

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.029>

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状及进展

罗富秀 综述 李用国 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院感染科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 目前慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗包括聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)和核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogs, NAs]。基于IFN的治疗时间是有限的, 但只有20%~30%的患者实现血清学反应和持续的治疗后反应。NAs因其长期疗效有限导致治疗期延长, 并且长期服用NAs可出现耐药突变体。很多研究结合PEG-IFN的免疫调节特性以及NAs的直接抗病毒活性, 试图提高CHB患者的疗效。联合治疗虽然提高了患者的治疗中应答率, 但并未改善治疗后反应。因此, 目前迫切需要探索新的治疗策略。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 联合治疗; 直接抗病毒药物

Current status and progress of antiviral therapy for chronic hepatitis B

LUO Fuxiu, LI Yongguo

(Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Current treatment of chronic hepatitis B (CHB) includes pegylated interferon (PEG-IFN) and nucleos(t)ide analogs (NAs). Interferon-based treatment time is limited, but only 20–30% of patients achieve serological response and sustained post-treatment response. NAs have prolonged treatment due to their limited long-term efficacy, and long-term use of NAs can produce resistant mutants. Many studies have combined the immunomodulatory properties of PEG-IFN and the direct antiviral activity of NAs in an attempt to improve the efficacy of CHB patients. Combination therapy improved the patient's response rate during treatment but did not improve post-treatment response. Therefore, there is an urgent need to explore new treatment strategies.

Keywords hepatitis B virus; combination therapy; direct antiviral agent

随着乙肝疫苗的推广及使用, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的发病率下降, 但全球仍有超过2.5亿慢性乙型肝炎病毒感染者^[1-2]。几乎所有新感染的成年人都能够在没有治疗的情况下清除病毒, 但80%~90%的感染婴儿和30%~50%

的6岁以下儿童发生了慢性HBV感染^[3]。然而, 只有10%的慢性感染者在世界范围内得到诊断, 其中仅有1%的患者得到充分的治疗^[1]。据估计, 每年约88.7万人死于乙肝相关并发症, 主要是肝硬化和肝细胞癌^[4]。在肝硬化患者中, 肝功能失代

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-09

通信作者 (Corresponding author): 李用国, Email: liyongguodoctor@163.com

偿的5年累积风险率为20%，而HCC的年风险率为2%~5%^[5]。抗病毒治疗可以延缓疾病进展并促进肝脏组织学的部分缓解。然而，目前批准的用于治疗慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的药物大多数需要长期服用。期望所有患者坚持长期或终身非治愈性治疗是不现实的，因此，探索新的治疗策略和新药物是必需的。

1 单一疗法

1.1 核苷(酸)类似物

核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogs, NAs]可直接抑制HBV聚合酶的反转录酶活性，导致病毒粒子产生减少，病毒核衣壳向受感染细胞核的循环减少，理论上病毒cccDNA下降，虽然后者只能经过多年的治疗才能观察到^[6]，但是，NAs不抑制新感染细胞中cccDNA的从头形成，这意味着抗病毒治疗期间持续的残留病毒血症可导致新肝细胞的感染和病毒cccDNA储存库的重建。此外，缺乏对病毒DNA合成的完全抑制还可以通过将病毒核衣壳再循环至感染细胞的细胞核来维持cccDNA库。因此，需要长期口服NAs来达到持续的治疗后反应。然而耐药突变体的产生及患者依从性差限制NAs的应用。

1.2 干扰素

在CHB患者中，干扰素 α (interferon- α , IFN- α)具有复杂的抗病毒作用模式，包括自然杀伤(natural killer, NK)/NKT细胞的激活，通过HBV共价闭合环状DNA的表观遗传调控抑制病毒基因组转录，病毒核衣壳的去稳定化以及通过激活感染细胞中APOBEC3A来降解cccDNA^[7]。虽然基于IFN的治疗可以实现持续的治疗后反应，但其临床应用受到显著不良反应的限制，需要仔细筛选患者，而在完成规定疗程的患者中HBsAg消失率和e抗原(HBeAg)血清转换率分别只有11%和32%~36%^[5,8]。

