

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH260102

## 乙型肝炎病毒感染的自然控制和清除

叶建宇<sup>1,2</sup>, 王冰<sup>1,2</sup>, 顾乐言<sup>1,2</sup>, 樊映廷<sup>1,2</sup>, 陈捷亮<sup>1,2</sup>

1 复旦大学上海医学院基础医学院病原生物学系, 上海 200032

2 国家卫生健康委员会/教育部/医科院医学分子病毒学重点实验室, 上海 200032

通信作者: 陈捷亮, jieliangchen@fudan.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9647-0239)

**摘要:** 乙型肝炎病毒(HBV)是一种独特的嗜肝DNA病毒,在肝细胞核内形成共价闭环状DNA并可部分整合入宿主基因组,构成病毒持续感染的分子基础。HBV感染复制依赖多种肝细胞富集因子及微环境调控。宿主通过多种方式实现对HBV的自然控制和清除,包括以细胞毒性T细胞及自然杀伤细胞等细胞免疫介导的溶细胞性清除,以干扰素和各类细胞因子驱动的天然免疫与非溶细胞性清除,以及体液免疫中抗体介导的保护与清除。此外,细胞内限制性因子和通路、肝细胞分裂更新及基底硬度等肝脏微环境变化亦共同影响病毒控制和清除的效率与结局。本文深入阐明并动态解析相关机制,将有助于加深理解乙型肝炎慢性化及自愈和治愈的过程,为优化诊疗及研发新型干预策略提供理论基础。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 共价闭环环状DNA; 抗病毒免疫

**基金项目:** 国家自然科学基金(82372234, 32570162); 国家重点研发计划(2022YFA1303600)

### Natural control and clearance of hepatitis B virus infection

YE Jianyu<sup>1,2</sup>, WANG Bing<sup>1,2</sup>, GU Leyan<sup>1,2</sup>, FAN Yingting<sup>1,2</sup>, CHEN Jieliang<sup>1,2</sup>

1. Department of Medical Microbiology and Parasitology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. MOE/NHC/CAMS Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Shanghai 200032, China

Corresponding author: CHEN Jieliang, jieliangchen@fudan.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9647-0239)

**Abstract:** Hepatitis B virus (HBV) is a unique hepatotropic DNA virus that forms covalently closed circular DNA within the nucleus of hepatocytes and can partially integrate into the host genome, establishing the molecular basis for persistent viral infection. HBV infection and replication depends on multiple hepatocyte-enriched host factors and is modulated by the hepatic microenvironment. The host achieves natural control and clearance of HBV through various mechanisms, including cytolytic elimination mediated by cellular immunity such as cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells, innate immunity and noncytolytic clearance driven by interferons and various cytokines, and antibody-mediated protection and clearance as part of humoral immune response. In addition, intracellular restriction factors and pathways, hepatocyte turnover through division and replacement, and changes in the hepatic microenvironment (such as the increase in matrix stiffness) collectively influence the efficiency and outcome of viral control and clearance. This article clarifies and elaborates on related mechanisms, so as to deepen the understanding of HBV chronicity, spontaneous resolution, and cure and provide a theoretical basis for optimizing clinical management and developing novel therapeutic strategies.

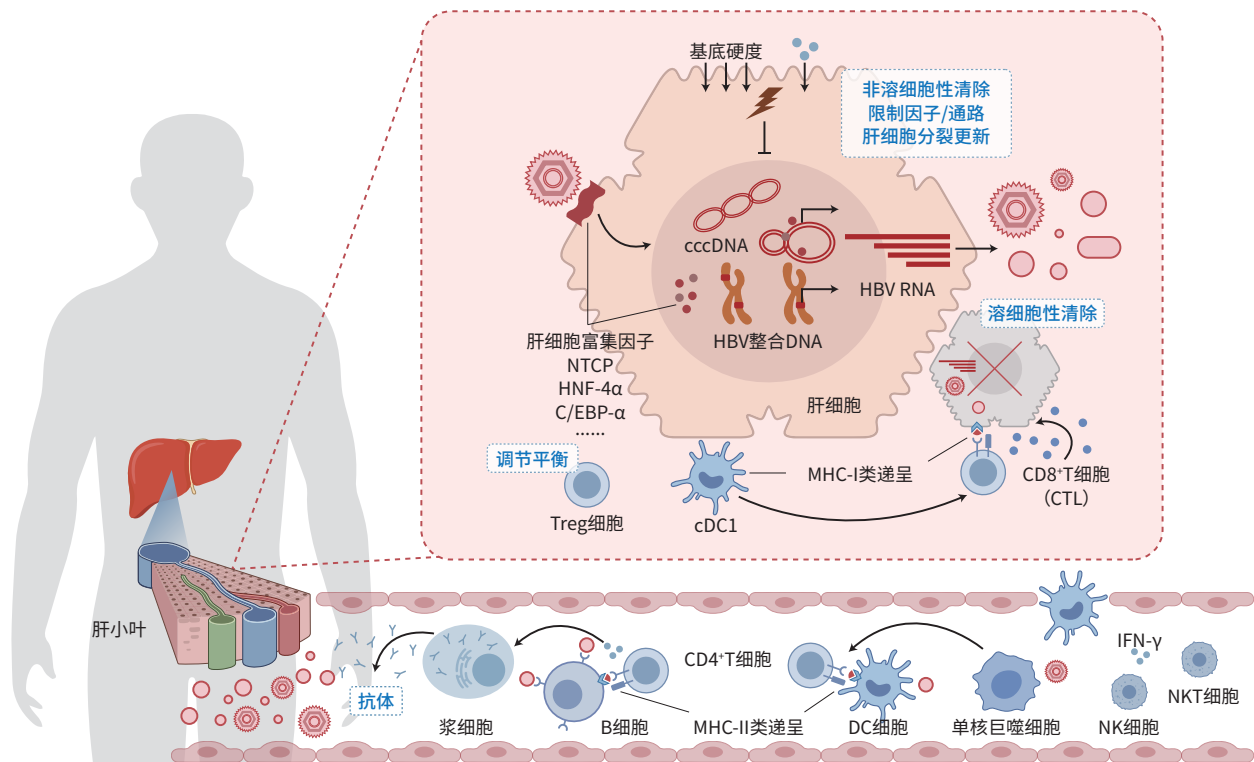
**Key words:** Hepatitis B Virus; Covalently Closed Circular DNA; Antiviral Immunity

