

核心蛋白变构调节剂的研究进展

高倩倩^{1,2}, 韩开林¹, 王国成^{1*}, 陆 涛^{2**}

(¹天士力控股集团有限公司研究院化学药品开发中心, 天津 300410; ²中国药科大学理学院, 南京 210009)

摘要 核心蛋白变构调节剂以核心蛋白为靶点, 通过调控共价闭合环状 DNA (cccDNA) 的形成来抑制乙型肝炎病毒 (HBV) 复制, 有望用于乙型肝炎治疗并克服核苷类药物的耐药问题。本文从 HBV 的复制过程、核心蛋白的功能、核心蛋白变构调节剂的作用机制、分类及临床研究进展等方面进行综述, 列举了 12 个该类药物, 并总结了其机制、所属类别、化学结构、安全性、抗 HBV 效果、联合用药情况等, 此外探讨了核心蛋白变构调节剂的优势及存在的问题, 期望能为抗 HBV 的新药开发提供参考。

关键词 乙型肝炎; 核心蛋白; 核心蛋白变构调节剂; 新药开发; 进展

中图分类号 R914.2; R512 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)05-0516-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190502

引用本文 高倩倩, 韩开林, 王国成, 等. 核心蛋白变构调节剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(5): 516-522.
Cite this article as: GAO Qianqian, HAN Kailin, WANG Guocheng, et al. Advances in core protein allosteric modulators[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(5): 516-522.

Advances in core protein allosteric modulators

GAO Qianqian^{1,2}, HAN Kailin¹, WANG Guocheng^{1*}, LU Tao^{2**}

¹Chemical Medicine R&D Center, Tasly Academy, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410;

²School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The core protein allosteric modulator targets the core protein and inhibits hepatitis B virus (HBV) replication by regulating the formation of covalently closed circular DNA (cccDNA), which is expected to completely cure hepatitis B and overcome the drug resistance of nucleoside drugs. This paper reviews the replication process of HBV, the function of core proteins, the mechanism, classification and research progress of core protein allosteric modulators, lists 12 drugs, and summarizes their mechanisms, categories, chemical structures, safety, anti-HBV effects, combined drug use, etc. In addition, the advantages and problems of core protein allosteric modulators are discussed to provide references for the development of new anti-HBV drugs.

Key words hepatitis B; core protein; core protein allosteric modulators; new drug development; progress

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的可能危及生命的肝脏感染。据世界卫生组织 (WHO) 统计, 截至 2018 年 7 月, 全球约有 2.57 亿人长期感染 HBV, 其中有 90% 的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者仍未确诊, 仅有 5% 的患者得到治疗, 每年因其并发症(包括肝硬化和肝癌)死亡的人数超过 78 万人^[1-3]。市场专家预计到 2024 年, 全球治疗乙型肝炎用药的市场规模将达到 30 亿美元。

核心蛋白变构调节剂是以核心蛋白为靶点的一类 HBV 抑制剂, 其通过改变核心蛋白的构象来干扰核衣壳装配, 进而影响病毒分子组装和逆转录等过程, 最终抑制 HBV 的复制。相较于现有的抗病毒药物, 该类抑制剂的作用更持久且药物耐受性更好。本文对核心蛋白变构调节剂的治疗机制和研究进展进行综述, 旨在为抗 HBV 的新药开发提供参考。

1 核心蛋白

1.1 HBV 复制过程

HBV 病毒颗粒与肝细胞表面的细胞受体牛磺胆酸钠协同转运多肽 (NTCP) 相结合, 通过巨胞饮作用被逐渐内化到肝细胞中^[4]。病毒外膜与内体膜融合将核衣壳释放到细胞质中, 然后病毒基因组松弛环状 DNA (rcDNA) 脱壳并被递送到肝细胞核中。rcDNA 是由一条完整环状负链和一条半环状正链组成, 在 HBV DNA 聚合酶作用下, 正链以负链为

模板延长, 形成共价闭合的环状 DNA (cccDNA)^[5]。cccDNA 作为游离型微染色体, 转录形成多种病毒 RNA, 其中前基因组 RNA (pgRNA) 翻译生成核心蛋白和 DNA 聚合酶。DNA 聚合酶与 pgRNA 5' 端的 ε 序列结合, 继而引发病毒 DNA 合成并启动核衣壳组装^[6]。然后衣壳化的 pgRNA 逆转录生成负链病毒 DNA, 以其为模板合成正链 DNA。随着 rcDNA 的形成, 核衣壳成熟, 将装配为新病毒颗粒并从细胞中分泌出来, 或递送到细胞核中以扩增核 cccDNA 库 (图 1)。

