

肝脏疾病研究进展 2023

2023 年在肝脏疾病各研究领域都有重大进展，现就病毒性肝炎、肝纤维化和肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma , HCC)、肝衰竭和人工肝、代谢性(脂肪性)肝病、药物性肝损伤(drug-induced liver injury , DILI) 及自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease , ALD) 等领域研究进展进行简要介绍。

一、病毒性肝炎临床相关主要研究进展

2023 年，距世界卫生组织(World Health Organization , WHO)"2030 消除病毒性肝炎公共危害"的目标越来越近了。为了实现这个目标，国内外关于病毒性肝炎方面的研究主要聚焦在疫苗预防作用和如何进行筛查发现感染者，同时更加关注早期诊断和早期治疗，以及抗病毒治疗新药的临床研究。

1 . 全人群乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus , HBV) 感染筛查实现早期诊断和及时治疗：

HBV 感染仍然是严重危害人类健康的公共健康问题。2019 年全球 HBV 相关肝硬化死亡病例高达 331 000 人，HCC 患者更是高达 192 000 例。主要的原因是感染者没有得到及时诊断和治疗。Polaris 2023 年 12 月 15

日报告数据：全球乙型肝炎诊断率仅 14%，治疗率仅 8%，诊断率和治疗率均非常低。

2023 年《中华肝脏病杂志》和 Journal of Clinical and Translational Hepatology 发布了我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022 版）》，得到了国内外特别是 WHO 的好评。指南重点强调一般人群 HBV 感染筛查及应用灵敏的方法检测 HBV DNA，并积极推荐扩大抗病毒治疗人群，使更多的慢性 HBV 感染者符合抗病毒治疗指征。相信经过这些措施的实施，才能实现消除 CHB 的目标。

同样 美国的 Lok 教授也在 Lancet 上发表综述强调应筛查 HBsAg 及 HBV DNA，以明确诊断并指导治疗。除了新生儿全部接种乙型肝炎疫苗（乙肝疫苗）外，对成人接种乙肝疫苗可显著降低成人乙型肝炎发病率，符合成本效益。此外，她还强调尽管目前临床应用的聚乙二醇干扰素（polyethylene glycol interferon, PEG-IFN） α 和核苷（酸）类似物 [nucleos(t)ide analogs, NAs] 抗病毒治疗慢性乙型肝炎，可延缓或阻止其进展为肝硬化和 HCC，但不能在短期内彻底清除病毒和 HBsAg。因此，对于肝炎活动或疾病进展的患者应该积极抗病毒治疗。

2. 慢性乙型肝炎治疗新药及治疗策略：

在 2023 年的欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the

Liver ,EASL)年会和美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases , AASLD) 年会上 , 报告了很多 II 或 III 期治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B , CHB) 新药的临床研究结果 , 尽管在抑制病毒或降低 HBsAg 水平上显示不错的疗效 , 但均很难在短期内使 CHB 患者达到临床治愈。

目前乙型肝炎新药靶点包括病毒基因 (cccDNA 和整合 DNA)、HBsAg 和机体免疫细胞。其中 , 治疗性疫苗包括蛋白疫苗、核酸疫苗和 T 细胞表位多肽疫苗等。研究者通过生物技术增强其免疫源性 , 同时提高机体细胞免疫功能。研究显示可以有效地刺激 HBV 携带者或 CHB 患者免疫系统 , 打破免疫耐受 (激活免疫应答) , 达到抑制和清除病毒的目的。关于小干扰 RNA (siRNA) 类药物研究较多 , 如 Xalnesiran (RG6346)。它是靶向 HBV 基因组 S 区 GalNAc 结合的双联 siRNA , 也是全球首个 CHB 和健康对照临床研究。结果显示 , 治疗后 HBsAg 下降明显且持久 , 还不受 HBeAg 状态的影响。因其安全性和有效性高 , 有可能成为 CHB 功能性治愈的骨干药物。

此外 , VIR-2218 (siRNA) 靶向 HBV 全部主要转录基因 , 研究结果显示 CHB 患者接受治疗后 HBsAg 下降明显。

然而 , 单一靶点药物均不能在短期内实现临床治愈 , 更难以获得彻底治愈 (彻底清除 cccDNA 和整合的 DNA)。因此 , 治愈 CHB 合理的策略是不

同靶点的药物联合治疗，例如 NAs 或 PEG-IFN α 联合 siRNA 及 Toll 样受体激动剂等免疫制剂。

总之，控制 HBV 感染仍然靠全面接种乙肝疫苗、扩大筛查和早期诊断与治疗。我们也期待治愈乙型肝炎新药尽早应用于临床，助力实现 WHO 2030 消除 HBV 感染公共卫生危害的目标。

