

乙型肝炎病毒核衣壳蛋白装配抑制剂——甲磺酸莫非赛定

宗克丽^{1,2}, 于芳², 何宇鹏^{1*}, 李行舟^{2*}

1. 辽宁石油化工大学 石油化工学院, 辽宁 抚顺 113001; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850

【摘要】乙型肝炎病毒(HBV)是引起乙型肝炎的病原体,属嗜肝DNA病毒科,具有较强的传染性、突发性等特点,在临床上表现多样化,易发展为慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化并可转变为原发性肝癌,是一类严重影响我国民众健康的重大疾病,现有的治疗药物在使用中有明显的局限性。甲磺酸莫非赛定(GLS4JHS)是由我国广东阳光药业自主研发的一款二氢嘧啶类药物,按作用机制属于靶向HBV核衣壳蛋白装配抑制剂,可呈剂量依赖性减少病毒衣壳的正确组装,加速异常衣壳形成,从而强烈抑制HBV的复制和成熟病毒颗粒的产生。目前,已进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验,现已公布的试验数据表明,甲磺酸莫非赛定对HBV DNA抑制作用十分明显,且安全性较好。本文就甲磺酸莫非赛定的基本信息、作用机制、药物代谢动力学及临床研究等作一概述。

【关键词】乙型肝炎;甲磺酸莫非赛定;核衣壳蛋白装配抑制剂

【中图分类号】R987.7

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)02-0011-06

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.003

Hepatitis B virus nucleocapsid protein assembly inhibitors—Morphothiadin Methanesulfonate

ZONG Ke-li^{1,2}, YU Fang², HE Yu-peng^{1*}, LI Xing-zhou^{2*}

1. College of Chemistry, Chemical Engineering and Environmental Engineering, Liaoning Shihua University, Liaoning Fushun 113001, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Military Medicine, Academy of Military Sciences, PLA, Beijing 100850, China

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染严重危害人类健康^[1],现有的抗HBV治疗药物主要包括免疫调节剂和核苷类似物(nucleoside analog, NA)。常见的免疫调节剂有干扰素(Interferon, IFN),核苷类似物有拉米夫定(Lamivudine, LAM)、替比夫定(Telbivudine, LdT)、恩替卡韦(Entecavir, ETV)及替诺福韦酯(Tenofovir Disoproxil Fumarate, TDF)等^[2]。虽然这些药物可有效抑制病毒复制,但也有明显的局限性^[2]。免疫调节剂中 α -干扰素和聚乙二醇长效干扰素仅对30%的乙肝患者有效,治愈率低且不良反应明显,在临床应用中受到很大限制。核苷类药物不具备彻底清除病毒的机制,停药后迅速反弹,长期服用容易出现耐药性等^[3]。为改善HBV感染的治疗环境,降

低耐药性,亟需开发新靶点、新药物。

甲磺酸莫非赛定(GLS4JHS)是由我国广东阳光药业开发的一款HBV核衣壳蛋白装配抑制剂,机制上属于I类核异构蛋白调节剂(CpAMs),有很强的抗病毒活性,其结构和抗HBV机制类似于Bay 41-4109^[4-5],Bay 41-4109能有效抵抗LAM和阿德福韦(Adefovir)的抗性突变体^[6-7],但高剂量的Bay 41-4109在小鼠体内有肝毒性^[8]。目前甲磺酸莫非赛定正在进行Ⅱ/Ⅲ期临床试验,并在2020年欧洲肝脏学术研究会年会上公布了Ⅱb期临床研究数据和结论。本文就甲磺酸莫非赛定的基本信息、作用机制、药物代谢动力学及临床研究等作一概述。

*通信作者:何宇鹏, E-mail: yupeng.he@lnpu.edu.cn; 李行舟, E-mail: xingzhouli@aliyun.com

1 基本信息

甲磺酸莫非赛定是一种HBV核衣壳蛋白装配抑制剂,其化学名称为(*R,S*)-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(甲基吗啉)-2-(2-噻唑基)-1,4-二氢-嘧啶-5-羧酸乙酯。分子式为 $C_{21}H_{22}BrFN_4O_3S$,相对分子质量为509.394,其化学结构式见图1。

