

## 基于文献计量的乙肝功能性治愈研究热点与趋势分析

张琪然<sup>1,2▲</sup> 曹兵<sup>3,4▲</sup> 辛继宾<sup>3,4</sup> 吴利俊<sup>3,4</sup> 孙育雷<sup>1,2</sup> 应峻<sup>3,4,5△</sup> 张文宏<sup>1,2△</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院感染科 上海 200040; <sup>2</sup>国家传染病医学中心 上海 200040; <sup>3</sup>复旦大学大健康信息研究中心 上海 200032; <sup>4</sup>复旦大学图书馆 上海 200433; <sup>5</sup>复旦大学循证医学中心 上海 200032)

**【摘要】** 目的 采用文献计量分析方法对全球2019—2023年乙型肝炎功能性治愈相关文献进行分析,帮助研究人员了解该领域的研究热点和趋势。方法 检索2019—2023年Web of Science核心合集的科学引文索引扩展版(Science Citation Index Expanded, SCI-Expanded)收录的乙型肝炎功能性治愈主题相关文献。利用VOSviewer和CiteSpace可视化分析工具,从发文趋势、国际科研合作网络、关键词共现聚类 and 突现等角度进行深入分析,并结合相关文献的具体内容进行阐述,分析研究热点和趋势。结果 共纳入600篇相关文献,关键词共现及主题聚类提示乙肝功能性治愈目前主要聚焦的研究方向为功能性治愈预测与监测的血清生物标志物、功能性治愈与免疫、核苷类似物停药、干扰素治疗、功能性治愈的远期预后。ESI高被引原始研究论文的内容与上述聚类大致符合,但更多地集中于功能性治愈的新药。关键词突现显示2019年以来,研究热点从病毒学机制和血清标志物,到核苷类似物停药和干扰素治疗,再到免疫学机制与新药的变迁。结论 乙型肝炎功能性治愈的病毒学机制、血清标志物、免疫学机制、核苷类似物的停药、干扰素治疗、治愈后的远期预后是研究热点和趋势。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎; 功能性治愈; 文献计量分析; 研究热点; 趋势

**【中图分类号】** R512.62, G353.1 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.02.001

## Research hotspots and trends of functional cure of hepatitis B based on bibliometric analysis

ZHANG Qi-ran<sup>1,2▲</sup>, CAO Bing<sup>3,4▲</sup>, XIN Ji-bin<sup>3,4</sup>, WU Li-jun<sup>3,4</sup>,  
SUN Yu-lei<sup>1,2</sup>, YING Jun<sup>3,4,5△</sup>, ZHANG Wen-hong<sup>1,2△</sup>

(<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; <sup>2</sup>National Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China; <sup>3</sup>Big Health Informatics Research Center, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>4</sup>Fudan University Library, Shanghai 200433, China; <sup>5</sup>Evidence-based Medicine Center, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the global literature related to functional cure of hepatitis B from 2019 to 2023 by using bibliometric analysis methods, so as to help researchers understand the research hotspots and trends in this field. **Methods** The literature related to the topic of functional cure of hepatitis B included in the Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) of the Web of Science Core Collection from 2019 to 2023 was searched. By using VOSviewer and CiteSpace visual analysis tools, analyses were conducted from the perspectives of publication trends, international research cooperation networks, and keyword emergence, and were elaborated with the specific contents of the related literature

上海市加强公共卫生体系建设三年(2023—2025年)行动计划(GWVI-11.1-07);国家自然科学基金青年项目(82100636)

▲ZHANG Qi-ran and CAO Bing contributed equally to this work

△Corresponding authors E-mail: junying@fudan.edu.cn (YING Jun); wenhongzhang@fudan.edu.cn (ZHANG Wen-hong)

网络首发时间:2024-12-23 15:27:17 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241222.1906.012

to elucidate research hotspots and trends. **Results** A total of 600 eligible papers in this field were included. Keyword co-occurrence and thematic clustering suggested that the main research directions of functional cure were: serum biomarkers for prediction and monitoring of functional cure, functional cure and immunity, nucleoside analog discontinuation, interferon therapy, and long-term prognosis of functional cure. The research contents of the ESI highly cited original research papers were similar to the clustering of the above, but showed more attention on the novel agents for functional cure. The content of the keyword emergence map showed that hotspots of interest changed from virologic mechanisms and serum markers, to nucleoside analog discontinuation and interferon therapy, and finally to immunologic mechanisms and new drug. **Conclusion** The research hotspots and trends of functional cure of hepatitis B were focused on virological mechanism, serum markers, immunological mechanism, nucleoside analog discontinuation, interferon therapy, and long-term prognosis after cure.

**【Key words】** chronic hepatitis B; functional cure; bibliometric analysis; research hotspots; trends

\* This work was supported by the Shanghai Municipal Three-year Action Plan (2023–2025) for Strengthening Public Health System Construction (GWVI-11.1-07) and the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (82100636).

慢性乙型肝炎的治疗目标为最大限度地长期抑制慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和其他并发症的发生<sup>[1-3]</sup>。由于HBV独特的病毒学特点,且目前一线药物中缺乏针对其病毒库——共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的特异性靶向药物,因此完全治愈难以实现,但功能性治愈却是可及的临床目标。功能性治愈的定义为完成有限疗程治疗后,血清HBsAg和HBV DNA持续检测不到,HBsAg阴转,伴或不伴HBsAg血清学转换;实现功能性治愈的人群,尽管残留cccDNA可持续存在,但肝脏炎症缓解和肝组织病理学改善,终末期肝病发生率显著降低<sup>[4]</sup>。功能性治愈是目前国内外指南推荐的理想治疗目标,亦是慢性乙肝领域研究者和临床实践者重要的关注内容<sup>[1-4]</sup>。

