

治疗慢性乙型肝炎的新型反义寡核苷酸药物——bepirovirsen

杨凌晨^{1,2}, 谢菲², 胡春^{1*}

1. 沈阳药科大学 制药工程学院, 沈阳 110016; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所 国家应急防控药物工程技术研究中心, 北京 100850

【摘要】 bepirovirsen(研发代号: IONIS HBVRx、GSK3228836)是一款由伊奥尼斯制药公司和葛兰素史克公司共同研发的反义寡核苷酸(ASO), 用于治疗慢性乙型肝炎(CHB)。CHB是全球关注的公共卫生问题, 其致病病原体为乙型肝炎病毒(HBV)。bepirovirsen具有抑制HBV复制, 同时促进人体自身免疫清除HBV的双重功能。目前已进入Ⅲ期临床研究阶段, 已公布的临床研究结果显示, bepirovirsen可持续清除HBsAg和HBV-DNA。该药物将为CHB患者带来新的治疗方案, 有望功能性治愈CHB。本文就bepirovirsen的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等作简要概述。

【关键词】 bepirovirsen; 反义寡核苷酸; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0012-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.003

A novel antisense oligonucleotide drug for the treatment of chronic hepatitis B: bepirovirsen

YANG Ling-chen^{1,2}, XIE Fei², HU Chun^{1*}

1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Institute of Pharmacology & Toxicology of the Academy of Military Medical Sciences, National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Beijing 100850, China

【Abstract】 Bepirovirsen (research code: IONIS HBVRx, GSK3228836) is an antisense oligonucleotides (ASO) jointly developed by Ionis Pharmaceuticals and GSK Biologicals, for the treatment of chronic hepatitis B (CHB). CHB is a global public health concern caused by the pathogen hepatitis B virus (HBV). Bepirovirsen has the dual function of inhibiting HBV replication and promoting the body's autoimmune clearance of HBV. Currently, it has entered the phaseⅢ clinical study stage, and published clinical study results show that bepirovirsen can continuously clear HBsAg and HBV-DNA. The drug will lead to a new treatment option for patients with CHB, which is expected to functionally cure CHB. The review provides a brief overview of the basic information, mechanism of action, preclinical research and clinical research of bepirovirsen.

【Key words】 bepirovirsen; antisense oligonucleotides; chronic hepatitis B; hepatitis B virus

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是一个全球性的健康问题, 可能导致进行性肝纤维化以及终末期肝病等, 并显著增加肝癌的风险。根据2015年WHO统计, 全球有超过2.5亿人患有CHB, 每年约有65万人死于CHB及其相关的肝脏疾病^[1]。目前已有9种治疗CHB的药物获批, 包括2种干扰素及7种核苷类似物(nucleotide analogues, NAs)^[2], 能够有效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制、

减缓肝硬化和肝癌进展, 但这些药物难以清除病毒, HBV通常在停药后重新激活^[3], 因此对CHB的有效治疗仍存在巨大需求。

反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)是一类长度为12~30个核苷酸的化学合成单链核苷酸分子, 通过沃森-克里克(Watson Crick)碱基配对与其互补的靶mRNA结合而阻断其功能^[4-5]。不经修饰的ASO在体内极易被苷酸酶识别并降解, 因此

*通信作者: 胡春, 博士, 教授, 研究方向: 靶向药物研究。E-mail: chunhu@syphu.edu.cn

ASO的结构上常使用硫代磷酸酯等骨架修饰或2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)等糖环修饰,提高ASO的稳定性;另一种能够靶向脱唾液酸糖蛋白受体的N-乙酰氨基半乳糖(GalNAc)配体,可有效提高ASO对肝细胞的靶向递送^[6-7]。与传统小分子药物相比,ASO具有不受靶点限制、开发周期短、从根本上治疗疾病及临床成功率高等优势,目前正处于生物制药的创新前沿。从1998年首个治疗巨细胞病毒视网膜炎的ASO药物fomivirsen上市以来^[8],共有9种治疗杜氏肌营养不良和脊髓性肌萎缩等ASO药物先后获FDA批准上市^[6],同时ASO的研发逐渐扩展到各种疾病领域,涵盖了神经系统疾病^[9]、心血管疾病^[10]、代谢性疾病^[11-12]和CHB^[13]等。