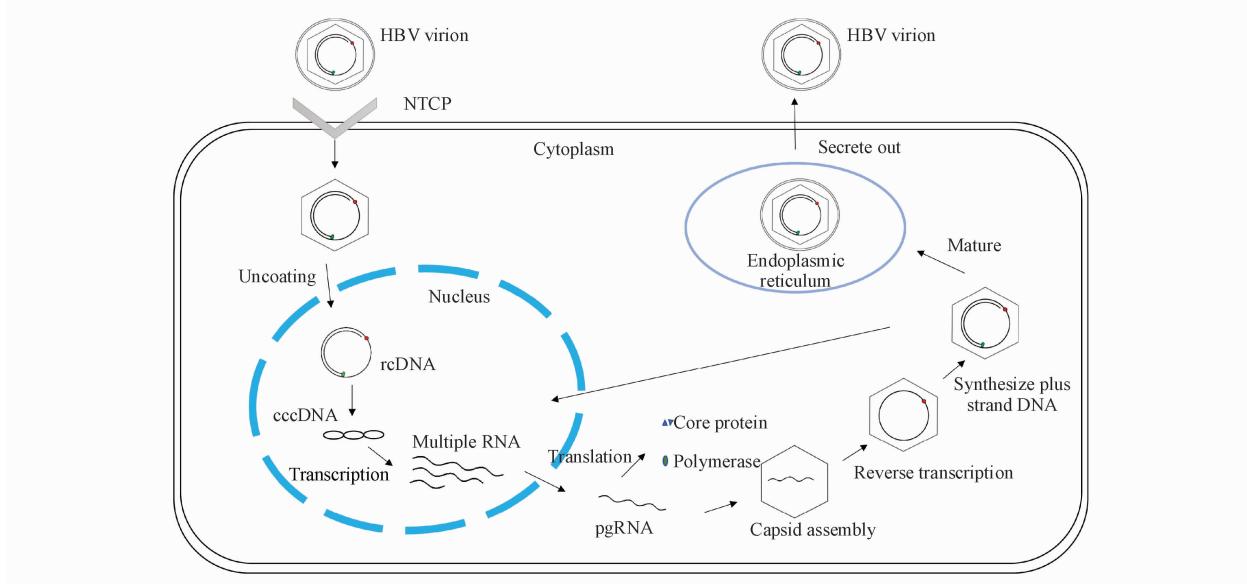


Figure 1 Process of HBV replication

1.2 cccDNA

cccDNA 最初是由来自病毒核衣壳的 rcDNA 合成的。此外在感染的早期, 新合成的细胞质 rcDNA 可通过细胞内扩增途径产生额外的 cccDNA。这两种途径最终导致每个被感染的肝细胞形成含 5~50 个 cccDNA 分子的受调节稳态群体。cccDNA 是最稳定的 HBV 复制中间体, 因此, 治愈 HBV 感染需要消除 cccDNA^[7]。

当前, 主要有两类药物被批准用来控制慢性 HBV, 即核苷(酸)类似物 (NA) 和干扰素 (IFN)。NA 可以抑制 HBV DNA 的合成, 但不能直接消除 cccDNA 库和钝化的免疫反应。而 IFN 虽然影响病毒复制的多个步骤, 但其疗效适中且药物耐受性差^[8]。总之现有药物尚无法通过消除 cccDNA 来实现乙型肝炎的功能性治愈。

1.3 核心蛋白与核衣壳

HBV 核心蛋白是一种多功能的小分子蛋白,

其大小为 21 kD, 通常被认为是一种自组装形成病毒核衣壳的结构蛋白^[9]。pgRNA 和 HBV 聚合酶被封装于封闭的外壳内形成具有生物活性的核衣壳, 而 pgRNA 的逆转录和 rcDNA 的形成就发生在此外壳中。核衣壳自组装是病毒生命周期中的关键步骤, 且核心蛋白极度保守, 是耐药性产生的天然屏障, 故以核心蛋白为靶点的抗 HBV 药物已成为当前研发的热点。

2 核心蛋白变构调节剂 (CpAMs)

核心蛋白变构调节剂 (core protein allosteric modulators, CpAMs) 是通过变构机制干扰核衣壳组装的小分子化合物。这些小分子能够改变核心蛋白二聚体的亚基或干扰亚基间的相互作用, 形成有缺陷的核衣壳^[8], 进而影响 HBV 分子组装、逆转录、包装等过程, 使 HBV 抑制得以实现, 即 CpAMs 能够不同程度地调控来自新感染的 cccDNA 的生物合成和