功能性治愈涉及宿主免疫、HBV病毒学、治疗人群选择、方案选择、疗效和预后预测等广泛的主题。为了深入认识乙肝功能性治愈领域目前的研究概况,本文引入文献计量分析方法,它是一种基于文献数据进行定量分析的方法,可揭示研究领域现状、热点和发展趋势。目前已有多款基于文献计量学理论和方法开发的知识图谱可视化软件,本文综合使用在聚类分析及可视化显示方面具有优势的软件VOSviewer<sup>[5]</sup>,以及具有检测突现词功能的可视化分析软件CiteSpace<sup>[6]</sup>开展文献计量分析。

本文对Web of Science核心合集集中的科学引文索引扩展版(Science Citation Index Expanded, SCI-Expanded)数据库中乙肝功能性治愈相关文献进行统计分析,利用VOSviewer和CiteSpace软件绘制可视化知识图谱,并基于关键词共现与主题聚类结果,结合相关论文的具体内容进行总结。在功能性治愈这一涉猎广泛的主题下,清晰地呈现近5年研究热点内容、研究领域的交互,以及这些内容随时间的变化趋势,为研究人员在研究内容和角度的选择、研究的设计等方面提供参考。

## 资料和方法

**数据来源与采集** 本研究的文献数据来源于SCI-Expanded数据库,检索时间为2024年3月11日,检索字段选择主题(topic),检索使用的主要关键词包括:“hepatitis B”“HBV infection\*”“hepatitis B surface antigen\*”“HBs antigen\*”“HBsAg”“functional cure”“clinical cure”“seroconversion\*”“seroclearance”“clearance”“loss”“undetected\*”“HBV cure”。设置出版日期为2019年1月1日至2023年12月31日,限定文献类型为原始研究论文(article)和综述(review),导出文献信息。由两名专业人员独立阅读文献的标题和摘要,剔除不相关文献,共得到600篇文献,其题录数据是本文分析的数据集。

**数据清理和数据分析** 利用导出的文献题录数据分析年度发文量、被引等信息。使用

VOSviewer(版本号 1.6.20)软件对国家合作、关键词等要素进行分析,并绘制可视化图谱。利用 CiteSpace(版本号 6.2.R6)软件的 Burstness 功能进行关键词突现分析。为了使分析结果更准确,对纳入文献的关键词进行清洗整理,主要包括:(1)删除跟研究内容不相关的关键词;(2)合并关键词,即对同一概念不同表述的关键词的单复数、缩写与全称、同义词与近义词等进行合并(例如,将 CHB、chronic HBV infection、chronic hepatitis B 合并为 CHB,将 clinical cure、functional cure、HBV cure 合并为 functional cure);(3)对缺失作者关键词(author keywords)且高度相关的重要文章,由专业人员阅读摘要或全文后补充标引关键词。由两名专业人员独立进行清洗整理,最终经讨论达成一致后进行标准化处理。

## 结 果

**全球乙型肝炎功能性治愈相关研究文献发表与引用分析** 2019年至2023年,年度发文量依次为103篇、105篇、129篇、135篇和128篇,呈现平稳趋

势;但被引次数在逐年增加,依次为152、655、1 505、2 081和2 662。截至检索日期时,600篇文献的总被引次数为7 311,篇均被引次数为12.19。

**国际合作网络分析** 在本研究中,共有51个国家在该领域有文献发表(包含参与发表),其中发文量(包含参与发表)最多的国家是中国(356篇,59.33%),其次是美国(131篇,21.83%)。绘制的国际科研合作网络图见图1,图中展示了发文量(包含参与发表)10篇以上的国家之间的合作关系。图中节点代表国家,节点越大表示发文量越多;节点间连线代表国家间合作,连线越粗表示合作越紧密;每一种颜色代表一个聚类。在此合作网络中包含了3个聚类,聚类呈现一定的区域性合作模式。红色聚类显示部分亚太地区国家(中国、日本、韩国、泰国等)及美国等其他国家之间有着紧密合作,绿色聚类显示欧洲国家之间(法国、德国、英国等)有着密集的合作网络,蓝色聚类显示加拿大与部分西欧国家(比利时、荷兰)之间存在紧密合作。此外,中国作为最显著的中心节点,展现了其广泛的国际合作与交流,也体现了其在全球合作网络中的核心作用与重要影响力。



Red cluster: Asia-Pacific and USA; Green cluster: European region; Blue cluster: Canada and part of Western Europe.

图1 乙肝功能性治愈研究的国家合作网络图

Fig 1 National cooperation network map of functional cure of hepatitis B

**关键词共现及主题聚类分析** 关键词是对文献内容的高度概括,共同出现在一篇文章中的关键词之间存在关联性,共同出现的次数越多表明关联越紧密。本文采用关键词共现的聚类方法对热门研究内容进行挖掘。从纳入的600篇文献中提取author keywords和keywords plus,共获取1 828个关键词。Keywords plus是Web of Science核心合集对

收录文献加工标引的关键词。使用VOSviewer对清洗整理后的全部关键词(all keywords,即author keywords和keywords plus)进行共现聚类分析,设置频次阈值为 $\geq 15$ ,共提取51个关键词,通过关联强度(association strength)方法绘制关键词共现聚类图(图2)。前20个高频关键词涉及病毒、宿主免疫、治疗药物、肝细胞癌等方向(表1)。图2中节点



染”“持续性”等HBV生命周期活动的各个环节和状态,以及“治疗应答”“再激活”等临床转归事件。此聚类体现了研究者对血清生物标志物的积极探索,包括血清标志物对功能性治愈的预测和治疗过程监测,以及相关的基础机制探索,以通过血清生物标志物反映肝内cccDNA的储备与活动状态,从而指导治疗效果的评估与治疗策略的制定。

聚类#2:功能性治愈与免疫。紫色区域主要涵盖“功能性治愈”“固有免疫”“T细胞”“疫苗”等。这一聚类体现了研究者关注功能性治愈与免疫间的密切关联,深入探索其相关机制,以及基于免疫调节探索实现功能性治愈的新途径。

