

· 综 述 ·

## 慢性乙型肝炎抗病毒药物化学结构的变迁与临床单药治疗的衍进

余祖江

(郑州大学附属第一医院 感染科, 郑州 450052)

**【摘要】** 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 引起的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 在我国是一个重大的公共卫生问题。CHB 的治疗目的是最大程度抑制病毒, 减少疾病进展和降低发生肝癌的风险, 规范的抗病毒治疗至关重要。治疗 CHB 的抗病毒药物包括干扰素 (interferon, IFN) 及核苷 (酸) 类似物 [nucleoside (t) ide analogs, NAs], NAs 又包括核苷类与核苷酸类。IFN 聚乙二醇化后衍化为长效 IFN; NAs 则在化学结构上经历了阿德福韦酯 (单磷酸化)、富马酸替诺福韦酯 (磷酸酯基) 与富马酸丙酚替诺福韦 (磷酸酰胺基) 的升级变迁, 逐步提升疗效的同时, 降低了安全性与耐药风险, 进一步减少患者的肝癌风险。本文将结合药物化学结构的变迁与临床单药治疗的发展进行综述。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗

**【中图分类号】** R987.7

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)03-0053-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.013

## Evolution of the chemical structures of antiviral drugs and monotherapy for chronic hepatitis B

YU Zu-jiang

(Infectious Disease Department, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**【Abstract】** Chronic hepatitis B (CHB) caused by hepatitis B virus (HBV) is a major public health issue in China. The goal of therapy for CHB is to suppress the HBV replication, preventing progression of disease to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Standardized antiviral therapy is crucial to achieve this goal. Antiviral drugs for CHB include interferon (IFN) and nucleoside (t) ideanalogues (NAs), NAs can be classified into nucleosides and nucleotides. IFN becomes long-term IFN after PEGylation; while nucleotides analogs have experienced a series of chemical upgrades, advancing from adefovirdipivoxil (monophosphorylation) to tenofovir disoproxil fumarate (synthesis with phosphate ester), and tenofovir alafenamide fumarate (synthesis with arylxyphosphoramidate tetriesters). The evaluation of drugs could improve the efficacy and safety for antiviral treatment, but reduce the drug resistance. Risk of HCC would declined after long-term treatment with better tolerance. This article reviews the changes in the chemical structures of antiviral drugs and monotherapy for CHB.

**【Key words】** hepatitis B virus; chronic hepatitis B; antiviral therapy

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织 2017 年报道, 全球慢性 HBV 感染率约为 3.5%, 约有 2.57 亿人为慢性 HBV 感染者<sup>[1]</sup>。我国乙型肝炎病毒感染率为 6.1%, 现有 HBV 感染者约 8600 万, 其中 CHB 患者约 2800 万<sup>[2]</sup>。CHB 治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV, 减轻肝细胞炎

症坏死及肝纤维化, 延缓和阻止疾病进展, 减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 及其并发症的发生, 从而改善患者生活质量, 延长存活时间<sup>[3]</sup>。有研究发现 HBV DNA 高载量可增加发生肝硬化与 HCC 的风险<sup>[4-5]</sup>; 使用药物长期抑制 HBV DNA 复制则可减轻肝脏纤维化<sup>[6-7]</sup>。抗病毒治疗对疾病进展的控制起到至关重要的作用, 只要符合适应证就应进行规范

[收稿日期] 2019-02-28

[作者简介] 余祖江, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师; 研究方向: 慢加急性肝衰竭和晚期肝癌的代谢治疗; Tel: 18603710022; E-mail: johnyuem@zzu.edu.cn

的抗病毒治疗。CHB 的抗病毒治疗包括干扰素 (interferon, IFN) 及核苷 (酸) 类似物 [cleus (t) ide analogs, NAs] 类西药<sup>[3,8-9]</sup>, 其发展均经历了通过化学结构的优化进一步提高疗效并减少不良反应的过程。本文将结合药物化学结构的变迁与临床单药治疗的发展进行综述。

## 1 干扰素

IFN 是抑制病毒在细胞内增殖的一类活性蛋白质, 可诱导干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs) 的表达。ISGs 可以通过影响病毒复制的多个环节抑制病毒的增殖<sup>[10]</sup>, 还可通过免疫调节作用增强机体抗病毒能力<sup>[11]</sup>。

