络，但**Tu**希望在线社区能促进形成一个有凝聚力的群体，为病毒携带者进行宣传——不仅挑战污名和歧视，而且要求更多的研究资源和治疗。考虑到这一点，他计划联系培训参与者与政策制定者、制药公司、临床指南小组和研究人員，促使他们进行有效沟通。该社区目前有600名成员，**Tu**希望获得资金以进一步扩大它。然而，他承认，钱并不是唯一的障碍。他

指出，因为这种耻辱，没有多少人愿意站出来承认他们患有乙型肝炎。这确实束缚了他们的手脚。

事情正在发生变化，尽管进展缓慢。公开的人越多，就越能鼓励其他人也这样做，乙型

肝炎社区的声音就会变得越大。人们需要看到周围有这么多的不公正，并为此感到愤怒。因为羞耻感，患者不敢说“这是不对的，我需要更多尊重和支持。”

### 三个误解

乙型肝炎污名化的主要原因是缺乏对病毒的认识以及对其传播方式的误解。

误解1：乙型肝炎通过偶然接触，例如分享食物或餐具传播。

事实：在全球部分地区，乙型肝炎的主要传播途径是母婴传播。这可以通过在出生后12小时内接种疫苗来预防。乙型肝炎也可通过性接触或血液传播，包括可能有血迹的物体，例如用于注射的针头、剃须刀和纹身。握手或分享食物和餐具是安全的。

误解二：卫生条件差会导致乙型肝炎。

事实：一些其它类型的病毒性肝炎，如甲型肝炎，通过受污染的食物或水传播。乙型肝炎不会。

误解三：乙型肝炎是自动死刑。

事实：乙型肝炎目前无法治愈，但可以通过抗病毒药物进行非常有效的治疗，这些药物不仅可以控制病毒，还可以防止传播。**Wang**指出，患有这种疾病的人可以有正常的预期寿命，乙型肝炎患者可以过上非常幸福、充实的生活。这绝对不是死刑。一旦确诊，患者可以接受多种治疗。

## 4. 全球抗击乙型肝炎的目标尚未达到

尽管有一些成功的案例，但全球抗击乙型肝炎的斗争还有很多工作需要完成。

2016年至2018年间，研究人员在马拉维中部布兰太尔市附近的低收入社区恩迪兰德收集了6000余人的血液样本。研究人员的目标是评估乙型肝炎（hepatitis B）疫苗接种计划实施15年后的影响。他们的分析提供了一些好消息：给出生的儿童接种乙肝疫苗后，乙型肝炎发病率低于0.5%，且97%的儿童已接种疫苗。

这些发现与包括中国在内的其他地区乙型肝炎疫苗接种的成功案例相呼应。自2002年中国开始为新生儿免费接种疫苗后，许多地区新生儿出生时接种疫苗的比例从64%上升到90%以上。5岁以下儿童的乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染率从10%下降到1%。其他国家也取得了类似的进展。

但仍有许多国家，尤其是西太平洋地区、非洲和东南亚，HBV疫苗接种、检测或治疗水平不足。这些地区距离实现WHO提出的在2030年前将病毒性肝炎发病率降低90%、死亡率降低65%的宏大目标似乎还很遥远，尽管他们能够得到也负担得起应对这种疾病所需的医

疗措施。

差距是显著的。根据位于科罗拉多州拉斐特的非营利性疾病分析中心（Center for Disease Analysis, CDA）基金会的一项名为Polaris Observatory的倡议，低收入国家的乙型肝炎患者比例比高收入国家高出近六倍。该倡议目标是到2030年在全球范围内消除乙型肝炎和丙型肝炎。根据Polaris，96%的乙型肝炎病例在低收入和中等收入国家，超过65%的病例在非洲和西太平洋地区。然而，生活在乙型肝炎发病率最高地区的人被诊断出的可能性最小，这使他们无法获得有效的治疗。

为了实现WHO的2030年目标，乙型肝炎需要更多的关注和资金。加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University）专攻乙型肝炎的流行病学家和传染病模型专家Mehlika Toy表示，COVID-19的大流行减缓了研究进展，中断了服务，使目标更加难以实现。Toy还表示，几年前，他们还充满希望，但现在要达到这些目标将非常困难。

## 部分成功的案例

乙型肝炎疫苗在20世纪80年代开始供应。WHO开罗办事处传染病健康全民覆盖部（Universal Health Coverage, Communicable Diseases）主任Yvan Hutin表示，自那时起，免疫接种使乙型肝炎发病率大幅降低。世界各地均可获得乙肝疫苗，而且存在乙型肝炎发病的大多数国家都建议将其作为婴儿常规疫苗接种计划的一部分。在30多年前就开始使用该疫苗的中国，肝癌和慢性肝病的发病率已大幅下降。在10 - 20年前才采用该疫苗的撒哈拉以南的非洲国家，年轻一代的慢性肝炎感染率开始出现大幅下降。

根据收集和分析全球乙肝和丙肝数据的Polaris Observatory机构的数据，世界上大部分地区都在努力实现消除儿童乙肝病毒感染的目标，只要保持三剂疫苗接种计划，我们就会

越来越接近这个目标。但是，应该在分娩后24小时内进行的第一次“出生接种”仍然没有落实好。尽管该疫苗可以预防受感染的母亲将病毒传染给婴儿，但根据CDA的数据，只有49%的婴儿接种了出生疫苗，非洲的比率尤其低。

CDA的创始人Homie Razavi表示，缩小差距需要本地化的策略。疫苗需要冷藏，这对于将其送到农村地区的家庭来说是一个挑战。在那里，妇女只能在助产士的帮助下分娩。

Razavi还提到，虽然公共卫生组织推动为所有新生儿提供出生疫苗，但当地的卫生保健工作者却仍在与不切实际的情况作斗争。

Razavi还表示，他们已经为此奋斗了好几年，并一直在反复交涉。政府回应，这不是成本问题：为这些农村地区提供冷链在地理上是不可行的。

## 重视差距

对于出生在免费为新生儿接种疫苗政策之前的人来说，更大的障碍仍然存在。Toy表示，因为HBV病毒感染需要几十年才能出现肝硬化或肝癌，所以在症状出现之前，在感染的潜伏期对人们进行筛查和诊断是至关重要的。这比较容易实现：测试很简单，成本低至0.40美元。Razavi也表示，使用泰诺福韦（tenofovir，一种常用于治疗艾滋病毒的药物，可以预防肝癌）进行治疗，每月花费不到3美元。

然而，根据CDA的数据，在低收入国家，只有7%的患者得到了确诊。在高收入国家，44%的人被确诊。在确诊的患者中，高收入国家有30%的患者接受了治疗，而在低收入国家这一比例只有2%。研究人员估计，要使美国达到WHO的目标，需要确诊90%的慢性乙型肝炎病例，并且治疗率达到80%。Razavi表示，在检测和治疗方面，他们确实失职了。

经济模型研究表明，实现这样的目标将需要数十亿美元的资金。在一项包括67个国

家（共有2.3亿乙型肝炎患者）的分析中，Hutin、Toy等人估计，对55亿人进行检测，并对3200万名病毒携带者进行治疗，有望在2030年前消除乙型肝炎这一公共卫生问题，并可避免340万人死亡。每拯救一个生命，检测和治疗将花费927美元。Hutin表示，这一进展是负担得起的、合理的并且非常有成本效益。

包括美国在内的富有国家也有很大的改进

### 实现目标

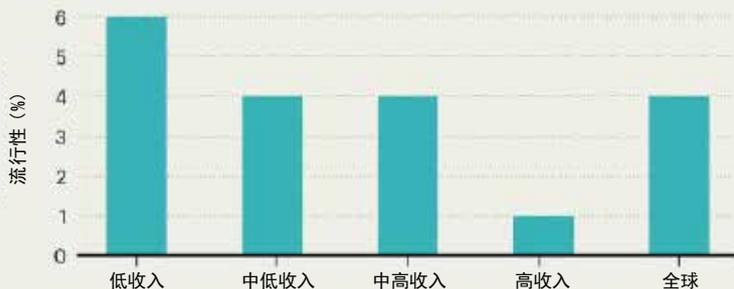
消除乙型肝炎需要组织机构、对基础设施的投资、政治意愿和一种已经缺失的紧迫感，而乙型肝炎往往影响无法获得资源的人。Hutin表示，这是一个悲伤的故事，因为一切都可以获得。现在需要的是有人表示他们要去

做这件事。Razavi补充到，克服耻辱感将是至关重要的。目前，许多人没有接受检测，因为他们不想知道自己是否已被感染。他表示，在非洲部分地区，据说人们会因为检测结果呈阳性而被赶出家门。他还表示，在亚洲，他们听到的故事是，如果孩子的乙型肝炎病毒呈阳性，这些

孩子就不能和学校的其他孩子在同一张桌子上吃饭。所以，病人不愿意谈论这个问题。希望还是存在。专家表示，疫苗接种的数据鼓舞人心。Razavi表示，多个国家正在改变指南，以增加筛查和治疗的可及性。Hutin表示，例如2016年至2018年期间在马拉维进行的项目，说明了提高效率和调动资源如何能够评估社区中各个群体的需求，并最终改变疾病的面貌。尽管有些事情真的很容易做，而且成本效益很高，但现在还没有大量成果证明自己。