聚类#3:核苷类似物停药研究。绿色区域主要涵盖“停用(药物)”“核苷类似物(NAs)”“恩替卡韦”“替诺福韦”等,还包含“结局”“复发”等事件,以及“乙肝核心相关抗原(HBcrAg)”“预测”等。这一聚类体现了研究者对通过NAs停药诱导自发性转阴从而实现功能性治愈的策略的关注与探索,包括停药后复发及成功实现表面抗原转阴的发生率,及其影响因素和预测指标等。

聚类#4:干扰素治疗。蓝色区域主要涵盖“干扰素 $\alpha$ ”“安全性”“有效性”“联合治疗”“随访”等。这一聚类体现了研究者对基于干扰素的治疗方案实现功能性治愈的探索和优化,干扰素与NAs的联合治疗在恢复宿主抗病毒免疫应答和清除病毒方面都具有优势,是应用现有抗病毒药物实现临床治愈的基石。

聚类#5:功能性治愈的远期预后。黄色区域主要涵盖“HBsAg转阴”“肝纤维化”“肝硬化”“肝细胞癌”“风险”等。这一聚类体现了研究者对临床治愈后远期结局的关注,尤其是针对已有肝损伤或存在其他风险因素的患者。

以关键词共现聚类为基础,叠加文献发表时间,制作关键词时间叠加图(图3),图中不同的颜色代表关键词出现的平均年份,右下角为颜色与时间对应关系标识,颜色越蓝表示关键词出现的时间越早,越黄表示关键词出现的时间越晚。图3显示出自然史、联合治疗等关键词集中出现的时间较早,核苷停药、免疫、血清标志物等集中出现的时间较晚,尤其是T细胞、疫苗、治疗应答与预测等关键词相对在近年集中出现。这一定程度上提示了研究热点的变迁趋势。

**高被引论文分析与解读** 高被引论文是指一段时间内被引次数最多的论文。在某种程度上,高被引论文代表着相关研究领域的高水平研究成果。基本科学指标(Essential Science Indicators, ESI)高被引论文被定义为近十年被引次数排名在各学科前1%的论文。截至检索日期,纳入的600篇文献中,有10篇原始研究论文(article)是ESI高被引论文(表2),集中在各种功能性治愈新药的研究,以及对功能性治愈策略、预测指标、远期预后等的探索。其中4篇与ASO、siRNA、PD-1抑制剂及治疗性疫苗、表面抗原抑制剂等乙肝功能性治愈的新药相关<sup>[7-10]</sup>,1篇与HBcrAg、HBV pgRNA与功能性治愈预测相关血清标志物相关<sup>[11]</sup>,3篇与NAs停药实现功能性治愈的策略相关<sup>[12-14]</sup>,1篇与HBsAg转阴后的远期预后相关<sup>[15]</sup>,1篇与不同状态慢乙肝患者的肝内和血液免疫特征有关<sup>[16]</sup>。

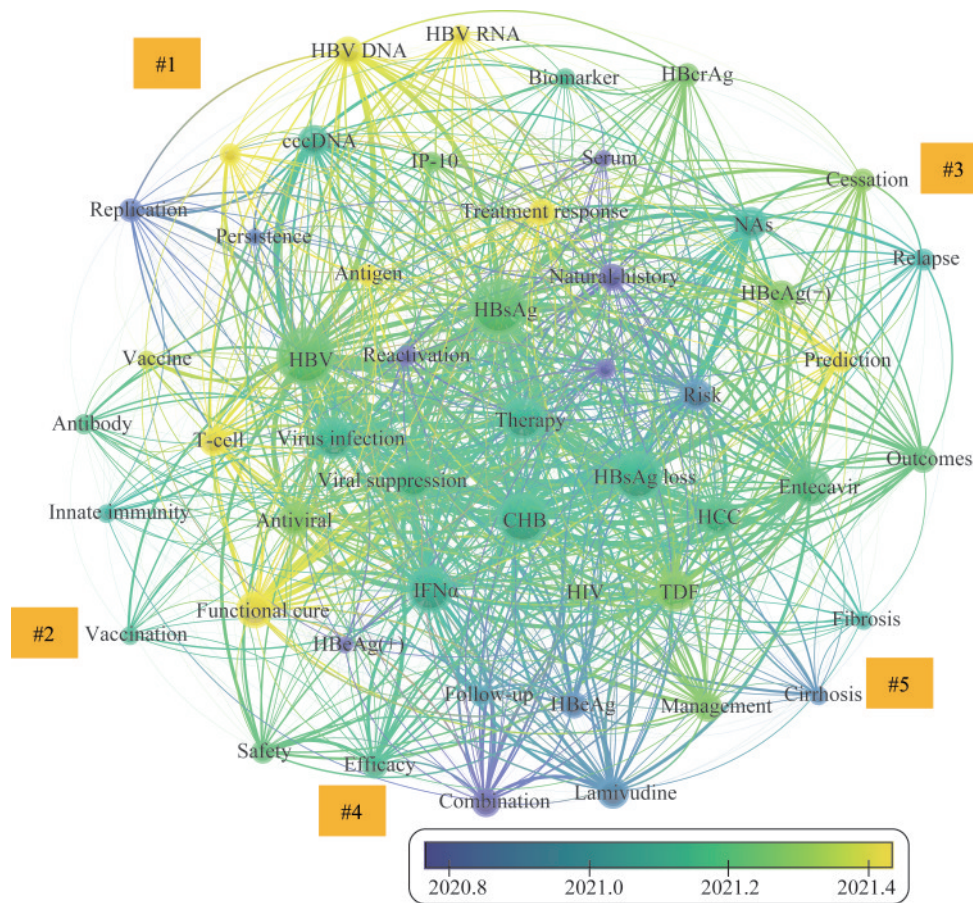
**关键词突现分析与研究新趋势分析** 关键词突现能够统计出在某个时间段内出现次数激增的关键词,从而判断研究热点,把握发展趋势。利用CiteSpace获取关键词突现图(图4),发现2019年“HBV自然史”“持续应答”等受到了较多关注,但在2020年以后这些关键词的关注热度开始下降;而“HBeAg阴性”“核苷类似物”“再激活”“病毒学复发”等与核苷类似物的停药相关的关键词在2020—2021年受到了较为明显的关注;而从2021年开始,“干扰素”有显著上升的热度并且持续处于关注中。2022年以来,“T细胞”受到了高度关注,“RNAi”“CAM”等临床治愈新药也受到了较多关注。