目前用于 CHB 治疗的 IFN 有普通干扰素 (IFN- $\alpha$ ) 和长效干扰素 (聚乙二醇化干扰素, PegIFN- $\alpha$ )。IFN- $\alpha$  是第一个用于治疗 CHB 的抗病毒药物, 但可引起很多不良反应, 如流感样症状群、骨髓抑制、精神异常、自身免疫反应等<sup>[12]</sup>。PegIFN- $\alpha$  在 IFN- $\alpha$  的基础上以聚乙二醇修饰 (图 1), 降低 IFN- $\alpha$  的免疫原性, 延长半衰期, 减少血药浓度波动, 从而延长作用时间, 减少给药频率<sup>[13-14]</sup>。但 PegIFN-a 仍有较多不良反应, 临床使用时有严格的适应证, 仅对少数患者有效<sup>[15]</sup>, 治疗方案制定较复杂<sup>[3,9]</sup>, 需皮下注射及价格高等局限性限制了其使用<sup>[16]</sup>。

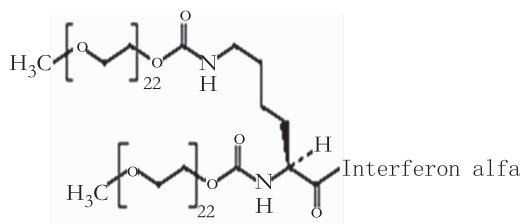


图1 聚乙二醇化干扰素的化学结构

## 2 核苷 (酸) 类似物

由于 IFN 类药物应答率低、不良反应多、使用不方便, 临床亟需一种不同治疗机制和使用途径的 CHB 治疗药物, 口服药物 NAs 应运而生。欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 指南将 NAs 分为核苷类似物 (nucleoside analogues) 和核苷酸类似物 (nucleotide analogues)。核苷类似物包括拉米夫定 (lamivudine, LAM)、恩替卡韦 (entecavir, ETV) 和替比夫定

(telbivudine, LDT); 核苷酸类似物包括阿德福韦酯 (adefovirdipivoxil, ADV)、富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 和最新的富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide, TAF) (图 2)<sup>[9]</sup>。

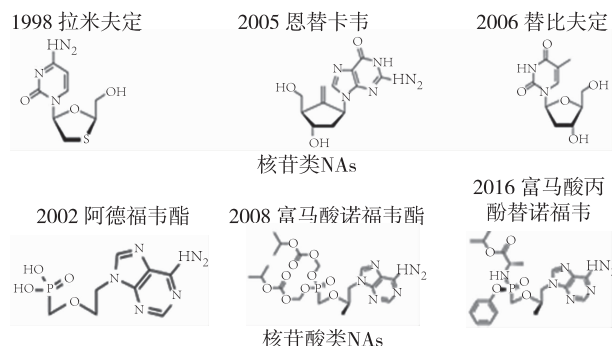


图2 核苷 (酸) 类似物的化学结构及上市时间

NAs 通过被动转运进入细胞后, 在激酶催化作用下先后经过单磷酸化和三磷酸化生成活性核苷类似物。在病毒复制 DNA 的过程中, 活性核苷类似物取代结构相似的人体合成核苷插入正在延长的 DNA 链中, 导致 HBV DNA 链的合成终止。此外, 活性核苷类似物与 HBV DNA 多聚酶和逆转录酶的结合能降低这些酶的活性, 从而抑制 HBV DNA 复制<sup>[17]</sup>。

### 2.1 拉米夫定

LAM 是第一个用于治疗 CHB 的口服 NAs, 为胞嘧啶类似物, HBV DNA 多聚酶是 LAM 的作用靶点<sup>[18]</sup>。LAM 可用于伴有丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高和病毒活动复制的、肝功能代偿的成人 CHB 患者的治疗, 有明确的抗 HBV 疗效 (表 1、表 2)<sup>[19]</sup>。LAM 长期使用时易产生耐药<sup>[20]</sup>, 限制了其临床应用<sup>[18]</sup> (表 3)。特别是 HBV 再激活风险高的 CHB 患者, 需要新的不易耐药的 NAs 进行抗病毒治疗<sup>[21]</sup>。

