

治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展

张 玥¹, 周植星², 江振洲^{1,3}, 黄 鑫¹, 张陆勇^{1,3*}

1. 中国药科大学 江苏省新药筛选中心, 江苏 南京 210009

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

3. 中国药科大学 江苏省药效学研究与服务评价中心, 江苏 南京 210009

摘 要: 慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的一种世界性疾病, 近年来, 核苷类抗病毒药物的出现为慢性乙型肝炎的治疗开辟了一个新的领域。对核苷类抗乙肝病毒药物研究进展进行综述, 为其进一步研究和临床应用提供参考。

关键词: 核苷类药物; 慢性乙型肝炎; 乙肝病毒

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)02-0120-05

Advances in study on nucleoside analogues for treatment of chronic hepatitis B

ZHANG Yue¹, ZHOU Zhi-xing², JIANG Zhen-zhou^{1,3}, HUANG Xin¹, ZHANG Lu-yong^{1,3}

1. Jiangsu Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) is the causative agent of viral hepatitis B, and chronic infection with HBV presents one of the most serious public health challenges worldwide. Recently, nucleoside analogues has been used for the treatment of chronic hepatitis B. This review is about the advance in the research of nucleoside analogues against hepatitis B virus.

Key words: nucleoside analogues; chronic hepatitis B; hepatitis B virus (HBV)

乙型病毒性肝炎 (简称乙型肝炎, 下同) 是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的肝脏炎性损害。全球估计有 20 亿人有感染 HBV 的经历, 有超过 3.5 亿人为慢性乙型肝炎感染者。研究表明, 由乙型肝炎病毒引发的各种疾病正严重威胁着人类的健康, 慢性乙型肝炎患者患肝纤维化、肝失代偿、肝癌的机率明显增加^[1]。面对如此严峻的形势, 慢性乙型肝炎治疗亟待重视。

自 20 世纪末美国 FDA 批准干扰素 α -2b 及拉米夫定用于治疗慢性乙型肝炎以来, 相继有 5 种药物分别获得了 FDA 的许可证, 它们是阿德福韦酯、恩替卡韦、聚乙二醇干扰素 α -2a、替比夫定和替诺福韦。其中, 干扰素的不良反应及不便的给药方式限制了它的广泛使用, 并且干扰素的治疗只能使 20%~30% 患者的病情得到长期缓解^[2]。核苷类药物作为新型的乙肝病毒生命周期的抑制剂, 更加安全

有效, 它使慢性乙型肝炎的治疗进入了一个新的时期。本文就近年来治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展做一个简单的综述。

1 乙肝病毒生命周期及潜在的药物靶点

乙肝病毒生命周期开始于有感染性的病毒颗粒, HBV 病毒颗粒通过宿主细胞膜和病毒包膜蛋白的相互作用靠近并进入宿主细胞。这是一个受体介导的内吞过程, 而不是膜融合的过程^[3]。病毒进入宿主细胞后, HBV 病毒经过内化和脱壳, 病毒基因转入肝细胞核, 当病毒基因进入细胞核后, 部分双链松环病毒 DNA 转化为乙肝病毒共价闭环环状 DNA (cccDNA), 具体作用机制不详^[4]。

cccDNA 是一个独特的复制中间体, 是肝细胞持续感染 HBV 的原因。细胞核内的 cccDNA 能够持续产生稳定的子代而不受细胞分裂的影响^[4]。这种现象贯穿于慢性乙型肝炎的整个过程中, 甚至当

收稿日期: 2011-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672500); 科技部“十一五”科技重大专项 (2009ZX09302-002)

作者简介: 张 玥 (1984—), 女, 硕士研究生。E-mail: zhyjoy1111@126.com

*通讯作者 张陆勇 Email: lyzhang@cpu.edu.cn

患者的血清乙肝病毒 DNA (HBV-DNA) 缺失后仍存在^[5]。cccDNA 的功能是作为 HBV 的主要模板, 在宿主细胞 RNA 聚合酶 II 的作用下, 用于病毒信使 RNA (mRNA) 的转录。转录后的 mRNA 被运送至细胞质, 翻译产生病毒蛋白, 即乙肝核心抗原 (HBcAg) 或者核壳体蛋白、可溶分泌型乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg)、聚合酶蛋白、可表达乙肝表面抗原 (HBsAg) 的病毒包膜蛋白、X 蛋白。前基因组 RNA 是双功能的, 即作为病毒基因逆转录的模板, 同时也是 HBcAg 和聚合酶蛋白的翻译范本^[3]。HBV 聚合酶与前基因组 RNA 结合, 进入核壳体内, 逆转录即启动。病毒双链 DNA 按顺序合成, 在 DNA 合成的同时, 核壳体成熟, 内质网上 S 蛋白合成致使病毒在内质网上聚集, 致使大部分病毒被 HBsAg 包裹运送出细胞, 少部分的病毒基因可再次进入细胞核转化为 cccDNA^[6]。