### 不平等分布

低收入国家患乙型肝炎的比例远高于高收入国家。



在低收入国家被诊断为慢性乙型肝炎感染者的比例为

**5%**

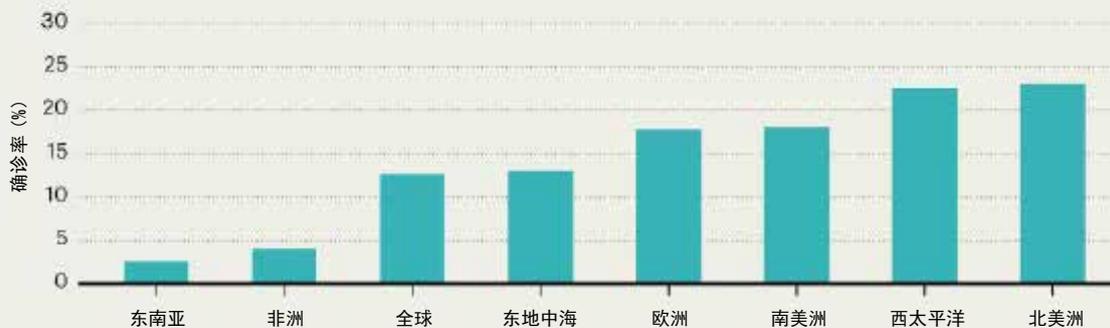
### 出生后

在全球范围内，不到一半的婴儿在出生后 24 小时内接种了第一剂乙肝疫苗。而在非洲，只有 8% 的新生儿接种了乙肝疫苗。



### 沉默的疾病

大多数感染乙型肝炎的人并不知道自己患病，不同地区的确诊率差异很大。



96%

的乙型肝炎病例出现在  
中等收入以下的国家

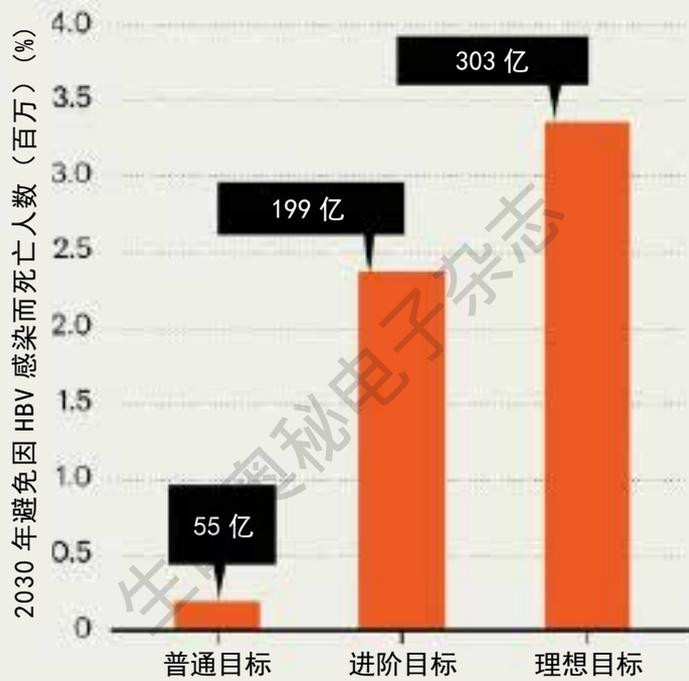
**诊断差异**

生活在高收入国家的乙型肝炎患者更有可能获得诊断。



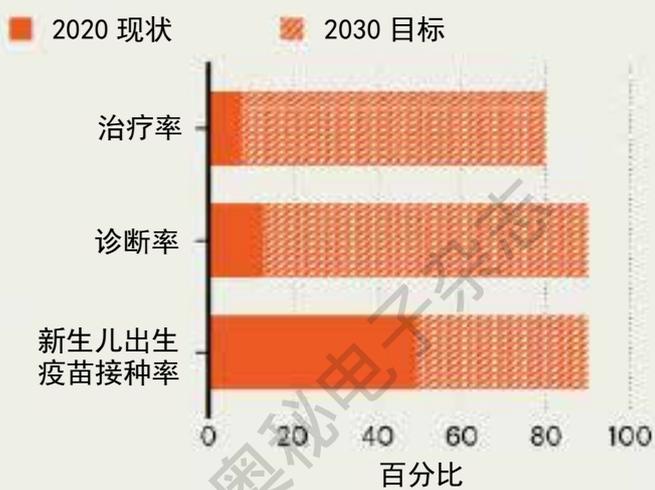
### 需要大量投资

实现检测和治疗的宏伟目标需在 WHO 提出的 3 万亿美元的全民健康覆盖提案之上加投 300 亿美元，但这将拯救数百万人的生命。



### 漫漫长路

目前乙型肝炎的治疗、诊断和出生疫苗接种率远远落后于 WHO 提出的 2030 年目标。



## 5. 非洲乙型肝炎现状及其改进与发展前景



索马里摩加迪沙的一位母亲正在排队等待为她的孩子接种疫苗。

尽管乙型肝炎在非洲大陆很普遍，但许多国家缺乏提高国民认知以及治疗感染者的资源。

肝癌在西非很常见。但是关于乙型肝炎（这种病毒性疾病估计会导致全球80%的原发性肝癌）的知识却很稀少。自2005年以来一直在研究西非的伦敦大学学院（University College London）科学与健康史学家Noemi

Tousignant表示，在塞内加尔，大多数家庭都有一名成员死于肝癌。Tousignant认为，大多数家庭都有一些叔叔或者堂兄弟受其影响，这离人们的生活非常近。然而，在这个国家几乎没有人谈论乙型肝炎。

2019年，当Tousignant花了一个月，就肝癌问题采访塞内加尔护士、助产士和其他卫生工作者时，这种忽视变得更加明显。她发现乙型肝炎在健康数据、护理实践和公共信息中“基本不存在”。而且，慢性乙型肝炎患者人数与接受治疗的人数比大约10000:1。

塞内加尔并非唯一忽视乙型肝炎护理的国家。WHO表示，只有2%的非洲慢性乙型肝炎感染者得到诊断，并且只有0.1%的人得到治疗。相比之下，在欧洲和美洲，相应的数字是18-19%和2-3%。非洲大陆在通过接种疫苗预防乙型肝炎方面也落后于世界其他地区。只有大约11%的新生儿接受出生疫苗接种，以防止病毒的母婴传播。出生疫苗接种联合产妇筛查，是降低人群乙型肝炎流行率的最快方式。

这意味着非洲大部分地区将难以实现WHO成员国的目标，即到2030年将乙型肝炎死亡病例减少65%，将新感染病例减少90%，并对80%符合条件的感染者进行治疗。事实上，由于中低收入国家的人口老龄化和缺乏检测，到2030年甚至会有更多人死于病毒性肝炎。

部分原因是与其它感染相比，乙型肝炎在非洲的知名度不高。南非约翰内斯堡威特沃特斯兰德大学（University of the Witwatersrand）研究肝炎病毒多样性的Anna Kramvis表示，乙肝病毒总是被导致艾滋病、疟疾和肺结核的病毒所掩盖，当然目前还有COVID-19。通常在非洲传播的乙型肝炎变异体在非洲大陆以外的地方很少被发现。这可能会使用于跟踪疾病进展的诊断测试和生物标志物的准确性降低，因为它们是针对在非洲以外其它地区的变异体开发的。据Kramvis描述，非洲缺乏基本的乙型肝炎病毒监测、进入实验室的机会有限以及政治上的不作为使这个问题变得棘手。

乙型肝炎是一种在诊断和治疗上很复杂的

疾病。识别携带者需要进行乙肝表面抗原的血液检测。由于并非所有携带者都会出现症状，治疗通常预留给那些患肝硬化或癌症等出现严重疾病风险的人。但这需要进一步的测试，而且必须定期重复，这在非洲的许多地方比较困难。

然而，研究表明，如果资金充足并符合当地需求，乙肝筛查和治疗计划即使在有限的医疗保健系统中也能发挥作用。英国、冈比亚和塞内加尔的科学家在2011年至2014年间开展的一项研究，在这两个非洲国家招募了约2000名乙型肝炎患者，并为他们提供抗病毒药物。但这也遇到了障碍。非洲肝纤维化和癌症预防（Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa, Prolifica）项目的负责人，伦敦帝国学院（Imperial College London）的肝病学家Maud Lemoine表示，可以用更简单的护理点工具来评估需要治疗的患者，例如指尖刺探测试，这可能成为转折点。

Lemoine表示，非洲需要更好的治疗政策。目前的指南建议所有乙型肝炎携带者应每6个月进行一次疾病进展检测。但在非洲，这仅在城市中产阶级社区是可行的。治疗指南因此不得不在同一个国家内进行调整和区分。Prolifica正试图通过在较长时期内研究大约1500名乙型肝炎携带者来确定影响疾病进展的当地风险因素。这将使低风险的人从卫生系统出院，或减少监测频率，从而为高风险的人腾出资源。

然而，为了使这种行动惠及更多需要它的人，必须正面解决围绕乙型肝炎的普遍无知问题。在2020年发表的一项关于塞内加尔农村的研究中，只有三分之一的受访者表示他们听说过乙型肝炎。当Tousignant访问该国的卫生机构时，她没有看到关于这种疾病的海报或小册子，甚至是在可以诊断出病毒携带者的献血机构中也是如此。

## 识别问题

虽然资金不足是非洲忽视乙型肝炎治疗的主要原因，但这并不是唯一的原因。即使是号称拥有非洲最丰富医疗资源的国家之一南非，也难以应对乙型肝炎。南非没有对孕妇进行常规的感染筛查，也没有为新生儿提供疫苗接种。据估计，乙型肝炎的患病率为人口的4-6%，但确切数字不详，而且大多数感染发生在幼儿时期。

开普敦大学（University of Cape Town）的肝病专家Wendy Spearman表示，在南非，乙肝是一个未引起人们注意的问题。2019年12月，南非发布了新的病毒性肝炎管理指南。这一指南旨在加强该国对乙型肝炎的筛查、预防和治疗，包括孕产妇筛查。但是这些建议刚刚提出，COVID-19就来到了，乙型肝炎防治（和许多其他健康优先事项）被置于了次要地位，至今仍然如此。Spearman表示，这个时机真的很不巧。

这场新冠疫情大流行在全球范围内阻碍了乙型肝炎计划。在WHO调查的国家中，乙型和丙型肝炎的诊断和治疗服务在新冠疫情一年后中断了43%。全球疫苗免疫联盟（The Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI）是一个资助低收入国家疫苗接种计划的公私合作的全球联盟，曾考虑在2018年将乙肝出生疫苗接种纳入其支持的疫苗接种范围。这可能会带来很大的变化：由Gavi支持的在中国进行的大量出生疫苗接种项目，使5岁以下儿童的乙肝患病率从1992年的

近10%降至2013年的不足1%。WHO全球艾滋病、肝炎和性传播感染项目中的病毒性肝炎负责人Olufunmilayo Lesi表示，新冠疫情大流行推迟了这一纳入。相反，Gavi正在优先考虑中断儿童疫苗接种（不包括出生乙肝疫苗接种）和COVID-19疫苗。

然而，马萨诸塞州波士顿贝斯以色列女执事医疗中心（Beth Israel Deaconess Medical Center）的胃肠病学家Daryl Lau认为，尽管这场新冠疫情大流行使所有卫生保健领域的资源流失，但它却为乙型肝炎控制工作创造了机会。到去年12月，Lau在资源有限的情况下一直带领着一个乙型肝炎管理国际工作组。Lau表示，COVID-19表明，快速扩大分子测试和提高对感染控制的认知是可以实现的。

Lau表示，COVID-19教会我们的是，一旦有了资源，事情可以进展得非常迅速。如果明年COVID-19的情况得到更好的控制，那么为它建立的平台就可以转用于其他疾病。

之前由Lau管理的工作组（消除HBV国际联盟的一个小组委员会）正在进行一项调查，以了解在资源匮乏环境中获得治疗的情况如何变化。该调查预计将在下个月报告其结果，旨在通过对参与护理的不同背景的人进行调查，获得乙型肝炎护理方面的差距概况。Lau表示，这将是一份人们可以向政策制定者展示的文件，并认为这份文件是成功的乙型肝炎诊断和治疗计划所必需的。



在非洲，乙型肝炎检测经常在简陋的环境中进。

### 以埃及为例

埃及是非洲的一个成功案例。尽管丙型肝炎感染者多于乙型肝炎感染者（与撒哈拉以南非洲的情况相反），但其资源挑战反映了更南部的一些情况。

埃及在2006年启动了一项宏伟的病毒性肝炎控制计划。该计划的重点是丙型肝炎，当时该国至少有10%的人口受丙型肝炎影响。自那时起，国家资助的诊断和治疗项目就已建立。

2016年，埃及为所有婴儿引入了出生接种的乙肝疫苗，使其成为非洲的一个例外。

与其他非洲国家相同，埃及也在努力确认每个需要治疗的人。但与普及的丙型肝炎筛查不同，乙型肝炎筛查只包括孕妇和500万正在接受丙型肝炎治疗的人。开罗艾因夏姆斯大学（Ain Shams University）的儿科血液学和肿瘤学专家、埃及国家病毒性肝炎控制委员会

(Egypt's national committee) 成员Manal El-Sayed表示，正因如此，他们遗漏了一些乙型肝炎病例。El-Sayed认为，埃及可以给非洲大陆提供宝贵的经验，尤其在提高对病毒性肝炎和它可能导致疾病的认知方面。

