

• 综 述 •

基于新机制的抗乙肝病毒药物的研究进展

王小磊, 孙宪春, 卢华军, 刘小方*

烟台毓璜顶医院 肝胆胰脾外科, 山东 烟台 264000

摘 要: 乙型肝炎是由乙型肝炎病毒感染引起的, 以肝脏炎症和坏死病变为主的一种全身性感染病。因其高致死率在世界范围内引起广泛被关注, 在我国更是一个严重的医疗卫生问题。目前为止有多种治疗乙肝的药物已应用于临床但未达到理想疗效, 同时有许多药物正处于研发阶段, 并且乙型肝炎的治疗理念也在不断地更新。针对基于新机制的抗乙肝病毒药物的研究近况进行综述, 以期为临床用药提供参考。

关键词: 乙型病毒性肝炎; 直接抗病毒药物; 宿主靶向制剂; 作用机制

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2019)05 - 1583 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.068

Research progress on anti-hepatitis B virus drugs based on new mechanism

WANG Xiao-lei, SUN Xian-chun, LU Hua-jun, LIU Xiao-fang

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China

Abstract: Hepatitis B is a systemic infection caused by hepatitis B virus, which is mainly characterized by liver inflammation and necrosis. Because of its high mortality rate, it has caused widespread concern worldwide, and it is a serious health problem in China. So far, a lot of drugs for treating hepatitis B have been used in clinical practice, but have not achieved the desired therapeutic effect. At the same time, many drugs are in the research and development stage, and the treatment concept of hepatitis B is constantly being updated. Recent research on anti-hepatitis B virus drugs based on the new mechanism is reviewed in this article, in order to provide reference for clinical drug use.

Key words: hepatitis B; direct antiviral agents; host-targeted preparation; mechanism of action

乙型病毒性肝炎(乙肝)是由乙型肝炎病毒(HBV)感染导致的一种以肝脏炎性病变为主要临床表现的慢性感染性疾病。病毒持续复制可导致肝功能异常、肝硬化甚至发展为肝癌, 全球每年约有 100 万患者死于慢性乙型肝炎相关性疾病^[1]。我国受其影响最为严重, 国内乙肝病毒感染者约 9 000 万, 占全球 1/4, 已然成为严重威胁人民健康的难题^[2], 故积极抗病毒治疗至关重要。

较为理想的抗乙肝病毒药物应该具有良好的安全性, 作用较持久且停药无反跳, 激发宿主免疫应答, 强效抑制病毒复制甚至清除病毒^[3]。目前临床

上常用的抗病毒药物并不能完全满足上述条件, 尽快研发强效抗乙肝病毒新型药物已成为目前国内外药物研发的重要方向。抗乙肝病毒药物大体可分为两类: 一是直接干扰病毒复制的某一环节(DAAs), 二是通过修饰宿主细胞功能以抑制病毒复制, 即宿主靶向制剂。其中, 后者又可分为宿主免疫调节剂及改善宿主其他功能药物。DAAs 包括 RNA 干扰剂、cccDNA 合成转录抑制剂、核衣壳抑制剂、逆转录抑制剂、乙肝表面抗原(HBsAg)释放抑制剂等。宿主靶向制剂包括入胞抑制剂、亲环蛋白抑制剂以及多种免疫调节药物。本文主要综述总结了目

收稿日期: 2019-01-16

基金项目: 山东省烟台市重点研发计划项目(2016WS015)

作者简介: 王小磊, 男, 研究方向为肝胆外科疾病。E-mail: 2268140853@qq.com

*通信作者 刘小方, 工作于青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院。

前基于新机制的抗乙型肝炎病毒药物的研究现状。

1 直接抗病毒药物

1.1 RNA 干扰剂

RNA 干扰剂即基于 RNA 的基因沉默药物,具有较高的特异性,因其直接以 HBV 的信使 RNA (mRNA) 作为靶点干扰其转录过程,通过小的非编码 RNA 以调节遗传信息的表达,能够极大地减少 HBsAg 的产生,亦具有潜在恢复宿主免疫功能的作用^[4]。