新型抗病毒药物的潜在靶点包括病毒进入细胞核的抑制剂、小分子干扰双链 RNA (siRNA)、核壳体形成抑制剂和多种多样的可以减少细胞内 cccDNA 水平的核苷(酸)类似物等。

2 核苷类抗乙肝病毒药物的作用机制

核苷类抗乙肝药物的主要作用机制是抑制 HBV 病毒聚合酶的活性。拉米夫定、替比夫定是 L 型核苷类似物, 阿德福韦酯是无环腺嘌呤核苷类似物, 恩替卡韦是环戊基鸟苷类似物, 替诺福韦是无环腺嘌呤核苷酸。这些药物都是前药, 首先需要在细胞内活化, 生成活性磷酸盐代谢产物, 它们不直接作用于 cccDNA, 而是作为 HBV 病毒聚合酶的抑制剂, 通过竞争抑制作用, 阻止内源性核苷酸参与 HBV-DNA 的复制, 快速有效地减少 HBV-DNA 的合成, 从而阻断 cccDNA 的扩增^[7]。这些药物的靶点在于反转录的起始, 依赖 RNA 的 DNA 聚合酶, 病毒负链 DNA 合成的反转录过程, 或者是病毒正链 DNA 合成过程中的 DNA 依赖的 DNA 聚合酶^[8]。然而, 由于这些药物并不直接作用于 cccDNA, 并不能清除治疗之前存在的 cccDNA, 因此 HBV 蛋白质的翻译仍然处于一个稳定水平^[9]。所以, 核苷类药物可以有效减少血清中 HBV-DNA 的水平, 但是它们不可能完全清除血清中的 HBeAg 及 HBsAg。

3 获得 FDA 批准的核苷类抗乙肝病毒药物

3.1 拉米夫定 (Lamivudine, 3TC, 贺普丁)

拉米夫定是三磷酸脱氧胞苷 (dCTP) 的竞争性抑制剂, 可以有效抑制 HBV-DNA 的合成。拉米夫

定单独治疗可以有效抑制 HBV 病毒复制, 改善肝脏疾病。近年来, 多项临床试验结果证明了拉米夫定治疗 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的效果^[1]。然而, 尽管拉米夫定效果显著, 安全性较好, 但是由于它高发的耐药性, 现今已不作为慢性乙型肝炎治疗的一线药物使用^[10-11]。拉米夫定的耐药性主要是因为 HBV 聚合酶 C 域 203-206 位氨基酸组成的一个保守的 YMDD (Tyr-Met-Asp-Asp) 基因序列突变为 YIDD (Tyr-Ile-Asp-Asp) 或者 YVDD (Tyr-Val-Asp-Asp) 而产生的。当 YMDD 基序发生突变后, 空间位阻增大, 减小了聚合酶和底物之间的空间, 阻碍拉米夫定进入逆转录酶的核苷酸结合位点, 由此产生了耐药现象。应用拉米夫定治疗一年的耐药率为 14%~32%, 疗程 5 年耐药性可增至 60%~70%^[10-11]。虽然延长拉米夫定的治疗会产生高的耐药性, 但是, 拉米夫定是唯一一个被证实能够减少晚期肝纤维化或肝硬化患者肝癌发生几率的药物^[12]。

3.2 阿德福韦酯 (Adefovir dipivoxil, ADV, 代丁, 贺维力)

目前临床应用的阿德福韦酯是阿德福韦的前体, 在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦通过与 HBV 反向逆转录酶的天然底物三磷酸腺嘌呤脱氧核苷酸 (dATP) 发生选择竞争性作用, 导致 DNA 链合成终止^[13]。另外, 阿德福韦还可以刺激 NK 细胞发挥活性并诱导内源性干扰素产生^[14]。