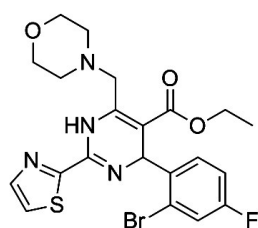


图1 甲磺酸莫非赛定的化学结构式

2 作用机制

HBV是一种包膜病毒,包膜由包裹病毒核衣壳的3种表面蛋白(HBV表面大蛋白、HBV表面中蛋白、HBV表面小蛋白)形成^[9]。核心抗原形成核衣壳,而核心抗原在不同基因型之间相对保守^[10]。核心抗原根据基因型的不同包含183个或185个氨基酸,核心抗原的基本序列可分为两部分:①N末端的149个和151个氨基酸足够完成衣壳的自我装配;②C末端的34个氨基酸被标定为鱼精蛋白区,其富含精氨酸残基,而这些残基使此区域带1个单位的正电荷,这一区域对于前基因组/乙肝病毒-多聚酶复合物的包装至关重要^[1,3]。核衣壳蛋白装配抑制剂通过抑制HBV DNA复制,干扰病毒衣壳的正确组装,形成错误的立体结构^[2],使病毒衣壳和核心蛋白二聚体的量减少,从而强烈地抑制HBV的复制及成熟病毒颗粒的产生^[11]。

3 药物代谢动力学

甲磺酸莫非赛定单次口服给药后被快速吸收,达峰时间(T_{max})为0.42~1.00 h^[4,8]。甲磺酸莫非赛定在人体中被广泛代谢并产生大量代谢物。血浆中甲

磺酸莫非赛定的主要代谢产物包括芳香化甲磺酸莫非赛定(M1)、酯水解甲磺酸莫非赛定(M2)、*N,N*-二烷基化吗啉甲磺酸莫非赛定(M3)和*N*-脱烷基化吗啉甲磺酸莫非赛定(M4)。代谢产物M1、M2、M3及M4达到最大血药浓度(C_{max})约为1 h,与甲磺酸莫非赛定相似,代谢物 C_{max} 从高到低M1>M3>M4>M2。在禁食和进食条件下,单次口服120 mg甲磺酸莫非赛定,药-时曲线下面积(AUC_{0-72h})相似,进食条件下的 C_{max} 比禁食下降58.2%。类似于母体药物,餐后M1、M3和M4的 AUC_{0-72h} 无明显变化, C_{max} 分别下降58.5%、31.7%和54.2%,M2 AUC_{0-72h} 下降47.9%, C_{max} 下降75.0%。母体药物及其4种代谢物 T_{max} 明显延长。每日1次多剂量(30、60和120 mg)给药6 d后甲磺酸莫非赛定达到代谢稳定, AUC_{0-24h} 累积率(R_{acc})分别为1.05、0.903和0.813,每日1次给药没有药物积累。每日3次给药(60、120和180 mg),第9天 AUC_{0-24h} R_{acc} 分别为0.612、0.435和0.474。与M1和M2相比,M3 R_{acc} 从1.69~1.74增加到2.46~3.72, $t_{1/2}$ 增长。M4的 R_{acc} 值均在1左右。与甲磺酸莫非赛定单独用药相比,甲磺酸莫非赛定/利托那韦(Ritonavir, RTV)联合用药 C_{24h} 显著增加, AUC_{0-24h} 增加7.42倍, C_{max} 增加4.81倍, T_{max} 延长到2~3 h。同时,M1、M3和M4的 AUC_{0-24h} 分别下降35%、90%和81%, C_{max} 分别下降75%、91%和88%,而M2的 AUC_{0-24h} 和 C_{max} 增加2.82倍和2.19倍。RTV与甲磺酸莫非赛定合用 AUC_{0-24h} 和 C_{max} 分别增加33%和43%,与单独使用RTV相比,甲磺酸莫非赛定对RTV的药代动力学影响较弱。在甲磺酸莫非赛定和RTV(100 mg)联合用药中,240 mg甲磺酸莫非赛定与120 mg甲磺酸莫非赛定相比,RTV暴露较低,这表明甲磺酸莫非赛定治疗中呈剂量依赖性^[4]。