细胞内扩增途径,有望彻底治愈乙型肝炎^[10]。

2.1 CpAMs 的分类

根据作用机制的不同,CpAMs 主要分为两类: I 类:形成异常装配的核衣壳,主要包括杂芳基二氢嘧啶类化合物 (HAPs),其代表药物有 Bay41-4109、GLS4 等^[11]。II 类:阻断 pgRNA 的衣壳化,主要包括苯基丙烯酰胺类化合物 (PPAs) 和氨磺酰苯甲酰胺类化合物 (SBAs)。PPAs 的代表药物有 AT-61、AT-130 等^[12]; SBAs 的代表药物有 NVR 3-778、AB-423 等^[13]。化合物结构见图 2。

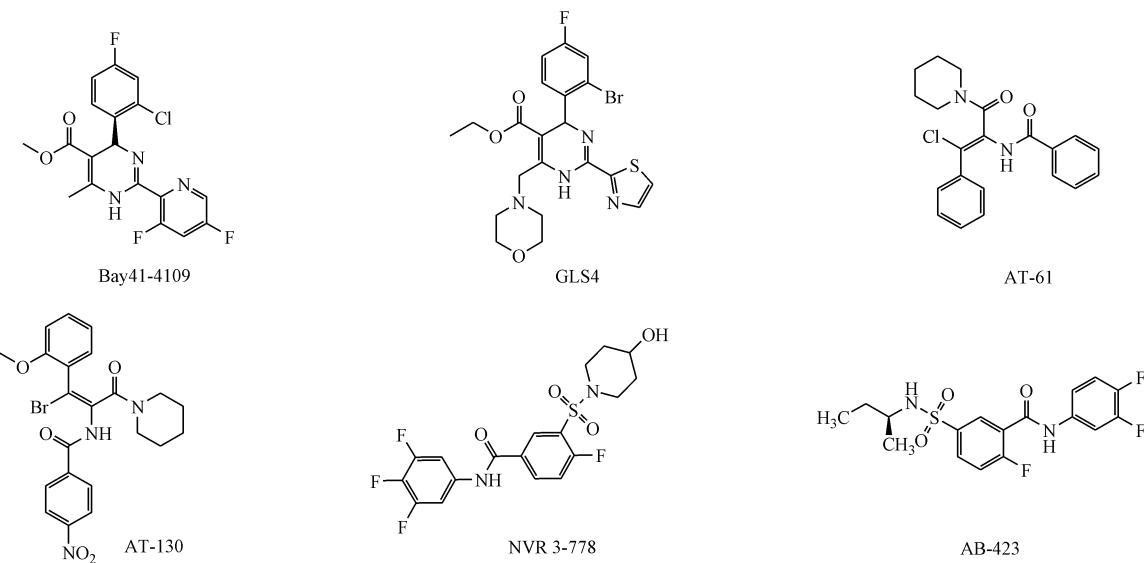


Figure 2 Chemical structures of core protein allosteric modulators

2.2 CpAMs 的临床研究进展

近年来,已有多款 CpAMs 被开发并逐步进入临床研究阶段,见表 1。

Table 1 Advances in clinical research of core protein allosteric modulators (CpAMs)

Drug	Company	USA status
GLS4	HEC Pharma, PR China	Phase II
ABI-H0731	Assembly Biosciences, USA	Phase II
JNJ 6379	Janssen, Scotland	Phase II
NVR 3-778	Janssen, USA	Phase II
AIC649	AiCuris, Germany	Phase I
RG7907	Roche, Switzerland	Phase I
AB-423	Arbutus Biopharma, USA	Phase I
AB-506	Arbutus Biopharma, USA	Phase I
ABI-H2158	Assembly Biosciences, USA	Phase I
QL-007	Qilu, China	Phase I
EP-027367	Enanta Pharmaceuticals, USA	Preclinical
GLP-26	Emory University	Preclinical

2.2.1 GLS4 GLS4 是由我国广东东阳光药业自主研发的一款 I 类 HBV 核心蛋白变构调节剂 (图 3),目前处于 II 期临床研究阶段。该抑制剂能够干扰 HBV 衣壳组装,加速异常衣壳形成,从而强烈抑制 HBV 的复制及成熟病毒颗粒的形成^[14]。在 HepAD38 细胞系中,GLS4 诱导了乙型肝炎核心抗原 (HBcAg) 的核周聚集并加速降解,随后高效

4109、GLS4 等^[11]。II 类:阻断 pgRNA 的衣壳化,主要包括苯基丙烯酰胺类化合物 (PPAs) 和氨磺酰苯甲酰胺类化合物 (SBAs)。PPAs 的代表药物有 AT-61、AT-130 等^[12]; SBAs 的代表药物有 NVR 3-778、AB-423 等^[13]。化合物结构见图 2。