ARC-520 是美国 Arrowhead 公司推出的一种针对病毒转录和翻译过程的 RNA 干扰剂,干预 HBV 逆转录过程中上游信使 RNA 水平,封闭病毒某些蛋白表达,致使 HBV 无法增殖,然后利用人体免疫系统对剩余病毒进行免疫清洁,最终使 HBsAg 血清学转阴。已公布的 II 期临床试验结果显示,单次以 2 mg/kg 给药能够降低 HBsAg 水平达 50%,且这种显著疗效可维持 43~57 d,多次给药可使 HBsAg 水平进一步下降^[5]。单独静注 ARC-520 3 mg/kg 29 d 后患者血清 HBsAg 降低 81%~96%,其他多剂量的临床疗效正处于试验阶段^[6]。关于该药的毒性数据报道目前尚未明确。但目前 ARC-520 由于在食蟹猴身上的毒副作用而终止研究,Arrowhead 公司的另一种通过皮下注射的 RNA 干扰药物正处于研发阶段^[7]。

1.2 cccDNA 形成和转录抑制剂

从理论上讲,通过阻止 cccDNA 的形成、表达或稳定性对其进行靶向治疗是可行的。针对 HBV 病毒基因组特定位点的核酸酶可以裂解 HBV DNA,从而抑制 cccDNA 形成和 HBV 的复制。经过改造的核酶可与 DNA 结合,并在目标位点使其双链断裂,并通过诸如同源定向修复(HDR)或 HBV DNA 的非同源端连接(NHEJ)的错误修复途径,使病毒复制受到抑制^[8-9]。Maepa 等^[10]完整的总结了现有的抗 HBV 基因疗法。

CCC-0975 和 CCC-0346 是目前正处于研发阶段的第 2 代氨基磺酸化合物(DSS),它们作用于 G₂ 期肝细胞,研究表明尽管 DSS 既不能降低病毒聚合酶的活性,也不能直接抑制 HBV DNA 的复制,但它们可以阻断 HBV cccDNA 的转化。在乙型肝炎病毒感染的鸭肝细胞中,发现了 CCC-0975 可以减少 cccDNA 的生物合成^[11]。

淋巴毒素 β 受体(LTβR)的激活已经被证明会导致 cccDNA 的特异性和非肝毒性退化。BS1 和

CBE11 是两种正在研究的 LTβR 激动剂,它们已经被证明可以诱导 cccDNA 的退化^[12]。在细胞研究中,发现 LTβR 的激活可以活化脱氨酶,如 APOBEC3B 脱氨酶的活化可以作用于 cccDNA 从而导致 cccDNA 的降解^[13]。

1.3 病毒核心/核衣壳抑制剂

随着对病毒核衣壳形成认识上的进展促进了一些旨在干扰 HBV 衣壳组装的药物的研发,这些药物通过破坏核心粒子的组装及现有的衣壳来抑制乙型肝炎病毒的 DNA 复制。核衣壳抑制剂通过诱导有缺陷的核衣壳的组装而破坏了 HBV 的生命周期,核修饰剂通过在病毒生命周期的多个互补点上调节核心蛋白质来消除 HBV^[14],这类抗 HBV 药物,又被称为病毒核心抑制剂、衣壳抑制剂、核衣壳组装抑制剂或衣壳组装调节剂。

Bay-41-4109 通过破坏病毒核衣壳的组装进而破坏 HBV 的生命周期达到消除 HBV 的目的^[15]。它是这众多的核衣壳抑制剂的原型^[16],其他还有 HAP-1、GLS-4、HAP-18 和 NVR-010-001-E2^[17]。在啮齿动物模型中,Bay-41-4109 被证明可以抑制病毒复制周期,但高剂量时具有肝毒性,GLS-4 是 Bay-41-4109 的衍生物,在临床前研究中显示它同样有效但对肝细胞毒性更小,现已进入 II 期临床研究^[15]。

AL-3778 (NVR 3-778) 是 HBV 核心抑制剂,在一项模拟人类的小鼠模型研究中,将应用 NVR 3-778、恩替卡韦、Peg-IFN 的单一疗法与 NVR 3-778+恩替卡韦、NVR 3-778+Peg-IFN 的联合用药进行对比,显示单用 NVR 3-778 与恩替卡韦血清病毒载量下降情况接近,都明显优于单用 Peg-IFN;而 NVR 3-778+Peg-IFN 效果最佳。血清 HBsAg 水平在 Peg-IFN 组中下降最明显,而在 NVR 3-778 组中下降程度最小。各组中 cccDNA 变化情况相似^[18]。在后来的一项研究中,NVR 3-778 再次被证明比 Peg-IFN 更有效地抑制血清 HBV DNA^[19]。