El-Sayed认为，有效的宣传活动包括为学习医学、齿科及护理的大学生接种乙肝疫苗，他们是乙型肝炎感染风险较高的风险。这一群体可免费接种疫苗，对所有其他同学将进行折扣价提供。El-Sayed表示，在那次活动中，有超过10万名学生接种了疫苗。而这些学生反过来又走进他们的社区，倡导接种疫苗并科普乙

型肝炎，创造了一个倍增效应。El-Sayed认为这很有帮助，真的非常令人振奋。

Tousignant认为，乙型肝炎群体可以从对艾滋病的倡导、公共卫生、患者预后的进步齐头并进的艾滋病群体中学习到很多东西。但Tousignant警告到，可能不会有简单的解决办法。在扩大可负担药物的规模，以及找到成本效益高的方法来决定应该接受治疗的患者之前，简单地改善筛查是没有帮助的。这是一个结构性和系统性的问题，要解决这个问题，必须系统地思考。

生命奥秘电子杂志

## 6. 为什么乙型肝炎对原住民最为致命



一些土著居民没有参与乙型肝炎等疾病的筛查。

乙型肝炎在澳大利亚原住民中尤为普遍。从基因到地理，原因错综复杂。

1960年代后期，美国医生 Baruch Blumberg 在一名澳大利亚土著人的血液中发现了一种迄今为止未知的蛋白质。由于不知道这种蛋白质是什么，他将其称为“澳大利亚抗原”（‘Australia antigen’）。后来的研究

发现该抗原在感染乙肝病毒的患者的血液中循环时会将其与乙型肝炎联系起来。该抗原的发现是对抗乙型肝炎的第一次重大推动，因为它使科学家能够追踪这种疾病。

然而50多年后，乙型肝炎仍然是土著社区

的一个顽固问题。这种疾病在澳大利亚原住民中的发病率是该国其他人口的4倍。还有证据表明，该人群肝硬化和肝癌等疾病的并发症发展更快。澳大利亚土著并不是个例：流行病学家在亚马逊、北美、新西兰和台湾的土著群体中发现了类似的疾病模式。

若干因素，包括社会问题和地理挑战，共

同增加了乙型肝炎在原住民中的流行率。但生物学也可能在其中发挥作用。

解决这个问题是一项复杂的工作，但研究人员越多地关注这种疾病在土著人群中表现的不同方式和原因，就越有可能改善治疗和控制。

### 偏远郊区

住在偏远郊区可能是原住民个体乙型肝炎发病率较高的部分原因。根据澳大利亚统计局的数据，14%的原住民生活在被归类为“非常偏远”的地区，而非原住民的这一比例仅为0.5%。生活在如此偏远的地方会对健康造成严重影响（图. 土著生活的健康成本）：与生活在城市的人相比，女性的中位寿命短15年，男性则短11年（[go.nature.com/3hyrcus](http://go.nature.com/3hyrcus)）。

2019年的一项研究表明，偏远地区加剧了卫生保健工作者的短缺和初级卫生保健资源稀缺的情况。因此，偏远地区的土著居民接受乙型肝炎病毒（HBV）和其他病原体检测的机会较少。

很少有关于种族或地理区域筛查比例差异的数据，其中一个原因是在偏远地区进行研究非常困难。但悉尼全国原住民社区控制卫生组织（National Aboriginal Community Controlled Health Organisation）的医学顾问Megan Campbell表示，整个澳大利亚的筛查制度都需要不断改进。目前并没有全国统一的

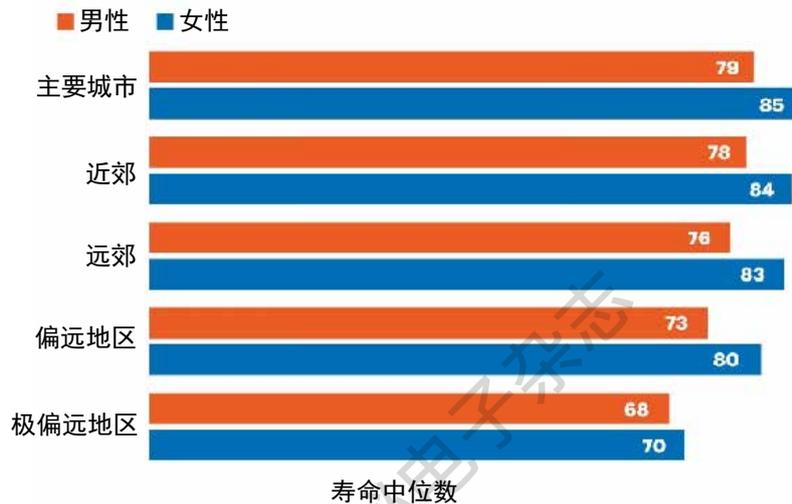
乙肝病毒检测方法。

澳大利亚墨尔本Doherty研究所的流行病学家Ashleigh Qama研究了土著人群的乙型肝炎感染，她对此表示赞同，并认为，大约三分之一的人不知道自己感染了这种病毒，这使得控制疾病变得尤其困难。

乙肝抗原测试不完善并不是偏远地区乙肝普遍的唯一原因。堪培拉澳大利亚国立大学（Australian National University）的经济学家Nicholas Biddle和他的同事Francis Markham研究了前三次人口普查的数据，以此评估收入、贫困和不平等的地域差异。他们在2018年发表的研究结果中描绘了一副分割的画面：城市及其周边地区的繁荣与偏远地区的停滞和衰退形成鲜明对比。Biddle指出，不可否认，虽然这些因素与健康结果有关，但它们仍然不能解释所有问题。如果每个土著人都搬到悉尼，那么乙肝病毒的差异和总体健康差距仍然存在，只是住在偏远地区的差距肯定更大。

### 土著生活的健康成本

在澳大利亚偏远地区，人们的平均寿命更短。例如，偏远地区的男性平均寿命比城市男性少 11 年。



### 病毒遗传学问题

乙型肝炎是一种古老的疾病，因此该病毒有足够的时间变异成基因不同的毒株。布里斯班澳大利亚红十字会生命血液 (Australian Red Cross Lifeblood) 研究小组的分子微生物学家、研究疾病遗传多样性的 Eileen Roulis 表示，不同的基因型与不同的临床结果相关，治疗和疫苗的功效也可能不同。

自 50,000 多年前人们从东南亚首次抵达澳大利亚以来，一种乙型肝炎病毒亚型，名为

HBV-C4，就一直存在于土著人口中。

而且 HBV-C4 变体仅在原住民中被发现。尽管理论上在土著社区中可能也存在其它菌株，但研究人员却尚未发现。Doherty 研究所的医学研究员 Margaret Littlejohn 在过去大概 10 年里对来自土著人的数百个乙型肝炎样本进行了基因分型，结果每一个样本都是 HBV-C4。她指出，为什么土著人的肝炎发病率很高？很可能是基因型发挥了重要作用。

在2019年的一项研究中，Littlejohn等人对193名HBV-C4亚型的土著人进行了大约38个月的监测。他们发现，在此期间，13%的参与者发展为肝硬化，即肝组织的疤痕。这是在对具有其他病毒亚型的人群进行的研究中观察到的比率的2.5倍以上。这使Littlejohn得出结论，HBV-C4是一种特别强效的毒株。然而，她的

研究并没有考虑到社会经济地位以及其他因素的影响。Qama同意Littlejohn的看法。

Roulis表示，其强毒性的一个原因可能是：HBV-C4可能已经发生突变，使其能够更快地复制。HBV-C4往往会产生更高的病毒载量，这与更高的肝硬化和肝癌风险有关。

### 没有简单的答案

澳大利亚于2000年推出了针对乙型肝炎的婴儿疫苗接种计划。土著人的疫苗接种率现在非常高，2016年估计为97%，这与非土著人的接种率非常相似。然而问题依然存在。

该疫苗专为HBV-A基因型设计，该基因型在欧洲和非洲部分地区很常见。它仍然是预防HBV-C4感染的有效方法，但越来越多的证据表明，与对其它基因型的疫苗保护相比，该疫苗对土著群体的保护效果并不理想。在2020年的一项研究中，Qama等人分析了1991年至2011年间在澳大利亚北领地进行的200,000多次血液检测的结果。仅在3.1%的疫苗接种参与者中发现了随着症状出现而发展的乙型肝炎核心抗体。但该群体中有86.4%是土著人。

Littlejohn提醒，疫苗仍然非常有效，但可

能还没有达到预期的效果。

Biddle提醒，原住民的疫苗接种率也可能被高估了。当人们接种疫苗时，这是他们正式认定为原住民或托雷斯海峡岛民的机会，那些未接种疫苗的人被正式认定为土著的机会较少，因此样本可能会出现偏差。

针对HBV-C4及其流行病学的进一步研究可能会产生降低其发病率的新方法。例如，加强剂量的疫苗可能会有所帮助。Littlejohn等人正在努力更好地了解HBV-C4，越多越好。

如果科学家们知道HBV-C4屏蔽疫苗保护的方式，他们或许能够据此调整配方，使其更接近该毒株。定期的标准化测试还将帮助公共卫生专家更好地了解该变异如何在土著人群中传播，从而有助于修改预防策略并集中资源。

## 社会方面

还有一种思想流派更侧重于改善原住民的社会经济和整体健康。这些成果可能会对这些社区的乙型肝炎产生有益的连锁反应。

毕竟，原住民较高的疾病发病率是澳大利亚比较突出的一个社会现实，被称为“健康差距”。澳大利亚国立大学经济学家、研究土著人福利的Yonatan Dinku表示，对他来说，在没有经验数据的情况下，将健康差距归因于澳大利亚土著人所经历的历史歧视可能听起来比较政治化。但你不能忽视它，因为它驱动了很多潜在的原因。

根据政府机构澳大利亚健康与福利研究所（Australian Institute of Health and Welfare, AIHW）汇总的数据，据说只有28%的土著成年人身体健康，而非土著成年人的这一比例为54%（go.nature.com /3kdxkji）。与非原住民相比，澳大利亚原住民的预期寿命更低，可预防疾病的发病率更高，住院的可能性也更高。Qama认为必须明白，这一切都受到了各种社会经济因素的影响。

最常见的感染方式是在出生时从母亲到婴儿的血液交换。土著妇女成为少女母亲的可能性是澳大利亚其他人口的6倍——这是导致病毒传播的因素之一，因为与成年妇女相比，少女接受肝炎病毒等产前筛查服务的可能性更低。较高比例在家分娩的少女母亲也可能会错过为婴儿接种乙肝疫苗的机会。Littlejohn提醒，理想情况下，疫苗接种应在出生后数小时内进行，否则感染的机会很高。

几项研究强调了其它社会不利因素在健康差距方面的贡献。AIHW的分析着眼于人们对健康的自我评估，发现教育和就业状况等社会决定因素占健康差距的三分之一。最重要的社会因素是家庭收入：仅此一项就可以解释14%的差距。Qama表示，此外，原住民家庭规模比典型的澳大利亚家庭平均大27%，这增加了感染乙型肝炎等传染病风险的人数。