ASO从基因水平治疗疾病的作用特点有望在CHB治疗领域实现突破,目前已有4种ASO进入治疗CHB的临床研究阶段,包括bepirovirsen、RO7062931、GSK3389404和ALG020572^[14],其中bepirovirsen研究进展最快,有望成为首个治疗CHB的ASO药物。

bepirovirsen(研发代号:IONIS HBVRx、GSK3228836)是一款由伊奥尼斯制药公司和葛兰素史克公司共同研发的ASO,具有双重机制,在抑制HBV复制的同时促进免疫系统对HBV的清除,这种独特的作用模式有利于实现CHB的功能性治愈,即血液中HBsAg水平低于检测下限,且无需继续药物治疗,可依靠患者自身免疫力控制病情^[15]。已公布的Ⅱb期临床试验中期结果显示,300 mg bepirovirsen治疗24周使9%~10%CHB患者实现了HBsAg水平低于检测下限和HBV-DNA水平低于定量下限。此外,为进一步提高疗效与靶向性,葛兰素史克公司使用GalNAc修饰bepirovirsen,开发了在研新药GSK3389404,并对比了两者活性,结果显示,bepirovirsen对HBsAg的抑制更为显著^[14],率先进入Ⅲ期临床研究。bepirovirsen有望为CHB患者带来新的治疗选择,改善当前的治疗现状。本文就bepirovirsen的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等作简要概述。

1 基本信息

bepirovirsen的CAS登录为1403787-62-1,全序列公开为GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC^[16],序列

前5个和最后5个核苷酸具有2'-MOE修饰,中间10个为寡核苷酸,并使用硫代磷酸酯均匀修饰^[17]。

2 作用机制

ASO主要通过2种不同的机制起效。①占位机制:ASO结合RNA,这一合并占据机制导致RNA加工改变、翻译抑制或增强,抑制靶RNA与关键蛋白的相互作用;②降解机制:ASO与靶RNA互补结合形成双链体,激活核糖核酸酶H(RNase H)切割靶RNA,诱导靶RNA降解^[7]。bepirovirsen可特异性地识别HBV-RNA,减少HBV复制,抑制HBsAg的同时能够激活免疫反应。bepirovirsen首先与互补的HBV-RNA结合,形成双链ASO/RNA复合物,随后招募内源性RNase H,切割HBV-RNA而降解转录物^[18]。由于bepirovirsen的靶向结合位点存在于HBV的mRNA和前基因组RNA中,因此可抑制所有HBV-RNA、HBV-DNA和病毒蛋白(包括HBsAg),降低所有HBV-mRNA的水平^[17]。

ASO能够模拟细菌和病毒基因组特征,被Toll样受体(Toll like receptor, TLR)和视黄酸诱导基因等模式识别受体识别^[19]。bepirovirsen的相关研究显示,其优先分布于肝脏非实质性细胞,通过TLR8激活免疫应答,并介导HBsAg水平降低,这有助于免疫系统持久清除血液循环系统中的病毒^[20]。

3 临床前研究

3.1 体外研究

一项评估bepirovirsen体外抗病毒活性的剂量依赖性研究,使用bepirovirsen、entecavir和富马酸替诺福韦酯治疗HepG2. 2. 15细胞(表达HBV的人肝癌细胞)后检测了HBV-mRNA和DNA水平^[21]。结果显示,bepirovirsen以有效、序列特异性和剂量依赖性地降低HepG2. 2. 15细胞中所有HBV-RNA转录物水平,其半数有效浓度约为31 nmol/L。非靶向HBV的对照ASO在所有浓度下均未减少HBV-RNA水平。bepirovirsen介导的HBV-RNA减少也导致病毒DNA水平的有效降低,以及HBsAg和HBeAg的剂量依赖性降低。单独使用bepirovirsen、entecavir和富马酸替诺福韦酯治疗HepG2. 2. 15细胞后,所有药物