### 2.2 阿德福韦酯

ADV 为单磷酸腺苷类似物, 于 2002 年批准上市。作为首个上市的核苷酸类 NAs, 其优势在于预磷酸化, 即药物化学结构增加了一个磷酸基团。LAM 等 NAs 进入细胞后需先单磷酸化, 但人体内催化核苷单磷酸化的激酶亲和力较低, 同时酶活性易被核苷单磷酸酯抑制, 使单磷酸化成为 NAs 药物代谢的限速步骤。为了提高药物活性, ADV 引入磷酸基团<sup>[22]</sup>。ADV 的二磷酸结构形式能够抑制 DNA

聚合酶的活性，从而抑制 HBV 复制，发挥抗病毒作用<sup>[23]</sup>。在长期使用 ADV 治疗的病例中，耐药发生率相对低<sup>[24]</sup>，而且Ⅲ期临床研究证明抗病毒作用确切（表1、表2）<sup>[25]</sup>。由于存在剂量相关肾毒性，ADV 使用剂量受到限制，从而导致其抗病毒作用不足<sup>[26]</sup>。因此 ADV 应避免用于肾功能损伤的患者，使用期间需严密监测患者肾功能。

**表1** 不同类型药物对于 HbeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效(%)

药物(剂量)*	抗 Hbe 血清学 转换	HBVDNA <60~80 U·mL <sup>-1**</sup>	ALT 复常率 <sup>#</sup>	HbsAg 阴转
PegIFN				
PegIFN-α-2a(180 μg)	32	14	41	3
PegIFN-α-2b(100 μg)	29	7	32	7
核苷(酸)类				
拉米夫定(100 mg)	16~18	36~44	41~72	0~1
替比夫定(600 mg)	22	60	77	1
恩替卡韦(0.5 mg)	21	67	68	2
阿德福韦(10 mg)	12~18	13~21	48~54	0
替诺福韦酯(245 mg)	21	76	68	3
丙酚替诺福韦(25 mg)	10	64	72	21

注：\*用法用量：PegIFN-α 为经皮注射给药，每周1次；核苷(酸)类为口服给药，每天1次。所有治疗持续48~52周，之后6个月随访；\*\*不同研究中 HBV DNA 的定量低限值不同(TAF 研究中为 <29 U·mL<sup>-1</sup>)；<sup>#</sup>不同试验的 ALT 复常率定义不同(如，ETV 试验中定义为 ALT 减少量≤正常上限值的1.25倍，而 LDT 试验中则为 ALT 减少量≤正常上限值的1.3倍)

**表2** 不同类型药物对于 HbeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的疗效(%)

药物(剂量)*	HBV DNA <60~80 U·mL <sup>-1**</sup>	ALT 复常率 <sup>#</sup>	HbsAg 阴转
PegIFN			
PegIFN-α-2a(180 μg)	19	59	4
核苷(酸)类			
拉米夫定(100 mg)	72~73	71~79	0
替比夫定(600 mg)	88	74	0
恩替卡韦(0.5 mg)	90	78	0
阿德福韦(10 mg)	51~63	72~77	0
替诺福韦酯(245 mg)	93	76	0
丙酚替诺福韦(25 mg)	94	83	0

注：\*用法用量：PegIFN-α 为经皮注射给药，每周1次；核苷(酸)类为口服给药，每天1次。所有治疗持续48~52周，之后6个月随访；\*\*不同研究中 HBV DNA 的定量低限值不同(TAF 研究中为 <29 U·mL<sup>-1</sup>)；<sup>#</sup>不同试验的 ALT 复常率定义不同(如，ETV 试验中定义为 ALT 减少量≤正常上限值的1.25倍，而 LDT 试验中则为 ALT 减少量≤正常上限值的1.3倍)