2 联合治疗

联合治疗包括双重治疗、附加疗法和序贯治疗。将具有相同病毒学靶标的药物(例如不同的NAs)组合可能不具有累加效应。因此，欧洲肝病学会^[9]正在考虑将强效NAs的联合治疗仅作为高度选择情况下的挽救治疗。由于IFN和NAs具有不同的作用机制，因此假设将两种药物组合

起来可以提高HBsAg消失率。已经有不少的研究表明联合治疗方案具有优越性，但不幸的是它并没有改善患者的持续应答率。Wei等^[10]对17项研究进行荟萃分析，结果显示：与单用NAs治疗相比，NAs联合IFN或PEG-IFN治疗的HBeAg消失率(RR 1.73, 95%CI: 1.32~2.26, $P<0.001$)，HBV-DNA不可检测率(RR 1.58, 95%CI: 1.22~2.04, $P<0.001$)，HBeAg血清学转换率(RR 1.68, 95%CI: 1.36~2.07, $P<0.001$)，HBsAg消失率(RR 2.51, 95%CI: 1.32~4.75, $P<0.001$)更高。然而，两组之间的HBsAg血清学转换(RR 4.25, 95%CI: 0.62~29.13, $P=0.14$)、持续病毒学应答率和生化反应率没有观察到显著差异。随后，Zhu等^[11]对56项研究进行荟萃分析，结果表明：与IFN单药治疗相比，联合治疗在第48周治疗结束时，HBV DNA不可检测率、HBeAg消失率和HBsAg消失率更高。然而，在随访结束时，联合治疗仅在HBV DNA不可检测率方面优于IFN单药治疗。

3 新型抗 HBV 疗法

CHB是一个影响人类健康的全球性问题。虽然在治疗CHB方面取得了巨大成就，但其持续的治疗后反应仍然面临挑战。因此，迫切需要靶向病毒复制其他阶段的HBV抑制剂，以替换现有药物或开发改进的组合法。

3.1 新型抗 HBV 药物

3.1.1 病毒进入抑制剂

HBV进入肝细胞由包膜蛋白介导，大包膜蛋白的前S1结构域是受体结合的关键决定性因素^[12]。细胞转运蛋白牛磺胆酸钠共转运多肽(Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)在HBV进入和感染中起不可或缺的作用^[13]。与NTCP抑制活性一致的药物包括Myrcludex B、环孢菌素A(cyclosporin A)及其衍生物、厄贝沙坦和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)，它们能高效抑制HBV进入^[14]。目前Myrcludex B在慢性感染的HBV患者中完成了IIa期临床试验，得到了令人满意的结果^[14]。

3.1.2 病毒转录抑制剂

病毒转录抑制剂主要包括Helioxanthin及其衍生物，虽然Helioxanthin衍生物显示出明显的抗HBV抗病毒活性，但它们也对肝细胞表现出显著的毒性^[15]，必须仔细考虑其活性和毒性之间的微妙平衡。

3.1.3 核衣壳组装抑制剂

核衣壳组装抑制剂主要通过干扰衣壳形成和/或pgRNA衣壳化来影响病毒复制,使含有衣壳的成熟rcDNA回收细胞核受到影响^[16-17]。目前已经鉴定了几种可能有效抑制核衣壳组装的化合物,包括杂芳基二氢嘧啶(HAP)系列(Bay 41e4109, Bay 38e7690和Bay 39e5493)、苯基丙烯酰胺系列(AT-61, AT-130)^[18-19]和氨磺酰苯甲酰胺系列(DVR-01, DVR-23和NVR 3-778)^[20-21]。由于核衣壳组装的抑制发生在病毒DNA合成之前的步骤,因此这些抑制剂对野生型和NAs耐药的HBV均有效,表明靶向核衣壳功能可能代表了一种有效的方法来开发可预防和对抗耐药性的新型HBV抑制剂。

3.1.4 cccDNA 抑制剂

cccDNA在感染的肝细胞核中作为HBV转录和复制的模板,能够维持慢性HBV感染,并且是抗病毒治疗后病毒清除失败和病毒活性复发的主要原因。因此,需要新的抗病毒药物来消除含cccDNA的肝细胞或影响cccDNA的完整性、稳定性或转录活性,以实现临床治愈的可能性^[22]。二代磺酰胺化合物可以抑制cccDNA的产生,这些化合物主要干扰rcDNA转化为cccDNA。通过基于细胞的筛选策略,发现3种可水解的单宁,分别为punicalagin, punicalin和geraniin,可作为新型抗HBV药物。可水解的单宁通过阻止cccDNA的形成和促进cccDNA的衰变双重作用机制抑制HBV cccDNA的产生。这些可水解的单宁可被认为是用于开发治疗HBV感染的新药的先导化合物。