苯丙烯酰胺包括 AT-61 和 AT-130,是一种核衣壳组装抑制剂,使 HBV 形成有缺陷的衣壳^[20]。NZ-4^[21]、化合物 3711^[22]可以通过调节核衣壳组装,抑制乙型肝炎病毒在细胞株中的复制。BCM 599 是一种新型的衣壳抑制剂,在细胞培养实验中与拉米夫定有协同作用^[23]。

1.4 逆转录酶抑制剂

核苷类似物并不直接抑制 cccDNA、病毒转录

或翻译,而是通过对 HBV 聚合酶的逆转录功能进行干预,干扰从前基因组 RNA 到病毒 DNA 的合成。据观察,虽然逆转录酶抑制剂可以有效地减少病毒载量,但其降低 cccDNA 水平、降低肝内总 HBV DNA 含量及 HBsAg 转阴能力有限^[24]。

十六烷氧丙基替诺福韦酯(CMX157)是由美国 Chimerix 公司研发的一种替诺福韦前药,作为替诺福韦的脂质共轭体,它能较好地解决替诺福韦不易通过生物膜从而口服生物利用度差的缺点^[25]。由于其在给药后可在体内转化为天然脂类类似物,利用脂类途径吸收,使之生物利用度提高,而替诺福韦血药浓度降低,从而减少了潜在肾毒性^[26]。在体外试验中已经显示 CMX-147 比 TDF 的抗 HBV 活性要高 4.5 倍,并且已经在 I 期、II 期临床试验进行了评估^[27]。

十八烷氧乙基替诺福韦酯(AGX-1009)是我国和澳大利亚 Agenix 公司联合研发的新型抗病毒药物,它在替诺福韦化学结构基础上加入十八烷氧乙基长链,使其成为脂溶性高分子化合物,渗透性和吸收率均显著提升,改善了药动学性质和生物利用度^[28]。该药于 2012 年进入 I 期临床试验阶段,前期体外实验显示十八烷氧乙基替诺福韦酯对 HBV 的抑制活性比替诺福韦强^[29]。

1.5 表面抗原释放抑制剂

核酸聚合物(NAPs)通过硫代反义寡核苷酸(PS-ONs)抑制病毒复制过程中的蛋白相互作用,对包膜病毒有广泛的抑制活性。在鸭子模型中,NAPs 已被证明具有抗病毒活性,通过阻断 HBV 亚病毒颗粒的形成来阻止 HBsAg 的分泌,这些病毒颗粒主要由 HBsAg 组成^[30-31]。

REP-9AC 是美国 Replicor 公司推出的一种基于核酸的两亲聚合物,其可以抑制感染乙肝病毒的肝细胞释放 HBsAg,继而破坏了表面抗原诱导的免疫机制而发挥抗病毒作用。该药目前进行 II 期临床试验,先前有研究报道了 8 名经 REP-9AC 治疗的乙肝患者的疗效与随访结果,其中 6 名患者在治疗 7~13 周后 HBV DNA 较前明显下降,3 名患者经 20~27 周治疗后,血检 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 均为阴性,病情得到完全控制。7 名患者的血清 HBsAg 水平下降 99.5%,且抗-HBs 均为阳性。停药随访显示,3 名患者对 HBV 感染免疫力持久^[32]。另有研究对 8 名乙肝患者单独应用此药治疗,8~16 周后所有患者均出现抗 HBs 阳性和 HBV DNA 显著降低表

现,与此同时,另外 8 名患者联合 PEG-IFN- α -2a 治疗发现在第 6 周开始所有受试者便出现抗-HBs 显著上升,13~27 周后所有患者病毒 DNA 水平均降至较低水平^[33]。

2 宿主靶向制剂

2.1 入胞抑制剂

入胞抑制剂的设计目的是阻止乙肝病毒进入肝细胞,要么以细胞成分为靶点干扰乙肝病毒与细胞受体结合,要么以病毒颗粒为靶点阻止乙肝病毒附着于肝细胞^[34]。抑制病毒进入肝细胞就意味着在 cccDNA 形成前抑制病毒复制,而 cccDNA 则是 HBV DNA 永久性的病毒库^[35]。牛磺胆酸钠协同转运多肽(NTCP)是胆汁酸的关键运载体,主要功能是将门静脉血中的胆盐转运至肝脏,主要表达于基底外侧膜的肝细胞^[36]。已经证明 NTCP 是 HBV 和 HDV 的一种功能受体,它能帮助病毒进入肝细胞,乙肝病毒表面蛋白中的前 S1 区(pre-S1)被用来附着在 NTCP 受体上^[37]。