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China(82372234, 32570162); National Key R&D Program of China (2022YFA1303600)

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)长期威胁人类健康,其感染慢性化可导致慢性乙型肝炎,并进一步发展为肝硬化及肝细胞癌,造成沉重的疾病负担<sup>[1]</sup>。尽管现有核苷(酸)类抗病毒药物可有效抑制病毒复制,但仍难以根除病毒,且停药后易复发。干扰素治疗是当前可实现慢性乙型肝炎临床治愈的核心手段,但其应答率仍有限。值得注意的是,约95%的成年HBV感染者可自限性清除病毒,仅少数发展为慢性感染,这表明机体具备强大的自然控制清除病毒的机制。HBV的控制与清除并非由单一机制决定,而是涉及天然免疫、细胞免疫和体液免疫等多层免疫应答体系的共同作用,并受到细胞内限制性因子、肝细胞更新及肝脏微环境变化等多因素协同调控(图1)。本文系统梳理宿主自然控制与清除HBV的相关机制,有助于揭示HBV感染慢性化与控制清除的特征规律和关键环节,以期为优化临床诊疗策略、研发新型免疫干预手段及提升功能性治愈率提供理论依据。

## 1 HBV感染复制概述

HBV是一种独特的嗜肝DNA病毒,其基因组约为3.2 kb的部分松弛环状DNA(relaxed circular DNA, rcDNA),通过逆转录复制完成生命周期。HBV感染肝细胞始于依赖肝素硫酸蛋白聚糖介导的病毒初始吸附,随后由乙型肝炎表面抗原大蛋白与细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白高亲和和结合<sup>[2]</sup>,实现入侵。病毒入胞后,核衣壳经胞质运输进入细胞核,rcDNA在宿主修复酶系(如酪氨酰基-DNA磷酸二酯酶2、DNA聚合酶 $\kappa$ 和DNA连接酶I等)作用下修复为共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)<sup>[3]</sup>,并与宿主组蛋白形成微染色体结构,建立HBV维持感染的分子储存库。以cccDNA为模板,病毒依赖宿主RNA聚合酶II转录生成多种病毒RNA,包括前基因组RNA及各亚基因组mRNA。前基因组RNA被包装后经病毒聚合酶逆转录生成新的rcDNA,形成子代病毒颗粒,经内质网-高尔



注:HBV是一种嗜肝DNA病毒,感染肝细胞后形成cccDNA和整合DNA,转录产生多种HBV RNA以合成病毒抗原和子代病毒,过程中多种肝细胞富集因子对感染复制的建立与维持具有重要作用。宿主通过溶细胞性、非溶细胞性、限制性因子/通路、肝细胞分裂更新及抗病毒抗体等多种机制控制和清除HBV,期间各类免疫细胞、细胞因子及细胞外基底硬度变化等协同作用。cccDNA,共价闭合环状DNA;HBV,乙型肝炎病毒;NTCP,钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白;HNF-4 $\alpha$ ,肝细胞核因子4 $\alpha$ ;C/EBP- $\alpha$ ,CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ ;Treg,调节性T细胞;MHC,主要组织相容性复合体;CTL,细胞毒性T细胞;cDC1,I型经典树突状细胞;DC,树突状细胞;IFN- $\gamma$ ,干扰素 $\gamma$ ;NKT,自然杀伤T细胞;NK,自然杀伤细胞。

图1 HBV感染与控制清除机制示意图

Figure 1 Schematic of HBV infection and the mechanisms of viral control and clearance