3.1.5 靶向 HBV 基因表达的 RNA 干扰

RNA干扰通过以下方式发挥抗病毒活性:

- 1)通过靶向病毒mRNA阻断病毒蛋白的产生;
- 2)通过降低HBx蛋白水平影响cccDNA转录;
- 3)减少可用于衣壳化的pgRNA和HBc蛋白质;
- 4)通过降低HBV特异性T细胞暴露于病毒抗原来恢复HBV特异性免疫应答^[23-24]。虽然迄今尚未批准任何药物,但一些候选药物正在进行高级临床评估^[25-26],如ARC-521(NCT02797522), ARC-ATT和ALN-HBV。

3.1.6 HBsAg 释放的抑制剂

REP 2055(REP 9AC)是硫代磷酸酯化的寡脱氧核苷酸(PS-ON)。在持续性HBV感染的鸭模型中,REP 9AC能够导致HBsAg从血清中快速清除并产生抗HBs,但许多肝细胞仍然存在DHBsAg和DHBcAg阳性。因此,REP 9AC不直接干扰感染的肝细胞中的病毒蛋白质合成,但可能阻止DHBsAg颗粒从感染的肝细胞中释放^[27-28]。目前正在进行

REP 9AC对人HBV感染治疗的相关实验。

3.1.7 靶向宿主的药物

HBV与宿主之间的密切相互作用是病毒生命周期中不可或缺的组成部分。除直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs)外,治疗HBV感染的另一种方法是应用宿主靶向药物(host-targeted agents, HTAs),其可能直接与病毒因子相互作用和/或参与宿主免疫反应的宿主蛋白质。例如:1)热休克蛋白90(Hsp90)。2)Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)激动剂,如部分选择性TLR7激动剂vesatolimod(GS-9620)已经用于治疗慢性HBV感染的II期临床研究(NCT01590641和NCT01590654)。3)拮抗细胞凋亡蛋白抑制剂。目前在小鼠模型^[29-31]中已经证明birinapant和其他线粒体衍生的半胱氨酸蛋白酶激活剂模拟物能够降低血清HBV DNA和HBsAg水平,并促进消除含有HBcAg的肝细胞。

以上总结了部分新型HBV抑制剂的特点。然而,目前的抑制剂仍有其自身的缺点。大多数研究主要集中在估计其抗HBV活性,忽略了其作用机制和毒性。因此,任务仍然十分艰巨。

3.2 新的联合治疗方案的探索

3.2.1 NAs 和进入抑制剂

进入抑制剂,如Myrcludex B已被证明在CHB患者中具有抗HBV活性(HBV DNA减少和ALT正常化)^[32]。在最近的研究^[33-34]中,使用Myrcludex B联合替诺福韦治疗24周的慢性HBV/HDV感染患者,结果显示:剂量依赖性血清HDV RNA下降,伴随着ALT减少,部分患者肝内HDV RNA, HDAG, HBV DNA和pgRNA水平明显下降^[34]。虽然Myrcludex B单药治疗与联合治疗的直接比较未包括在该研究中^[35],但Myrcludex和NAs的组合是一种合理的候选方案。

3.2.2 NAs 和核衣壳组装抑制剂

目前,苯基丙烯酰胺和氨磺酰苯甲酰胺以及杂芳基二氢嘧啶和具有不同化学结构的新化合物已经在临床前模型^[16,35-37]中进行了评估,结果显示:其与NAs在体外和体内结合时具有协同作用。因此,与NAs的组合是合理的,并可以产生临床益处,但是由于其没有直接靶向cccDNA或有效的免疫刺激,仍然需要延长治疗和连续的肝细胞更新来实现HBV感染的细胞的消除。