我们不需要在解决社会不利因素和改进筛查及治疗之间二选一，双管齐下的解决方案更有可能产生好的结果。

## 7. 检测和治疗乙型肝炎有助扭转致命肝癌增加的趋势



Jason Behary（左）正在研究肝癌患者肠道微生物组的变化。

检测和治疗乙型肝炎有助于扭转全球范围内致命肝癌增加的趋势。

当肝癌开始夺走亲人的生命时，Alan Wang还是一个20多岁的健康人。第一个因肝癌去世的亲人是他50多岁的叔叔Peter。几年后，他的叔叔Luther也因肝癌去世。然后他的叔叔Henry也遭遇了同样的命运。

之后的几年里，Wang本人经历了两次肝脏炎症，被诊断出乙型肝炎病毒感染，但他此时并没有将自己的病情与几位叔叔的情况联系起来。直到后来，当他从事电视新闻方面工作时，一位医学记者建议他去看肝病专家时，情

况才变得明晰起来。在测试中，Alan的许多家庭成员被发现都携带了乙型肝炎病毒，并且可能一出生就被感染了。随着年龄的增长，这种感染使他们，尤其是男性，易患肝细胞癌——最常见的肝癌类型。Alan属于高风险人群，除非他努力治疗感染，并监测肝损伤。

肝癌是全球第三大癌症死亡原因——尽管大多数癌症的死亡率正在下降，但肝癌是一个明显的例外。自1980年代以来，美国和其他地方的致命性肝细胞癌发病率急剧上升，预计未来20年还会进一步上升。过量饮酒和代谢紊乱都会导致肝细胞癌，但大多数病例的根源是肝脏的病毒感染。由于乙型肝炎无法治愈（它是全球至少一半肝细胞癌的原因），因此，预防乙型肝炎患者患上癌症可以大大减少全世界的肝癌病例——每年可能挽救大约800,000人的生命。

当某人的肝脏感染乙型肝炎时，只要病毒

处于活跃状态，损害就会随着时间的推移而增加。肝组织增厚并形成疤痕（纤维化），发展成名为肝硬化的严重疤痕。在大约三分之一的乙型肝炎感染者中，这会发展为肝细胞癌，因为病毒DNA会自行插入肝细胞，改变它们的功能，并允许肿瘤生长。

研究人员和医疗专业人员还不能确定哪些乙型肝炎感染者会发展为肝癌。他们只知道，男性、感染某些病毒基因变异的人、酗酒者以及接触过黄曲霉毒素（常见于被污染的食物，如花生）的人发生肝癌的风险更高。患有各种代谢紊乱的人也面临更高的风险，研究已经确定了与这种病毒导致的癌症进展相关的人类基因。然而，这些风险因素无法帮助识别出每个将患肝细胞癌的人。理想情况下，应定期监测乙型肝炎感染和肝损伤患者的肿瘤证据，因为如果早期发现癌症，存活率会提高。

## 干预的好处

密歇根大学（University of Michigan）安娜堡分校的肝病学家Anna Suk-Fong Lok专注于病毒性肝炎和肝细胞癌。她指出，在过去的40年里，有两种新的干预措施非常有效：预防感染的乙型肝炎疫苗、减缓肝损伤的抗病毒疗法。

在乙型肝炎流行的中国台湾，自1984年以来，所有婴儿都接种了乙型肝炎疫苗。Lok指出，自那以后，与乙型肝炎相关的癌症发病率和死亡人数有所下降——但仅限于接种疫苗的人群。儿童和年轻人最初很少患肝细胞癌，因此即使这些年龄组的患者大幅减少也几乎不会

影响肝癌患者的总体人数。尽管如此，台湾病毒性肝癌的发病率和死亡率在2010年代初达到顶峰后，现在正在逐渐下降。

抗病毒疗法也发挥了作用。虽然这些疗法不能消除乙型肝炎病毒，但会减少其活性并阻止肝损伤的进展。在美国，接受抗病毒疗法的患者肝细胞癌发病率降低了约60%。5年及以上的治疗，对肝癌的预防效果最佳。

Wang在这方面是一个成功的例子：由于持续的抗病毒治疗，他目前的乙型肝炎病毒载量低于检测下限，而且他的肝损伤已经逆转。他定期去看医生进行肝损伤监测，期间没有发

现癌症。

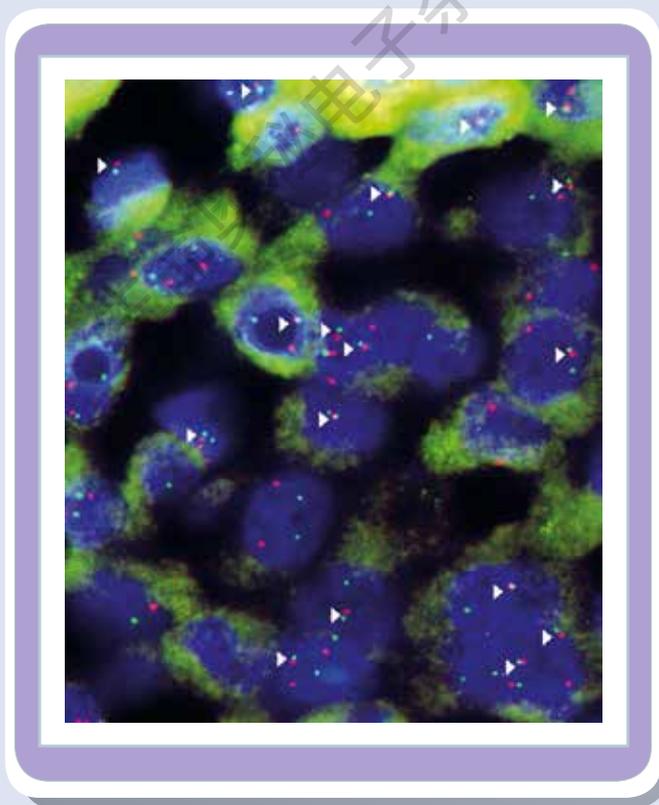
Lok表示，这两种干预措施最终都会对全球肝癌发病率产生影响。疫苗需要一代人，20-30年之后才能开始产生影响，而抗病毒治疗需要5-10年，即使在早期采用的国家也是如此，至于产生全球影响，则需要更长的时间。

西班牙圣地亚哥德孔波斯特拉大学（University of Santiago de Compostela）的遗传学家José Manuel Castro Tubío开始对不同的慢性乙型肝炎感染人群中的肝癌发生情况感到好奇：一些肝损伤很小的乙肝患者意外地发生了肝癌。Tubío指出，乙型肝炎指南通常不建议在观察到肝损伤之前进行治疗，但可能是时候改变这种状况了。对于某些人来说，在

临床指南推荐之前获得针对病毒的治疗可能非常有用。

Tubío从乙型肝炎病毒通过将其DNA整合到人体细胞中而导致癌症的认识开始进一步研究，他的团队发现病毒侵入后导致染色体重排，敲除抑制肿瘤的基因，并允许癌细胞增殖。但时机却出人意料。

Tubío表示，其中一些事件早在肿瘤诊断前20年就发生了，他们的研究表明，即使没有可观察到的肝损伤，也会存在遗传损伤。在这个阶段，一些由乙型肝炎病毒引起的肿瘤开始生长。因此，早期治疗对于最终消除肝癌至关重要。



箭头显示由乙型肝炎引起的肝肿瘤细胞中的染色体融合。

## 双病烦恼

尽管有这些有希望的策略，但一系列单独的慢性疾病会干扰病毒感染相关肝癌的预防。位于弗吉尼亚州福尔斯彻奇的医疗保健提供者Inova的肝病学家Zobair Younossi表示，肝癌在全球范围内的发病率仍在上升的一个重要原因是肥胖和相关代谢并发症的发病率不断增加，例如非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）和2型糖尿病。据他解释，肥胖和脂肪肝疾病分别都会使个体面临患肝癌的风险，因此同时感染乙型肝炎的人会经历肝损伤的“双重打击”：病毒和代谢功能障碍同时攻击肝脏。

肥胖和脂肪肝被认为通过氧化应激、脂毒性（非脂肪组织中脂肪相关化合物的积累）

以及腹部脂肪释放的促进炎症的化学物质来促进癌症。一些研究人员还提出，消化道中的微生物——肠道微生物群——也可能发挥作用。澳大利亚悉尼新南威尔士大学（University of New South Wales）的肝病学家Jason Behary和别人共同领导了一项研究，该研究分析了NAFLD患者的肠道微生物群。他和他的同事发现了微生物种群的特定变化，以及它们在患肝细胞癌的人身上产生的化学物质混合物。此外，微生物群的提取物具有调节人体免疫反应的潜力，这使其成为驱动癌症的有力候选者。单独的研究发现，患有进行性肝损伤或癌症的乙型肝炎感染者（无NAFLD）的肠道微生物群存在差异。

## 饮食方向

肝细胞癌发展的潜在肠道微生物相关途径很有趣，部分原因是肠道微生物群受到饮食的强烈影响，因此研究人员想知道是否可以通过饮食改变来避免肝癌。澳大利亚墨尔本迪肯大学（Deakin University）的营养师和营养研究员Elena George指出，有证据表明地中海饮食——富含水果、蔬菜和一些植物油——与总体癌症发病率低有关。迄今为止，专门针对肝癌进行的有限研究还表明，类似的“高质量饮食”——富含水果和蔬菜，较少糖饮料和加工肉类——可以降低风险。

当乙型肝炎感染与肥胖或代谢疾病同时发

生时，西方世界如此普遍的低质量饮食的情况可能会带来双重麻烦。George表示，与肥胖增加相关的饮食模式也可能对肝细胞癌的发病机制产生直接影响。

全世界约有3亿人携带乙型肝炎。但绝大多数人不知道自己处于危险之中，因为他们不知道自己的乙型肝炎状况以及如何控制感染以避免进展为肝硬化和癌症。

Younossi强调，缺乏知识是主要障碍。他们需要帮助教育患者、社区、医疗保健提供者和政策制定者。

Lok进一步提醒，所有在婴儿时期没有接

种疫苗的人都应该接受乙型肝炎筛查。只有10-20%的感染者被诊断出来，我们需要通过通用测试而不是基于风险的测试来找到它们。那些检测呈阳性的人可以开始接受抗病毒治疗。这将标记需要持续监测肝癌发展的个体，帮助他们的医生更早地发现它，以便有更多的治疗选择。

目前还没有一个国家对乙型肝炎感染实施普遍筛查。但一项分析发现，与基于风险的筛查相比，仅在美国，一次性筛查整个人群就可以挽救多达23,000条生命，并节省高达5.96亿美元的医疗保健费用。随着政策的改变和初级

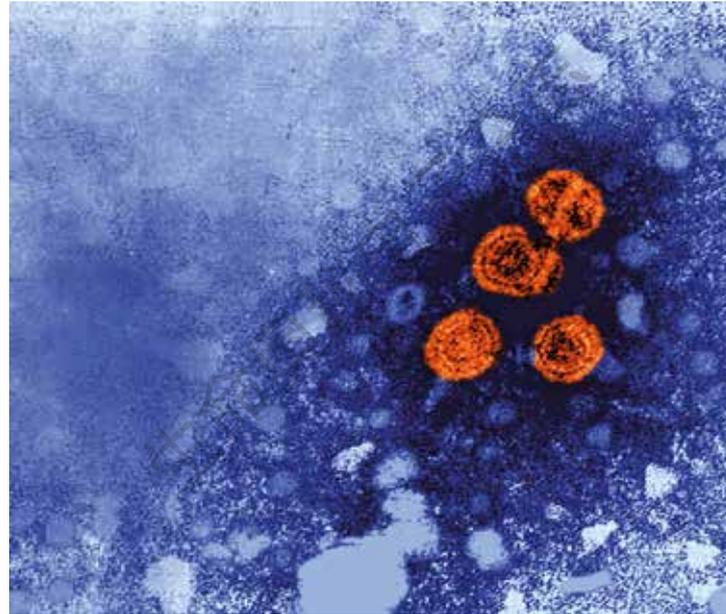
保健医生的协调努力，这可能成为现实。

世界肝癌死亡率上升的趋势不是不可逆转的——这一趋势可以通过目前可用的工具来逆转。掌握谁感染了乙型肝炎，并确保感染者在早期就接受他们所需的监测和干预，都将产生巨大影响。。