对 HBV-DNA 的抑制率均接近 50%; entecavir 或 bepirovirsen 联合富马酸替诺福韦酯治疗 HepG 2. 2. 15 细胞,对 HBV-DNA 有更明显的抑制效果。

3.2 体内研究

一项评估 bepirovirsen 剂量依赖性抗病毒活性的研究纳入 7~12 周龄、体质量 18~25 g 的雄性 HBV 转基因小鼠,第 1 周皮下注射生理盐水或 bepirovirsen,每周 2 次,第 2~4 周 bepirovirsen 单用或联合 entecavir 治疗,每周 1 次,最后 1 次给药 3 d 后终止^[21]。在基线时测量血清 HBV-DNA、HBsAg 和 HBeAg 水平,在 4 周测试期间每周测量 1 次。结果显示, bepirovirsen 剂量依赖性降低 HBV 转基因小鼠的 HBV-RNA 水平,剂量达到每周 50 mg/kg 后,其 HBV-RNA 最大减少量>90%,血清 HBV-DNA 减少>95%。同时,肝脏 HBV-DNA 水平也降低,所有治疗小鼠肝脏 HBV-RNA 和 HBV-DNA 水平均降低>10%1 log。首次给药 bepirovirsen 后 7 d,血清 HBsAg 水平呈剂量依赖性降低,在 4 周测试期间,血清抗原水平维持在较低水平,血清 HBsAg 最大减少率约为 99%,血清 HBeAg 水平也在 1 周内显著降低,在 4 周的测试期间保持低水平。

为评估 bepirovirsen 或联合 entecavir 治疗的抗病毒疗效,进行了 1 项单独的剂量反应实验,评估单独使用 bepirovirsen 或联合 entecavir 治疗对 HBV-RNA 和 HBV-DNA 水平的影响。结果显示, bepirovirsen 单用或联合 entecavir 治疗后, HBV-RNA 和 HBV-DNA 水平均剂量依赖性减少,在单用 bepirovirsen 最高给药剂量(每周 50 mg/kg)后 HBV-DNA 水平减少 99%。临床前研究结果支持 bepirovirsen 治疗 CHB 的进一步研究。

4 临床研究

已开展多项 bepirovirsen 单药治疗或与其他药物联合治疗 CHB 的临床研究, I 期与 II 期临床研究结果支持 bepirovirsen 治疗 CHB 的有效性与安全性。 bepirovirsen 的 III 期临床研究已于 2023 年 2 月开始^[22-23]。目前已完成及即将开展的 bepirovirsen 相关临床研究见表 1。