关键词突现图显示的研究热点与共现聚类图、ESI高被引论文列表基本保持一致,总体内容集中在功能性治愈的病毒学机制、血清标志物、IFN治疗、NAs停药、免疫机制、新药等,且对上述内容的关注度有从早到晚逐渐突现的顺序。

## 讨 论

本研究基于乙肝功能性治愈相关的600篇文献数据,以文献计量分析为主要研究方法,并通过VOSviewer和CiteSpace绘制知识图谱,初步揭示了该领域研究热点与演变趋势。从目前该领域文献发表的特征,可以总结出以下三大特点。

第一,从文献发表数量与被引用数量来看,



#1: Serum biomarkers for predicting and monitoring functional cure; #2: Functional cure and immunity; #3: Nucleoside analogue discontinuation; #4: Interferon therapy; #5: Long-term prognosis of functional cure. HBV: Hepatitis B virus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e antigen; HBcrAg: Hepatitis B core-related antigen; CHB: Chronic hepatitis B; IFN $\alpha$ : Interferon- $\alpha$ ; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; HCC: Hepatocellular carcinoma; NAs: Nucleos(t)ide analogs; cccDNA: Covalently closed circular DNA; IP-10: Interferon-inducible protein-10.

图3 乙肝功能性治愈相关关键词时间叠加图

Fig 3 Keyword time overlay map of functional cure of hepatitis B

2019年至2023年,该领域发文量平稳,被引频次显著增长,反映了全球对功能性治愈持续和日益增长的关注。ESI高被引论文中,对新药的研发探索尤为突出,对现有药物治疗策略的优化和监测预测等方面也在持续关注。研究者应积极把握该领域新的机遇和发展方向。

第二,从国际科研水平及合作网络来看,该领域展现了国家间科研合作的广泛性。亚太、欧洲等区域性的密切合作网络从侧面体现了乙肝功能性治愈人群特征和策略的地域异质性。此外,我国在该领域保持了全球首位的高发文量(含参与发表),并在国际合作网络中成为重要的主体之一,这一方面反映了我国作为乙肝负担最高的国家之一,对推动提高功能性治愈,进而降低乙肝危害、推动消除HBV进程的需求;另一方面也体现了我国在该领域

的科研实力与创新能力。

第三,从乙肝功能性治愈领域的研究内容来看,当前研究热点内容涵盖了对基础病毒学和免疫学机制的探索、对预测和监测指标的筛选和验证、对实现功能性治愈的临床策略的观察与研究。这些热点也包括了目前主要的临床需求,值得更多研究支持和解答。实现功能性治愈,目前主要的途径是NAs停药、应用基于干扰素的方案和应用各种机制的新药。由于目前新药涉及的机制和药物类别繁多,关键词较为分散,尽管其相关研究数量多,但未形成独立聚类,而是分布到了其他聚类(主要在病毒学、干扰素联合治疗和免疫学)中。我们结合目前的热点研究和进展情况对功能性治愈领域研究进行解读,具体包括以下6个方面。

功能性治愈的病毒学机制和血清生物标志物:

表2 2019—2023年乙肝功能性治愈高被引原始研究论文

Tab 2 The highly cited original research articles on functional cure of hepatitis B from 2019 to 2023

Title	Corresponding author	Institute/country	Year	Periodical	Citation frequency
Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study	Gane E	Auckland Clinical Studies/New Zealand	2019	<i>J Hepatol</i>	198
Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients	Zoulim F	INSERM U1052 CRCL/France	2019	<i>J Hepatol</i>	186
HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues	Wong VWS	Chinese Univ Hong Kong/China	2019	<i>J Hepatol</i>	156
Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic HBV infection naive to nucleos(t)ide therapy	Vaillant A	Replicor Inc/Canada	2020	<i>Gastroenterology</i>	128
Efficacy and safety of bepirovirsin in chronic hepatitis B infection	Yuen MF	Queen Mary Hosp/China	2022	<i>N Engl J Med</i>	57
Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter, multiethnic cohort (RETRACT-B study)	Janssen HLA	Univ Hlth Network/Canada	2022	<i>Gastroenterology</i>	56
Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels	Sonneveld MJ	Erasmus MC Univ/Netherlands	2022	<i>J Hepatol</i>	49
Prediction of sustained response after nucleos(t)ide analogue cessation using HBsAg and HBcrAg levels: a multicenter study (CREATE)	Sonneveld MJ	Erasmus MC Univ/Netherlands	2022	<i>Clin Gastroenterol H</i>	39
Single-cell RNA sequencing reveals intrahepatic and peripheral immune characteristics related to disease phases in HBV-infected patients	Wang FS, Zhang ZM, Ren XW	Chinese Peoples Liberat Army Gen Hosp, Peking Univ/China	2023	<i>Gut</i>	37
Combination treatments including the small-interfering RNA JNJ-3989 induce rapid and sometimes prolonged viral responses in patients with CHB	Yuen MF	Univ Hong Kong/China	2022	<i>J Hepatol</i>	30

HBsAg 的来源为有转录活性的整合 DNA 和 cccDNA。清除和沉默 HBV 复制源头 cccDNA 是获得临床治愈的必要条件,因此 cccDNA 的转录调控机制和靶点受到较多研究的关注,从 cccDNA 的形成所涉及到的多种宿主细胞因子和 DNA 修复机制,到 cccDNA 的调控所涉及到的多种转录因子和表观遗传修饰,如 HBx 蛋白、组蛋白修饰和 DNA 甲基化等,都在深入探索中<sup>[17-20]</sup>。由于有转录活性的 cccDNA 并非 HBV 病毒转录本的唯一来源,转录活性 HBV 整合也发生在不同阶段的慢性 HBV 感染患者中,并且与 HBV 的持续感染、HCC 的发生等都有关联,如何通过血清学指标区分和精确体现 cccDNA 的活动状态就显得尤为重要<sup>[20-23]</sup>。这些血清标志物有利于我们通过无创的方式连续观察肝内病毒学活动的变化,进而监测治疗应答,并预测功能性治愈。HBsAg 定量、HBcrAg、HBV RNA 都