Myrcludex B 是一种来源于 HBsAg 的乙型肝炎病毒大蛋白(LHBs) pre-S1 的合成脂多糖,作为一种入胞抑制剂抑制 HBV 进入细胞^[38]。目前 Myrcludex B 已经通过 I 期临床试验,在已经披露的 II a 期临床试验中,静脉注射 20 mg 或皮下注射 10 mg 均可较好耐受,随 Myrcludex B 的剂量增加,HBV DNA 水平下降,其安全性及耐受性均较好,并且对于合并丁型病毒性肝炎(HDV)的患者同样有效^[39]。

2.2 亲环蛋白抑制剂

亲环蛋白(CYPs)是许多不同病毒复制所需的宿主因子,包括乙型肝炎和丙型肝炎,在乙肝病毒复制和肝细胞分泌乙肝病毒包膜蛋白中都扮演着重要的角色,抑制亲环蛋白的表达为研发抗乙肝病毒新型药物制剂提供了新思路^[40]。

目前已经开发出了无免疫抑制特性的 CYP 抑制剂,包括阿拉伯韦、NIM811 和 SCY-635^[41]。在细胞研究中,当 CYP 抑制剂(阿拉伯韦、NIM811)用于抑制 CYP 酶活性时,HBV DNA 复制和 HBsAg 的产生和分泌都大大减少,阿拉伯韦与替比夫定联合使用的抗病毒效果比单独使用其中任何一种都要好^[41]。NVP018 是一种口服的第 2 代 CYP 抑制剂,体外试验显示出显著抗 HBV 效果,还可通过 IFN 调节因子发挥免疫调节及抑制病毒复制的作用^[42]。

2.3 免疫调节剂

肝炎病毒的清除有赖于机体免疫系统,免疫疗

法的目标是瞄准或操控免疫系统,以恢复有效的抗病毒免疫应答。目前正在研究多种免疫调节剂用于治疗慢性乙型肝炎。

GS-9620 是美国 Gilead 制药公司研发的一种 Toll 样受体-7 (TLR-7) 激动剂,可刺激 TLR-7 感知外来病原体存在、诱发免疫应答,提高抗病毒能力并获得保护性免疫。目前,本药品研究处于 II 期临床试验阶段,它对人类 TLR-7 具有高选择性,是 TLR-8 的 30 倍,对其他 Toll 样受体并无活性,在给黑猩猩应用多个剂量的 GS-9620 后,可大幅减少乙型肝炎病毒载量、血清 HBsAg 和 HBeAg 水平^[43]。但在 I 期临床试验中,其并没有减少 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平^[44],目前的 II 期临床试验将 GS-9620 与 TDF 联合应用于抗乙肝病毒^[45]。

SB 9200 同样可刺激乙肝病毒感染的细胞产生抗病毒免疫反应,并且对野生型和突变型 HBV 具有均有活性。研究显示口服 SB9200 12 周后,15、30 mg/kg 两个剂量组血清 HBV DNA、HBsAg 均减少,而且这种药物的耐受性良好,未发现明显不良反应,表面抗原的减少也可能是由于对 cccDNA 合成或转录的抑制^[46]。

TG1050 是法国 Transgene 公司新推出的一种基于病毒载体的活减毒乙肝治疗性疫苗,能够表达 3 种 HBV 抗原 (HBsAg、HBcAg、HBeAg),产生持续的免疫效应,目前该疫苗正处于一项随机、多中心、双盲、安慰剂控制的 I 期临床研究阶段^[47]。

3 结语

目前,乙肝治疗仍然是一个难以但必须攻克的难题,需要人类积极探索针对慢性乙型病毒性肝炎有效的治疗方法。目前临床上常用的抗病毒药物可以降低肝脏失代偿和肝癌风险并提高存活率,但并不能彻底清除乙肝表面抗原使其血清学转阴。并且,药物不良反应较多,停药后易反复也成为多种抗病毒药物的共同点,需要学者不断研发新药,更新治疗理念。新药研发也应该向着提高生物利用度、减少耐药性的方向发展。