4.1 I 期临床研究

一项随机、安慰剂对照、剂量递增研究,旨在评估 bepirovirsen 的药动学与安全性^[21]。28 名健康受试者

表 1 已完成及即将开展的 bepirovirsen 相关临床研究

注册号	临床研究阶段	研究名称	开始时间	预计完成时间
NCT04971928	I	GSK3228836 在肝功能受损患者中的药动学 I 期研究	2021 年 9 月	2022 年 5 月
NCT05330455	I、II	GSK3965193 单独及联合 bepirovirsen 用于健康人群及慢性乙型肝炎感染者的研究	2022 年 4 月	2026 年 1 月
NCT02981602	II	IONIS HBVRx 治疗单纯慢性乙型肝炎病毒感染患者的安全性、耐受性、药动学和抗病毒活性研究	2017 年 2 月	2019 年 12 月
NCT04449029	II	GSK3228836 在慢性乙型肝炎患者中的研究(B-Clear)	2020 年 7 月	2022 年 3 月
NCT04544956	II	GSK3228836 细针穿刺治疗慢性乙型肝炎(B-Fine)患者的机制研究	2020 年 10 月	2023 年 11 月
NCT04676724	II	GSK3228836 和聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者的研究	2021 年 1 月	2023 年 2 月
NCT04954859	II	评估 GSK3228836 研究参与者持续病毒学应答耐久性的长期随访研究(B-Sure)	2021 年 11 月	2026 年 1 月
NCT05276297	II	反义寡核苷酸序贯治疗和靶向免疫治疗曾接受 NAs 治疗慢性乙型肝炎患者的安全性、有效性和免疫应答研究	2022 年 3 月	2025 年 10 月
NCT05630807	III	bepirovirsen 治疗曾接受 NAs 治疗慢性乙型肝炎患者的 III 期研究(B-well 1)	2022 年 11 月	2026 年 4 月
NCT05630820	III	bepirovirsen 治疗曾接受 NAs 治疗慢性乙型肝炎患者的 III 期研究(B-well 2)	2022 年 11 月	2026 年 4 月

注: NAs 表示核苷类似物; GSK3228836 和 IONIS HBVRx 均为 bepirovirsen 的研发代号

被随机分配为单剂量组($n=16$)和多剂量组($n=12$),4个单剂量组(75、150、300和450 mg),每组4名分别按3:1的比例随机分配皮下注射bepirovirsen或安慰剂。给药第4天,在450 mg单剂量组的受试者中,证明其安全性可接受后,开始了部分多剂量研究。3个连续的多剂量组,每组4名分别以3:1的比例随机分配接受bepirovirsen或安慰剂。3个多剂量组受试者分别在3周内接受6次150、300或450 mg剂量bepirovirsen(第1、4、8、11、15和22天给药)。结果显示,所有剂量水平bepirovirsen均被迅速吸收,给药后3~8 h达到 C_{\max} , C_{\max} 和AUC值随着剂量增加而增加。bepirovirsen迅速分布到外周组织,并缓慢被消除,各组血浆终末 $t_{1/2}$ 为22.5~24.6 d。第1和6次给药后,血浆暴露量随剂量增加而增加,在较高剂量(150~450 mg)时其与剂量呈正比,重复给药后几乎没有积累。所有剂量组共197名受试者发生治疗相关不良事件,单剂量组和多剂量组不良事件分布相似。在单剂量组中,给予安慰剂的2名受试者出现5次不良事件,bepirovirsen组10名出现36次不良事件,除2例(300和450 mg剂量组)紧急不良事件外,其他不良事件程度均较轻。在多剂量组中,安慰剂组3名受试者发生13次不良事件,bepirovirsen组9名发生143次不良事件,其程度均较轻。综上所述,bepirovirsen表现出可接受的安全性与药动学特征,支持进一步开展其在CHB治疗中的研究。

4.2 II期临床研究

一项双盲、随机、安慰剂对照、剂量递增的II期临床研究(NCT02981602)^[17],旨在评估bepirovirsen治疗CHB的安全性、耐受性和抗病毒活性。31例CHB患者包括24例未接受NAs治疗和7例曾接受过NAs治疗的患者。24例未接受NAs治疗的患者被随机分为安慰剂组($n=6$)、bepirovirsen 150 mg组($n=6$)和bepirovirsen 300 mg组($n=12$),曾接受NAs治疗的7例患者被随机分为安慰剂组($n=2$)和bepirovirsen 300 mg组($n=5$)。在为期4周的治疗期间,皮下注射6次bepirovirsen或安慰剂,第1和2周每周2次(第1、4、8和11天),第3和4周每周1次(第15和22天)。观察基线到第29天血清HBsAg水平的变化。结果显示,未接受NAs治疗的患者中,bepirovirsen 150 mg组未发现HBsAg水平降低,bepirovirsen 300 mg