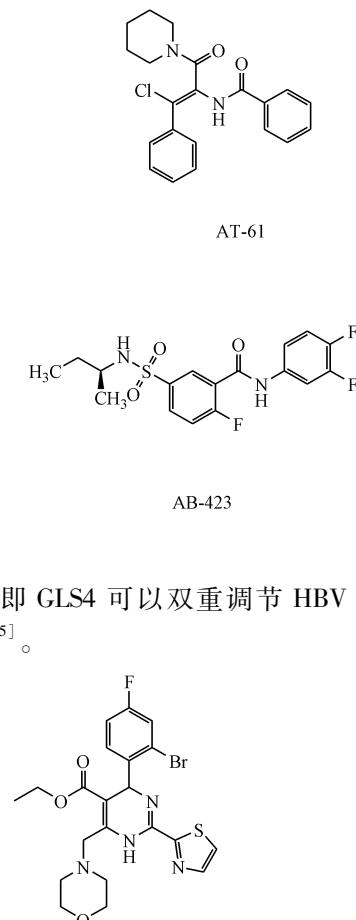


Figure 3 Chemical structure of GLS4

体外研究发现 GLS4 能够有效抑制野生型和阿德福韦耐药型 HBV 的复制,IC₅₀ 为 12 nmol/L。在原代肝细胞中,GLS4 的 CC₅₀ (50% 的细胞死亡的细胞毒性剂量) 为 115 μmol/L (P < 0.001)。在 HepAD38 细胞系中,GLS4 的 CC₉₀ 为 190 μmol/L (P < 0.01)^[16]。

II 期临床数据显示,GLS4 在患者体内达到稳态的平均时间约为 10~14 d。对于乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阳性和阴性患者,GLS4 能够有效抑制 HBV DNA。在队列 A 和 B 中,HBV DNA 的平均最大减少量分别为 1.90×10^3 和 2.51×10^4 IU/mL; HBsAg 分别为 1.58 和 2.75 IU/mL; HBeAg 分别为

3.72 和 11.5 IU/mL。此外, GLS4 耐受性良好, 多数为轻度不良反应(AE)^[17]。

2.2.2 ABI-H0731 ABI-H0731 是 Assembly Biosciences 公司研发的一款有效的选择性Ⅱ类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布), 目前处于Ⅱ期临床研究阶段。

I 期临床研究数据显示, 所有剂量水平(100, 200, 300, 400 mg) 均产生有效的抗病毒活性, 最大 HBV DNA 减少量为 6.31×10^2 IU/mL(300 mg)。在 100 mg/d 的最低剂量测试中, 观察到 HBeAg 阳性和阴性患者体内的 HBV 含量分别降低了 20.0 和 1.58×10^2 IU/mL^[18]。发现 HBV RNA 降低通常与血浆 HBV DNA 降低成正比。在 400 mg 剂量下, 有 1 例患者发生单一 3 级紧急不良反应, 导致药物中断。其他所有不良反应都是轻度(1 级)且与研究药物无关。

ABI-H0731 通常是安全且耐受良好的, 患者具有与健康志愿者相似的剂量比例 PK 曲线, 并且每日一次给药能够产生有效的抗病毒活性。

2.2.3 JNJ 6379 JNJ 6379 是 Janssen 公司研发的一种新型有效的选择性Ⅱ类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布), 目前处于Ⅱ期临床研究阶段。

I 期临床研究中有 1 例严重的不良反应(右额叶肿块, 与研究药物无关), 1 例由不良反应导致的停药(ALT/AST 突升, 但胆红素没有升高, 可能与研究药物有关), 未发现剂量限制性毒性^[19]。

在有效性研究中, 将 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎患者以 3:1 的比例随机分组, 给予 28 d 的 JNJ-6379 或安慰剂进行治疗。在 3 个治疗组中都观察到 HBV DNA 和 HBV RNA 的显著降低, 未观察到 HBsAg 的显著变化。25 mg 组平均 HBV DNA 水平自基线下降 1.44×10^2 IU/mL, 75 mg 组平均 HBV DNA 水平自基线下降 7.76×10^2 IU/mL, 25 mg 组的 HBV RNA 降低程度高于 75 mg 组^[20]。