基体系统装配并释放;部分新形成的核衣壳可回输入细胞核,补充或维持cccDNA池,从而形成病毒复制的内循环机制;复制中产生的部分缺损病毒DNA可整合入宿主基因组,成为除cccDNA之外的乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)长期表达和致癌风险的另一重要来源<sup>[4]</sup>。

## 2 调控HBV感染复制的宿主因子

**2.1 HBV感染复制依赖的宿主因子** HBV的复制高度依赖宿主特异性因子及肝细胞稳态环境。多种肝细胞富集转录因子,包括肝细胞核因子4 $\alpha$ 、CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ 、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 、视黄醇X受体和特异性蛋白1等,可直接结合cccDNA上不同启动子及调控元件,协同激活病毒转录,并与HBV嗜肝性密切相关<sup>[5]</sup>。HBV编码的非结构蛋白乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B X protein, HBx)在复制过程中发挥关键作用,可通过与宿主染色质修饰复合物相互作用,促进cccDNA乙酰化及转录活化。最近一项研究提示,HBx还可通过上调热休克蛋白B1的表达,稳定cccDNA并抑制宿主免疫应答<sup>[6]</sup>。代谢层面上,肝细胞的能量与脂代谢状态可影响HBV复制。例如,脂代谢调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 及甾醇调控元件结合蛋白1被证实可促进HBV基因表达,葡萄糖代谢通过调节能量供给及自噬通路参与病毒复制调控,胆汁酸代谢则通过调节钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白功能直接影响病毒入侵效率。HBx可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和丝裂原激活的蛋白激酶信号通路促进细胞能量代谢与核苷酸合成,从而为病毒复制提供底物。微RNA和长链非编码RNA亦参与调控宿主代谢-转录网络,如微RNA-122通过增强肝细胞核因子4 $\alpha$ 表达和维持脂代谢稳态,间接促进HBV转录。近期研究还提示,肝脏微环境的力学特性变化,如低基底硬度可促进HBV复制活性<sup>[7]</sup>。

综上所述,HBV感染复制依赖宿主在受体识别、转录调控、代谢稳态及微环境信号等多层面的支持。深入解析这些宿主因子及其作用网络和机制,不仅有助于理解HBV的嗜肝性和持续感染基础,也可为开发靶向关键环节的新型抗病毒策略提供理论依据。

**2.2 宿主抗HBV限制性因子** HBV通常被认为是一种“隐匿型”病毒<sup>[8]</sup>,其感染过程并不引发强烈的天然免疫识别或干扰素级联反应。因此,肝细胞中对HBV具有抑制作用的限制性因子多依赖于固有表达和维持。在干扰素刺激基因中,存在许多具有较强抗HBV功能的分

子,其通过多方面机制,在HBV感染复制的不同阶段发挥抑制作用<sup>[9]</sup>。代表性因子包括载脂蛋白B mRNA编辑酶催化亚基3A/B,可通过胞嘧啶脱氨作用损伤或破坏cccDNA;干扰素刺激基因20具有3'-5'外切核酸酶活性,可降解HBV RNA;三结构域蛋白22通过泛素化干扰乙型肝炎病毒核心蛋白(hepatitis B core antibody, HBc)组装;锌指抗病毒蛋白识别富CpG序列的HBV RNA并促进其降解;SAM结构域和HD结构域蛋白1通过降低胞内脱氧核苷三磷酸浓度限制逆转录过程<sup>[10]</sup>。表观遗传调控分子如SET结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶1、蛋白质精氨酸甲基转移酶5和去乙酰化酶3可介导cccDNA组蛋白去乙酰化或甲基化修饰,维持其低转录活性<sup>[11-12]</sup>。染色体结构维持蛋白5/6复合物可直接结合cccDNA并阻断其转录,实现“功能性清除”;而HBx通过招募DDB1-CUL4 E3连接酶可促使该复合物降解,从而“解锁”cccDNA活性<sup>[13-14]</sup>。近年研究表明,MX2作为一种鸟苷三磷酸酶,可干扰HBV RNA稳定性并抑制cccDNA形成,对病毒复制具有直接限制效应<sup>[15]</sup>;肌节同源盒基因1作为转录调控因子,可结合HBV增强子II/核心启动子区,抑制HBx表达与病毒转录,显著降低HBV复制活性<sup>[16]</sup>。

上述多元化的作用机制体现了HBV限制性网络的多样性与层级性,其可在不依赖外源干扰素的情况下,于肝细胞内维持基础活性;在应激、炎症或代谢信号增强时,部分因子的表达可进一步上调,抗病毒效应随之放大。通过表观遗传调控及复制包装阻断等途径,这些因子共同维持宿主的内源性抗病毒稳态,从而在缺乏强烈免疫炎症反应的背景下抑制HBV复制。深入理解其作用机制及动态调控,有助于揭示病毒与宿主之间的平衡机制,并可为打破HBV转录复制状态提供潜在靶向策略<sup>[17-18]</sup>。