3.2.3 NAs 和 cccDNA 抑制剂

直接靶向cccDNA不仅可以消除复制模板,还可以减少HBV蛋白的产生^[23-24,38]。然而cccDNA抑

制剂的研究还处于发现阶段或早期临床前阶段, 很难模拟与NA组合的潜在益处。

3.2.4 NAs 和免疫疗法

持续的免疫功能紊乱和缺乏免疫刺激是仅仅通过抗病毒以期治愈的关键限制^[38-39]。CHB患者的先天免疫的恢复主要集中在先天模式识别受体的激动剂, 如TLR或视网膜诱导型基因样受体激动剂^[23-24,38]。早期报告^[40-41]显示: 使用耐受剂量的TLR-7激动剂单药治疗和与NAs联合治疗的临床疗效有限。RIG-I激动剂SB 9200在单药治疗^[42]或恩替卡韦序贯SB-9200治疗^[43]以及TDF序贯SB-9200的2期试验^[44-45]的土拨鼠中显示出抗病毒活性和宿主先天免疫反应。

所有研究联合疗法的早期临床试验都应建立在坚实的科学依据和明确的理由之上。此外, 应警惕识别新的或恶化的不良事件, 并密切监测特定利益的不利影响。必须考虑重叠毒性和潜在药物相互作用的可能性。

4 结语

CHB治疗的目标是通过预防或延迟疾病进展来改善患者的生活质量及生存率。慢性HBV感染不能完全根除是由于感染肝细胞核中cccDNA的持续存在, 这也解释了接受免疫抑制治疗或化疗的患者中HBV的再激活现象^[46]。目前研究发现大量具有针对HBV生命周期特定步骤的不同作用机制的DAAs, 其中一些已经在HBV患者中进行了测试。这些DAAs药物几乎涵盖了整个HBV生命周期, 包括进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装抑制剂和HBsAg分泌抑制剂。此外, 鉴于越来越多的研究认识到宿主因子在HBV感染的发病机制中的作用, 乙型肝炎的宿主靶向剂也大大增加, 特别是涉及免疫系统的靶向剂。

虽然目前用于CHB患者联合治疗的方案有限, 但随着具有不同的新的作用机制的候选药物的临床开发, 各种组合策略的选择数量将显著增加。未来我们将尝试使用DAA, HTA甚至基因疗法的组合方案来治疗乙型肝炎。与此同时, 我们也需正视开发中面临的挑战。

综上, 对HBV生命周期和宿主-病毒相互作用的生物学基础的深入理解将为发现和开发新型治疗药物和创新治疗策略奠定基础, 这些治疗药物可以实现疾病的功能性治愈, 甚至使根除病毒成为可能。

参考文献

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017[M]. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459-1544.
3. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2008, 48: 335-352.
4. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386: 1546-1555.
5. 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.
6. Buti M. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogs?[J]. *Liver Int*, 2014, 34(suppl 1): 108-111.
7. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. *Science*, 2014, 343: 1221-1228.
8. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63: 261-283.
9. European Association for the Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
10. Wei W, Wu Q, Zhou J, et al. A better antiviral efficacy found in nucleos(t)ide analog (NA) combinations with interferon therapy than NA monotherapy for HBeAg positive chronic hepatitis b: a meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(8): 10039-10055.
11. Zhu Y, Yamamoto T, Cullen J, et al. Kinetics of hepadnavirus loss from the liver during inhibition of viral DNA synthesis[J]. *J Virol*, 2001, 75(1): 311-322.
12. Meier A, Mehrle S, Weiss TS, et al. Myristoylated PreS1-domain of the hepatitis B virus L-protein mediates specific binding to differentiated hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 31-42.
13. Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. *eLife*, 2012, 1: e00049.
14. Nkongolo S, Ni Y, Lempp FA, et al. Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 723-731.