体外和临床试验表明, 阿德福韦可以有效地抑制野生型 HBV 病毒及拉米夫定耐药 HBV 病毒, 对 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者均有疗效。然而, 和其他的核苷类药物相比, 对于高病毒载量的阳性 HBeAg 患者, 它的抗病毒活性较为温和^[15]。阿德福韦酯的耐药突变位点有 2 个, HBV 病毒聚合酶 D 域的 N236T 及 B 域的 A181V, 体外实验表明, 这 2 个位点突变可导致阿德福韦酯的易感性下降 5~10 倍^[8]。应用阿德福韦酯治疗的前 2 年耐药情况较少见, 治疗 5 年后, 耐药率可达 29%^[16]。

临床试验表明, 阿德福韦酯的治疗剂量为每日 10 mg 最为合适, 安全性较好, 当使用剂量加大 (30 mg/d) 时, 抗病毒活性增加, 但同时可使不良反应发生的频率增加, 导致肾功能异常^[5]。

3.3 恩替卡韦 (Entecavir, ETV, 博路定)

恩替卡韦对 HBV-DNA 聚合酶的结合能力强于它的自然底物 dGTP, 它可抑制 HBV-DNA 聚合酶

的3种作用,HBV-DNA聚合酶的启动;HBV-DNA负链的反转录;HBV-DNA正链的合成^[17]。与拉米夫定、阿德福韦酯相比,在抑制HBV-DNA方面,无论是对于HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者的治疗,恩替卡韦都显示出了一定的优势^[17]。但是,同其他核苷类药物相比,最初2年治疗的HBeAg血清转化率相对较低。

临床试验中恩替卡韦表现出了与拉米夫定相类似的安全性^[18]。啮齿动物给予超过人类正常剂量3~40倍的恩替卡韦表现出肺腺瘤、脑胶质瘤、肝癌的几率增大^[1]。

和拉米夫定相比,恩替卡韦的耐药性较低,经恩替卡韦治疗6年的慢性乙型肝炎患者产生耐药性的几率只有1.2%。但是对于拉米夫定治疗失效的患者,6年后耐药率可达57%^[18]。这种现象是由于恩替卡韦耐药性是2种机制造成的,拉米夫定耐药位点突变及其他耐药位点T184、S202、M250突变导致^[19]。因此,对于乙型肝炎的患者,推荐恩替卡韦单独用药,而不适用于拉米夫定难治愈的患者。

3.4 替比夫定(Telbivudine, LdT, 素比伏)

替比夫定结构上类似于拉米夫定,它可以抑制病毒逆转录酶的活性,阻碍HBV前体mRNA的反转录,随后抑制DNA依赖的DNA合成,终止HBV-DNA合成,但不能抑制HBV-DNA的起始^[15]。体外实验表明,替比夫定是一个高特异高选择性的HBV-DNA聚合酶的抑制剂,它的活性代谢物不影响人体正常的DNA聚合酶(α , β , γ)的功能及线粒体功能和形态学^[20]。

临床试验表明经过1年的治疗,无论是HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者,替比夫定抑制HBV-DNA复制的效果明显强于拉米夫定,而耐受性和安全性与拉米夫定类似^[21]。替比夫定主要是选择M204I位点突变,这就导致了它与拉米夫定和替诺福韦有交叉耐药现象产生。但拉米夫定对于应用阿德福韦酯和替诺福韦治疗的患者仍然保持着敏感性^[15]。

3.5 替诺福韦(Tenofovir disoproxil fumarate, DF, 韦瑞德)

替诺福韦的结构与阿德福韦类似,体外实验表明替诺福韦和阿德福韦等效。替诺福韦不只可以竞争抑制病毒聚合酶,还可直接插入病毒DNA,由于分子结构缺少3'-羟基而导致DNA链合成终止^[22]。

替诺福韦不仅可以抑制野生型HBV病毒,对

于拉米夫定耐药突变、阿德福韦酯耐药突变的HBV病毒都有抑制作用^[15]。在III期临床试验中,病毒抑制率、谷丙转氨酶(ALT)复常率、HBsAg转阴率方面,替诺福韦的效果均强于阿德福韦酯^[23]。替诺福韦安全性好,所产生的肾毒性较小,可应用的剂量(300 mg/d)高于阿德福韦酯(10 mg/d)。48周的临床治疗中没有明显的耐药数据^[23]。因此,替诺福韦不只用于普通的乙肝患者,也可用于发生耐药性的乙肝患者。尽管如此,作为一个新型的抗乙肝病毒药物,仍需在今后的临床试验中监测耐药性数据,谨防新的耐药现象产生。