是有前景的血清生物标志物<sup>[11,24-27]</sup>。

功能性治愈与免疫重建:慢性乙肝患者中,持续存在的 HBV 颗粒和 HBsAg 蛋白负性调控了非特异性免疫和特异性免疫的各个环节。过去十余年科学家在慢乙肝相关免疫耗竭机制方面有诸多研究突破,也发现了众多潜在的调控靶点,为近年功能性治愈免疫调节相关的新治疗探究作好了重要铺垫。既往研究发现,HBsAg 可通过下调干扰素调节因子 7(interferon regulatory factor 7, IRF-7)、Toll 样受体-2(toll-like receptors 2, TLR-2)、TLR-9 等的表达和上调程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)、淋巴细胞激活基因 3(lymphocyte activation gene 3, Lag-3)、TOX 蛋白等表达,影响库普弗细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞的功能和分化,增加髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,

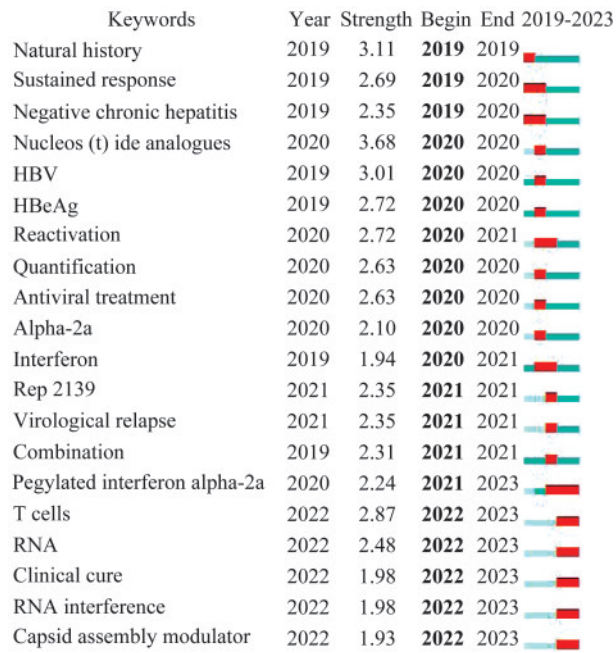


图4 乙肝功能性治愈研究前20位关键词突现图

Fig 4 The top 20 keywords burst map in functional cure of hepatitis B research

MDSC)和调节型CD4<sup>+</sup> T细胞等出现频率,增加高表达抑制受体的耗竭型CD8<sup>+</sup>T细胞,降低B细胞功能等<sup>[16,28-35]</sup>。近年来相关的治疗探索集中在通过刺激先天性免疫(TLR和RIG-I激动剂、类TCR抗体、细胞因子制剂等)、强化特异性免疫(HBsAg和HBV颗粒的特异性抗体,治疗性疫苗等)、改善免疫耗竭(PD-1/PDL-1抑制剂、Lag-3抑制剂等)<sup>[7,36-39]</sup>等方面。这些新的治疗手段是未来的研究热点,对乙肝的功能性治愈和持久维持有着良好的前景。

功能性治愈的直接抗病毒新药:除了上述激活宿主免疫的药物,近年各种直接抗病毒的新药如雨后春笋般进入到临床试验的各个阶段,填补了现有治疗无法直接作用于cccDNA的短板。依据其作用机制,这些药可分为抑制病毒复制的药物,如进入抑制剂(原理为阻断NTCP受体等,进而干扰HBV进入肝细胞)、衣壳组装抑制剂(CAM,通过防止pgRNA包装或消耗细胞中的核心蛋白和衣壳)等;以及降低抗原产生的药物,包括小干扰RNA(siRNA,干扰和破坏病毒RNA)、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides,ASO,与病毒mRNA结合以防止病毒蛋白形成)、核酸聚合物(NAP,通过与靶标结合实现乙肝表面抗原抑制)等<sup>[8-9,40-45]</sup>。其中部分药物在近年发表的阶段性数据中取得了令

人瞩目的成果,在治疗早期能够很好地抑制HBsAg产生,但都存在局限性,一方面,除NAP类药物,HBsAg转阴率总体仍然欠理想;另一方面,这些药物尚缺乏更长期的研究数据,或长期随访数据提示停药后无宿主免疫的恢复和维持,HBsAg反跳明显<sup>[8-10,41]</sup>。从目前的研究趋势看,我们值得对这些药物在未来推进乙肝的治愈进程抱有期待,同时也需注意其局限性,调整预期,避免过度神化临床治愈新药。

通过NAs停药诱导HBsAg自发清除的功能性治愈策略:近年来研究者发现,停用长期NAs治疗后,HBV短暂的复发会诱导免疫活动和恢复,从而诱导HBsAg的自发性清除,并实现功能性治愈<sup>[12]</sup>。研究发现,通过停药策略HBsAg转阴率可以达到不输干扰素治疗的程度,因此成为研究者重点关注的方向<sup>[12,46-49]</sup>。一项大型国际多中心、多种族队列的RETRACT-B研究<sup>[12]</sup>提示,在病毒学抑制、HBeAg阴性、非肝硬化的CHB患者中,HBsAg的累积转阴率在1年时达3.2%,停药前HBsAg水平<1 000 IU/mL的高加索人和<100 IU/mL的亚洲人累积4年的HBsAg率可达>30%。而另一项国际多中心RCT研究Stop-Nuc试验<sup>[46]</sup>也有类似的结论,受试者在停药2年时的累积HBsAg转阴率达10.1%,基线HBsAg水平<1 000 IU/mL的患者中,HBsAg转阴率高达28%。但另一项多中心研究<sup>[48]</sup>中,97名患者中有79名亚洲人,其中45名仅接受富马酸替诺福韦二吡呋酯片(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)治疗,52名接受TDF+PegIFN治疗,停用TDF后2年内累计发生率为4.3%,37.1%的患者出现了丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)显著升高,13.4%的患者需要再次治疗,较低的HBsAg转阴率和较高的停药后指标异常率及再治疗率让研究者意识到停药并非优选策略。针对提高安全性和降低复发率方面,研究者们也探索了一些策略,如根据复发的影响因素严格界定停药标准,停药前IFN的巩固治疗等。如我国近期的一项RCT研究<sup>[49]</sup>结果显示,NA停药前使用PegIFN后,累积临床复发率(7.8% vs. 20.9%,  $P=0.008$ )和HBsAg转阴率(21.5% vs. 9.0%,  $P=0.030$ )均高于NAs直接停药。另外,研究者对NAs停药后实现HBsAg转阴的影响因素也有积极的探索,以选择适宜的、更可能从停药策略中获益和实现功能性治愈