Wang想到了数以百万计的人，他们可能因为根本不知道自己感染了病毒而失去了享受生活的机会。他很幸运，他的早期治疗让他的肝脏有机会自我再生。Wang现年56岁，身体健康。他就是通过正确的知识和护理从而预防肝癌的典型例子。

生命奥秘电子杂志

## 8. 乙型肝炎研究的要点



乙型肝炎病毒颗粒（橙色）的透射电子显微镜图像。

## 病毒创造基因组拼图

乙型肝炎感染是肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的一个主要原因，全球每年有70多万人死于这种疾病。该病毒通过重新排列人类染色体来驱动癌症，但它究竟是如何以及何时这样做的并不明确。去年11月，西班牙圣地亚哥德孔波斯特拉大学（University of Santiago de Compostela）的José Tubío等人的一项研究改变了这一现状。

研究人员利用长读技术（long-read technologies）对来自全基因组泛癌分析项目（Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes）的296个HCC样本以及与之匹配的未患癌的血样样本进行了测序。他们发现，在51个样本中，乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）已经整合到人类基因组中近150次。23个样本中的一个子集显示，病毒整合引发了独特的、巨大的变化，兆碱基大小的区块被从染色体末端切掉。这些变化导致巨大的染色体间重排，而融

合（fusions）导致染色体有两个中心点。整合（integrations）也导致了肿瘤抑制基因如TP53的丧失。澳大利亚墨尔本Peter Doherty感染与免疫研究所（Peter Doherty Institute for Infection and Immunity）的病毒学家Peter Revill表示，这项工作首次表明HBV整合会导致肿瘤抑制基因的缺失。使用基于突变率的技术来估计病毒整合的时间，研究小组发现，在某些情况下，病毒可能在癌症被诊断出20多年前就已经存在。

Tubío表示，这些发现强调了研究HBV如何整合到肝细胞基因组的重要性，并表明早期抗病毒治疗可能有助于预防致癌突变。目前，慢性HBV感染者可携带高水平的病毒，但却没有资格接受治疗，因为他们没有显示出肝病的迹象。Revill表示，这项研究表明，HCC的前兆很早就存在，而早期启动治疗可能是有益的。

## 及时接种疫苗可以终结传染病

自2009年以来，WHO一直建议婴儿在出生后尽快接种疫苗（最好是在24小时内）以防止被携带HBV的母亲传播感染。但是这些疫苗接种工作进展缓慢，难以实施，尤其是在农村地区，那里的家庭分娩很普遍，因而无法使用冷库。

为了估计第一剂疫苗的重要性，伦敦帝国学院（Imperial College London）的Margaret

de Villiers等人对110个低收入和中等收入国家的HBV流行过程进行了建模，跟踪当前的感染率、治疗和疫苗接种率，以及HBV相关癌症和肝硬化造成的死亡情况。去年10月，Villiers等人报告称，继续以2019年的速度为新生儿接种疫苗将无法实现WHO在2030年前消除新发HBV感染的目标。COVID-19大流行造成的延迟可能会使死亡人数增加1.5万人（主要是在

2050年之后)。因为从接种疫苗到死于HBV相关的癌症或肝病往往需要几十年，所以人们没有认识到疫苗接种与可预防的死亡之间的联系。

加拿大多伦多综合医院研究所（Toronto General Hospital Research Institute）的肝病专家Jordan Feld表示，这项研究做得很好，也很现实。他补充到，其他战略也很重要。

例如，北卡罗来纳大学教堂山分校（University of North Carolina, Chapel Hill）的儿科传染病专家Peyton Thompson等人在刚

果民主共和国进行的一项试验中发现（该结果于去年8月发表），对孕妇进行HBV筛查，即使婴儿在最初的几个月内没有接种疫苗，也可以通过每天服药来治疗那些检测呈阳性的母亲以减少病毒载量，从而防止母婴传播。Feld表示，当无法可靠地获得出生第一剂疫苗时，这可能是一个重要的策略。扩大HBV疫苗接种，无论是通过增加婴儿疫苗接种还是通过实施高覆盖率的出生第一剂疫苗接种，都是非常有效的癌症预防策略。

### 抑制表观遗传促进药物持久性

慢性HBV感染持续存在，部分原因是病毒基因组残留在细胞中被称为共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）的结构中，其对靶向复制病毒DNA的治疗药物具有抗药性。这些结构，也被称为外显子，可继续合成病毒RNA，从而导致疾病复发。但它们如何能经受住治疗尚未完全明确。

在去年11月发表的一项研究中，中国上海复旦大学（Fudan University）的Jieliang Chen和Zhenghong Yuan等人研究了表观遗传变化是否可能发挥作用。在培养的肝细胞中，

研究小组发现表观基因组DNA在非分裂的细胞中保持稳定，但在复制的细胞中则迅速丢失。当转录被抑制时，DNA对抗病毒酶更为强烈。当用一种能重新激活转录的分子处理时，cccDNA则再次对抗病毒酶（如APOBEC3A）敏感。

Chen表示，这是他们第一次表明，表观遗传抑制的cccDNA对酶和抗病毒治疗有抵抗力。该结果可能会引领新的治疗方案——将转录激活剂与其他HBV药物相结合，以降低游离DNA的持久性。

## 慢性HBV护理的缺口

根据对医疗和医药保险索赔的分析，在美国，很大一部分慢性HBV感染者没有得到充分的评估或治疗。2003年至2019年期间，只有一半的慢性HBV患者接受了全面的实验室测试，以确定病毒载量。只有60%符合治疗条件的人在获得治疗资格后的前12个月内接受了治疗。

在去年12月发表的一项研究中，加州斯坦福大学（Stanford University）的Mindie Nguyen等人求助于一个国家数据库，以确定慢性HBV在美国诊所的评估和治疗情况。他们所分析的12608人全部拥有私人健康保险，近70%的人家庭年收入超过6万美元（美国家庭收入中位数约为67000美元）。然而，研究小组还是发现了护理方面的巨大缺口。Nguyen

表示，这个缺口很大程度上来自社会文化方面。这不仅仅是获得金钱、教育或有机会获得护理的问题。

Nguyen表示，缺乏对慢性HBV风险的了解、污名化和患者否认都是造成护理缺口的原因。黑人、白人和西班牙裔患者接受全面实验室筛查的可能性均比亚裔患者低50-60%。Nguyen建议，在亚裔社区开展有针对性的活动和社区意识计划可能会有所帮助。在后续研究中，该团队的目标是分析患者群体中基于人口统计学或地理位置的疾病差异。她表示，这将有望为他们提供所需的数据，以确定各州或各县社区工作的优先次序。

## 药物带来的双重打击

目前对乙型肝炎的治疗包括长期服用抗病毒药物。这些化合物抑制病毒复制，但不能完全消除病原体。根据去年5月发表的一项研究，清除体内乙肝病毒的一个选择是靶向一种参与胆固醇代谢的酶。

HBV只在肝细胞中复制，并能抑制免疫反应（如T细胞的反应）以促进持续的慢性感染。伦敦大学学院（University College London）的Mala Maini等人想知道阻断参与T细胞对肝癌生长反应的酶【称为酰基辅酶A：胆固醇酰基转移酶（acyl-CoA: cholesterol acyltransferase）或ACAT】的作用是否也可

能增强HBV感染的免疫反应。Maini表示，他们看到肿瘤和慢性HBV中衰竭的T细胞反应之间有很多相似之处。

研究人员发现，阻断ACAT的药物有助于T细胞准备好响应HBV感染并增殖，并增强它们在培养的肝细胞和血细胞中的活性。这种药物的作用可能是阻止胆固醇在T细胞中积累，并将其重新定位到细胞膜以增强细胞功能。这引起了一个担忧：HBV需要胆固醇来进入细胞，因此该药物可能会使感染恶化。但相反，ACAT抑制剂阻止了HBV的复制。Maini认为，真正令人惊讶的是，这种药物也具有这种直接

的抗病毒作用。

研究人员计划继续在动物模型和人类肝脏细胞中进行研究，以了解其工作机制。**Maini**表示，如果这些研究成立，**ACAT**抑制剂与抗

病毒和其他免疫调节药物相结合，可以提供一种相对低廉、简单和安全的方法，以增加功能性治愈的成果。

生命奥秘电子杂志

## 9. 行业资讯

### 9.1 满足慢性乙型肝炎功能性治愈的需求

尽管在治疗方面取得了许多进展，但慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染仍然是一种基本上无法治愈的疾病，影响着全球超过2.9亿人口。所有慢性HBV患者都面临着更高的死亡风险。每年有80多万人死于HBV相关的并发症（主要是肝硬化和肝癌）。随着具有高耐药屏障的强效抗病毒药物的问世，HBV治疗取得了重大进展。在某些情况下，这些药物经过多年的使用后，可以减少甚至逆转

进行性肝纤维化。不幸的是，这些抑制性疗法很少能达到功能性治愈，即在停止治疗后持续控制病毒。

Vir生物技术公司是一家将免疫治疗商业化的公司，专注于将免疫学见解与尖端技术相结合，以治疗和预防严重的传染病。该公司正在解决潜在的HBV功能性治愈的需求。在此，介绍Vir公司双管齐下治疗HBV的方法，并强调一些关键的其他问题。

### 通往新疗法的道路

HBV的发病率部分源于其“隐蔽”的复制和传播能力。即使乙肝病毒（现存最小的DNA病毒之一）进入易感的肝脏细胞（称为肝细胞）内并开始复制，大多数患者在感染的早期和慢性阶段仍表现为无症状。

在肝细胞内，HBV产生过量的病毒抗原，包括属于HBV包膜蛋白的乙型肝炎病毒e抗原（HBeAg）和乙型肝炎病毒s抗原（HBsAg）。除了存在于循环病毒中的过量的HBsAg外，受感染的细胞还会分泌大量含有HBsAg的亚病毒颗粒。细胞内抗原以及在病毒

和亚病毒颗粒组合中发现的细胞外抗原被认为会对B和T细胞反应产生负面影响，使免疫系统“疲惫”，从而阻止HBV被内源性免疫反应清除。随着持续的慢性感染，患者肝脏纤维化的风险随着时间的推移而增加，这样就增加了肝硬化或肝癌的风险。而同时，患者主要表现为无症状，这既妨碍了早期治疗，也增加了进一步传播的可能性。