组HBsAg水平明显降低。2个bepirovirsen 300 mg组中分别有2例患者在第29天和36天的HBsAg水平低于检测下限。治疗相关不良事件程度大部分为轻度或中度。未接受NAs治疗的24例患者中,bepirovirsen组和安慰剂组分别有11例(61.1%)和3例(50.0%)经历了1次或多次治疗相关不良事件;在接受NAs治疗的患者中,分别有3例(60.0%)和1例(50.0%)经历了治疗相关不良事件。在bepirovirsen组中,8例未接受NAs治疗的患者和3例接受过NAs治疗的患者中观察到短暂、可自愈的ALT升高(≥ 2 倍正常上限值)。这些研究结果显示,bepirovirsen具有良好的安全性,支持bepirovirsen在更大CHB患者群体中进一步评估其安全性、耐受性和抗病毒活性。一项对NCT02981602研究的回顾性分析^[20]证实,bepirovirsen能够刺激TLR8的免疫活性,并有效介导HBsAg水平的减少。

一项多中心、随机、平行队列IIb期研究(NCT04449029)^[24],旨在评估bepirovirsen持续病毒学应答的能力,即bepirovirsen结束后HBsAg和HBV-DNA水平持续24周低于检测下限,以及评估bepirovirsen的安全性、耐受性、药动学和药效学特性。研究招募了457例CHB患者(227例曾经接受NAs治疗,230例未接受NAs治疗),以3:3:3:1的比例随机分配,分别接受每周皮下注射bepirovirsen 300 mg治疗24周(第1组),bepirovirsen 300 mg治疗12周,随后bepirovirsen 150 mg治疗12周(第2组),bepirovirsen 300 mg,随后安慰剂治疗12周(第3组),或安慰剂治疗12周,随后bepirovirsen 300 mg治疗12周(第4组)。主要疗效指标为HBsAg水平低于检测下限(0.05 U/mL)、HBV-DNA水平低于定量下限(20 U/mL),且在治疗后维持24周的患者比例。结果显示,在第1组中,接受NAs治疗的6例患者(9%)和未接受NAs治疗的7例患者(10%)达到主要治疗终点;在第2组中,接受NAs治疗的6例患者(9%)和未接受NAs治疗的4例患者(6%)达到主要治疗终点;在第3组中,接受NAs治疗的2例患者(3%)和未接受NAs治疗的1例患者(1%)达到主要治疗终点。HBsAg和HBV-DNA水平的降低程度取决于bepirovirsen治疗的持续时间,且第1组治疗24周的复发率最低。第1组治疗结束时,共有18例

(26%)接受 NAs 治疗的患者和 20 例(29%)未接受 NAs 治疗的患者 HBsAg 水平低于检测下限;治疗结束后 24 周,分别有 8 例(12%)接受 NAs 治疗的患者和 10 例(14%)未接受 NAs 治疗的患者 HBsAg 水平低于检测下限。在第 1 组中,治疗结束时,共有 34 例(50%)接受 NAs 治疗的患者和 35 例(50%)未接受 NAs 治疗患者 HBsAg 水平下降至少 $3 \log_{10}$ U/mL。第 1 组在治疗结束时有 26 例(37%)未接受 NAs 治疗的患者 HBV-DNA 水平低于定量下限,在治疗结束后 24 周时下降为 19 例(27%);这 2 个数据在第 2 组中分别为 20 例(29%)和 15 例(22%);第 3 组中分别为 18 例(26%)和 9 例(13%);在第 4 组均为 4 例(17%)。共 17 例患者出现了停用 bepirovirsen 或安慰剂的不良事件,其中接受 NAs 治疗的患者中发生率为 0%~4%,未接受 NAs 治疗患者中发生率为 0%~7%。74 例患者发生了 3 级或 4 级不良事件,接受 NAs 治疗的患者发生率为 0%~16%,未接受 NAs 治疗患者发生率为 17%~23%。6 例接受 NAs 治疗的患者(3%)和 11 例未接受 NAs 治疗的患者(5%)报告了严重不良事件。没有相关的死亡报告。结果显示,bepirovirsen 具有可接受的安全性。