的患者。其中,患者种族是目前众多研究发现的主要影响因素,几乎各项研究都提示高加索人种停药后的HBsAg转阴率高于亚洲人种;另有部分研究发现HBV基因型与之也有重要关联,基因A型显著高于其他基因型<sup>[12-14,46-48]</sup>。最后,对停药后复发、停药后HBsAg的自发清除等事件的预测指标也是关注的热点。除了停药前较低的HBsAg水平是停药策略的有利因素外,目前研究主要应用和验证的还包括停药前较低的HBV RNA水平和较低的HBcrAg水平等<sup>[14,48,50]</sup>。

基于IFN与NAs联合用药的功能性治愈策略:由于在亚洲人群中,停药策略实现功能性治愈的成功率低,因此在亚洲患者中,应用NAs和IFN两类药物的联合治疗,通过整合强效抑制病毒和恢复宿主免疫应答的效应,仍是现阶段最切实可行的临床治愈策略。近年研究主要集中在通过优势人群筛选、序贯或序贯联合治疗、脉冲/间歇治疗等手段,以及联合GM-CSF、乙肝疫苗等其他探索<sup>[51-54]</sup>。珠峰项目、绿洲项目、海洋计划等一系列国内外专家牵头的大型真实世界研究和一些队列研究也仍在不懈地探索抗病毒治疗策略的优化和临床治愈率的提升。例如,SWAP研究的结果显示,换用PegIFN治疗组(switch)和加用PegIFN治疗组(add-on)在48周的治疗后HBsAg转阴率分别可达7.8%和10.1%<sup>[51]</sup>。而在基线HBsAg水平较低,或经其他血清学、病毒学指标筛选的人群中,这些治疗方案的获益更加显著。如对PegIFN停药后HBsAg复阳(再次治疗开始前HBsAg水平在10 IU/mL以下)的患者中,使用PegIFN进行重新治疗24周,87.9%(29/33)的患者可以再次实现持续的HBsAg的清除<sup>[52]</sup>;HBeAg血清学转换后,PegIFN联合TDF组和PegIFN联合TDF、GM-CSF及HBV疫苗组在治疗第48周的HBsAg累计转阴率分别可以达到28.3%和41.1%,并且多变量回归分析显示,GM-CSF联合HBV疫苗的使用与HBsAg转阴显著相关( $P=0.017$ )<sup>[53]</sup>。但在基线HBsAg水平较高人群、HBeAg阳性的初治人群等部分群体中,目前的治疗方案对HBsAg转阴的作用也都仍然有限。例如,一项在HBeAg阳性人群中开展的RCT研究<sup>[54]</sup>结果显示,单用PegIFN治疗组和PegIFN加用NA的两个治疗组间,治疗48周的HBsAg转阴率没有显著差异(8.9% vs. 4.6%,

$P=0.323$ )。另一项在初治HBeAg阳性CHB患者中开展的RCT研究<sup>[55]</sup>的结果提示,联合使用PegIFN、TDF、GM-CSF和乙型肝炎疫苗治疗(48周HBsAg转阴率3%)并不优于单独使用PegIFN联合TDF(48周HBsAg转阴率1.19%, $P=0.619$ )。在这些人群中,如何应用现有药物进一步优化治疗策略,以及结合新药优势实现更高的功能性治愈率,也将是未来探索的重要内容。

功能性治愈后的远期预后:研究者对功能性治愈患者长期随访发现,虽然HBsAg转阴通常与HCC风险降低有关,但风险并未完全消除,并且肝硬化并发症、肝移植和肝相关死亡等事件的发生率依然较高,尤其是在已有肝损伤或存在其他风险因素的患者中,提示我们对这一人群进行持续监测的必要性<sup>[15]</sup>。近年有研究基于年龄、肝硬化、HCC家族史和酒精摄入量等因素,建立了HBsAg血清清除后的HCC风险预测模型<sup>[56]</sup>;有研究基于增强肝纤维化评分对临床治愈的患者实现分层和风险预测<sup>[57]</sup>。这些研究为我们功能性治愈后的重点人群个体化监测方案提供了工具。

除了上述热点内容,本研究中我们还在ESI高被引论文、关键词共现聚类图和突现图中均发现功能性治愈的免疫机制、NAs停药策略和新药研发在最近两年的关注度尤其高,也提示了功能性治愈相关热点的变迁和趋势。

本研究的局限性:考虑到文献数据的规范性和文献的质量,我们只检索了SCI-Expanded数据库。在以后的研究中,需要进一步拓展文献数据的完整性,以得出更全面的研究结果。

综上所述,本研究揭示了乙肝功能性治愈领域的国际研究现状和热点。2019年至今,该领域发文量平稳,被引频次显著增长;其中,我国保持了全球首位的高发文量,并在国际合作网络中作为重要的主体之一。另外,我们梳理了当前功能性治愈领域的研究热点,包括其病毒学机制和血清标志物探索、免疫重建、新药研发、NAs停药策略和基于IFN联合的策略、功能性治愈后的远期预后与监测预测等。其中,功能性治愈的免疫机制研究以及乙肝治疗新药研发还有热度增加的趋势。

