



老年日报



中国邮政发行情销报刊

中国百强畅销报刊
年长者的精神家园



总9883期
今日8版

2026/09/12 星期六 丙午年 八月初二

国内统一连续出版物号:CN23-0018 邮发代号:13-18
北京、广州、哈尔滨、西安、南京、济南、郑州、石家庄同步印刷

7500万患者或告别终身服药 治愈乙肝的新药来了

慢性乙肝,已迎来功能性治愈时代。

近期,知名生物制药企业葛兰素史克(GSK)宣布,旗下在研乙肝药物 Bepirovirsen(贝普若韦生)获日本厚生劳动省批准上市,成为全球首款以“功能性治愈”为适应证的慢性乙肝药物。

9月4日,贝普若韦生全球核心研究员、南方医科大学南方医院感染内科主任侯金林在新加坡亚洲肝病峰会披露了贝普若韦生的Ⅲ期临床试验中国亚组数据:经过该药物治疗的中国乙肝患者,有35%-61%的机会实现功能性治愈。

“与全球整体水平相比,中国受试者呈现出了更好的临床结果,相关数据超过了我们最开始的预期。”侯金林表示,贝普若韦生在日本获批上市是对其疗效的认可,这在慢性乙肝药物研发史上具有里程碑意义。当前该药物仅限特定慢性乙肝患者使用,将来要全面铺开,还需经过更长时间的临床检验。



精准打击表面抗原

“肝脏是一个沉默的器官,许多肝病患者在早期没有明显痛感,就医时病情往往已较为严重。”侯金林说。相关研究数据显示,我国约有7500万慢性乙肝病毒感染者,约占全球总数的三分之一。

侯金林介绍,对于慢性乙肝治疗,目前临床上常用的是口服的核苷(酸)类抗病毒药物,通过抑制乙肝病毒的DNA复制发挥作用。“从原理上看,乙肝表面抗原水平数值越低,说明病毒越‘老实’,治愈机会越大。核苷(酸)类药物的局限性在于,无法对乙肝表面抗原进行‘精准打击’,服用后乙肝表面抗原水平下降很缓慢。这启示我们要有新的治疗药物,但过去十年,乙肝药物研发领域一直没有突破。”

贝普若韦生的到来打破了这一僵局。它是一款反义寡核苷酸药物,属于小核酸类药物的范畴。其以皮下注射的方式注入人体,通过抑制乙肝病毒的RNA合成蛋白质,使乙肝表面抗原水平快速下降。

今年5月,葛兰素史克在《新英格兰医学杂志》发布了贝普若韦生的Ⅲ期临床试验结果。该试验在全球29个国家开展,覆盖1838名受试者,以乙肝的功能性治愈为主要治疗目标。所谓功能性治愈,也就是患者完成治疗后,乙肝表面抗原消失,乙肝病毒DNA水平低于检测下限。患者经医生评估可以停药,且停药后乙肝病毒仍被免疫系统牢牢控制,不再卷土重来。过去,慢性乙肝患者即使规范用药,功能性治愈率仍不足1%,绝大多数患

者需终身服药。

Ⅲ期试验中,受试者被分为贝普若韦生组和安慰剂组,分别接受对应治疗24周。从试验开始,所有受试者都要同步服用核苷(酸)类药物48周,并在第72周时接受治疗效果检测。从整体结果看,使用贝普若韦生治疗的乙肝患者可实现19%的功能性治愈率,而接受传统治疗的安慰剂组无人实现功能性治愈。此外,在停用所有乙肝药物半年后,23%的受试者的乙肝病毒DNA水平仍低于检测下限(小于20国际单位/毫升或未检出)。

贝普若韦生还显示出了可接受的安全性和耐受性特征,三类常见不良反应为注射部位红斑、局部疼痛及血液中转氨酶暂时升高。侯金林说,在Ⅲ期临床试验进行到5周-10周时,有30%左右的受试者出现了转氨酶升高。“我们认为此时患者的转氨酶升高是可控的,并非由药物肝损害引起。其原理是药物与病毒在‘打仗’的过程中激活了人体的免疫机制,免疫系统在清除病毒的过程中导致转氨酶升高。最终我们发现,出现转氨酶升高的患者,转氨酶水平会在停药后回到正常值,达到功能性治愈的比例也更高。”