JNJ-6379 通常耐受良好并且能够产生有效的抗病毒活性。

2.2.4 NVR 3-778 NVR 3-778 是 Janssen 公司研发的一款Ⅱ类 HBV 核心蛋白变构调节剂(图 4), 目前处于Ⅱ期临床研究阶段。

I 期临床数据显示, NVR 3-778 在所有剂量下都具有良好的耐受性。所有不良反应均为常见类

型, 除两个与研究药物无关的 2 级不良反应(扭伤和牙齿疼痛)外, 其他均是短暂且轻度(1 级)的^[21]。

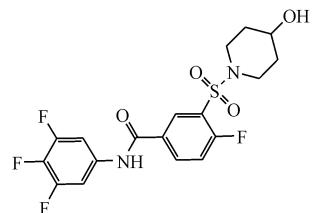


Figure 4 Chemical structure of NVR 3-778

研究发现 NVR 3-778 + 聚乙二醇干扰素的联合疗法使患者平均 HBV DNA 含量下降程度最大(93.3 IU/mL), 其大于单独的 NVR 3778(52.5 IU/mL)疗法或单独的 PegIFN(11.5 IU/mL)疗法。此外, 使用 NVR 3-778 + PegIFN、单独的 PegIFN 或单独的 NVR 3-778 疗法后, 患者的定量血清 HBeAg 水平分别降低了 1.62、1.86 和 2.14 IU/mL^[22]。

在 HepG2.2.15 细胞系中, NVR 3-778、LMV(拉米夫定)、TFV(替诺福韦)和 ETV(恩替卡韦)的平均 EC₅₀ 分别为 0.47 μmol/L、0.11 μmol/L、1.4 μmol/L 和 3.2 nmol/L。NVR 3-778 分别与 3 个核苷类似物联合使用, 均可产生额外的抗病毒效果。在用最高化合物浓度处理的所有样品中, 单独或联合治疗, 细胞活力都保持在 90% 以上^[23]。

NVR 3-778 通常耐受良好且与 PegIFN 或 NA 联合治疗时能够增强抗病毒效果。

2.2.5 AIC649 AIC649 是 AiCuris 公司研发的一款Ⅱ类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布), 目前已经完成了 I 期临床研究。

在 CHB 土拨鼠动物模型研究中, 用 AIC649 治疗诱导了独特的双相反应模式, 发现土拨鼠肝炎病毒(WHV)DNA 和表面抗原(WHsAg)比治疗前明显降低^[24]。在 AIC649 + ETV 的联合组中观察到显著, 甚至更强且持续的抗病毒效果: WHV DNA 和 WHsAg 在数月内保持显著抑制, 甚至检测不到。该抑制剂可能实现乙型肝炎的功能性治愈。

I 期临床数据显示在所有剂量组中 AIC649 都是安全且耐受良好的, 未发现剂量限制性毒性。虽然试验中患者存在个体差异, 但是观察到单剂量的 AIC649 能够刺激患者的免疫系统, 例如血浆中免疫调节细胞因子(包括 IL-1β、IL-6、IL-8 及 IFN-γ)水平的升高和 IL-10 的降低^[25]。

研究发现 AIC649 除抗病毒活性外, 还可以预

防和改善纤维化,且具有有效的抗肿瘤特性^[24]。

2.2.6 RG-7907 (RO7049389) RG-7907 为 Roche 公司研发的 I 类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布)。该抑制剂能够诱导异常 HBV 核心聚集体的生成,致使衣壳组装缺陷,最终抑制 HBV 复制^[26]。目前处于 I 期临床研究阶段。

I 期临床研究第一部分显示,75 名健康志愿者中有 36 名发生了 55 例不良反应。第二部分发现在 7 名慢性乙型肝炎患者中有 3 名发生了 14 例不良反应。所有不良反应均为轻微的,其中 5 例事件(恶心、腹部不适、皮疹和两例头痛)与 RG-7907 有关,没有严重的不良反应致使参与者停止服用该药。

I 期临床研究第二部分显示,在 7 名 HBV 患者中有 6 名完成了 28 d 每日两次的治疗。患者出现持续的 HBV DNA 下降情况,最大下降了 2.51×10^3 IU/mL^[26]。其中有 3 人的病毒载量低于检测线。在所有接受 RG-7907 治疗的患者中未出现病毒学反弹。RG-7907 通常耐受性良好,并且在 CHB 患者给药 28 d 后表现出强大的抗 HBV 活性。

2.2.7 AB-423 AB-423 为 Arbutus 公司研发的 II 类 HBV 核心蛋白变构调节剂(图 5),AB-423 通过阻断 pgRNA 衣壳化来抑制 HBV 复制^[27]。目前处于 I 期临床研究阶段。

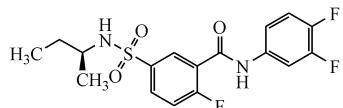


Figure 5 Chemical structure of AB-423

AB-423 在小鼠细胞中有效抑制 HBV rcDNA 的形成,平均 EC₅₀ 为 275 nmol/L, CC₅₀ > 10 μmol/L^[28]。在肝癌细胞中,cccDNA 的形成受到类似的抑制作用。给予从 uPA/SCID 嵌合小鼠体内分离的受染原代人肝细胞 1.0 μmol/L 的 AB-423, 细胞外 HBV DNA 库下降了约 10.0 IU/mL^[28]。