4 临床前研究

体外细胞模型实验结果显示,甲磺酸莫非赛定在病毒复制周期通过诱导形成异常核心颗粒抑制病毒的产生,并能降解核心蛋白^[4],通过superose 6的分子排阻色谱(size exclusion chromatography, SEC)监测,24 h后在10 μ mol/L Cp149溶液中观察到HBV核心

粒子开始组装,经甲磺酸莫非赛定处理的10 $\mu\text{mol/L}$ Cp149溶液中则未观察到。研究表明甲磺酸莫非赛定对人原代肝细胞的毒性较低,半数致细胞毒性浓度(CC_{50})达到100 $\mu\text{mol/L}$,在HepAD38细胞中半数最大效应浓度(EC_{50})为62.24 nmol/L,半数抑制浓度(IC_{50})为12 nmol/L。另外,甲磺酸莫非赛定可抑制乙肝核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)的表达,HBcAg支持HBV在感染细胞的细胞质中复制,通过对细胞内HBcAg水平的测量发现,经甲磺酸莫非赛定处理的细胞中HBcAg多肽水平对药物浓度依赖性下降为50 nmol/L(Bay 41-4109为100 nmol/L, LAM为200 nmol/L)^[4]。

将HepAD38细胞注入裸鼠中,获得携带HBV肿瘤的小鼠模型,在其饮用水中增加四环素(Tetracycline, TET)治疗2周后去除TET,然后进行不同剂量(3.75、7.5、15、30和60 mg/kg)甲磺酸莫非赛定或Bay 41-4109、LAM治疗2周,停药2周后观察到第5周结束^[4]。在第0~1周(第0周为开始给药当周),尽管所有小鼠的肿瘤均在增加,除1只小鼠外,其他小鼠病毒滴度仍处于抑制状态。一旦小鼠停止TET给药,在接下来的30 d内,平均病毒滴度 $>3 \log_{10}$ 。不同剂量的甲磺酸莫非赛定进行治疗发现,随着药物剂量的增加,大部分小鼠血清HBV DNA水平呈剂量依赖性降低,从第1周结束(去除TET)到第3周结束(去除甲磺酸莫非赛定),比较HBV DNA的平均滴度发现,甲磺酸莫非赛定每日3.75 mg/kg治疗的小鼠病毒滴度增加了83.5倍,每日7.5 mg/kg治疗的小鼠中增加了28.3倍,在高剂量甲磺酸莫非赛定治疗的小鼠中增加了3~6倍,与Bay 41-4109(每日60 mg/kg)治疗的小鼠平均增加5.8倍相似。在第3周结束和第5周结束后比较HBV DNA的比值发现,甲磺酸莫非赛定剂量与病毒滴度之间一般呈反比关系,甲磺酸莫非赛定每日3.75 mg/kg治疗的小鼠与病毒滴度之间的反跳最大(540倍),每日60 mg/kg治疗的小鼠反跳最小(23倍),与Bay 41-4109相似,优于LAM 100 mg/kg治疗的小鼠(155.6倍)。与Bay 41-4109相比甲磺酸莫非赛定(每日60 mg/kg)药效更佳,且未检测到明显毒性,停药反跳也不明显,对HBV治疗具有巨大