单药治疗和联合治疗各有优势,但联合用药可能会成为乙肝治疗的发展趋势,但需要明确药物如何联合,联合治疗的最佳时机,何时停药,停药后能否反复及如何应对,预计未来会有更多基于不同机制的药物联用出现。肝炎病毒的清除有赖于机体免疫系统,免疫疗法可以瞄准和操控免疫系统以恢复有效的抗病毒应答,有望成为乙肝治疗的新方向。

另外,对乙肝患者进行抗病毒知识健康教育,提高患者依从性对减少耐药的发生也有一定作用。另外,对乙肝患者进行抗病毒知识健康教育,提高患者依从性对减少耐药的发生也有一定作用。

目前针对乙型肝炎治疗的研究较多,许多新药正在研发当中,对治愈乙肝看到了的新希望,相信在不远的将来,会有更多有价值的发现为乙型肝炎患者带来福音。

参考文献

- [1] Ott J J, Stevens G A, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] WHO. Draft global health sector on viral hepatitis 2016-2021 [R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] Govan L, Wu O, Xin Y, et al. Comparative effectiveness of anti-viral treatment for h-epatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 2015, 27(8): 882-894.
- [4] Carthew R W, Sontheimer E J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- [5] Yuen M F, Liu K, Chan H L, et al. Prolonged RNA interference therapy with ARC-520 injection in treatment naive, HBeAg positive and negative patients with chronic HBV results in significant reductions of HBs antigen [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S27.
- [6] Gish R G, Yuen M F, Chan H L, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent [J]. *Antivir Res*, 2015, 121: 97-108.
- [7] Dawood A, Abdul Basit S, Jayaraj M, et al. Drugs in development for hepatitis B [J]. *Drugs*, 2017, 77(12): 1263-1280.
- [8] Gupta R M, Musunuru K. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9 [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4154-4161.
- [9] Urnov F D, Rebar E J, Holmes M C, et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 636-646.
- [10] Maepa M B, Roelofse I, Ely A, et al. Progress and prospects of anti-HBV gene therapy development [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17589-17610.
- [11] Cai D, Mills C, Yu W, et al. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8): 4277-4288.