**表3** 不同药物使用不同时间的耐药率(%)

药物(剂量)	1年	2年	3年	4年	5年
长效干扰素					
PegIFN-α-2a(180 μg)	-	-	-	-	-
PegIFN-α-2b(100 μg)	-	-	-	-	-
核苷(酸)类					
拉米夫定(100 mg)	24	38	49	71	65
替比夫定(600 mg)	5	22	-	-	-
恩替卡韦(0.5 mg)	0.2 <sup>N</sup> /6 <sup>D</sup>	0.5 <sup>N</sup> /15 <sup>D</sup>	1.2 <sup>N</sup> /36 <sup>D</sup>	1.2 <sup>N</sup> /47 <sup>D</sup>	1.2 <sup>N</sup> /51 <sup>D</sup>
阿德福韦(10 mg)	0	3	11	18	29
替诺福韦酯(245 mg)	0	0	0	0	0
丙酚替诺福韦酯(25 mg)	0	0	0	-	-

注：<sup>N</sup>：ETV 新治患者；<sup>D</sup>：LAM 难治的 ETV 在治患者；-：未提及

## 2.3 替比夫定

LDT 为胸腺嘧啶核苷类似物，靶点为 DNA 多聚酶。Ⅲ期临床研究的结果发现，无论是 HBV 病毒抑制率还是 ALT 复常率，LDT 均好于 LAM（表1、表2）<sup>[19]</sup>。不过，LDT 使用过程中易发生磷酸肌酸激酶（CPK）升高<sup>[18]</sup>。LDT 耐药发生率相对 LAM 更低<sup>[27]</sup>，但 LDT 与 LAM 存在较高的交叉耐药风险<sup>[28]</sup>（表3）。

## 2.4 恩替卡韦

ETV 为环氧羟碳脱氧鸟苷类似物，可通过抑制 HBV 多聚酶的活性发挥抗病毒作用，于2005年批准上市。Ⅲ期临床试验结果提示 ETV 抗病毒效果强，尤其是在 HbeAg 阴性的 CHB 患者中，其病毒抑制率可达90%，ALT 复常率为78%（表1、表2），且 ETV 组未检出耐药<sup>[19,29]</sup>。ETV 本身较少发生耐药<sup>[30]</sup>，但与 LAM 存在交叉耐药的可能<sup>[31]</sup>（表3），因此，EASL 指南中对于 NAs 经治的患者，不推荐使用 ETV。

## 2.5 替诺福韦酯

TDF 是替诺福韦（TFV）的前药，是继 ADV 后第2个上市的核苷酸类 NAs。TDF 的原型药 TFV 二阶阴离子几乎无法通过消化道吸收入血。为了解决 TFV 较难进入细胞的问题，TFV 的磷酸基被优化为磷酸酯基而合成了 TDF。TDF 的磷酸酯基使其更易通过被动转运进入肝细胞，与酶的亲和力提高使 TDF 更易在胞内水解、磷酸化，最终 TDF 转化为具有抗 HBV 活性的二磷酸替诺福韦（TFV-DP）<sup>[32]</sup>。但部分 TDF 在到达肝脏前会被循环系统及全身多个组织器官吸收、水解，产生的 TFV 会通过肾小球滤过和近端小管细胞主动分泌清除<sup>[33]</sup>。肾小管上皮细

胞摄取的 TFV 可抑制线粒体 DNA 聚合酶, 使肾小管线粒体 DNA 减少甚至耗竭, 明显影响肾小管吸收与分泌功能<sup>[34]</sup>。TDF 的Ⅲ期临床试验分别招募 HBeAg 阴性 (102 研究) 与 HBeAg 阳性 (103 研究) 的 CHB 患者, 2 项研究中患者随机分为 2 组, 分别接受 TDF (300 mg · d<sup>-1</sup>) 或 ADV (10 mg · d<sup>-1</sup>) 治疗。结果显示, 不论是在 HBeAg 阴性还是在 HBeAg 阳性的 CHB 患者中, TDF 的 HBV 病毒抑制率及 ALT 复常率均明显好于 ADV, 并且, 所有患者均未检出 TDF 相关耐药 (表 3), 亦未发现可能导致肾功能与骨组织损伤的证据<sup>[35]</sup>。然而, 另有临床研究认为 TDF 有一定的肾毒性以及骨密度下降风险<sup>[36-37]</sup>。值得注意的是, 与 ETV 相比, TDF 能显著降低 HCC 的风险<sup>[38]</sup>。