## 3 “非溶”与“溶”细胞性HBV清除

**3.1 非溶细胞性HBV清除** 在HBV感染过程中,动物模型研究提示,病毒可实现近乎100%的肝细胞感染<sup>[19]</sup>。因此,单纯依靠溶细胞性清除病毒,理论上会造成不可逆的肝损伤。非溶细胞性清除HBV的概念主要源自Chisari等<sup>[20]</sup>研究团队基于HBV感染黑猩猩模型的研究。在HBV感染的早期阶段,即使尚未检测到显著的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)活化或肝细胞坏死,肝组织中的HBV DNA、RNA乃至cccDNA含量已出现显著下降,表明病毒复制被有效抑制而肝细胞

仍保持完整。这种病毒清除并非依赖细胞裂解,而是通过感染肝细胞内的信号调控和细胞因子介导的转录抑制实现的。基于土拨鼠模型和人类自限性乙型肝炎患者肝穿刺样本的研究也可印证相关现象。这揭示了宿主能在无明显组织破坏的情况下抑制甚至清除HBV,打破了“HBV清除必然依赖细胞杀伤”的传统认知,其机制成为该领域长期性的研究热点。

非溶细胞性HBV清除主要依赖宿主细胞间的细胞因子协同网络与细胞内抗病毒通路。其中,CD8<sup>+</sup>T细胞与自然杀伤(natural killer, NK)细胞分泌的干扰素 $\gamma$ 是非溶细胞性清除的关键因子<sup>[21]</sup>,而肝细胞及树突状细胞产生的内源性及外源性导入的干扰素 $\alpha/\beta$ 可通过Janus激酶/信号转导与转录激活因子通路启动一系列干扰素刺激基因的表达,诱导多种抗病毒限制性分子(如载脂蛋白B mRNA编辑酶催化亚基3A、干扰素刺激基因20、三结构域蛋白22等)表达,从而引发cccDNA降解或抑制病毒转录<sup>[22]</sup>。白细胞介素6等炎性细胞因子可通过信号转导与转录激活因子3抑制肝细胞内肝细胞核因子4 $\alpha$ 的活性,从而降低cccDNA的转录活性。除细胞因子外,肝脏力学信号是一种全新的自然控制清除HBV机制:肝脏的物理硬度具有很大的生理性变化范围(1~7 kPa),在HBV急性和慢性感染清除进程中可观察到一过性肝脏物理硬度升高,而肝细胞基底硬度升高能通过机械力感知通路激活Yes相关蛋白,进而诱导一系列具抗病毒功能因子的表达并降低肝细胞核因子4 $\alpha$ 水平,从而显著抑制HBV转录、抗原表达及促进cccDNA清除<sup>[7]</sup>。此外,在肝细胞发生有丝分裂时,原有病毒cccDNA分子因缺乏黏附宿主染色体的机制,可被大量稀释丢失<sup>[23]</sup>;而肝细胞的死亡更新也会促进宿主自然清除HBV。

综上所述,各类非溶细胞性清除机制,通过细胞因子、细胞内抗病毒基因、代谢和微环境调控网络等动态协同,可在不杀伤宿主肝细胞的条件下抑制乃至清除HBV,这对控制病毒感染、维持免疫稳态和影响感染结局及治疗应答等均具有重要影响。

**3.2 溶细胞性HBV清除** 溶细胞性清除是宿主消除HBV最直接的方式,主要依赖CTL的作用,并有NK和自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)等协同参与。当内含活化cccDNA或整合HBV DNA的肝细胞在主要组织相容性复合体I类(major histocompatibility complex- I, MHC- I)分子上呈递病毒抗原时,CTL可识别并诱导其凋亡,通过穿孔素-颗粒酶、死亡因子/死亡因

子配体及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体/死亡受体5等途径直接裂解杀伤靶细胞。NK/NKT则可识别MHC- I缺失或应激信号介导的非特异性杀伤,并通过分泌干扰素 $\gamma$ 和白细胞介素12促进CTL活化。这些细胞协同作用,在急性感染阶段可实现病毒复制的迅速清除<sup>[24]</sup>。小鼠模型研究表明,肝内I型经典树突状细胞在此过程中通过“cross-dressing”机制呈递HBV来源的MHC- I类抗原,有效激活并扩增HBV特异性CTL群体,形成高效的局部抗病毒效应簇<sup>[25]</sup>。共刺激受体如OX40和4-1BB的信号可显著恢复慢性乙型肝炎中功能衰减的CD8<sup>+</sup>T细胞效能,增强杀伤活性并改善病毒控制,提示共刺激途径可能成为重塑慢性乙型肝炎HBV特异性免疫的潜在靶标<sup>[26]</sup>。

溶细胞性免疫虽能有效清除病毒感染细胞,但过强反应常导致肝细胞坏死与炎症放大。CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞分泌白细胞介素2等支持CTL扩增与记忆维持,而肝脏局部免疫环境则在效应强度与组织保护间发挥关键调控作用。近期研究提出“肝脏免疫调速器”模型,即肝内树突状细胞、肝窦内皮细胞及肝巨噬细胞通过代谢和共刺激信号调节CTL阈值,实现病毒控制与组织耐受的动态平衡<sup>[27]</sup>。通过单细胞与空间转录组进一步发现,在部分慢性乙型肝炎患者中,效应T细胞虽呈功能衰减但仍维持抗病毒转录特征,与病毒低水平控制相对应<sup>[28-29]</sup>。