- [12] Hu X, Zimmerman M A, Bardhan K, *et al.* Lymphotoxin beta receptor mediates caspase-dependent tumor cell apoptosis in vitro and tumor suppression in vivo despite induction of NF-kappaB activation [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1105-1114.
- [13] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, *et al.* Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA [J]. *Science*, 2014, 343(6176): 1221-1228.
- [14] Wu G, Liu B, Zhang Y, *et al.* Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5344-5354.
- [15] Wu G, Liu B, Zhang Y, *et al.* Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5344-5354.
- [16] Deres K, Schroder C H, Paessens A, *et al.* Inhibition of hepatitis B virus replication by drug-induced depletion of nucleocapsids [J]. *Science*, 2003, 299(5608): 893-896.
- [17] Cole A G. Modulators of HBV capsid assembly as an approach to treating hepatitis B virus infection [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 30: 131-137.
- [18] Klumpp K, Shimada T, Allweiss L, *et al.* High antiviral activity of the HBV core inhibitor NVR 3-778 in the humanized uPA/SCID mouse model [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(Suppl 2): S250.
- [19] Lam A M, Shimada T, Dandri M, *et al.* No changes in the coding sequence for HBV core protein after 6 weeks of treatment of HBV infected humanized mice with NVR 3-778 [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(suppl 1): S477-S478.
- [20] Katen S P, Chirapu S R, Finn M G, *et al.* Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropenamide assembly accelerators [J]. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(12): 1125-1136.
- [21] Yang L, Shi L P, Chen H J, *et al.* Isothiafludine, a novel non-nucleoside compound, inhibits hepatitis B virus replication through blocking pregenomic RNA encapsidation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(3): 410-418.
- [22] Wang Y J, Lu D, Xu Y B, *et al.* A novel pyridazinone derivative inhibits hepatitis B virus replication by inducing genome-free capsid formation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7061-7072.
- [23] Cho M H, Jeong H, Kim Y S, *et al.* 2-amino-N-(2,6-dichloropyridin-3-yl) acetamide derivatives as a novel class of HBV capsid assembly inhibitor [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12): 843-852.
- [24] Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, *et al.* Novel therapeutic approaches for hepatitis B virus covalently closed circular DNA [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7084-7088.
- [25] Block T M, Rawat S B, Rosgart C L. Chronic hepatitis B: a wave of new therapies on the horizon [J]. *Antivir Res*, 2015, 121: 69-81.
- [26] Painter G R, Almond M R, Trost L C, *et al.* Evaluation of hexadecyloxypropyl-9-R-[2-(Phosphonomethoxy)propyl]-adenine, CMX157, as a potential treatment for human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis B virus infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(10): 3505-3509.
- [27] Liang T J, Block T M, McMahon B J, *et al.* Present and future therapies of hepatitis B: from discovery to cure [J]. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1893-1908.
- [28] 李思阳, 李 壮, 陈淑珍, 等. 新型核苷衍生物十八烷氧乙基替诺福韦酯的体内外抗乙型肝炎病毒作用研究 [J]. *中国医药生物技术*, 2013, 8(3): 173-177.
- [29] Wang X Y, Chen H S. Emerging antivirals for the treatment of hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7707-7717.
- [30] Noordeen F, Vaillant A, Jilbert A R. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection *in vivo* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5299-5306.
- [31] Noordeen F, Vaillant A, Jilbert A R. Nucleic acid polymers inhibit duck hepatitis B virus infection *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5291-5298.
- [32] Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A, *et al.* 75 REP-9AC is a potent HBsAg release inhibitor which clears serum HBsAg and elicits seroconversion in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(Suppl 1): S34.
- [33] Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A, *et al.* 776 Establishment of a potent anti-HBsAg response and durable immunological control of viremia with short term immunotherapy after REP-9AC induced HBsAg seroclearance in chronic HBV infection [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(Suppl 1): S316.
- [34] Ye X, Zhou M, He Y, *et al.* Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by a preS1-binding peptide [J]. *Sci Rep*, 2016, 7(6): 29391.
- [35] Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, *et al.* A novel tricyclic polyketide, vanitaracin A, specifically inhibits the entry of hepatitis B and D viruses by targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide [J]. *J Virol*, 2015, 89(23): 11945-11953.
- [36] Dong Z, Ekens S, Polli J E. Structure-activity relationship for FDA approved drugs as inhibitors of the human

- sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(3): 1008-1019.
- [37] Yan H, Liu Y, Sui J, *et al.* NTCP opens the door for hepatitis B virus infection [J]. *Antivir Res*, 2015, 121: 24-30.
- [38] Volz T, Allweiss L, Ben M M, *et al.* The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5): 861-867.
- [39] Blank A, Markert C, Hohmann N, *et al.* First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 483-489.
- [40] Phillips S, Chokshi S, Chatterji U, *et al.* Alisporivir inhibition of hepatocyte cyclophilins reduces HBV replication and hepatitis B surface antigen production [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(2): 403-414.
- [41] Naoumov N V. Cyclophilin inhibition as potential therapy for liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5): 1166-1174.
- [42] Nilsson J, Moss S, Coates N, *et al.* Gregory M.NVP018, a cyclophilin inhibitor for treatment of chronic HBV infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(Suppl): S423.
- [43] Lanford R E, Guerra B, Chavez D, *et al.* GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1508-1517.
- [44] Gane E J, Lim Y S, Gordon S C, *et al.* The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 320-328.
- [45] Pham E A, Perumpail R B, Fram B J, *et al.* Future therapy for hepatitis B virus: role of immunomodulators [J]. *Curr Hepatol Rep*, 2016, 15(4): 237-244.
- [46] Korolowicz K E, Iyer R P, Czerwinski S, *et al.* Antiviral efficacy and host innate immunity associated with SB 9200 treatment in the woodchuck model of chronic hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161313.
- [47] Transgene. Safety and tolerability of TG1050: a dose-finding study [OL]. <https://www.clinicaltrials.gov>.

更正

《现代药物与临床》2019年34卷第4期889—895页《各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议》中“1.1”中“到2020年由CDER监管的生物制品将移交给CBER。”更正为“依据 the Biologics Price and Competition Act of 2009 (BPCI), CDER 批准的生物药 NDA, 将自 2020 年 3 月 23 日起转换成 BLA, 仍然由 CDER 监管。”