4.3 Ⅲ期临床研究

葛兰素史克公司于 2022 年 11 月 30 日登记 2 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究 NCT05630807^[22] 和 NCT05630820^[23],旨在评估 bepirovirsen 治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者的疗效和安全性,以及对 HBsAg 抑制的持久性。计划招募 534 例患者,主要结果指标为基线 HBsAg 水平低于 1000 U/mL 的患者实现功能性治愈的比例,次要结果指标为基线 HBsAg 水平低于 3000 U/mL 的患者实现功能性治愈的比例,以及基线 HBsAg 水平低于 1000 U/mL、HBV-DNA 持续抑制低于定量下限的患者比例等。这 2 项验证性的Ⅲ期临床研究已于 2023 年 2 月正式开始,目前正在招募中,预计 2025 年 10 月完成^[25]。

综上所述,已获得的临床数据表明,bepirovirsen 治疗曾经接受 NAs 治疗或未接受 NAs 治疗的 CHB 患者均可持续清除 HBsAg 和 HBV-DNA 水平,有望改善当前标准疗法的治疗效果。2023 年 2 月,伊奥尼斯制药公司宣布,bepirovirsen 的Ⅲ期临床研究正式开启,将在更大范围进一步证实其疗效,并探索潜在的

顺序治疗方案,以帮助更多的 CHB 患者实现功能性治愈。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B virus cure: targets and future therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 213.
- [3] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2015, 64(12): 1972-1984.
- [4] Kim K, Choi SH. A new modality in dyslipidemia treatment: antisense oligonucleotide therapy [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11(3): 250-261.
- [5] Bennett CF. Therapeutic antisense oligonucleotides are coming of age [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70:307-321.
- [6] Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 427-453.
- [7] Shen X, Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(4): 1584-1600.
- [8] Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen [J]. *Drugs*, 1999, 57(3): 375-380.
- [9] Rosenberg RN, Pascual JM. Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease [M]. sixth edition. America:Academic Press,2020: 221-245.
- [10] Phillips MI, Costales J, Lee RJ, et al. Antisense therapy for cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*,2015,21(30):4417-4426.
- [11] Loomba R, Morgan E, Watts L, et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9): 829-838.
- [12] Trainer PJ, Newell-Price JDC, Ayuk J, et al. A randomised, open-label, parallel group phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy in acromegaly [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(2): 97-108.
- [13] Hui RW, Mak LY, Seto WK, et al. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 408-424.
- [14] Agarwal K, Lok J, Gane E. Antisense oligonucleotides (ASOs) in chronic hepatitis B infection: opportunities and challenging the orthodoxy [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 906-908.
- [15] GSK. GSK presents promising new data for bepirovirsen, an investigational treatment for chronic hepatitis B [EB/OL].(2022-06-25)[2022-12-01].<https://www.gsk.com/en-gb/search/?q=GSK+presents+promising+new+data+for+bepirovirsen%2C+an+investigational+treatment+for+chronic+hepatitis+B>.
- [16] Swayze EE, Freler MM, Mccaleb ML, et al. Modulation of hepatitis B virus (HBV) expression, US8642752B2 [EB/OL]. (2014-02-04) [2022-12-01]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047041953/publication/US8642752B2?q=US8642752B2>.