值得注意的是，即使在已经实现功能性治愈的HBV患者中，慢性HBV也可以通过抑制免疫系统从而被重新激活。

假设降低抗原水平以促进免疫系统反应，抑制病毒复制以保护健康的肝细胞，可能会实现功能性治愈——这就是Vir公司双管齐下的方法背后的科学原理。

具体来说，Vir公司正在评估多种研究性的组合疗法，作为其广泛的临床计划中的一部分。

VIR-2218是基础候选药物，是与Alnylam Pharmaceuticals公司开发的皮下注

射的GalNAc结合的小干扰核糖核酸（small interfering ribonucleic acid, siRNA）。VIR2218采用了Alnylam的“增强稳定化学加”（Enhanced Stabilization Chemistry Plus）技术，以提高药物特异性，同时保持体内活性的代谢稳定性。VIR-2218还被设计为靶向HBV的X基因区域，该区域是所有HBV RNA所共享的，以此获得更广泛的活性（图1）。

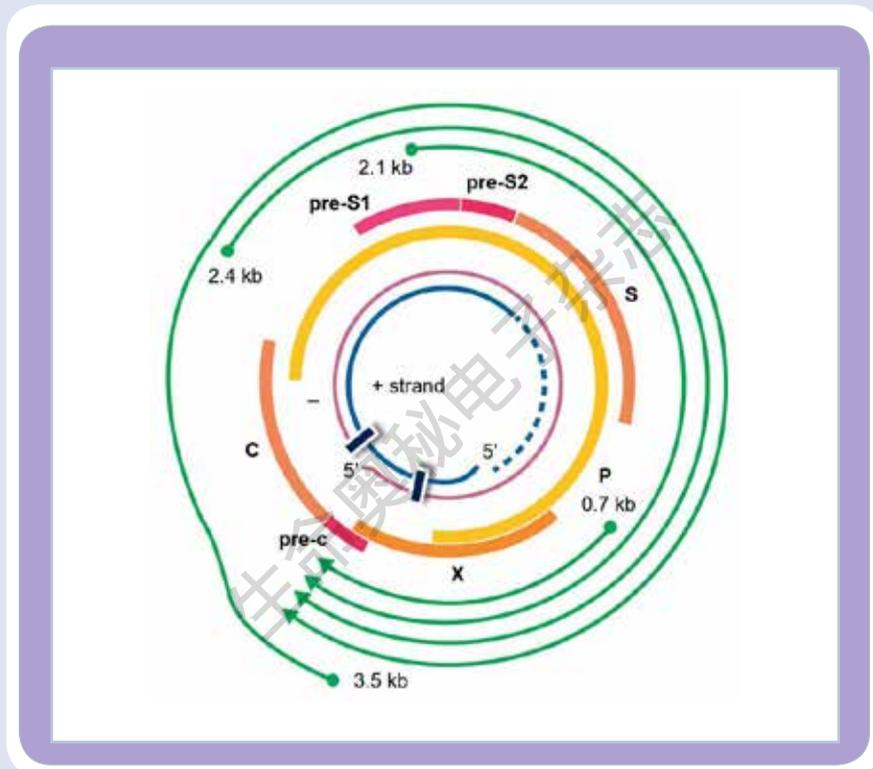


图1. VIR-2218靶向HBV基因组的HBx区域，以沉默HBV转录本。

一项尚未经过同行评议的2期临床试验的初步结果表明，VIR-2218在48周干预后引起了循环HBsAg丰度的药物剂量依赖性降低（NCT03672188）。相信通过这种细胞内和细胞外的抗原抑制，免疫调节疗法的效力将得

到加强。以上是双重治疗方法的第二部分。因此，Vir公司正在测试几种具有不同作用机制的免疫调节剂，以确定哪些药物在与VIR-2218配对使用时可能带来增益。

**VIR-2218与VIR-3434:** VIR-3434是一种皮下注射的抗体（图2）。尚未经过同行评议的初步临床前数据表明，它能中和HBV，阻止其进入肝细胞，并降低循环中的病毒和HBsAg水平。此外，它已被设计为可刺激树突状细胞成熟，因此可作为治疗性T细胞疫苗（NCT04423393、NCT04856085）。

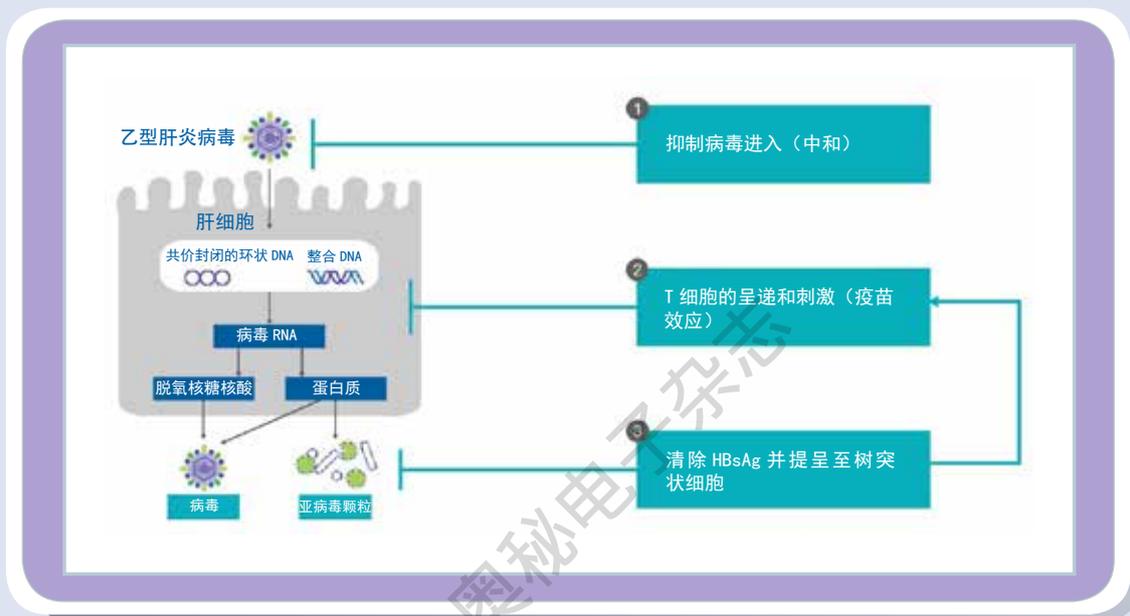


图2. VIR-3434: 一种针对乙肝s抗原的Fc工程人类抗体，具有多种潜在的作用机制。

**VIR-2218与PEG-IFN- $\alpha$ :** 尽管治愈率非常低，PEG-IFN- $\alpha$  仍是目前唯一被批准的能够实现功能性治愈的治疗方法。Vir公司正在进行临床试验，以评估VIR2218是否会在缩短治疗持续时间的同时提高功能治愈率（NCT04412863、NCT04856085）。

**VIR-2218与TLR8激动剂和PD-1抑制剂:** TLR8激动剂和PD-1抑制剂各自作为单一疗法进行评估，以确定它们对HBV的免疫调节活性。Vir公司正在评估VIR-2218与TLR-8激动剂 selgantolimod (GS-9688) 和PD-1抑制剂nivolumab在抗病毒抑制患者和病毒感染患者中的作用（NCT04891770）。

**VIR-2218+BR11-179:** BR11-179是一种旨在增强B细胞和T细胞免疫的研究性疫苗。Brii Biosciences (NCT04749368) 正在进行一项评估这种组合方法的研究。

## 展望

至关重要的是，在过去十年中，政府、学术界和工业界为实现潜在的功能性治愈而进行的投资已经加速，尤其是自慢性丙型肝炎口服治疗取得显著成效以来。然而，关于HBV免疫学的许多问题仍然存在，这可能是实现HBV功能性治愈的关键。

深入了解适当的免疫反应所需的抗原减少程度、最佳的免疫刺激类型，以及清除受感染

肝细胞的细胞过程，包括CD4 T细胞和B细胞刺激的程度和持续时间，可以扩展免疫调节战略。

由于存在许多悬而未决的问题，以及对超过2.9亿人的潜在影响，在追求HBV的功能性治愈方面，对创新、研究和投资的持续需求是显而易见的。

生命奥秘电子杂志

## 9.2 开辟慢性乙型肝炎研究新领域，改善全球生活

传染病是人类面临的最大威胁之一。它们不断演变、传播并不成比例地影响最脆弱的人群。了解到这一点，强生公司（Johnson & Johnson）旗下的杨森制药公司（Janssen Pharmaceutical Companies）有一个宏伟的目标：为创造一个可以防止传染病传播并消除

此类疾病对全球健康造成的负担的未来而努力工作。通过正在流行的COVID-19，他们都亲眼目睹了传染病可能带来的毁灭性打击，这在过去几年中占据了新闻头条并影响了所有人的日常生活。但一定切记，COVID-19并不是影响全球大量人口的唯一传染病。

### 朝向功能性治愈

现如今，全世界有近3亿人患有慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB），每过30秒其并发症就会造成大约1人死亡。除了患有终身需要日常治疗的潜在衰弱病症之外，许多CHB患者还面临着与其疾病状况相关的偏见和歧视的额外负担。最近，杨森制药公司有幸与世界肝炎联盟（The World Hepatitis Alliance）合作，完成了一份深入研究全球各地受CHB负担和偏见影响的群体、家庭和个人所面临的现实情况的报告。

在科学上，加深对乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）的理解有助于使研究人员更易获得新的解决方案，即功能性治愈（在指定的治疗过程后至少6个月内检测不到病毒标志物）。这可以大大改善病毒携带者的长期患病状况以及健康相关的生活质量。功能性治愈要求受感染者通过其免疫系统保持对HBV的控制，而不需要继续使用抗HBV药物或疫苗。

虽然到目前为止已经取得了巨大的进展，但仍有更多的工作要做。由于HBV和病毒携带者（尤其是患者的免疫系统）之间的交互很复杂，因此达到功能性治愈将会很艰难。提高HBV感染者的功能性治愈率仍然是更有效地管理HBV的综合战略中的一个重要组成部分。

随着杨森制药公司和其他全球研究人员持续推动科学发展，实现所有人共同的最终目标，即为CHB患者提供功能性治愈方法，但也不忽视解决CHB患者及其家人与该疾病相关的误解、偏见和过时的政策而面临的障碍的必要性。对HBV感染者的偏见和歧视会极大地降低个体的健康相关生活质量，以及寻求和接受治疗的意愿。虽然患者教育是帮助HBV患者与解决方案相联系的一个关键组成部分，但广泛的利益相关者之间的全球合作对于实现有意义的改变仍然至关重要。

## 偏见和歧视的有害影响

偏见可以被认为是一种“标记”，无论是真实的还是感知到的，它使一些人与其他人之间产生了负面的区别，造成了被排斥和孤立的感觉。

与健康有关的偏见往往源于对感染、传播、患病、每日服药或其他导致社会判断和指责因素的恐惧以及缺乏对疾病的了解。当一个人受到不公平的对待或被剥夺服务和自由时，偏见就变成了歧视。对于CHB患者来说，这种歧视可能以工作场所或教育筛查程序的形式出现，因为健康状况而被拒绝提供住房，以及拒绝提供有效诊断和管理疾病所需的医疗服务。

这种偏见不仅可能影响CHB患者的心理健康及与健康有关的生活质量，而且还可能影响他们的亲人和家庭。由于大多数HBV感染者是在出生时被感染的，因此偏见会影响个人的一生。这些通常未被认识到的偏见仍然是成功预防、诊断和治疗的主要障碍，而这主要是由于错误的信息和恐惧所造成的。