综上所述,溶细胞性清除代表宿主强效的抗病毒模式,但如何兼顾清除效应与组织保护,是HBV免疫干预的重要挑战。肝脏免疫微环境及共刺激信号共同决定了这一反应的幅度与结局,为未来基于精准免疫治疗实现乙型肝炎治愈提供了新的视角。

#### 4 HBV感染体液免疫应答及抗体介导的清除

体液免疫应答在HBV感染的自然控制与清除中发挥重要的辅助与维持作用,其核心在于B细胞介导的中和抗体产生与抗原特异性记忆形成<sup>[30]</sup>。HBV感染后,抗原经树突状细胞、巨噬细胞及肝窦内皮细胞摄取、加工后,通过MHC- II分子呈递给CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞,从而驱动各类HBV特异性B细胞活化与分化。以滤泡辅助T细胞为主分泌的白细胞介素21在其中发挥关键调节作用,可促进B细胞分化与高亲和力抗体生成,还能促进CD8<sup>+</sup>T细胞的抗病毒效应。活化的B细胞在T细胞驱动下于生发中心经历克隆扩增、体细胞突变和亲和力成熟,最终分化为浆细胞,产生抗HBV表面抗原抗体

(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)、抗HBV前S1/S2抗体(hepatitis B pre-S1/S2 antibody, 抗-preS1/S2)及抗HBV核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)等。其中,抗-HBs可阻断HBV颗粒进入肝细胞并促进病毒颗粒及HBsAg清除;抗-HBc则主要反映既往或持续感染,与细胞免疫活性密切相关;抗-preS1抗体可直接阻断乙型肝炎表面抗原大蛋白与钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白的结合,其功能角色日益受到关注。在自限性乙型肝炎个体中,抗-HBs与抗-preS1抗体通常在病毒DNA下降同期或稍后出现,提示体液免疫应答在感染清除和持续巩固中发挥重要作用。除直接中和作用外,抗体通过多种Fc受体依赖机制介导病毒清除。例如,已感染肝细胞表面的HBsAg或HBcAg可被特异抗体识别后,触发补体依赖性细胞毒作用或抗体依赖的细胞介导细胞毒作用,由NK细胞、巨噬细胞等效应细胞执行杀伤。抗体还可促进免疫复合物被肝内巨噬细胞吞噬、增强抗原呈递并强化后续T细胞应答。

然而,在慢性乙型肝炎患者中,B细胞功能常处于受损或异常激活状态。外周及肝内可检测到大量CD21/CD27“耗竭型”B细胞,其对HBsAg刺激反应低下,表现为抗体产生不足及记忆维持缺陷。须指出的是,宿主对不同HBV抗原的免疫强度存在差异:HBc特异性T细胞与抗体应答通常更为强健,而HBs特异性免疫因长期高抗原暴露而常呈现功能耗竭或免疫耐受<sup>[31]</sup>,HBsAg本身则可干扰抗病毒免疫及促进形成免疫异质性微环境<sup>[32]</sup>。相反,在功能性治愈或自然控制者中,抗-HBs浆细胞及记忆B细胞比例显著高于慢性乙型肝炎患者,提示恢复B细胞应答是病毒清除中的重要环节。针对共刺激受体的调节可有效改善HBV特异B细胞反应,例如,OX40配体-OX40受体与诱导性共刺激分子配体-诱导性共刺激分子轴信号被证实有助于增强滤泡辅助T细胞功能,从而促进B细胞分化与抗体亲和力成熟<sup>[33]</sup>。此外,抗原特异性B细胞在肝脏局部也可通过抗原呈递功能促进T细胞再激活,形成细胞免疫与体液免疫的正反馈环路。

体液免疫在HBV感染控制中的作用不仅体现在中和与清除环节,还通过维持长期免疫记忆与协同细胞免疫实现持续控制。慢性乙型肝炎中B细胞耗竭与抗体功能障碍是病毒持续存在的重要机制,而恢复B细胞活性、强化滤泡辅助T细胞-B细胞相互作用以促进功能性抗体产生,是未来深入研究的重要方向。