I 期临床研究过程中没有出现严重的不良反应。虽然在 6 名受试者中有 7 例不良反应报道考虑跟药物有关,但均为轻度,稀松状的大便较为常见。

AB-423 是一种很有前途的抗病毒药物,安全性和耐受性良好。其在细胞培养系统和 HBV 小鼠模型中,单独以及与恩替卡韦或 TKM-HBV 联合使用时均能够有效抑制 HBV 复制^[27]。

2.2.8 AB-506 AB-506 为 Arbutus 公司研发的一

款 II 类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布)。目前处于 I 期临床研究阶段。

临床前数据显示,在小鼠、大鼠和狗中,AB-506(10 ~ 100 mg/kg)暴露良好,肝脏蓄积明显, $t_{1/2}$ 分别为 2.6、4.3 和 11.4 h, 生物利用度约为 100%。注射 AB-506(10 ~ 100 mg/kg) 后, 血清 HBV DNA 呈剂量依赖性减少。与恩替卡韦相比, AB-506 在血清 HBV DNA 抑制相当的剂量下, 对肝脏 HBV DNA 有更强的抑制作用^[29]。

研究发现使用 AB-506 + AB-452, AB-506 + TDF 和 AB-452 + TDF 联合治疗 HBV 感染的小鼠 7 d 后, 血清 HBV DNA 水平分别比对照组降低了 25.1、79.4 和 1.58×10^2 IU/mL^[29]。而三联组合使血清 HBV DNA 的降低幅度更大,相较于对照组下降了 6.30×10^2 IU/mL。

与衣壳抑制剂 AB-423 相比,AB-506 具有更好的药效和药代动力学,此外其联合疗法的抗病毒效果较为显著。

2.2.9 ABI-H2158 ABI-H2158 为 Assembly Biosciences 公司研发的一款 II 类 HBV 核心蛋白变构调节剂(结构尚未公布),用于 HBV 感染的潜在口服治疗,目前处于 I 期临床研究阶段。

临床前研究发现,在 HBV 感染的 HepG2-NTCP 细胞系中,ABI-H2158 能够有效阻断 cccDNA 的形成,抑制病毒 DNA 的复制。

I a 期临床研究过程中出现的不良反应均为轻度,ABI-H2158 有良好的耐受性。在口服使用后,ABI-H2158 显示出 50% ~ 100% 的高生物利用度。单剂量 PK 结果显示其被迅速吸收, $t_{1/2}$ 为 10 ~ 18 h, 表明可以每日给药 1 次^[30]。该抑制剂将进入 I b 期临床研究(NCT03714152)。

2.2.10 QL-007 QL-007 为齐鲁药业研发的一款 I 类 HBV 核心蛋白变构调节剂,目前处于 I 期临床研究阶段。

2017 年 8 月开始 I b 期研究(NCT03244085; QL007002),主要针对慢性乙型肝炎患者(预计 $n = 18$)进行不同剂量 QL-007 的安全性、有效性和药代动力学特征的评估。目前 I 期临床结果尚未公布。

2.2.11 EP-027367 EP-027367 是 Enanta 制药公司开发的一款 II 类 CpAMs(结构尚未公布)。其能够误导 HBV 衣壳组装并在体外阻断 HBV 的 pgRNA 衣壳化,目前处于临床前研究阶段。

临床前数据显示在 HepG2、HepAD38 及 HepDE19 细胞系中,EP-027367 抑制 HBV rcDNA 的形成,EC₅₀ 分别为 20、24 和 40 nmol/L。EP-027367 还能够抑制 HBV 的多种基因型,对基因型 A 至 H 的 EC₅₀ 分别为 11、9、7、12、10、34、24 和 21 nmol/L^[31]。28 d 内,每日两次给与人肝嵌合小鼠该抑制剂(50、100 和 200 mg/kg),发现 HBV DNA 水平相比基线分别降低了 1.58×10^2 、 5.01×10^2 和 1.00×10^3 IU/mL^[31]。此外,EP-027367 与 ETV 以及 GLS4 均有协同抗 HBV 作用。