3. 消除丙型肝炎策略及其疫苗的研发与应用：

直接抗病毒药物 (direct-acting antivirals, DAAs) 上市后，95%以上的接受治疗的患者可以在短期内获得治愈，丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染相关死亡人数明显下降，给消除丙型肝炎危害提供了很多机遇。但全球仍有 80%的 HCV 感染者没有被诊断，单单靠抗病毒治疗还不能帮助在世界范围内彻底根除 HCV 感染，因此消除 HCV 感染还有很多挑战。筛查、转诊及治疗，特别关注高风险人群反复感染至关重要。欧美国家也都提出了消除丙型肝炎计划，以彻底消除 HCV 感染。

当然要想彻底消除 HCV 感染，也亟需 HCV 疫苗来减少疾病负担和预防 HCV 感染。目前 HCV 相关疫苗包括 mRNA 疫苗、重组病毒载体疫苗、多肽疫苗、全病毒疫苗、DNA 疫苗、理性设计 (创新分子) 疫苗、T 细胞依赖的重组多肽疫苗等。最近研究提示可诱导中和抗体的 HCV 非结构蛋白的病毒载体 T-细胞疫苗，可能会是未来的候选疫苗。当然诱导中和抗体

的疫苗必须包括 E1 和 E2 蛋白的抗体。在研究疫苗的同时，也强调丙型肝炎疫苗临床研究设计规范及其相应考核终点，还要确定接种人群、监测项目及安全性评价。

尽管目前已经有很多丙型肝炎疫苗进行了临床研究，但尚无有效的保护性疫苗，主要原因是基因多态性、没有相关免疫组分的小动物模型、缺乏丙型肝炎疫苗接种后检测、没有体外病毒培养的组织细胞，以及没有完全阐明针对 HCV 感染的免疫应答机制等。

4. 甲型和戊型肝炎相关研究：

甲型肝炎和戊型肝炎多为急性自限性肝炎，然而在脆弱人群，包括孕妇、免疫功能低下人群或有基础肝病人群可发生重症、慢性肝炎。甲型肝炎病毒（hepatitis A virus, HAV）感染偶尔可以引起重症肝炎、持续性胆汁淤积或复发性肝炎，并可诱发自身免疫性肝炎。戊型肝炎病毒（hepatitis E virus, HEV）感染少见的临床表现包括肝外疾病、急性肝衰竭和持续病毒血症的慢性 HEV 感染。尽管目前尚无特效抗 HAV 的药物，一些小分子药物，如 JAK2 抑制剂 AZD 1480、氯化锌和血红素加氧酶等，体外证实其可以抑制病毒复制。对于 HEV 感染可以应用利巴韦林和 PEG- $\text{INF}\alpha$ 。

此外，特殊人群慢性 HEV 感染在增加，是否可以用抗 HCV 的小分子药物治疗 HEV 感染，特别是慢性戊型肝炎也是目前探索的问题。有研究发现

Sofosbuvir 联合利巴韦林，可以抑制慢性戊型肝炎患者病毒复制，但疗效还不理想。

我们还要关注 HAV/HEV 双重/同时感染的问题。由于 HAV 和 HEV 都是单股 RNA 病毒，又有相同的传播途径，应该关注两者同时感染预后问题。尽管患者的临床表现与单独感染相似，但同时感染的患者可以发生重症肝炎，病死率会明显高于单独感染患者。

5. 肝炎病毒多方位快速检测新技术：

甲-戊型病毒性肝炎在基因水平上的精准诊断也是目前临床关注的热点，建立在成簇规律间隔的短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）之上的基因编辑系统测序方法，可以多方位检测各型肝炎病毒的 DNA 和 RNA，检测灵敏度和特异度均高。CRISPR-Cas 有可能作为病毒性肝炎潜在的诊断方法。

二、肝纤维化及肝硬化研究进展

自 2019 年中华医学会肝病学会在《肝硬化诊治指南》首次采用了肝硬化再代偿的概念及 Baveno VII 共识提出具体标准后，我国学者首次提出了达到再代偿所需的稳定肝功能好转的具体标准[终末期肝病模型(model for end-stage liver disease，MELD)评分 ≤ 10 ，或白蛋白 $> 35\text{g/L}$ 且总

胆红素 $<34\mu\text{mol/L}$ 和国际标准化比值(international normalized ratio , INR) <1.5]。经过 120 周抗病毒治疗, 56.2%的 HBV 肝硬化患者可以达到 Baveno VII 共识定义的再代偿标准; 立即开始抗 HBV 治疗的失代偿期肝硬化患者中约有 40%在 6 年抗病毒治疗期间保持稳定的再代偿。此外, 有研究发现 2 年无并发症可以预测稳定的再代偿。