潜力。

5 I a期临床试验

甲磺酸莫非赛定的I a期临床试验包括3个部分^[12]:第1部分,1A部分是9个甲磺酸莫非赛定剂量序列(1、2.5、7.5、15、30、60、120、180及240 mg)的一项随机、双盲、安慰剂对照的单剂量递增研究,每个序列中的8例受试者随机接受单剂量甲磺酸莫非赛定(6例)和相应安慰剂(2例)后禁食1晚;1B部分是一个随机、开放式的交叉研究,2个序列,为期2周,评估食物对甲磺酸莫非赛定生物利用度的影响,16例受试者在口服给药甲磺酸莫非赛定120 mg 30 min后,随机接受1份至少800千卡高脂肪、高热量的早餐。结果显示,甲磺酸莫非赛定低剂量组的生物半衰期($t_{1/2}$)为1.0~2.8 h,高剂量组 $t_{1/2}$ 为54.1~58.7 h,随着甲磺酸莫非赛定浓度增加 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0-168 \text{ h}}$ 也相应增加,口服给药后进食和未进食的 $\text{AUC}_{0-72 \text{ h}}$ 相似, C_{max} 下降58.2%。第2部分是一项随机、双盲、安慰剂对照的不同剂量和给药频率研究。2A部分包括3个剂量序列,12例受试者随机接受甲磺酸莫非赛定(30、60或120 mg)和安慰剂(3例),每日1次;2B部分包括3个剂量序列,每个序列有10例受试者,第2~8天(8例)随机接受甲磺酸莫非赛定(60、120或180 mg)和安慰剂(2例),每日3次。结果显示,在服药6 d后甲磺酸莫非赛定达到代谢稳定,每日1次给药没有药物积累,增加给药频率,会增加药物 $t_{1/2}$ 。第3部分,3A部分是一项开放式、多剂量、药物相互作用的研究。8例受试者第1天单独接受120 mg甲磺酸莫非赛定,第5天单独接受100 mg RTV,第9~17天接受上述2种药物(共9剂);第3B部分是一项随机、双盲和安慰剂对照的研究,2个序列为期9 d,每个序列中的8例受试者(安慰剂对照2例)随机接受甲磺酸莫非赛定(每日240 mg)或RTV(每日100 mg)单药治疗。与单独使用甲磺酸莫非赛定相比联合用药24 h浓度(C_{24})显著增加, $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 增加7.42倍, C_{max} 增加4.81倍, T_{max} 延长到2~3 h^[12]。在3A部分和3B部分中,RTV AUC的 R_{acc} 值分别为0.914和0.643, C_{max} 的 R_{acc} 值分别为1.03和0.71。2组均未见RTV药物积累^[4]。

6 Ib期临床试验

甲磺酸莫非赛定的Ib期临床试验是一项随机、双盲、平行、ETV对照的研究^[13],评价其抗病毒活性、药物代谢动力学和耐受性。这项研究由24例慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者作为受试对象,按照1:1:1比例随机分配并接受甲磺酸莫非赛定(120或240 mg)联合RTV(100 mg)治疗(分别是A组和B组)或ETV单药(C组)治疗28 d。在受试者完成用药后进行为期40 d的随访观察。结果显示,甲磺酸莫非赛定联合RTV在HBV治疗中耐受性良好。在受试者中,75%(18/24)受试者发生了不良反应(A、B和C组分别为5、6和7例),A、B和C组不良反应频率分别为15、29和22次,大多数不良反应为轻度或中度,不需要治疗。最常见的是丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高和 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, γ -GGT)升高,其中A、B、C组中分别有2、3、3例受试者出现转氨酶的急性升高,其中归因于撤走药物导致的分别是1、2、1例。甲磺酸莫非赛定的平均谷浓度(C_{trough})为205~218 ng/mL,约为90%效应浓度(EC_{90})(55.8 ng/mL)的3.7~3.9倍,且药物蓄积较低(蓄积率为1.1~2.0)。在A、B、C组中,治疗28 d后HBV DNA的平均降低值分别为 $-1.42 \log_{10}$ 、 $-2.13 \log_{10}$ 和 $-3.5 \log_{10}$ IU/mL;乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)平均降低值分别为 $-0.06 \log_{10}$ 、 $-0.14 \log_{10}$ 和 $-0.33 \log_{10}$ IU/mL;前基因组RNA(pgRNA)平均降低值分别为 $-0.75 \log_{10}$ 、 $-1.78 \log_{10}$ 和 $-0.96 \log_{10}$ copies/mL;HBcAg平均降低值分别为 $-0.23 \log_{10}$ 、 $-0.5 \log_{10}$ 和 $-0.44 \log_{10}$ U/mL。综上所述,甲磺酸莫非赛定120 mg治疗CHB具有耐受性并具有抗病毒活性,甲磺酸莫非赛定/RTV联合治疗可有效抑制HBV DNA血清学指标水平^[10]。