幸运的是，当人们共同致力于实现功能性治愈，为CHB患者提供临床益处时，取得的进展也可能有助于消除与CHB相关的偏见和歧视。



全世界有近3亿人携带乙肝病毒。许多乙肝患者在日常生活中面临偏见和歧视。

## 消除障碍以改善健康结局

2021年，杨森制药公司与世界肝炎联盟合作了一份报告，以研究全球乙型肝炎的负担，并为解决患者及其家人因偏见和歧视而面临的持续障碍提供建议。这份题为“偏见和歧视对乙型肝炎患者的影响（The impact of stigma and discrimination affecting people with hepatitis B）”的报告强调了人们的经历，以证明偏见和歧视对心理健康、与健康有关的生活质量和人权产生的个人影响。重要的是，该报告确定了目前可以采取的几项关键政策建议，这些建议可显著改善全球数百万人的

生活。它包括但不限于：优先对所有医疗保健专业人员进行准确和无偏见的肝炎教育、改善获得公平和可负担的护理的机会、实施和执行反歧视法、增加对HBV专项计划的资助。

全球的政策制定者和决策者可以在推进这些建议方面发挥关键作用，但在社区解决方案方面，合作是关键。通过让公共卫生、教育、卫生系统和民间组织等众多利益相关者参与进来，全球和社区领导人可以在消除偏见和歧视方面做出有意义的改变，同时也要努力实现临床方面的功能性治愈。

## 肝炎刻不容缓

凭借在科学和继续教育方面的进步，杨森制药公司致力于减少疾病的负担及与CHB相关的偏见。他们赞赏从私营公司到政府再到主要行业参与者的所有部门的科学家和领导层的努力，为追求CHB的功能性治愈，以及可能的偏见消除而不懈努力。

杨森制药公司相信，有一天，综合知识以及为实现这一目标所取得的进展将为全世界数百万人带来更美好的未来。通过确信其不会忽视在这一共同过程中取得进展时可以采取的步骤，包括确定和实施解决偏见和歧视的行动，可以使这一美好梦想在今天成为现实。

# 10. 观点碰撞

## 10.1 慢性肝炎终身疗法需要新思路

Matteo Iannacone & Luca G. Guidotti指出，寻找治愈慢性乙型肝炎的方法，需要把目光聚焦在免疫系統上。

目前已批准的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染治疗方法只有两种主要类型：注射干扰素（一种通常由免疫系统产生以对抗感染的物质），以及核苷或核苷酸类似物 (nucleotide analogues, NUC)。NUC是一种耐受性良好的药物，可口服以有效抑制病毒复制，是大多数国家慢性HBV的主要治疗方法。然而，与抗HIV药物类似，NUC很少根除病毒，因此HBV感染者不得不接受终身治疗，以防止肝炎的危险复发。

HBV领域的一个普遍教条是从其它慢性感染的研究中借鉴而来的。这个理论认为，减少血液或肝脏中的病毒抗原——尤其是乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) ——可能会唤醒名为T细胞的免疫细胞，而后这些T细胞会对抗病毒并清除慢性感染。因此，降低循环中病毒抗原水平或减少其在肝脏中产生的几种治疗方法已经进入临床，无论是单独使用还是与NUC或干扰素联合使用。

但最近的调查结果使人们对这种策略产生了怀疑。事实上，过去两年的研究表明，血液中的HBsAg水平不会影响可以应对HBV的T细

胞的数量或功能。此外，对小鼠的研究表明，从血液中清除HBsAg并不能改善HBV特异性T细胞反应的功能。减少肝脏中病毒抗原的产生也可能不起作用——将肝细胞上的抗原减少多达50倍的小鼠实验未能引发具有潜在抗病毒活性的T细胞反应。基于以上研究，我们预测减少抗原的策略最多只能部分或暂时恢复慢性HBV患者的免疫系统，而不能根除病毒。

因此，我们认为减少抗原不足以引起对持续性HBV感染的显著免疫控制。为了开发一种对慢性HBV有效的疗法，有必要考虑免疫刺激方法。这种免疫疗法需要针对HBV持续存在的环境和条件的几个关键特性。

其中第一个是肝脏中的多孔血液供应——每分钟约有三分之一的血细胞通过肝脏缓慢移动。这有助于循环T细胞轻松识别潜在肝细胞上的HBV抗原，即使不离开血管。

第二个特点是，当T细胞第一次到达肝脏并识别肝细胞上的HBV抗原时，它们通常无法抵抗病毒。发生这种情况是因为肝细胞无法为T细胞提供激活和分化的特定信号。这种无反应性也被认为是HBV和其它主要影响肝脏的病毒（如丙型肝炎）能够建立终身感染的原因。

第三，HBV感染持续时间长，通常跨越数十年，这似乎削弱了HBV特异性T细胞的抗病毒潜力。事实上，相比于血液中和肝脏上的HBsAg抗原丰度，这种持久性对疾病进程的影响更大。

这些特点提示了开发HBV疗法的其它方法。例如，治疗性疫苗的使用可能会刺激专职性抗原呈递细胞（如树突状细胞）吸收HBV抗原，并迁移到注射区域的淋巴结。在那里，树突状细胞可能会为未遇到抗原的HBV特异性T细胞（幼稚T细胞）提供肝细胞无法提供的激活信号，从而允许“效应”T细胞分化、进入肝脏并对抗HBV。在另一种方法中，治疗性疫苗可以与免疫系统调节剂结合，使幼稚T细胞能够从名为枯否细胞的特殊肝细胞接收适当的信号。这对于在遇到疫苗产生的抗原之前到达肝脏的幼稚T细胞特别有帮助。最后，治疗性疫苗和免疫调节剂可能对患有HBV的青少年最有效。这是因为，相比于成年人，青少年的HBV特异性T细胞的数量和功能不会因长时间

接触抗原而减少。

将减少抗原的方法与治疗性疫苗相结合，在临床前模型中产生了向好的结果。使用白细胞介素2等免疫调节剂也是如此，它允许幼稚T细胞在识别特定枯否细胞亚群上的抗原后获得有效的抗病毒活性。因此，对HBV感染的长期抑制和免疫控制很可能需要将治疗性疫苗，以及免疫调节剂与直接作用的抗病毒药物相结合——不仅是批准的NUC，还包括作为抗HBV有效武器的衣壳组装抑制剂。

由于安全和监管问题以及高成本、复杂的联合疗法极难开发，因此对正在进行的减少抗原药物的临床研究进行仔细和快速的评估至关重要。这将促使我们抓住机会，设计出新的、更科学的组合来对抗这种令人烦恼的病毒。

Matteo Iannaccone是一名免疫学家，Luca G.Guidotti是一名病毒学家和病理学家，他们都在意大利米兰的圣拉斐尔生命健康大学（Vita-Salute San Raffaele University）。

## 10.2 消除乙型肝炎，充分考虑相关因素的简化方法至关重要

Margaret Hellard和Jessica Howell表示，彻底改革乙型肝炎检测和治疗方法可降低成本并能改善治疗效果。

乙型肝炎是全球性杀手之一，全世界有近3亿人感染了慢性乙型肝炎，每年有超过80万人死于与乙型肝炎有关的肝衰竭和肝癌。这种病毒性疾病的影响在资源匮乏地区最为显著。

安全、有效和可负担的乙型肝炎治疗方法可以抑制病毒，保护肝脏免受持续性损害，并减少传播风险。然而，在全球范围内，仅低于10%的乙肝患者被诊断，低于8%的患者接受治疗。显然，目前的乙肝诊断和管理方法无法胜任这一任务，迫切需要新的策略。

根据国际组织制定的现行指导方针（可为国家处方政策提供信息）可知，并非所有感染了乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）的患者都有资格接受治疗。找到那些符合条件的患者需要进行血液检查，以检测肝脏炎症、乙肝免疫反应和血液中的HBV水平。另外，还需要进一步的检测来评估肝脏疤痕（纤维化）。其中许多检测，低收入和中等收入国家是无法负担的，或者根本无法获得。例如，HBV水平检测需要训练有素的医疗工作者和昂贵的设备，在撒哈拉以南非洲地区的成本可能高达100美元。乙型肝炎会演变为一种慢性疾病，需要终身定期监测，以确保在正确的时间开始治疗，以防止并发症的产生。这种复杂性需要专家管理。但在资源匮乏的环境中，没有足够的有经验的卫生工作者来管理每位患者。

因此，第一项任务是降低乙型肝炎监测的检查频率和复杂性。这种变化将通过两种方式消除人们在获得护理方面面临的一些障碍：首先，减少多次就诊的需求；其次，允许非专业

卫生工作者管理乙型肝炎。这可以通过以下方式实现：使用可提供当天结果的更低廉、快速的即时检测代替昂贵的实验室检测。

这种简化的乙肝检测方法需要权衡利弊，因为这会使得被广泛使用的低成本技术提供的结果不如金标准实验室测试结果准确。然而，跟可以增加测试和诊断的人数相比，这种微小的准确性损失更具价值。

一个更简单的方法是为每个乙肝患者提供治疗，如同其它两种病毒性疾病一样（艾滋病毒和丙型肝炎）。一个“全治疗”（treat-all）的护理系统将会避免有人错过他们所需的治疗。此种策略需要的监测更少，因为肝炎复发的风险会降低。

建议不要对乙型肝炎采取treat-all做法的担忧已经过时。乙型肝炎的治疗方法已经失去了专利权，因此这些药物患者目前负担得起。人们担心如果不必要地服药，乙肝会对治疗产生抗药性，这一点目前已被证明是没有根据的。尽管使用了数十年，但尚未有记录表明病毒对乙型肝炎药物替诺福韦（Tenofovir）产生耐药性。目前普遍认为，病毒对另一种最常用的药物恩替卡韦（entecavir）产生抗药性的风险很小。

诚然，对每一位被诊断为感染的人进行治疗意味着，一些只有轻微肝病的人将接受可能不必要的治疗。而且，尽管一般来说这是安全的，但其中一些人仍然可能出现药物副作用。如果他们停止用药，可能面临肝炎复发的风险。尽管有这种潜在的不利因素，作者认为现

在可能正是改变方法，并治疗所有确诊患者的一个好时机。

这种策略也给健康带来了其他益处。例如，有新的科学证据表明，高水平的病毒与患肝癌的风险有关。这些发现表明，在早期抑制病毒水平可能是减少这种癌症病例的有效策略。降低个体的病毒水平还有一个好处，那就是可降低传染给未接种疫苗者的风险，包括从孕妇到婴儿，这是慢性感染的一个常见来源。

最后，越来越多的证据表明，对乙型肝炎采取treat-all的方法比目前的做法更具成本效益。药物治疗的成本低于确定治疗资格所需的测试成本。而取消这些昂贵的测试，将使人们能够在社区环境中由非专业的医疗工作者，而不是医院的专家进行治疗。

目前治疗乙型肝炎的方法并不奏效。对许多资源匮乏的国家来说，检测和治疗指南是不切实际的，这使得大多数乙肝患者得不到可挽

救生命的治疗。如果要在全球范围内消除乙型肝炎，考虑其流行性和社会经济背景的简化方法至关重要。然而，任何改变乙型肝炎护理的决策都必须以患者为中心，因为在有治愈方法之前，treat-all的方法意味着每个感染者都必须终身服药。对于一些人来说，这可能是一个重大的障碍，他们每天吃药时都要面对自己患有乙型肝炎的事实，而从前可以连续几个月将其忽视。因此，必须制定一个最佳的检测和治疗方法，以体现尊严、知情选择和获得护理的公平性。