## 2.6 丙酚替诺福韦

丙酚替诺福韦 (TAF) 是最近 10 年来美国 FDA 唯一批准的乙肝新药, 于 2016 年上市。为了降低 TDF 的肾毒性, 通过 ProTide 技术将 TDF 的磷酸酯基转换为磷酸酰胺基<sup>[34]</sup>, 即 TAF。ProTide 技术的关键就是将核苷 (酸) 母体结构在糖羟基的位置上用磷酸化的方式引入芳氧基和氨基酸而形成磷酸酰胺酯, 即芳氧基磷酸酰胺三酯<sup>[39]</sup>, 使 TAF 更加方便和有效地传输进入细胞内。在犬体内的药代动力学研究表明, TAF 经血流入肝后可被肝细胞高效地主动摄取, 摄取率高达 65%<sup>[40]</sup>。因此除了与其他 NAs 一样可以被动转运进入肝细胞外, TAF 还多了一条主动转运进入肝细胞的途径<sup>[41]</sup>。进入肝细胞后, TAF 主要在羧酸酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1) 水解的作用下, 转变为 TFV, 而后 TFV 经磷酸化变成 TFV-DP 发挥抗病毒作用, 或以 TFV 原型经肾脏排泄<sup>[40]</sup>。CES1 是 TAF 代谢途径中的关键酶, 在人体内主要表达在肝脏, 所以 TAF 有一定的肝脏靶向性。已有研究证明, TAF 的体外血浆半衰期达 90 min, 显著长于 TDF 的 0.4 min, 在血浆中更稳定<sup>[42]</sup>。体外研究发现, TAF 在肝细胞内产生 TFV-DP 的浓度可达到 TDF 的 5 倍以上<sup>[40]</sup>, 而全身的 TFV 暴露减少约 90%<sup>[43]</sup>。同时, TAF 仅有不到 1% 以原型形式经肾脏排泄, 进一步减少了肾毒性风险<sup>[44]</sup>。总体而言, TAF 在 TDF 的基础上大幅度提高了血浆稳定性和生物利用度。

TAF 的Ⅲ期临床试验分别招募 HBeAg 阴性 (108 研究) 与 HBeAg 阳性 (110 研究) CHB 患者, 大部

分患者肾功能与骨密度在正常范围内<sup>[45-46]</sup>。2 个研究中均将患者随机分为 TAF (25 mg · d<sup>-1</sup>) 与 TDF (300 mg · d<sup>-1</sup>) 组, 并证实 TAF 的 HBV 病毒抑制率非劣于 TDF, 提示 TAF 仅以 TDF 剂量的 1/10 即可达到相似的抗病毒作用<sup>[45-46]</sup>; TAF 组患者血清 ALT 复常率均高于 TDF 组 (108 研究中  $P=0.0005$ , 110 研究中  $P=0.014$ )<sup>[45-46]</sup>。以上结果显示, 无论 HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者, 接受 1 年 TAF 治疗均有较好疗效。此外, 2 个研究均证实, 治疗 96 周时, TAF 组患者血清 ALT 水平恢复正常率更高 ( $P=0.003$ ), 且维持了高比例 HBV DNA 抑制 (组间差异无统计学意义)<sup>[47]</sup>; 研究至 144 周时, 所有患者均未检测到 TAF 相关耐药<sup>[48]</sup>。TAF 药物相关不良事件风险低于 TDF<sup>[49]</sup>, 总体耐受性良好 (表 3)。

TAF 为美国肝病研究学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (2016) 和 EASL (2017) 的新增用药 (CHB 单药治疗, 一级证据, 一级推荐)<sup>[8-9]</sup>, 口服方便, 可长期使用, 肾毒性和骨密度下降风险较低, 病毒抑制率高, 耐药风险极低, 尚未发现与其他 NAs 交叉耐药; 老年人、高肾损伤和骨疾病风险、儿童或青少年、透析或肾移植的特殊人群均可使用 TAF 治疗<sup>[9]</sup>。