诊断肝硬化时需与恶性肿瘤(特别是有肝转移等情况下) 所导致的假性肝硬化(psuedocirrhosis) 相鉴别, 其特点是有乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等肝转移, 多有化疗史, 有肝脏包膜不光滑、肝实质弥漫性结节样、尾叶增大和门静脉增宽、脾大和侧支循环形成, 临床可有消化道出血、肝性脑病等征象, 但病理组织学上只有结节性再生而无明显肝纤维化。

在门静脉高压并发症的评估方面, 我国多中心研究验证了 Baveno VII 共识中提出的采用脾硬度测量值($\leq 40\text{ kPa}$) 排除高危静脉曲张(high-risk varices , HRV) 的良好价值。

治疗方面, 既要重视病因治疗, 也关注其他治疗, 如抗纤维化、非选择性 β 受体阻滞剂(non selective β receptor blocker , NSBBs)、补充白蛋白、出凝血管理等。病因治疗获益的证据进一步丰富: 有效的抗 HBV 治疗不仅改善乙型肝炎伴进展期肝纤维化(Ishak 分期 ≥ 4) 患者的纤维化, 还可以促进肝小叶结构的恢复。我国学者研究发现, 抗纤维化治疗不仅可改善肝纤维化, 而且还可改善临床硬终点: 慢性 HBV 感染伴 Ishak 纤维化 ≥ 3

分者在抗病毒治疗的基础上联用抗纤维化药物，可进一步降低 HCC 风险和肝病相关死亡。亚油酸代谢等通路的多个代谢产物与抗纤维化治疗应答相关。

卡维地洛可降低肝硬化失代偿的风险，可用于静脉曲张出血的一级预防和二级预防。我国学者率先开展的前瞻性随机对照临床试验显示，在 NAs 抗病毒治疗基础上联用卡维地洛，可更有效延缓出血风险较高的代偿期 HBV 肝硬化患者食管静脉曲张的进展。白蛋白是治疗肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎及肝肾综合征等并发症的重要药物，不仅要关注其数量，也要关注其质量(结构和功能)。有研究认为，有效白蛋白(effective albumin , eAlb)(就结合特性而言)主要由结合的配体决定。国外研究发现，eAlb 水平比总白蛋白水平能更好地预测肝硬化急性失代偿患者的预后，有望成为肝硬化进展及慢加急性肝衰竭的预后新指标。

荟萃分析提示利福昔明可改善肝性脑病患者的生活质量，凸显其在肝性脑病预防中的价值。

此外，大数据工具和数字医疗也将在肝硬化管理中发挥重要作用。

三、HCC 研究及临床进展

HCC 的监测及预防仍是提高肝癌早期诊断率及改善生存率的重要策略。国

家癌症中心 2017—2021 年开展多中心、前瞻性慢性 HBV 感染人群 HCC 早筛早诊研究，采用超声联合甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein , AFP) 筛查 HCC ，每年 1 次，确诊 HCC 327 例，其中，首轮筛查确诊 144 例，检出率 1.0% ，其中早期 HCC (eHCC , I~II 期) 80% ； 2 ~ 4 轮筛出率 0.5% ~ 0.6% ， eHCC 达 90.9% ~ 95.2% 。 侯金林教授团队在 age-Male-ALBI-Platelets (aMAP) 基础上，进一步联合 ctDNA 构建 aMAP-2、aMAP-2 Plus 系列 HCC 预警积分系统，指导 HCC 个体化精准筛查。美国 Fu 等报道，同源异形盒 A1、C-型凝集素域家族 11A、抑癌基因 TSPYL5 及睾丸特异性 Y 样蛋白 5 甲基化可鉴别 HCC、肝炎、肝硬化及良性肿物，可作为非肝硬化早期肝癌的早期诊断标志物。Lin 等根据 HBV 感染状况对未抗病毒治疗 HBeAg 阴性、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase , ALT) <40 IU/ml CHB 人群，根据 HBV DNA 载量 (<2 000 IU/ml、2 000 ~ 20 000 IU/ml、>20 000 IU/ml)、HBV 核心相关抗原 (HBV core associated antigen , HBcrAg) <10 kU/ml、> 10 kU/ml) 及 HBsAg 水平 (> 1 000 IU/ml、<1 000 IU/ml) 将 HCC 风险分为低危、中危及高危人群，年发病率依次为 0.08%、0.18%及 0.78%。

随着放射治疗技术的发展，立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy , SBRT) 已成为早期肝癌根治性治疗方法之一，韩国肝癌协会和国家癌症中心 (Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center , KLCA-NCC) 联合美国放射肿瘤学会 (American College of Radiation Oncology , ASTRO) 发布国际临床实践指南，推荐 SBRT 作