**作者贡献声明** 张琪然 数据整理,热点分析,论文撰写。曹兵 文献检索,数据分析,论文撰

写。辛继宾 文献检索指导,数据分析。吴利俊 数据分析。孙育雷 数据整理。应峻 研究设计,数据分析指导,论文修订。张文宏 研究设计和指导,论文修订。

**利益冲突声明** 张文宏是本刊编委,未参与此文的同行评议和终审决策。没有其他利益冲突需要声明。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华传染病杂志,2023,41(1):3-28.
- [ 2 ] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [ 3 ] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [ 4 ] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].中华传染病杂志,2019,37(8):461-472.
- [ 5 ] VAN ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523-538.
- [ 6 ] CHEN CM. CiteSpace II : detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J]. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006, 57(3): 359-377.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] BAZINET M, PÂNTEA V, PLACINTA G, *et al.* Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic HBV infection naive to nucleos(t)ide therapy[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2180-2194.
- [ 9 ] YUEN MF, LIM SG, PLESNIAK R, *et al.* Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1957-1968.
- [ 10 ] YUEN MF, LOCARNINI S, LIM TH, *et al.* Combination treatments including the small-interfering RNA JNJ-3989 induce rapid and sometimes prolonged viral responses in patients with CHB[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(5): 1287-1298.
- [ 11 ] TESTONI B, LEBOSSE F, SCHOLTES C, *et al.* Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 615-625.
- [ 12 ] HIRODE G, CHOI HSJ, CHEN CH, *et al.* Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter, multiethnic cohort (RETRACT-B study)[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 757-771.
- [ 13 ] SONNEVELD MJ, CHIU SM, PARK JY, *et al.* Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1042-1050.
- [ 14 ] SONNEVELD MJ, PARK JY, KAEWDECH A, *et al.* Prediction of sustained response after nucleos(t)ide analogue cessation using HBsAg and HBcrAg levels: a multicenter study (CREATE) [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e784-e793.
- [ 15 ] YIP TC, WONG GL, CHAN HL, *et al.* HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 361-370.
- [ 16 ] ZHANG C, LI J, CHENG Y, *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.
- [ 17 ] PENG B, JING Z, ZHOU Z, *et al.* Nonproductive hepatitis B virus covalently closed circular DNA generates HBx-related transcripts from the HBx/Enhancer I region and acquires reactivation by superinfection in single cells[J]. *J Virol*, 2023, 97(1): e0171722.
- [ 18 ] CHENG J, ZHAO Q, ZHOU Y, *et al.* Interferon alpha induces multiple cellular proteins that coordinately suppress hepadnaviral covalently closed circular DNA transcription [J]. *J Virol*, 2020, 94(17): e00442-20.
- [ 19 ] GAN W, GAO N, GU L, *et al.* Reduction in intrahepatic cccDNA and integration of HBV in chronic hepatitis B patients with a functional cure[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 314-322.
- [ 20 ] HU J, CHENG J, TANG L, *et al.* Virological basis for the cure of chronic hepatitis B[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(5): 659-674.
- [ 21 ] YU X, GONG Q, YU D, *et al.* Spatial transcriptomics reveals a low extent of transcriptionally active hepatitis B virus integration in patients with HBsAg loss [J]. *Gut*, 2024, 73(5): 797-809.
- [ 22 ] XIA Y, GUO H. Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential [J]. *Antiviral Res*,