在安全性和耐受性方面,70例接受甲磺酸莫非赛定单剂量的受试者中,共有22例(31.4%)报告了27份不良事件(adverse events, AEs),接受安慰剂的18例受试者中有5例(27.8%)报告了9份AEs^[4,12]。

药物相关的AEs中,最常见的是白细胞血清钾计数降低。在报告的血清钾降低受试者中,30 mg组中的1例受试者从3.91 mmol/L下降到3.21 mmol/L,3 d后恢复;240 mg组中的1例受试者从3.96 mmol/L下降到3.17 mmol/L,4 d后恢复;1例接受安慰剂的受试者从4.17 mmol/L下降到3.21 mmol/L,3 d后恢复。在51例接受多频率甲磺酸莫非赛定的受试者中,共有14例(27.5%)报告了21份AEs,接受安慰剂的15例受试者中有3例(20.0%)报告了5份AEs。2例接受安慰剂的受试者被认为是与研究药物有关,在与药物相关的AEs中,最常见的是AE为ALT升高。120 mg、每日1次组中有1例ALT从18 IU/L上升到90 IU/L,11 d后恢复;120 mg、每日3次组中有1例ALT从16 IU/L转变为54 IU/L,AST从18 IU/L上升到62 IU/L,6 d后恢复;安慰剂组有1例ALT从22 IU/L上升到79 IU/L,15 d后恢复,另1例ALT从19 IU/L上升为72 IU/L,7 d后恢复。在联合用药研究中,14例接受甲磺酸莫非赛定的受试者中,共有1例(7.14%)报告了2份AEs,接受安慰剂的受试者未报告AE。在120 mg组的AEs为AST从16 IU/L上升到45 IU/L,且ALT从10 IU/L上升到63 IU/L,12 d后恢复^[4,12]。与药物有关的其他AEs还有恶心、乏力、贫血等,大部分可耐受,无药物相关的生命体征、心电图异常^[10]。

7 IIa期临床试验

在2019年美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)上,研究人员公布了甲磺酸莫非赛定治疗HBV的IIa期临床研究数据和结论^[14]。非随机、开放、为期24周的这项研究由20例非肝硬化CHB患者作为受试对象。受试者分别接受甲磺酸莫非赛定120 mg每日2次(A组)或3次(B组)联合RTV治疗,每组10例患者。经过24周治疗,A组与B组中HBV DNA的水平平均下降了 $3.13 \log_{10}$ 和 $4.37 \log_{10}$ IU/mL;HBsAg水平平均下降 $0.18 \log_{10}$ 和 $0.42 \log_{10}$ IU/mL;pgRNA的水平平均下降 $2.82 \log_{10}$ 和 $2.47 \log_{10}$ IU/mL;乙肝e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)水平平均下降 $0.56 \log_{10}$ 和