为 Child-Pugh A ~ B (\leq CP-B7) HCC 的根治性方案。中华医学会肝病学会分会 Consensus on the tertiary prevention of primary liver cancer 发表于 Hepatology International ,根据 IMbrave050 研究,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与主动监测比较,平均随访 17.4 个月, HCC 复发率降低 28% , 据此建议对于获得根治性治疗 HCC 具高复发风险的人群可考虑联合应用抗血管生成靶向药物及免疫检查点抑制剂抗复发治疗。随机、开放、国际多中心 3 期临床研究(CARES-310)对比观察卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与单用索拉非尼临床效果,无进展生存期(progression-free survival , PFS) 分别为 5.6 个月和 3.7 个月, 风险比 (hazard ratio , HR) 0.52 , 总生存期 overall survival ,OS) 分别为 22.1 个月比 15.2 个月 ,HR 0.62 , P 值均 <0.0001 , 由此该联合方案被纳入国际肝胆胰协会中国分会、中华医学会外科学分会肝脏外科学组及中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology , CSCO) 肝癌专家委员会联合制定的《肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识 (2023 版) 》,作为不可切除 HCC 的一线治疗方案。

中国专家联合研究发现,用去乙酰化酶 SIRT2 抑制剂 (AGK2) 或阿司匹林治疗,可促进纤维蛋白原相关蛋白 1(fibrinogen like protein 1 , FGL1) 乙酰化及其蛋白酶体降解,增强细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1 , PD-L1) 阻断效果,促进 T 细胞活化和针对肝癌细胞的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte , CTL)活性,提高 HCC 免疫治疗效果;SIRT2 水平与乙酰基 k98 FGL1 水平呈负相关,可预

测 HCC 预后。Ji 等对 65 种肝脏肿瘤类器官(LICOB)组织进行基因组(体细胞突变和拷贝数变异)、表观基因组(DNA 甲基化)、转录组、蛋白质组多组学分析,并根据分子分型将 LICOB 分为 4 个亚型:肝内胆管癌(ICC)主导型(L-ICC)、增殖主导型(L-PL)、脂质代谢途径主导型(L-LM)、药物代谢途径主导型(L-DM),其中, L-DM 亚型,戊糖磷酸途径中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD)显著升高,敲低 G6PD 基因/使用 G6PD 抑制剂能够减少还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)等代谢物生成,致氧化还原稳态失调进而抑制 L-DM 亚型类器官的生长,提示靶向调节 G6PD 具有临床治疗价值;此外, LICOB 预测结果与临床信息、潜在药物响应机制之间具有良好相关性,药物蛋白质组学数据预测仑伐替尼与 mTOR 抑制剂替西罗莫司具有协同治疗效果。Wang 等选择临床病例、患者来源的肿瘤类器官和异种移植物,采用 RNA 测序鉴定 Frizzled10 (FZD10)在肝内癌干细胞(cancer stem cells, CSCs)表达,体外、体内实验评估 FZD10 对 CSCs 扩增和仑伐替尼耐药性的影响及其机制,证实 FZD10 表达升高促进肝 CSCs 扩增和仑伐替尼耐药性, FZD10 通过激活 β -连环蛋白和 YAP1 促进肝 CSCs 自我更新、致瘤性和转移, FZD10/ β -连环蛋白/c-Jun/MEK/ERK 轴决定了肝癌细胞对仑伐替尼治疗的反应,靶向 FZD10 的腺相关病毒或 β -连环蛋白抑制剂治疗仑伐替尼耐药 HCC 恢复了仑伐替尼应答,由此得出结论: FZD10 可作为 HCC 新型预后生物标志物和治疗靶点。Hu 等报道,高尔基蛋白 73(Golgi protein 73, GP73)

可调节波形蛋白 (Vimentin) 的聚合反应 , sGP73 水平可作为 Vimentin 高表达 HCC 的诊断标志 , 氯米帕明可靶向调节 Vimentin , 有望作为高 sGP73 水平 HCC 并发转移患者的治疗药物。

四、代谢性肝病研究进展

2023 年 , 代谢性肝病领域出现了几项里程碑式的事件或研究结果 , 将对这个领域的发展产生深远影响。

首先是疾病名称的更新。2021 年 , AASLD、EASL 和拉丁美洲肝病学会 (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado , ALEH) 等肝脏、消化和病理学会以及患者组织共同成立了工作组 , 经历多轮调查和线上线下会议讨论和投票 , 将使用多年的非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease , NAFLD) 更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease , MASLD) , 将非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis , NASH) 变更为代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction associated steatohepatitis , MASH) 。此外 , 还有代谢和酒精相关脂肪变性肝病 (MetALD) 、酒精相关性肝病 (ALD) 、特定病因 SLD、隐源性 SLD 和 MetALD 之外的其他组合。

根据这一建议 , MASLD 将取代过去的 NAFLD , 其定义为存在肝脏脂肪变

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/858050004114006037>