- 2020,180:104824.
- [23] DANDRI M, PETERSEN J. cccDNA maintenance in chronic hepatitis B-targeting the matrix of viral replication [J].*Infect Drug Resist*,2020,13:3873-3886.
- [24] DE RIDDER F, SONNEVELD MJ, LENZ O, *et al.* Mean HBsAg decline at week 24 of PEG-IFN-based treatment predicts subsequent rate of HBsAg clearance-suggesting a valuable endpoint for early development HBV trials [J].*J Viral Hepat*,2021,28(11):1563-1569.
- [25] FARAG MS, VAN CAMPENHOUT MJH, PFEFFERKORN M, *et al.* Hepatitis B virus RNA as early predictor for response to pegylated interferon alpha in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J].*Clin Infect Dis*,2021,72(2):202-211.
- [26] ERKEN R, LOUKACHOV V, VAN DORT K, *et al.* Quantified integrated hepatitis B virus is related to viral activity in patients with chronic hepatitis B [J].*Hepatology*,2022,76(1):196-206.
- [27] TSENG TC, CHIANG C, LIU CJ, *et al.* Low hepatitis B core-related antigen levels correlate higher spontaneous seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients with high hepatitis B surface antigen levels [J].*Gastroenterology*,2023,164(4):669-679.
- [28] MONTALI I, CECCATELLI BERTI C, MORSELLI M, *et al.* Deregulated intracellular pathways define novel molecular targets for HBV-specific CD8 T cell reconstitution in chronic hepatitis B [J].*J Hepatol*,2023,79(1):50-60.
- [29] HOOGVEEN RC, DIJKSTRA S, BARTSCH LM, *et al.* Hepatitis B virus-specific CD4 T cell responses differentiate functional cure from chronic surface antigen (+) infection [J].*J Hepatol*,2022,77(5):1276-1286.
- [30] TOUT I, LOUREIRO D, MANSOURI A, *et al.* Hepatitis B surface antigen seroclearance: immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development [J].*J Hepatol*,2020,73(2):409-422.
- [31] LANG-MELI J, NEUMANN-HAEFELIN C, THIMME R. Targeting virus-specific CD8+ T cells for treatment of chronic viral hepatitis: from bench to bedside [J].*Expert Opin Biol Ther*,2024,24(1-2):77-89.
- [32] WINKLER F, HIPPE AV, RAMIREZ C, *et al.* Enolase represents a metabolic checkpoint controlling the differential exhaustion programmes of hepatitis virus-specific CD8(+) T cells [J].*Gut*,2023,72(10):1971-1984.
- [33] ROSSI M, VECCHI A, TIEZZI C, *et al.* Phenotypic CD8 T cell profiling in chronic hepatitis B to predict HBV-specific CD8 T cell susceptibility to functional restoration in vitro [J].*Gut*,2023,72(11):2123-2137.
- [34] KUIPERY A, SANCHEZ VASQUEZ JD, MEHROTRA A, *et al.* Immunomodulation and RNA interference alter hepatitis B virus-specific CD8 T-cell recognition of infected HepG2-NTCP [J].*Hepatology*,2022,75(6):1539-1550.
- [35] ZHANG Y, HAN J, ZHANG X, *et al.* Lower frequency of MDSCs was significantly related to functional cure in CHB patients treated with peginterferon [J].*Liver Int*,2023,43(2):329-339.
- [36] GANE EJ, DUNBAR PR, BROOKS AE, *et al.* Safety and efficacy of the oral TLR8 agonist selgantolimod in individuals with chronic hepatitis B under viral suppression [J].*J Hepatol*,2023,78(3):513-523.
- [37] ZHANG Y, BOURGINE M, WAN Y, *et al.* Therapeutic vaccination with lentiviral vector in HBV-persistent mice and two inactive HBsAg carriers [J].*J Hepatol*,2024,80(1):31-40.
- [38] FISICARO P. Engineered IFN- $\alpha$  and anti-PDL1 containing compounds to target the liver and restore antiviral protection for HBV cure [J].*Gut*,2023,72(8):1437-1438.
- [39] XU C, FAN J, LIU D, *et al.* Alpha-kinase 1 (ALPK1) agonist DF-006 demonstrates potent efficacy in mouse and primary human hepatocyte (PHH) models of hepatitis B [J].*Hepatology*,2023,77(1):275-289.
- [40] JANSSEN HLA, HOU J, ASSELAH T, *et al.* Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection [J].*Gut*,2023,72(7):1385-1398.
- [41] YUEN MF, AGARWAL K, MA X, *et al.* Safety and efficacy of vebicorvir in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B virus infection [J].*J Hepatol*,2022,77(3):642-652.
- [42] KUM DB, VANRUSSELT H, ACOSTA SANCHEZ A, *et al.* Class A capsid assembly modulator RG7907 clears HBV-infected hepatocytes through core-dependent hepatocyte death and proliferation [J].*Hepatology*,2023,78(4):1252-1265.
- [43] ZLOTNICK A, NAIR S, KATEN SP. New tricks for old molecules: a newly discovered modality for CAMs may yet lead to an HBV cure [J].*Hepatology*,2023,78(4):1026-1028.
- [44] LEMPP FA, VOLZ T, CAMERONI E, *et al.* Potent broadly neutralizing antibody VIR-3434 controls hepatitis B and D virus infection and reduces HBsAg in humanized mice [J].*J Hepatol*,2023,79(5):1129-1138.
- [45] WU CR, KIM HJ, SUN CP, *et al.* Mapping the conformational epitope of a therapeutic monoclonal antibody against HBsAg by *in vivo* selection of HBV

- escape variants[J].*Hepatology*,2022,76(1):207-219.
- [46] VAN BÖMMEL F, STEIN K, HEYNE R, *et al.* A multicenter randomized-controlled trial of nucleos (t) ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J].*J Hepatol*,2023,78(5):926-936.
- [47] TERRAULT NA, LOK AS, WAHED AS, *et al.* Randomized trial of tenofovir with or without peginterferon alfa followed by protocolized treatment withdrawal in adults with chronic hepatitis B [J].*Am J Gastroenterol*, 2023,118(7):1214-1225.
- [48] FELD JJ, WAHED AS, FRIED M, *et al.* Withdrawal of long-term nucleotide analog therapy in chronic hepatitis B: outcomes from the withdrawal phase of the HBRN immune active treatment trial [J].*Am J Gastroenterol*, 2023, 118 (7):1226-1236.
- [49] LI F, QU L, LIU Y, *et al.* PegIFN alpha-2a reduces relapse in HBeAg-negative patients after nucleo (s) tide analogue cessation: A randomized-controlled trial [J].*J Hepatol*, 2024,31:S0168-8278(24)02426-7.
- [50] SETO WK, LIU KS, MAK LY, *et al.* Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation[J].*Gut*,2021,70(4):775-783.
- [51] LIM SG, YANG WL, NGU JH, *et al.* Switching to or add-on peginterferon in patients on nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: the SWAP RCT [J].*Clin Gastroenterol Hepatol*,2022,20(2):e228-e250.
- [52] WU F, WANG Y, CUI D, *et al.* Short-term peg-IFN  $\alpha$ -2b re-treatment induced a high functional cure rate in patients with HBsAg recurrence after stopping peg-IFN  $\alpha$ -based regimens[J].*J Clin Med*,2023,12(1):361.
- [53] JIA H, YU G, YU J, *et al.* Immunomodulatory and antiviral therapy improved functional cure rate in CHB patients with high HBsAg level experienced NA [J].*J Clin Transl Hepatol*,2023,11(5):1003-1010.
- [54] XU W, LI Q, HUANG C, *et al.* Efficacy of peg-interferon-nucleoside analog sequential optimization therapy in HBeAg-positive patients with CHB [J].*Hepatol Int*.2021, 15(1):51-59.
- [55] LIAN J, KUANG W, JIA H, *et al.* Pegylated interferon- $\alpha$ -2b combined with tenofovir disoproxil fumarate, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and hepatitis B vaccine treatment for naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: a prospective, multicenter, randomized controlled study [J].*J Med Virol*, 2022, 94 (11):5475-5483.
- [56] YANG H, BAE SH, NAM H, *et al.* A risk prediction model for hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance[J].*J Hepatol*,2022,77(3):632-641.
- [57] MAK LY, CHEUNG KS, HUI RW, *et al.* Enhanced liver fibrosis score stratifies hepatocellular carcinoma risk in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance [J].*Clin Infect Dis*,2022,75(12):2257-2259.

(收稿日期:2024-06-11; 编辑:岳頔)