EP-027367 具有强大的体外和体内抗病毒活性,是一种有前途的抗病毒候选药物。

2.2.12 GLP-26 GLP-26 为美国埃默里大学医学院研发的一款Ⅱ类 HBV 核心蛋白变构调节剂(图 6),目前处于临床前研究阶段。

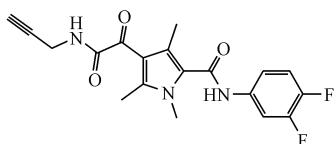


Figure 6 Chemical structure of GLP-26

临床前研究数据显示在野生型 HBV 转染的 HepNTCP-DL 细胞系中,GLP-26 和 GLS4 均可降低 HBeAg 的分泌,EC₅₀ 分别为 0.7 和 1.7 μ mol/L。在 HBV 核心 T109I 突变体(对 HAP 耐药)转染的 HepNTCP-DL 细胞系中,GLP-26 能够有效抑制 cccDNA 的形成和 HBeAg 的分泌,其使 cccDNA 含量下降了 31.6 IU/mL,而 GLS4 没有该效果。两种 CpAMs 均对 pgRNA 或小分子 RNA 没有影响。GLP-26 与 ETV 的联合疗法抑制了 T109I 突变体转染的细胞中 cccDNA 的扩增,并可产生强烈的协同抗病毒效果,在 HepAD38 细胞系中加权平均组合指数为 0.4^[32]。而 GLS4 没有协同抗病毒作用。

综上,GLP-26 可以对抗耐药的 HBV,其与抗病毒剂的联合应用可以阻断 cccDNA 形成,有望功能性治愈乙型肝炎。

3 结语与展望

虽然现有抗病毒药物(核苷酸类似物和干扰素等)可以有效抑制 HBV 复制,但其在研发过程中仍存在一些问题:核苷酸类似物不能清除细胞核内的 cccDNA,停药后 cccDNA 可以复制生成新的

病毒颗粒,所以患者需要长期用药;干扰素的疗效适中且药物耐受性差^[8]。目前乙型肝炎尚不能被彻底治愈,其瓶颈即为核 cccDNA 库无法被完全清除。研究发现,核心蛋白参与 HBV 生命周期的多个方面:病毒衣壳的形成、pgRNA 衣壳化及其逆转录,以及作为病毒微染色体的组成部分等,因此核心蛋白是很有潜力的新型抗 HBV 靶点^[9]。

核心蛋白变构调节剂以核心蛋白为靶点,可以影响 HBV 复制的多个步骤,不同程度地调控来自新感染的 cccDNA 的生物合成和细胞内扩增途径,有望完全治愈乙型肝炎。近年来,越来越多的 CpAMs 进入临床研究,且数据显示该类抑制剂的不良反应较少,GLS4 和 GLP-26 可以对抗 HBV 耐药变体,以及多个 CpAMs(NVR 3-778、AIC649 等)与 PegIFN 或 NA 联合治疗时能够增强抗病毒效果。这些表明 CpAMs 有望解决 NA 的耐药问题,该类抑制剂与其他抗病毒药物的联合疗法将有可能成为抗 HBV 的趋势。

然而,当前进入临床阶段的核心蛋白变构调节剂仅直接作用于核衣壳,针对核心蛋白其他功能的药物还需进一步探索。随着研究的深入,相信会有更多更好的抗 HBV 新药出现,争取早日实现乙型肝炎的功能性治愈。