自 1998 年 LAM 作为第 1 个用于治疗 CHB 的 NAs 类抗病毒药物批准上市后, NAs 类抗病毒药物一直在不断发展, 依次出现了 ADV、ETV、LDT 以及 TDF。2016 年 11 月 10 日, TAF 获得 FDA 批准; 2016 年 12 月 19 日在日本上市; 2017 年 1 月 9 日获得欧洲药品管理局批准; 2018 年 11 月 8 日, TAF 获得国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 的注册批件, 获准用于治疗成人和青少年 (12 岁以上, 体重超过 35 kg) CHB 患者。由于 LAM、LDT 及 ADV 均属于低耐药基因屏障药物, 各指南已不推荐为首选药物, 而 ETV、TDF 与 TAF 的抗病毒疗效确切 (表 1、表 2), 耐药发生率低 (表 3), 目前被各大指南推荐为治疗 CHB 的一线 NAs 药物<sup>[3,9,50]</sup>。另外, 3 个一线 NAs 的药物经济学相关数据显示, CHB 患者采用单药治疗 10 年, TAF 与 TDF、ETV 相比, 出现 HCC 患者的比例分别减少 21%、47%<sup>[51]</sup>。

## 3 总结和展望

我国是全世界乙型肝炎病毒感染患者最多的国

家,慢性乙型肝炎在我国是一个重大的公共卫生问题,同时造成了巨大的经济负担,2015 年我国新发的肝癌患者数为 46.6 万,死亡的肝癌患者数为 42.2 万,有研究表明我国 84% 的肝癌是由慢性乙型肝炎所导致的,另外我国 77% 的肝硬化也是由慢性乙型肝炎导致<sup>[2]</sup>。因此需要重视慢性乙型肝炎的规范抗病毒治疗,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞肝癌发病的发生。目前我国的慢性乙型肝炎治疗相比国外存在很大差异:慢性乙型肝炎治疗人群中存在大量 LAM 经治患者,其复杂的治疗史可能会导致耐药风险增大;而恩替卡韦的在治患者中,部分是 LAM 经治人群,因而在这些患者中仍然存在耐药的风险<sup>[3,16,52]</sup>。随着我国乙肝疫苗的普及和步入老龄化社会,CHB 患者的年龄和合并症增加,呼吁临床更有效、安全且与耐药屏障更高的药物选择。TAF 使大多数实现不了表面抗原血清学转换而需要终生抗病毒治疗的 CHB 患者得到极低耐药率和更好安全性的保障,使得乙肝患者得以通过长期有效抑制病毒来延缓疾病进展和进一步降低肝癌风险的发生。慢性乙型肝炎的治愈方案将是一个抑制病毒复制和提高人体免疫相结合的多靶点联合的治疗方案,而 TAF 正在被评估与其他作用靶点药物联用的可行性。

#### 【参考文献】

- [1] Buono J, Tourkodimitris S, Sarocco P, et al. Impact of linaclotide treatment on work productivity and activity impairment in adults with irritable bowel syndrome with constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2014, 7(5): 289-297.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 383-403.
- [3] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 更新版) [J]. *胃肠病学*, 2016, 21(4): 219-240.
- [4] Iloeje U H, Yang H I, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 678-686.
- [5] Chen C J, Yang H I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295(1): 65-73.
- [6] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475.
- [7] Schiff E R, Lee S S, Chao Y C, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(3): 274-276.
- [8] Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [9] European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [10] Schneider W M, Chevillotte M D, Rice C M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 513-545.
- [11] Lin F C, Young H A. Interferons: success in anti-viral immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4): 369-376.
- [12] Wang X, Lin H, Zhang R. The clinical efficacy and adverse effects of interferon combined with matrine in chronic hepatitis B: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6): 849-857.
- [13] Perry C M, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C [J]. *Drugs*, 2001, 61(15): 2263-2288.
- [14] Degasperis E, Vigano M, Aghemo A, et al. PegIFN-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B and C: a 10-year history [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(5): 459-474.
- [15] Buster E H, Hansen B E, Lau G K, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2002-2009.
- [16] Goyal A, Murray J M. Cost-effectiveness of peg-Interferon, interferon and oral nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B and D infections in China [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(8): 637-648.
- [17] Lampertico P, Chan H L, Janssen H L, et al. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(1): 16-34.
- [18] Choi J, Lim Y S. Lamivudine: fading into the mists of time [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 314-315.
- [19] European Association for the Liver. Study of the EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [20] Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region [J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(2): 154-159.
- [21] Kim H Y, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013 [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14581-14588.
- [22] Tobias S C, Borch R F. Synthesis and biological studies of novel nucleoside phosphoramidate prodrugs [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(25): 4475-4480.
- [23] Chen E Q, Shi Y, Wu D B, et al. Liquid oral suspension adefovir dipivoxil (GS-02-526): an update on treatments for hepatitis B