**Margaret Hellard**是澳大利亚墨尔本伯纳特研究所（Burnet Institute）和阿尔弗雷德医院（Alfred Hospital）的传染病医生和研究员。

**Jessica Howell**是澳大利亚墨尔本伯纳特研究所和圣文森特医院（St Vincent's Hospital）的肝脏专家和研究人员。

## 10.3 消除乙型肝炎的积极分子

位于弗吉尼亚州雷斯顿的全球政府服务公司Maximus的公共卫生实践高级主管、美国卫生与公众服务部（US Department of Health and Human Services）的前首席病毒性肝炎专家Corinna Dan表示，他们拥有根除乙型肝炎及其所致肝癌和终末期疾病的工具。她向《自然》（*Nature*）杂志表示，如果有足够的资源和领导力，他们可以在全世界范围内消除这种疾病。

### 乙型肝炎的可预防程度如何？

乙肝病毒是一种非常稳定的病毒。与流感和SARS-CoV-2不同，它不会发生很大的变异，这意味着疫苗在预防感染方面非常有效，并且可能会保持这种效果，直至最终根除这种疾病。

### 目前尚无治愈方法。治愈疾病的那一天会到来吗？

Dan认为那是可以实现的。有一小部分长期感染的人确实能抵御病毒，所以一定有一些尚未完全明确的治愈机制。在COVID-19之前，他们一直请求国家过敏和传染病研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases）在乙型肝炎和丙型肝炎方面做更多工作，致力于乙型肝炎研究的小组可以动用更多的资金来加快开发治愈方法。

### WHO希望到2030年在全球范围内消除病毒性肝炎。美国是否有望实现这一目标？

Dan表示他们绝对可以实现WHO的目标，因为他们有这样的工具。例如，通过儿童疫苗接种和其它措施，他们已经在阿拉斯加原住民中消除了甲型肝炎。而且他们已经观察到，在实施重点筛查、疫苗接种和治疗运动的群体中，乙型肝炎发病率急剧下降。

乙型肝炎疫苗改变了游戏规则。20世纪90年代中期，接种出生疫苗成为常规，因此25岁以下的美国人得到了很好的保护。乙型肝炎现在主要是出生在其他地区没有接种疫苗的人，以及在疫苗问世前出生的老年人需要面对的问题。为成年人接种疫苗（尤其是注射毒品的人，他们约占急性乙型肝炎病例的三分之一）将是进一步预防感染的绝佳方式，但目前还没有把重点放在成人疫苗接种上。

### 即时筛查能否发挥作用？

Dan表示即时筛查将是非常有帮助的，他们已经在COVID-19、HIV和丙型肝炎中观察到了这一点，对这些疾病的测试可以在20-30分钟内获得结果。在美国，他们每年购买数以百万计的HIV检测工具，并免费或低价分发，费用由疾病控制和预防中心（Centers for Disease Control and Prevention）支付。但是乙型肝炎的情况并非如此。当人们获得快速HIV检测或快速丙型肝炎检测工具时，也应检测乙型肝炎。精确的乙型肝炎即时筛查在其他国家已得到批准，但在美国并非如此。

### 考虑到感染水平，美国是否应该在预防和治疗乙型肝炎上投入更多？

Dan认为确实应该这样，与其它传染病相比，投入到乙型肝炎的资源并不平等。在美国，大约有120万人患有艾滋病。与患有乙型肝炎的人数相近（100万到200万之间），因此确实存在疾病负担。此外，受影响的群体主要是移民及其子女，这些人不一定很富裕，也不一定对美国的医疗保健系统非常了解。

### 从其他地区的工作中能够学到什么？

Dan表示国际合作真的很重要。例如，他们可以从中国和韩国的研究中学习，那里有10%的人口患有乙型肝炎，在一些地区甚至超过这个比例。蒙古国的乙型肝炎和丙型肝炎发病率极高，并且同时患有这两种疾病的人也有很多。但很大程度上是因为该国存在一个集中的卫生系统，它能够系统地检测本国几乎所有人患乙型肝炎、丙型肝炎和丁型肝炎的情况。美国如果能够类似地集中开展肝炎检测工作，并使其成为常规医疗服务的一部分，防治工作则会更好。并且集中化也有助于检测规范化并减少歧视。

### COVID-19是否揭示了肝炎的挑战？

Dan表示他们已经了解了更多关于如何向公众传达风险和采取行动的重要性。COVID-19的响应并不集中，特别是在大流行的开始阶段；它被推到了州，甚至是地方一级。但是，提倡不同行动的声音越多，就越不可能促使人们持续采取同样的预防措施。Dan等人在向人们转告病毒性肝炎的风险方面也有困难。人们的认识往往不高，甚至在一些卫生保健提供者中也是如此。使事情尽可能简单和一致，确实有助于建立信任，所以人们会说：“好吧，可以采取下一步行动”，并且接受筛查或接种疫苗。但是在COVID-19和乙型肝炎方面，他们已经大大错过了这个机会。

### 对乙型肝炎有什么期待？

Dan表示消除乙型肝炎需要采取多面的全球方法，并在一段时间内持续开展工作。如果他们为每个婴儿接种疫苗，并消除母婴传播，仍然会有一群年龄较大的慢性感染者。但是，通过成人疫苗接种计划和对检测的投资，可以在50年内或可能长达70年内降低群体感染率，直至没有人患有乙型肝炎。作为地球，可以根除这种传染病，就如同消灭天花那样，他们也即将在美国成功做到这一点。

## 原文检索:

Elie Dolgin. (2022) Closing in on a cure for hepatitis B. *Nature*, 603: S46-S48.

Liam Drew. (2022) How to stop mother-to-child transmission of hepatitis B. *Nature*, 603: S50-S52.

Claire Ainsworth. (2022) Destigmatizing hepatitis B. *Nature*, 603: S54-S56.

Emily Sohn. (2022) Falling short. *Nature*, 603: S58-S59.

Linda Nordling. (2022) African hotspot. *Nature*, 603: S60-S61.

Benjamin Plackett. (2022) Why hepatitis B hits Aboriginal Australians especially hard. *Nature*, 603: S62-S63.

Kristina Campbell. (2022) Hepatitis B and the liver cancer endgame. *Nature*, 603: S64-S65.

Jyoti Madhusoodanan. (2022) Highlights from hepatitis B studies. *Nature*, 603: S67.

Carey Hwang. (2022) Addressing the unmet need for a functional cure for chronic hepatitis B.

James Merson. (2022) Charting a new frontier in chronic hepatitis B research to improve lives worldwide.

Matteo Iannacone & Luca G. Guidotti. (2022) Developing a cure for chronic hepatitis B requires a fresh approach. *Nature*, 603: S49.

Margaret Hellard & Jessica Howell. (2022) Simplify, simplify. *Nature*, 603: S53.

Eric Bender. (2022) Corinna Dan: Elimination enthusiast. *Nature*, 603: S57.

张洁、庭玥/编译

## 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

### 岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

### 要求：

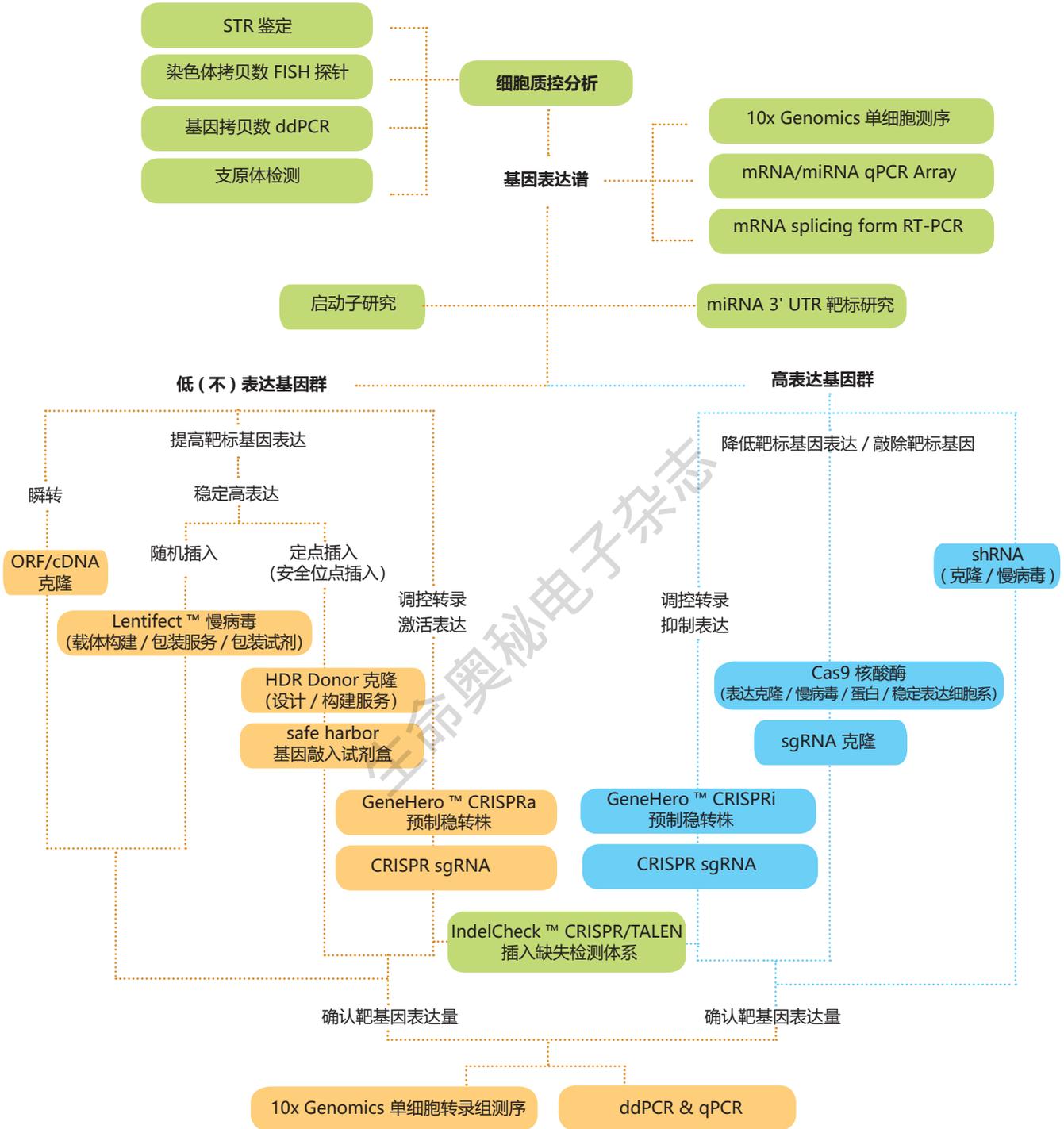
- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)



## 基因功能研究产品和服务指南

\* 颜色框可以点击进入详细网页



◎ 相关产品及服务: [【转染试剂】](#) [【AAV 包装服务】](#) [【荧光素酶检测试剂盒】](#) [【细胞系构建服务】](#)

◎ 客户发表文章超过 100,000 篇 [【点击查看】](#)



扫码进入网页版



合办专题专刊  
网站广告合作  
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

生命奥秘电子杂志

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)