## 5 展望:HBV自然清除的障碍与靶向干预策略

尽管大多数急性乙型肝炎患者可自然自愈,以及部分慢性乙型肝炎患者可最终实现HBsAg血清学转换,但大量研究表明,cccDNA与整合DNA仍可在肝细胞中长期残留,并具有转录潜能。这些病毒基因组的持续存留构成乙型肝炎“难彻底治愈”的核心病毒学基础,即使HBsAg转阴后仍存在再激活风险;与此同时,病毒利用多重机制逃逸和拮抗宿主免疫:HBsAg和HBeAg的持续高表达可诱导特异性T、B细胞功能耗竭<sup>[34-35]</sup>。肝脏具有特殊的免疫稳态环境<sup>[36]</sup>,肝窦内皮细胞和肝巨噬细胞可分泌白细胞介素10、转化生长因子 $\beta$ 等因子抑制抗原呈递和T细胞活化<sup>[37]</sup>,调节性T细胞、髓系抑制细胞及耗竭型NK细胞进一步削弱HBV特异性免疫效应<sup>[38]</sup>。上述因素再叠加肝细胞代谢与力学环境变化(如氧化还原状态失衡、基底硬度持续性升高),共同推动抗HBV免疫应答损伤状态的形成<sup>[39]</sup>。综上,HBV清除的障碍并非单一因素所致,而是病毒基因组持久性、特殊天然免疫环境、病毒特异性免疫功能损伤和耗竭以及肝脏微环境调控等的综合作用。

基于对HBV感染慢性化和难治愈机制的认知,乙型肝炎干预已从“单一抗病毒”转向“病毒抑制与免疫重建并重”的综合方向<sup>[40-41]</sup>。随着小核酸药物和抗病毒抗体等新型治疗手段能够显著降低HBsAg载量<sup>[42]</sup>,其能否进一步促进宿主抗病毒免疫应答的恢复,已成为当前重要的科学问题。与此同时,基于免疫检查点(程序性死亡受体1)等阻断、共刺激受体调控和T细胞受体工程化T细胞疗法等诸多疗法正被探索。干扰素仍是当前实现功能性治愈的主力药物,其与小干扰RNA或代谢调节剂联合应用<sup>[43-44]</sup>及其自身生物学特性的优化<sup>[45]</sup>,有望提升治疗效果。乙型肝炎治疗性疫苗和免疫增强剂等免疫重塑策略,为长期免疫记忆的恢复提供了新方向。然而,如何在重建有效免疫的同时避免过度炎症和肝损伤,仍是亟待解决的关键挑战。通过整合病毒学、免疫学、系统生物学与人工智能大数据等多学科视角和手段,进一步揭示自然清除与清除障碍恢复机制,将为提升功能性治愈水平奠定新的理论与技术基础。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 叶建宇、王冰、顾乐言、樊映廷负责整理文献资料及撰写论文;陈捷亮负责指导撰写并修改论文。