15. Tseng YP, Kuo YH, Hu CP, et al. The role of helioxanthin in inhibiting human hepatitis B viral replication and gene expression by interfering with the host transcriptional machinery of viral promoters[J]. *Antiviral Res*, 2008, 77: 206-214.
16. Berke JM, Dehertogh P, Vergauwen K, et al. Capsid assembly modulators have a dual mechanism of action in primary human hepatocytes infected with hepatitis B virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8).
17. Lam AM, Ren S, Espiritu C, et al. Hepatitis B virus capsid assembly modulators, but not nucleoside analogs, inhibit the production of extracellular pregenomic RNA and spliced RNA variants[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8).
18. Weber O, Schlemmer KH, Hartmann E, et al. Inhibition of human hepatitis B virus (HBV) by a novel non-nucleosidic compound in a transgenic mouse model[J]. *Antiviral Res*, 2002, 54(2): 69-78.
19. Billioud G, Pichoud C, Puerstinger G, et al. The main hepatitis B virus (HBV) mutants resistant to nucleoside analogs are susceptible in vitro to non-nucleoside inhibitors of HBV replication[J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(2): 271-276.
20. Campagna MR, Liu F, Mao RC, et al. Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids[J]. *J Virol*, 2013, 87, 6931-6942.
21. Hartman GD, Flores OA. Hepatitis B antiviral agents[J]. *PCT Int Appl WO*, 2013: 2013096744 A1.
22. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2009, 51: 581-592.
23. Levrero M, Testoni B, Zoulim F. HBV cure, why, how, when?[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 135-143.
24. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus[J]. *J Hepatol*, 2016, 64: S117-S131.
25. Ivacic D, Ely A, Arbuthnot P. Countering hepatitis B virus infection using RNAi: how far are we from the clinic?[J]. *Rev Med Virol*, 2011, 21: 383-396.
26. Haussecker D, Kay MA. Drugging RNAi[J]. *Science*, 2015, 347: 1069-1070.
27. Sepp-Lorenzino L, Sprague AG, Mayo T, et al. GalNAc-siRNA conjugate ALN-HBV targets a highly conserved, pan-genotypic X-orf viral site and mediates profound and durable HBsAg silencing in vitro and in vivo[J]. *Hepatology*, 2015, 62: 224A-225A.
28. Wang XY, Chen HS. Emerging antivirals for the treatment of hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7707-7717.
29. Noordeen F, Scougall CA, Grosse A, et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140909.
30. Ebert G, Preston S, Allison C, et al. Cellular inhibitor of apoptosis proteins prevent clearance of hepatitis B virus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 5797-5802.
31. Ebert G, Allison C, Preston S, et al. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 5803-5808.
32. Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: basic insights and clinical implications[J]. *J Hepatol*, 2016, 64: S32-S40.
33. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, openlabel phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: S3.
34. Allweiss L, Dettmer C, Volz T, et al. Strong intrahepatic decline of hepatitis D virus RNA and antigen after 24 weeks of treatment with Myrcludex B in combination with Tenofovir in chronic HBV/HDV infected patients: interim results from a multicenter, open-label phase 2b clinical trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: S90.
35. Cole AG. Modulators of HBV capsid assembly as an approach to treating hepatitis B virus infection[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 30: 131-137.
36. Bassit L, Cox B, Ono SK, et al. Novel and potent HBV capsid modulator reduces HBeAg and cccDNA in core site directed T109I mutant in HepNTCP cells[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: S16.
37. Klumpp K, Shimada T, Allweiss L, et al. Efficacy of NVR 3-778, alone and in combination with pegylated interferon, vs entecavir in uPA/SCID mice with humanized livers and HBV infection[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154: 652-662.e8.
38. Testoni B, Levrero M, Zoulim F. Challenges to a cure for HBV infection[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37: 231-242.
39. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2016, 64: S71-S83.
40. Gane EJ, Lim YS, Gordon SC, et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 320-328.
41. Janssen HLA, Brunetto MR, Kim YJ, et al. Safety, efficacy and pharmacodynamics of vesatolimod (GS-9620) in virally suppressed patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: 431-440.
42. Suresh M, Korolowicz KE, Balarezo M, et al. Antiviral efficacy and host immune response induction during sequential treatment with SB 9200 followed by entecavir in woodchucks[J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0169631.
43. Korolowicz KE, Iyer RP, 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: e0161313.

44. Walsh R, Hammond R, Jackson K, et al. Effects of SB9200 (Inarigivir) therapy on immune responses in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2018, 68: S89.
45. Yuen MF, Elkashab M, Chen CY, et al. Dose response and safety of the daily, oral RIG-I agonist inarigivir (SB 9200) in treatment naïve patients with chronic hepatitis B: results from the 25 mg and 50 mg cohorts in the ACHIEVE trial[C]. Paris, France: The International Liver Congress, 2018.
46. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 221-244.e3.

本文引用：罗富秀, 李用国. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状及进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 166-171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.029

Cite this article as: LUO Fuxiu, LI Yongguo. Current status and progress of antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 166-171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.029