- [17] Yuen MF, Heo J, Jang JW, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial [J]. Nat Med, 2021, 27(10): 1725-1734.
- [18] Billioud G, Kruse RL, Carrillo M, et al. In vivo reduction of hepatitis B virus antigenemia and viremia by antisense oligonucleotides [J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 781-789.
- [19] Vaillant A. Oligonucleotide-based therapies for chronic HBV infection: a primer on biochemistry, mechanisms and antiviral effects [J]. Viruses, 2022, 14(9): 2052.
- [20] You S, Delahaye J, Ermler M, et al. Bepirovirsen, antisense oligonucleotide (ASO) against hepatitis B virus (HBV), harbors intrinsic immunostimulatory activity via toll-like receptor 8 (TLR8) preclinically, correlating with clinical efficacy from the phase 2a study [J]. J Hepatol, 2022, 77 (Suppl): S873-S874.
- [21] Han K, Theodore D, McMullen G, et al. Preclinical and phase 1 assessment of antisense oligonucleotide bepirovirsen in hepatitis B virus-transgenic mice and healthy human volunteers: support for clinical dose selection and evaluation of safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11 (10): 1191-1202.
- [22] ClinicalTrials.gov. Phase 3 study of bepirovirsen in nucleos(t)ide analogue-treated participants with chronic hepatitis B (B-well 1) (B-well1) [EB/OL]. (2022-11-30) [2022-12-01]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630807>.
- [23] ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of bepirovirsen in nucleos(t)ide Analogue-treated participants with chronic hepatitis B (B-Well 2) (B-Well 2) [EB/OL]. (2022-11-30) [2022-12-01]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630820>.
- [24] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection [J]. N Engl J Med, 2022, 387(21): 1957-1968.
- [25] IONIS. Ionis announces GSK has advanced bepirovirsen into phase 3 development [EB/OL]. (2023-02-01) [2023-02-03]. <https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/ionis-announces-gsk-has-advanced-bepirovirsen-phase-3>.

收稿日期:2023-02-03 本文编辑:任洁

启 事

《临床药物治疗杂志》专业领域内公知公认的缩略语直接使用说明

为方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分缩略语,作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语。以下为可直接使用的缩略语,括号内为缩略语的全称。

1 英文缩略语

FDA(美国食品药品监督管理局);WHO(世界卫生组织);EMA(欧洲药品管理局);NCCN(美国国立综合癌症网络);ADR(药品不良反应);RCT(随机对照试验);ICU(重症监护病房);CT(计算机断层扫描);MRI(核磁共振成像); $t_{1/2}$ (半衰期); C_{\max} (最大血药浓度);AUC(药-时曲线下面积);WBC(白细胞);CYP(细胞色素P450);BMI(体质指数);AST(天冬氨酸氨基转移酶);ALT(丙氨酸氨基转移酶);INR(国际标准化比值);IL(白细胞介素);Hb(血红蛋白);TNF- α (肿瘤坏死因子 α);HIV(人类免疫缺陷病毒);AIDS(获得性免疫缺陷综合征);COPD(慢性阻塞性肺疾病);PIC(经皮冠状动脉介入术);HBcAg(乙型肝炎核心抗原);HBeAg(乙型肝炎e抗原);HBsAg(乙型肝炎表面抗原); T_{\max} (血药浓度达峰时间);Ig(免疫球蛋白);PCR(聚合酶链反应);PD-L1(程序性死亡受体配体1);PD-1(程序性死亡受体1)。

2 中文缩略语

药动学(药物代谢动力学);药效学(药物效应动力学);彩超(彩色多普勒超声);查体(体格检查);电镜(电子显微镜);放疗(放射治疗);化疗(化学药物治疗);光镜(光学显微镜);活检(活组织检查);胸片(胸部X线片);心衰(心力衰竭)。

3 其他

除上述公知公认缩略语外,其他名词术语请按照如下规则进行缩写:原词过长,一般超过4个汉字且在文中多次出现者,可在第1次出现时写出全称,在括号内写出缩略语(若为外文缩略语,可在第1次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语);药品通用名不建议使用缩写(包括中文及英文)。

本说明从2023年第1期开始执行。