## 参考文献:

- [1] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 796-829. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
- [2] YAN H, ZHONG GC, XU GW, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. *eLife*, 2012, 1: e00049. DOI: 10.7554/eLife.00049.
- [3] WEI L, PLOSS A. Core components of DNA lagging strand synthesis machinery are essential for hepatitis B virus cccDNA formation [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(5): 715-726. DOI: 10.1038/s41564-020-0678-0.
- [4] ZOULIM F, CHEN PJ, DANDRI M, et al. Hepatitis B virus DNA integration: Implications for diagnostics, therapy, and outcome[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(6): 1087-1099. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.037.
- [5] QU BQ, BROWN RJP. Strategies to inhibit hepatitis B virus at the transcript level[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1327. DOI: 10.3390/v13071327.
- [6] YUAN HF, ZHAO LN, YANG G, et al. HBx-induced HSPB1 is a potential therapeutic target owing to its modulation of HBV cccDNA and hepatic immune responses[J]. *J Hepatol*, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.09.033. [Epub ahead of print]
- [7] YE JY, LI FH, HUA T, et al. Liver mechanosignaling as a natural anti-hepatitis B virus mechanism[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8375. DOI: 10.1038/s41467-024-52718-3.
- [8] WIELAND SF, CHISARI FV. Stealth and cunning: Hepatitis B and hepatitis C viruses[J]. *J Virol*, 2005, 79(15): 9369-9380. DOI: 10.1128/JVI.79.15.9369-9380.2005.
- [9] MAO RC, ZHANG JM, JIANG D, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase mediates the antiviral effect of gamma interferon against hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells[J]. *J Virol*, 2011, 85(2): 1048-1057. DOI: 10.1128/JVI.01998-10.
- [10] SINHA P, THIO CL, BALAGOPAL A. Intracellular host restriction of hepatitis B virus replication[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 764. DOI: 10.3390/v16050764.
- [11] ZHANG W, CHEN JL, WU M, et al. PRMT5 restricts hepatitis B virus replication through epigenetic repression of covalently closed circular DNA transcription and interference with pregenomic RNA encapsidation[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 398-415. DOI: 10.1002/hep.29133.
- [12] REN JH, HU JL, CHENG ST, et al. SIRT3 restricts hepatitis B virus transcription and replication through epigenetic regulation of covalently closed circular DNA involving suppressor of variegation 3-9 homolog 1 and SET domain containing 1A histone methyltransferases[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1260-1276. DOI: 10.1002/hep.29912.
- [13] DECORSIÈRE A, MUELLER H, van BREUGEL PC, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor[J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 386-389. DOI: 10.1038/nature17170.
- [14] YAO QY, PENG B, LI C, et al. SLF2 interacts with the Smc5/6 complex to direct hepatitis B virus episomal DNA to promyelocytic leukemia bodies for transcriptional repression[J]. *J Virol*, 2023, 97(7): e00328-23. DOI: 10.1128/jvi.00328-23.
- [15] WANG YX, NIKLASCH M, LIU TT, et al. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 865-876. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.009.
- [16] SHEN ZL, ZHANG SY, GAO ZX, et al. Intrahepatic homeobox protein MSX-1 is a novel host restriction factor of hepatitis B virus[J]. *J Virol*, 2024, 98(2): e01345-23. DOI: 10.1128/jvi.01345-23.
- [17] CHENG ST, HU JL, REN JH, et al. Dicoumarol, an NQO1 inhibitor, blocks cccDNA transcription by promoting degradation of HBx[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(3): 522-534. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.019.
- [18] ALLWEISS L, GIERSCH K, PIROSU A, et al. Therapeutic shutdown of HBV transcripts promotes reappearance of the Smc5/6 complex and silencing of the viral genome in vivo[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 372-381. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322571.
- [19] KAJINO K, JILBERT AR, SAPUTELLI J, et al. Woodchuck hepatitis virus infections: Very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte[J]. *J Virol*, 1994, 68(9): 5792-5803. DOI: 10.1128/JVI.68.9.5792-5803.1994.
- [20] GUIDOTTI LG, ANDO K, HOBBS MV, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(9): 3764-3768. DOI: 10.1073/pnas.91.9.3764.
- [21] XIA YC, STADLER D, LUCIFORA J, et al. Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  produced by T cells reduce the HBV persistence form, cccDNA, without cytolysis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 194-205. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.026.
- [22] SHEN F, LI YM, WANG Y, et al. Hepatitis B virus sensitivity to interferon- $\alpha$  in hepatocytes is more associated with cellular interferon response than with viral genotype[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1237-1252. DOI: 10.1002/hep.29609.
- [23] DING JH, YI ZG, ZAI WJ, et al. Illuminating the live-cell dynamics of hepatitis B virus covalently closed circular DNA using the CRISPR-tag system[J]. *mBio*, 2023, 14(2): e03550-22. DOI: 10.1128/mbio.03550-22.
- [24] GEHRING AJ, PROTZER U. Targeting innate and adaptive immune responses to cure chronic HBV infection[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 325-337. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.032.
- [25] LI XF, SUN WX, XU XL, et al. Hepatitis B virus surface antigen drives T cell immunity through non-canonical antigen presentation in mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4591. DOI: 10.1038/s41467-025-59985-8.
- [26] ANDREATA F, LAURA C, RAVÀ M, et al. Therapeutic potential of co-signal receptor modulation in hepatitis B[J]. *Cell*, 2024, 187(15): 4078-4094. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.038.
- [27] BOSCH M, KALLIN N, DONAKONDA S, et al. A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection[J]. *Nature*, 2024, 631(8022): 867-875. DOI: 10.1038/s41586-024-07630-7.
- [28] HEIM K, SAGAR, SOGUKPINAR Ö, et al. Attenuated effector T cells are linked to control of chronic HBV infection[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(9): 1650-1662. DOI: 10.1038/s41590-024-01928-4.
- [29] LI YY, TANG LB, GUO L, et al. CXCL13-mediated recruitment of intrahepatic CXCR5(+)CD8<sup>+</sup> T cells favors viral control in chronic HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 420-430. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.031.
- [30] WANG Q, MICHAILIDIS E, YU YP, et al. A combination of human broadly neutralizing antibodies against hepatitis B virus HBsAg with distinct epitopes suppresses escape mutations[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 335-349. e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.010.
- [31] LE BERT N, SALIMZADEH L, GILL US, et al. Comparative characterization of B cells specific for HBV nucleocapsid and envelope proteins in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 34-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.015.
- [32] LI J, MA X, XUAN QK, et al. Modulation of monocyte activity by hepatocellular microRNA delivery through HBsAg particles: Implications for pathobiology of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2025, 81(3): 990-1005. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000972.
- [33] PUBLICOVER J, GAGGAR A, JESPERSEN JM, et al. An OX40/OX40L interaction directs successful immunity to hepatitis B virus [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(433): eaah5766. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5766.
- [34] ZHANG C, LI JS, CHENG YQ, et al. Single-cell RNA sequencing reveals intrahepatic and peripheral immune characteristics related to disease phases in HBV-infected patients[J]. *Gut*, 2023, 72(1): 153-167. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325915.
- [35] QI RY, FU R, LEI X, et al. Therapeutic vaccine-induced plasma cell