当前结果并不意味着贝普若韦生适用于所有慢性乙肝患者。前述Ⅲ期临床试验在筛选受试者时,要求患者已接受核苷(酸)类药物至少6个月,且初始乙肝表面抗原水平为100-3000国际单位/毫升。“目前的临床数据基于特定乙肝患者人群,贝普若韦生若想进一步扩大适用人群,对于过去没有接受过核苷(酸)类药物治疗的病人以及有

其他复杂合并症的病人,其疗效还要继续评估。”侯金林说。

不等于完全治愈

侯金林表示,贝普若韦生的全球研发已历时十余年。他和团队在Ⅱ期临床试验时加入其中,并主导了Ⅲ期临床试验。“贝普若韦生的Ⅱ期临床结果已显示了明确的疗效和安全性数据,因此在Ⅲ期临床启动时,团队成员都相信这将是改变慢性乙肝患者治疗历史的一个全新药物。”

研发过程并非坦途。侯金林举例说,中国是一个乙肝大国,对乙肝的筛查精准度要求高,因此,国内普遍要对患者的乙肝表面抗原做定量检测。但当时国际上并没有获批的乙肝表面抗原定量检测试剂。此外,使用核苷(酸)类药物一段时间后,临床上通常会采用干扰素联合治疗,进一步清除乙肝表面抗原。由于国内外惯用的长效干扰素分属不同厂商,他也担心这种用药差异会影响新药疗效评价。

“慢性乙肝的功能性治愈是现阶段临床治疗追求的目标,但要向患者阐明的是,功能性治愈并不等于完全治愈。”上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科主任医师茅益民指出,当前乙肝治疗的最大难点在于肝细胞核内的cccDNA无法被完全清除。cccDNA是乙肝病毒的DNA库,会不断合成乙肝表面抗原。

“cccDNA的根除取决于患者的免疫状态,免疫系统需要被‘唤醒’,能识别并攻击乙肝病毒,将对应的肝细胞破坏后进而消灭cccDNA。但当前包括贝普若韦生在内的所有乙肝药物都

无法对免疫系统进行直接调控,只能产生间接影响。”茅益民说。

侯金林认为,cccDNA的存在并不一定会导致临床上出现严重后果。“研究者需要继续推进针对cccDNA的靶向药物研发,但对乙肝患者而言,达到功能性治愈已能解决95%以上的问题。如果患者能在停药后维持乙肝表面抗原转阴,肝病没有进一步发展,就已经能正常生活了。”

贝普若韦生的面世并不意味着传统的核苷(酸)类药物可以停用。茅益民表示,在贝普若韦生的Ⅲ期临床试验中,该药物是在与核苷(酸)类药物联合使用情况下,达到功能性治愈的效果。“贝普若韦生是否可单独使用,核苷(酸)类药物什么时候可以停用,同时保证乙肝不会复发,还需要若干年乃至更长时间的数据来支撑。”

“乙肝患者应继续保持现有的治疗策略,特别是将口服的核苷(酸)类药物用好。任何新药都是在现有抗病毒药物的基础上,进一步提高乙肝功能性治愈率。”侯金林说。

侯金林介绍,预计在今年10月,日本会公布贝普若韦生的最终定价。他表示,贝普若韦生在中国的上市申请正在审评中,希望能尽快在国内临床落地使用。

慢性乙肝可能沿着“肝炎-肝硬化-肝癌”的路径发展。相关研究数据显示,84%的肝癌患者携带乙肝病毒。“无论是乙肝表面抗原转阴还是实现功能性治愈,都不是乙肝临床治疗的终点。新药能使患者的肝硬化、肝癌风险在多大程度上降低,才是真正要观察的指标。”茅益民说。

胡可欣