参 考 文 献

- [1] Mak LY, Wong KH, Seto WK, et al. Hepatitis B core protein as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, **21**(12): 1153–1159.
- [2] Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. 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] Jia JD, Zhuang H. Working together to promote access to chronic hepatitis B in China[J]. *Chin Hepatol (肝脏)*, 2016, **21**(4): 613–614.
- [4] 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, **13**(1): e00049.
- [5] Pei Y, Wang C, Yan SF, et al. Past, Current, and future developments of therapeutic agents for treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(15): 6766–6767.
- [6] Chang J, Guo F, Zhao X, et al. Therapeutic strategies for a functional cure of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Acta Pharm Sin B (药学学报)*, 2014, **4**(4): 248–257.
- [7] 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.
- [8] Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA-The holy grail to hepatitis B cure [J]. *J Hepatol*, 2016, **64**(1):S41–S48.
- [9] Diab A, Foca A, Zoulim F, et al. The diverse functions of the hepatitis B core/capsid protein (HBc) in the viral life cycle: implications for the development of HBc-targeting antivirals [J]. *Antiviral Res*, 2018, **149**:211–220.
- [10] Wu S, Luo Y, Viswanathan U, et al. CpAMs induce assembly of HBV capsids with altered electrophoresis mobility: Implications for mechanism of inhibiting pgRNA packaging [J]. *Antiviral Res*, 2018, **159**:1–12.
- [11] Zhou Z, Hu T, Zhou X, et al. Heteroaryldihydropyrimidine (HAP) and sulfamoylbenzamide (SBA) inhibit hepatitis B virus replication by different molecular mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1):42374.
- [12] Wu S, Zhao Q, Zhang P, et al. Discovery and mechanistic study of benzamide derivatives that modulate hepatitis B virus capsid assembly [J]. *J Virol*, 2017, **91**(16):e00519–17.
- [13] Katen SP, Chirapu SR, Finn MG, et al. Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropanamide assembly accelerators [J]. *ACS Chem Biol*, 2010, **5**(12):1125–1136.
- [14] 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.
- [15] Wang JH, Jiang D, Zhang YJ, et al. Heteroaryldihydropyrimidine compound GLS4 regulates both assembly and disassembly of HBV capsids to inhibit cccDNA formation [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(S1):501–502.
- [16] Wu G, Liu B, Zhang Y, et al. Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, **57**(11):5344–5354.
- [17] Zhang H, Zhu XX, Chen H, et al. Safety, pharmacokinetics and anti-viral efficacy of novel core protein allosteric modifier GLS4 in patients with chronic hepatitis B: interim results from a 48 weeks phase 2a study [J]. *Hepatology*, 2018, **68**(6):1454–1455.
- [18] Yuen R, Agarwal K, Gane E, et al. Interim safety, tolerability pharmacokinetics, and antiviral activity of ABI-H0731, a novel core protein allosteric modulator, in healthy volunteers and non-cirrhotic viremic subjects with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2018, **68**(1):S111.
- [19] Zoulim F, Yogaratnam JZ, Vandenbossche JJ, et al. Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of novel capsid assembly modulator (CAM) JNJ-56136379 (JNJ-6379) in treatment-naïve chronic hepatitis B (CHB) patients without cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2018, **68**(1):S102.
- [20] Zoulim F, Yogaratnam JZ, Vandenbossche JJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral activity of JNJ-56136379, a novel HBV capsid assembly modulator, in non-cirrhotic, treat-
- ment-naïve subjects with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(6):1263–1264.
- [21] Lam AM, Espiritu C, Vogel R, et al. Preclinical characterization of NVR 3-778, a first-in-class capsid assembly modulator against the hepatitis B virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **63**(1):e01734–18.
- [22] Yuen MF, Kim DJ, Weilert F, et al. NVR 3-778, a first-in-class HBV core inhibitor, alone and in combination with peg-interferon (PegIFN), in treatment-naïve HBeAg-positive patients: early reductions in HBV DNA and HBeAg [J]. *J Hepatol*, 2016, **64**(2):S210–S211.
- [23] Lam A, Espiritu C, Flores O, et al. Effect of the combination of the HBV core inhibitor NVR 3-778 with nucleoside analogs or other HBV core inhibitors on the inhibition of HBV DNA replication in HepG2.2.15 cells [J]. *J Hepatol*, 2015, **62**(2):S559.
- [24] Paulsen D, Korolowicz KE, Bin L, et al. AIC649 in combination with entecavir leads to WHsAg loss in the woodchuck animal model of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(6):1268.
- [25] Solveigh M. AiCuris reports positive phase 1 clinical trial results with immunomodulator AIC649 in patients with chronic hepatitis B [EB/OL]. (2018-09-10) [2019-01-28]. <https://www.biospace.com/article/aicuris-reports-positive-phase-1-clinical-trial-results-with-immunomodulator-aic649-in-patients-with-chronic-hepatitis-b>.
- [26] Gane E, Liu A, Yuen ME, et al. RO7049389, a core protein allosteric modulator, demonstrates robust anti-HBV activity in chronic hepatitis B patients and is safe and well tolerated [J]. *J Hepatol*, 2018, **68**(1):S101.
- [27] Mani N, Cole AG, Phelps JR, et al. Preclinical profile of AB-423, an inhibitor of Hepatitis B virus pgRNA encapsidation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **62**(6):e00082–18.
- [28] Mani N, Cole AG, Phelps JR, et al. *In vitro* and *in vivo* antiviral activities of AB-423 a potent small molecule inhibitor of hepatitis B virus capsid assembly [J]. *J Hepatol*, 2016, **64**(2):S392–S393.
- [29] Mani N, Li AHL, Ardzinski A, et al. Preclinical antiviral drug combination studies utilizing novel orally bioavailable investigational agents for chronic hepatitis B infection: AB-506, a next generation HBV capsid inhibitor, and AB-452, a HBV RNA destabilizer [J]. *J Hepatol*, 2018, **68**(1):S17.
- [30] Gane E, Schwabe C, Evanheik M, et al. Phase 1a study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of ABI-H2158, a novel second-generation HBV core inhibitor, in healthy volunteers [J]. *J Hepatol*, 2019, **70**(1):e146–e147.
- [31] Vaine M, Clugston S, Kass J, et al. Discovery of a novel core inhibitor EP-027367 with potent antiviral activity both *in vitro* and in a humanized mouse model [J]. *J Hepatol*, 2018, **68**(1):S19.
- [32] Bassit L, Cox B, Verma K, 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**(1):S16–S17.