1.01 log₁₀ IU/mL; 乙肝核心相关抗原(hepatitis B core related antigen, HBcrAg)水平平均下降 1.42 log₁₀ 和 1.53 log₁₀ IU/mL。甲磺酸莫非赛定的平均 C_{trough} (519 和 719 ng/mL) 分别为血清校正 EC₉₀ (55.8 ng/mL) 的 9 倍和 13 倍。研究结果表明, 在 HBV 患者 24 周的用药治疗过程中观察到甲磺酸莫非赛定联合 RTV 安全性、耐受性良好且表现出有效的抗病毒活性。最常见的不良反应是 ALT、AST 和 γ-GGT 短暂升高, 在治疗期间 HBV 患者的血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg、HBcrAg 和 HBV pgRNA 水平均显著降低^[14]。但由于受试人数较少, 需要更大样本量的进一步研究。

8 II b 期临床试验

在 2020 年欧洲肝脏学术研究年会(European Association for the Study of the Liver, EASL)上研究人员公布了 II b 期临床研究数据^[15]。该研究评价了甲磺酸莫非赛定/RTV 与 ETV 联合治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的安全性和有效性。将 250 例 CHB 患者分为 2 组, 第 1 组(n=125)受试者在过去 6 个月内未接触过抗病毒药物, 第 2 组(n=125)受试者服用 ETV 超过 1 年并达到病毒抑制(HBV DNA<50 IU/mL)的受试者。在每组中, 受试者按 4:1 随机分配, 接受甲磺酸莫非赛定(120 mg, tid)、RTV(100 mg, tid)联合 ETV(0.5 mg, qd)或 ETV(0.5 mg, qd)单药治疗 96 周。目前共有 146 例受试者入选, 77 例受试者接受了≥12 周治疗, 下面提供的是治疗 12 周的可用数据。与基线相比, A 组与 B 组(未经治疗患者)的平均 HBV DNA 减少量分别为 5.02 log₁₀ 和 3.84 log₁₀ IU/mL; pgRNA 的下降分别为 2.63 log₁₀ 和 0.27 log₁₀ IU/mL。A 组和 B 组 HBsAg 水平较基线平均下降 0.43 log₁₀ 和

0.21 log₁₀ IU/mL; HBeAg 水平平均下降 0.49 log₁₀ 和 0.29 log₁₀ IU/mL。A 组有 28.6% (4/14) 和 B 组有 5.9% (1/17) 受试者 HBsAg 水平下降≥0.5 log₁₀ IU/mL。A 组有 2 例(14.3%)受试者的 HBsAg 水平下降≥1.5 log₁₀ IU/mL (81 250 降至 2490 IU/mL; 55 620 降至 1760 IU/mL)。C 组和 D 组(曾经接受 ETV 治疗患者)的 HBV pgRNA 水平平均下降 1.59 log₁₀ 和 0.15 log₁₀ IU/mL, 而 HBsAg 和 HBeAg 水平平均下降 0.11 log₁₀ 和 0.06 log₁₀ IU/mL, C 组和 D 组的 HBsAg 水平较基线下降≥0.1 log IU/mL, 比例分别有 62.5% (15/24) 和 13.6% (3/22)^[15]。研究表明, 甲磺酸莫非赛定/RTV 与 ETV 联合使用安全性、耐受性一般良好。最常见的不良反应是 ALT 升高和高甘油三酯血症, 根据不良事件评价标准 CTCAE5.0, 甲磺酸莫非赛定/RTV 与 ETV 联合治疗组 ALT≥3 级发生率为 7.1% (3/42), ETV 单药治疗组为 2.6% (1/39)。暂时停药和对症治疗后, 患者的 ALT 水平下降, ALT 水平升高可能与 HBsAg 和 HBeAg 水平的快速下降密切相关。联合治疗组和单药治疗组高甘油三酯血症≥3 级发生率分别为 4.8% (2/42) 和 0% (0/39)^[15]。中期结果表明, 甲磺酸莫非赛定/RTV 与 ETV 联合治疗的抗病毒疗效显著优于 ETV 单药治疗, 目前正在进行进一步的研究, 以评价联合治疗的安全性和有效性。甲磺酸莫非赛定治疗 CHB 相关临床试验基本情况见表 1。