- infection [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12 (8): 919-928.
- [24] Segovia M C, Chacra W, Gordon S C. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B: history and current uses [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13 (2): 245-254.
- [25] Marcellin P, Chang T T, Lim S G, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (9): 808-816.
- [26] Hartono J L, Aung M O, Dan Y Y, et al. Resolution of adefovir-related nephrotoxicity by adefovir dose-reduction in patients with chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37 (7): 710-719.
- [27] You H, Jia J. Telbivudine treatment in chronic hepatitis B: experience from China [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20 (Suppl): S3-S8.
- [28] Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure [J]. *Hepatol Int*, 2008, 2 (2): 147-151.
- [29] Chang T T, Gish R G, Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (10): 1001-1010.
- [30] Scott L J, Keating G M. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B [J]. *Drugs*, 2009, 69 (8): 1003-1033.
- [31] Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24 (3): 429-435.
- [32] van Gelder J, Deferme S, Naesens L, et al. Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixtures [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30 (8): 924-930.
- [33] Coppolino G, Simeoni M, Summaria C, et al. The case of chronic hepatitis B treatment with tenofovir: an update for nephrologists [J]. *J Nephrol*, 2015, 28 (4): 393-402.
- [34] Mehellou Y, McGuigan C, Brancale A, et al. Design, synthesis, and anti-HIV activity of 2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxyuridine (d4U), 2', 3'-dideoxyuridine (ddU) phosphoramidate 'ProTide' derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17 (13): 3666-3669.
- [35] 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.
- [36] Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (8): 1070-1073.
- [37] Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot J S, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients [J]. *AIDS*, 2004, 18 (7): 1074-1076.
- [38] Choi J, Kim H J, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (1): 30-36.
- [39] Piplani M, Rana A C, Sharma P C. Prodrugs of anti-infective agents: a review [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19 (1): 82-113.
- [40] Murakami E, Wang T, Park Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59 (6): 3563-3569.
- [41] Pradere U, Garnier-Amblard E C, Coats S J, et al. Synthesis of nucleoside phosphate and phosphonate prodrugs [J]. *Chem Rev*, 2014, 114 (18): 9154-9218.
- [42] Lee W A, Martin J C. Perspectives on the development of acyclic nucleotide analogs as antiviral drugs [J]. *Antiviral Res*, 2006, 71 (2-3): 254-259.
- [43] Agarwal K, Fung S K, Nguyen T T, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection [J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (3): 533-540.
- [44] Abdul B S, Dawood A, Ryan J, et al. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10 (7): 707-716.
- [45] Buti M, Gane E, Seto W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (3): 196-206.
- [46] Chan H L, Fung S, Seto W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (3): 185-195.
- [47] Agarwal K, Brunetto M, Seto W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide [WTBX] vs. [WTBZ] tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (4): 672-681.
- [48] Chan H L, Pan C Q. No resistance to tenofovir alafenamide detected through 144 weeks of treatment in patients with chronic hepatitis B [EB/OL]. (2018-05-21) [2019-02-09]. [http://www.wnataporg/2018/AASLD/AASLD\\_235htm](http://www.wnataporg/2018/AASLD/AASLD_235htm), 2018.
- [49] Childs-Kean L M, Egelund E F, Jourjy J. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B mono-infection [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (10): 1051-1057.
- [50] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (1): 261-283.
- [51] 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.
- [52] Guo X, Wu J, Wei F, et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogues in North China from 2009-2016: a retrospective study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52 (2): 201-209.

(本文编辑:杨昕)