4 其他抗乙肝病毒的核苷类药物

4.1 恩曲他滨(Emtricitabine, FTC)

恩曲他滨是一个胞嘧啶核苷类似物,结构与拉米夫定类似,近来与其他抗病毒药物合用治疗HIV感染,它在细胞内转化为三磷酸盐,作为HBV聚合酶的天然底物dCTP的竞争抑制剂,抑制HBV-DNA的复制,具有抗乙肝病毒的活性^[24]。应用恩曲他滨临床治疗48周,可以改善62%患者的肝纤维化和炎症状态,病毒抑制率为54%。9%的患者使用1年后产生耐药现象,13%的患者使用2年后产生耐药现象^[1]。恩曲他滨的耐药率及其与拉米夫定之间的交叉耐药现象限制了恩曲他滨的单独用药治疗,但是它可以同其他抗病毒药物合用治疗慢性乙型肝炎。

4.2 克拉夫定(Clevudine, LFMAU)

克拉夫定是一个嘧啶核苷类似物。它作为一个竞争性的抑制剂结合HBV聚合酶的催化位点,抑制病毒正链DNA合成,从而发挥抗乙肝病毒的作用^[25]。体外试验、动物试验都证明它能有效抑制HBV病毒的复制,临床试验表明,每日服用克拉夫定30 mg,24周耐受性良好。59%的HBeAg阳性患者和92%的HBeAg阴性患者治疗结束后血清中都检测不到HBV-DNA。同时,克拉夫定药效持久,在服用药物24周后仍可持续抑制病毒^[1]。然而,同安慰剂对照组相比,克拉夫定在HBeAg血清转化方面没有明显的效果,且体外实验显示它可以引起YMDD基序突变^[1]。近来有研究表明,克拉夫定还可引发线粒体损伤导致线粒体肌病、肌坏死^[26],这些原因限制了它的发展。

4.3 泛托西他滨(Valtorcitabine)

泛托西他滨是托西他滨(Toricitabine)的缬氨酸酯前药。托西他滨是一个经人工改造的L型脱氧

核苷类似物。它是一个高效高选择性的 HBV-DNA 抑制剂。托西他滨在细胞内磷酸化形成活性代谢产物^[27]。同其他核苷类药物相似,托西他滨口服生物利用度低,因此,为了增加它的口服生物利用度,合成了泛托西他滨。泛托西他滨口服生物利用度为 84%,而托西他滨只有 16%^[28]。应用泛托西他滨 900 mg/d 治疗 28 d,可使病毒载量减少 99.9%。泛托西他滨的耐受性很好,同安慰剂有着类似的安全性^[17]。

4.4 MIV-210 (Medivir AB)

MIV-210 是一种双脱氧鸟苷前药。它作为一种核苷逆转录酶抑制剂,可以有效地抑制 HIV、HBV 病毒的活性^[29]。I 期临床试验中显示,MIV-210 口服吸收好,安全性也较好^[15],目前 II 期临床试验正在进行。

4.5 LB80380

LB80380 结构类似于阿德福韦酯和替诺福韦,是一个有效的核苷类抗病毒药物前药。LB80380 可快速吸收,在肝脏、肠道内转化为它的母体药物 LB80381^[30]。LB80381 进一步代谢为活性一磷酸代谢产物 LB80317,插入病毒 DNA,抑制病毒的复制。体外实验显示,LB80380 对拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定耐药病毒株均有效果^[30]。这使 LB80380 的开发更有意义,它可以用来治疗那些长期使用抗病毒药物而导致多重耐药的患者。I、II 期临床试验显示,LB80380 耐受性好,可以显著减少 HBeAg 阳性患者血清 HBV-DNA 水平^[15]。目前,II 期临床试验正在进行中。

5 结语

核苷类抗乙肝病毒药物为慢性乙型肝炎的治疗开辟了一个新的领域。这些药物可以有效地抑制乙肝病毒的复制,缓解肝脏炎症,防止并发症的产生,在慢性乙型肝炎治疗方面取得了很大成效。但是,迄今为止仍然未能找到一个能完全治愈乙型肝炎的药物,同时,核苷类药物停药后易引起病情复发,长期治疗又会导致患者产生一定的耐药性。因此,开发研究安全高效低耐药性的新型抗病毒药物将是今后研究的热点。