- differentiation is defective in the presence of persistently high HBsAg levels[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(5): 714-729. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.12.032.
- [36] PROTZER U, MAINI MK, KNOLLE PA. Living in the liver: Hepatic infections[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 201-213. DOI: 10.1038/nri3169.
- [37] XU L, YIN WW, SUN R, et al. Kupffer cell-derived IL-10 plays a key role in maintaining humoral immune tolerance in hepatitis B virus-persistent mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 443-452. DOI: 10.1002/hep.26668.
- [38] FANG Z, ZHANG Y, ZHU ZQ, et al. Monocytic MDSCs homing to thymus contribute to age-related CD8<sup>+</sup> T cell tolerance of HBV[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(4): e20211838. DOI: 10.1084/jem.20211838.
- [39] THIMME R, HOFMANN M, BERTOLETTI A, et al. Decoding HBV-specific adaptive immunity: From natural clearance to cure[J]. *Gut*, 2025. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-337129. [Epub ahead of print]
- [40] LIM SG, BAUMERT TF, BONI C, et al. The scientific basis of combination therapy for chronic hepatitis B functional cure[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4): 238-253. DOI: 10.1038/s41575-022-00724-5.
- [41] JI Y, LE BERT N, WONG GL, et al. The impact of hepatitis B surface antigen reduction via small interfering RNA treatment on natural and vaccine (BRIL-179)-induced hepatitis B virus-specific humoral and cellular immune responses[J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(1): 136-149. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.02.016.
- [42] IANNAcone M, BECCARIA CG, ALLWEISS L, et al. Targeting HBV with RNA interference: Paths to cure[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(805): eadv3678. DOI: 10.1126/scitranslmed.adv3678.
- [43] HU KY, ZAI WJ, XU MZ, et al. Augmented epigenetic repression of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by interferon- $\alpha$  and small-interfering RNA synergy[J]. *mBio*, 2024, 15(12): e02415-24. DOI: 10.1128/mbio.02415-24.
- [44] LIN CR, HUANG Y, RAN N, et al. Therapeutic inhibition of HBsAg and HBV cccDNA through a novel phased combination treatment: *Glycine* and interferon- $\alpha$ [J]. *Gut*, 2025, 74(12): 2035-2049. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-334813.
- [45] ASHUO A, LIU J, YUAN ZH, et al. Interferon- $\alpha$  for immune modulation in chronic hepatitis B toward functional cure[J]. *Viruses*, 2025, 17(10): 1358. DOI: 10.3390/v17101358.

收稿日期: 2025-10-31; 录用日期: 2025-12-01

本文编辑: 王莹

引证本文: YE JY, WANG B, GU LY, et al. Natural control and clearance of hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(1): 7-13.

叶建宇, 王冰, 顾乐言, 等. 乙型肝炎病毒感染的自然控制和清除[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(1): 7-13.

· 国外期刊精品文章简介 ·

## Hepatology | 生物可解释深度学习衍生的磁共振成像表型揭示 肝内胆管癌淋巴结受累风险并预测新辅助治疗反应

肝内胆管癌术前淋巴结分期是决定清扫范围与治疗路径的关键环节,但常规影像学手段对隐匿性淋巴结转移的识别仍然受限。

2026年1月,复旦大学附属中山医院饶圣祥、王满宁、董良庆、朱凯作为共同通信作者在 *Hepatology* 发表的研究发现,通过 SwinUNETR 架构的 Transformer 深度学习模型(SwinU),以多序列磁共振的肿瘤区域图像作为输入进行淋巴结转移风险任务训练,并将 SwinU 输出与临床-影像学变量融合,最终构建了综合预测模型 SwinU-CliRad,能够实现更可靠的淋巴结风险分层与治疗决策支持。

研究共纳入 1 144 例肝内胆管癌患者,包括:发现集( $n=682$ )、内部测试集( $n=204$ )、外部多中心测试集( $n=88$ )、新辅助治疗(程序性死亡受体 1 单抗联合吉西他滨/奥沙利铂+仑伐替尼)队列( $n=145$ )及单细胞 RNA 测序队列( $n=25$ )。SwinU-CliRad 在发现集、内部及外部测试集预测淋巴结转移风险的受试者操作特征曲线下面积分别为 0.932、0.867、0.888,其表现显著优于放射科医生的经验评价。在新辅助治疗队列中,SwinU-CliRad 判定为高淋巴结转移风险的患者呈现较高的病理缓解比例,其接受新辅助治疗相比直接手术能够获得更大生存获益。此外,研究从多组学层面对 SwinU 预测影像表型进行生物机制探索,提示预测表型与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物基因突变、黏蛋白 5AC 过表达、大胆管型组织亚型及免疫抑制间质型微环境相关。

总之,该研究构建了一个具有生物学可解释性的 SwinU-CliRad 深度学习模型,能够针对肝内胆管癌患者区域淋巴结转移风险进行高效、稳定的预测。该研究弥补了常规影像征象评估淋巴结转移的不足,并为高淋巴结转移风险的肝内胆管癌患者在围手术期治疗策略的优化提供了新思路。

摘译自 WANG W, YIN S, XU Q, et al. Biologically interpretable deep learning-derived MRI phenotypes reveal lymph node involvement and neoadjuvant therapy response in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2026. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001671. [Epub ahead of print]

(复旦大学附属中山医院放射科 王文涛 报道)