综上所述, 甲磺酸莫非赛定在体内体外实验中, 具有良好的耐受性、安全性和抗病毒能力。在联合用药临床试验中, 甲磺酸莫非赛定/RTV 或甲磺酸莫非赛定/RTV 与 ETV 联合给药均可显著增强抗 HBV 活性。目前, 甲磺酸莫非赛定正在进行 II/III 期临床试验, 将成为乙肝治疗的另一突破口, 为乙肝患者带来新的方向和希望。

表 1 甲磺酸莫非赛定治疗 CHB 相关临床试验基本情况

试验注册号	药品名称	试验阶段	受试者数量(例)	试验状态	登记时间
CTR20132137 ^[12]	甲磺酸莫非赛定胶囊	I 期	116	已完成	2014 年 4 月
CTR20150230 ^[12]	甲磺酸莫非赛定胶囊	I 期	116	已完成	2015 年 4 月
CTR20160068 ^[13]	甲磺酸莫非赛定胶囊	I 期	24	已完成	2016 年 2 月
ChiCTR- II R-16008284 ^[13]	甲磺酸莫非赛定胶囊/利托那韦片	I 期	24	进行中	2016 年 4 月
CTR20170853 ^[14]	甲磺酸莫非赛定胶囊	II 期	20	已完成	2017 年 8 月

注: CHB 表示慢性乙型肝炎

【参考文献】

- [1] Smolders E J. Review article: clinical pharmacology of current and investigational hepatitis B virus therapies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(2): 231-243.
- [2] Wang X Y, Wei Z M, Wu G Y. In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations [J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(5): 793-803.
- [3] Chi H, Wong D, Peng J, et al. Durability of response after hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleos(t)ide analogue treatment in a multiethnic cohort of chronic hepatitis B patients: results after treatment cessation [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(4): 680-683.
- [4] Wu G Y, Liu B, Zhang Y J, et al. Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5344-5354.
- [5] Ren Q, Liu X, Luo Z, et al. Discovery of hepatitis B virus capsid assembly inhibitors leading to a heteroaryldihydropyrimidine based clinical candidate (GLS4) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(3): 1042-1056.
- [6] 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, 92:271-276.
- [7] Wang X Y, Wei Z M, Wu G Y, et al. In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17:793-803.
- [8] Shi C, Wu Q C, Cao A M, et al. NMR-spectroscopy-based metabonomic approach to the analysis of Bay 41-4109, a novel anti-HBV compound, induced hepatotoxicity in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2007, 173:161-167.
- [9] Hayes C N, Chayama K. HBV culture and infectious systems [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(4): 559-566.
- [10] 王丰姣. 甲磺酸莫非赛定联合利托那韦在慢性乙肝患者中的安全性、有效性试验[D]. 长春:吉林大学, 2017.
- [11] Schädler S, Hildt E. HBV life cycle: entry and morphogenesis [J]. *Viruses*, 2009, 1(2): 185-209.
- [12] Zhao N, Jia B, Zhao H, et al. A first-in-human trial of GLS4, a novel inhibitor of hepatitis B virus capsid assembly, following single-and multiple-ascending-oral-dose studies with or without ritonavir in healthy adult volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 64(1): 565-618.
- [13] Zhang H, Wang F J, Zhu X X, et al. Antiviral activity and pharmacokinetics of the HBV capsid assembly modulator GLS4 in patients with chronic HBV infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 156(5): 1392-1403.
- [14] Hong Z, Junqi N, Hua Yan D, et al. Analysis of factors influencing the efficacy and safety of GLS4 treatment in patients with chronic hepatitis B [EB/OL]. (2019-11-08) [2020-11-08]. https://k.sina.com.cn/article_6426904843_17f12c90b00100s8s4.html.
- [15] Zhang M Y, Zhang J M, Tan Y W, et al. Efficacy and safety of GLS4/ritonavir combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: interim results from phase 2b, multi-center study [J]. *J Hepatol*, 2020, 73:653-915.

收稿日期:2020-12-08 本文编辑:任洁