参考文献

- [1] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539.
- [2] Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(Suppl 5): S103-

- S111.
- [3] Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(Suppl 1): 9-19.
- [4] Glebe D. Recent advances in hepatitis B virus research: a German point of view [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(1): 8-13.
- [5] Balsano C, Alisi A. Viral hepatitis B: established and emerging therapies [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(9): 930-939.
- [6] Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(1): 65-73.
- [7] Doong S L, Tsai C H, Schinazi R F, et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus *in vitro* by 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(19): 8495-8499.
- [8] Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection [J]. *Antiviral Res*, 2004, 64(1): 1-15.
- [9] Mason W S, Cullen J, Moraleta G, et al. Lamivudine therapy of WHV-infected woodchucks [J]. *Virology*, 1998, 245(1): 18-32.
- [10] Lok A S, Lai C L, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1714-1722.
- [11] Lai C L, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(6): 687-696.
- [12] Liaw Y F, Sung J J, Chow W C, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521-1531.
- [13] Kramata P, Votruba I, Otova B, et al. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases alpha, delta and epsilon [J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 49(6): 1005-1011.
- [14] Calio R, Villani N, Balestra E, et al. Enhancement of natural killer activity and interferon induction by different acyclic nucleoside phosphonates [J]. *Antiviral Res*, 1994, 23(1): 77-89.
- [15] Sato K, Mori M. Current and novel therapies for hepatitis B virus infection [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(1), 20-31.
- [16] Hadziyannis S J, Tassopoulos N C, Heathcote E J, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1743-1751.
- [17] Keefe E B, Marcellin P. New and emerging treatment of

- chronic hepatitis B [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(3): 285-294.
- [18] Tenney D J, Rose R E, Baldick C J, *et al.* Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503-1514.
- [19] Tenney D J, Rose R E, Baldick C J, *et al.* Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 902-911.
- [20] Bryant M L, Bridges E G, Placidi L, *et al.* Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 229-235.
- [21] Lai C L, Gane E, Liaw Y F, *et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25): 2576-2588.
- [22] Cherrington J M, Allen S J, McKee B H, *et al.* Kinetic analysis of the interaction between the diphosphate of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine, ddCTP, AZTTP, and FIAUTP with human DNA polymerases beta and gamma [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48(10): 1986-1988.
- [23] Marcellin P, Heathcote E J, Buti M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2442-2455.
- [24] Furman P A, Davis M, Liotta D C, *et al.* The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of *cis*-5-fluoro-1-[2-(hydroxy-methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(12): 2686-2692.
- [25] Chong Y, Chu C K. Understanding the unique mechanism of L-FMAU (clevudine) against hepatitis B virus: molecular dynamics studies [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(23): 3459-3462.
- [26] Seok J I, Lee D K, Lee C H, *et al.* Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2080-2086.
- [27] Li F, Maag H, Alfredson T. Prodrugs of nucleoside analogues for improved oral absorption and tissue targeting [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(3): 1109-1134.
- [28] Hodge R A. Telbivudine/Torcitabine Idenix/Novartis [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5(2): 232-241.
- [29] de Clercq E. Emerging anti-HIV drugs [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005, 10(2): 241-273.
- [30] Yuen M F, Lee S H, Kang H M, *et al.* Pharmacokinetics of LB80331 and LB80317 following oral administration of LB80380, a new antiviral agent for chronic hepatitis B (CHB), in healthy adult subjects, CHB patients, and mice [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 1779-1785.

郑重声明

天津**中草药**杂志社（出版《**中草药**》、Chinese Herbal Medicines（CHM，**中草药**英文版）、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4本期刊）未与任何单位或个人签署版面合作及论文代理发表协议，凡是以天津**中草药**杂志社及其所属期刊的名义进行的版面合作及论文代理发表等非法活动，均严重侵害了天津**中草药**杂志社的合法权益，天津**中草药**杂志社将保留对其采取法律行动的权利，特此郑重声明。

希望广大作者、读者认准天津**中草药**杂志社门户网站“[www.中草药杂志社.中国](http://www.tjprpress.com)或www.tiprpress.com”，切勿上当受骗；若发现假冒天津**中草药**杂志社及所属期刊的情况，请检举揭发。

电话：022-27474913 E-mail: zcy@tiprpress.com

天津**中草药**杂志社