

**ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH: HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI**

*Trần Bảng Đại<sup>1\*</sup>*

**Tóm tắt**

Viêm gan B mạn tính (VGBM) có thể dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) và trở thành gánh nặng cho ngành y tế của nhiều quốc gia. Hiện tại, vẫn còn nhiều trở ngại trong việc loại bỏ hoàn toàn vi rút viêm gan B (HBV) khỏi tế bào nhiễm bệnh. Gần đây, nhờ những thành tựu nghiên cứu sinh học phân tử, vòng đời của HBV và cơ chế bệnh sinh của VGBM ngày càng được hiểu rõ, giúp đưa ra các liệu pháp kháng vi rút tiềm năng nhắm đến các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của vi rút.

**Từ khóa:** Vi rút viêm gan B (HBV); Viêm gan B mạn tính (VGBM); Vòng khép kín cộng hóa trị DNA (cccDNA); Các chất tương tự Nucleos-(t)ide (NAs); DNA sợi đôi một phần dạng vòng tròn giãn (rcDNA).

**TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B: PRESENT AND FUTURE**

**Abstract**

Chronic hepatitis B (CHB) can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and become a burden on the health sector in many countries. At present, there are still many obstacles to completely eliminating the hepatitis B virus from infected cells. Recently, thanks to the achievements of molecular biology research, the life cycle of HBV and the pathogenesis of CHB have been increasingly understood, which helps to develop potential antiviral therapies targeting different stages in the life cycle of the vi rút.

**Keywords:** Hepatitis B virus (HBV); Chronic hepatitis B (CHB); Covalently closed circular DNA (cccDNA); Nucleoside or nucleotide analogs (NAs); Relaxed-circular partially double-stranded DNA (rcDNA).

---

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc Ánh, Thành phố Hồ Chí Minh

\*Tác giả liên hệ: Trần Bảng Đại (daitrandr@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.370>

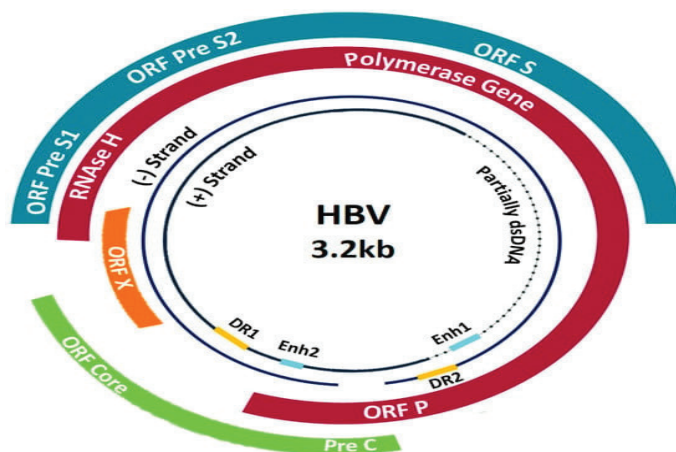
### ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù việc sử dụng rộng rãi vắc xin phòng ngừa đã làm giảm đáng kể các ca nhiễm mới nhưng nhiễm HBV vẫn là một vấn đề sức khỏe toàn cầu. Trái ngược với nhiễm HBV cấp tính thường gây viêm gan tự giới hạn và thoáng qua, nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn đến xơ gan và UTBMTBG.

Các thuốc điều trị hiện có vẫn còn nhiều hạn chế do thiếu tác động vào chu trình sao chép và đặc biệt là DNA vòng khép kín cộng hóa trị (cccDNA) của HBV [1]. Tuy vậy, vòng đời phức tạp của HBV cũng giúp đưa ra nhiều mục tiêu khác nhau để phát triển các tác nhân kháng vi rút.

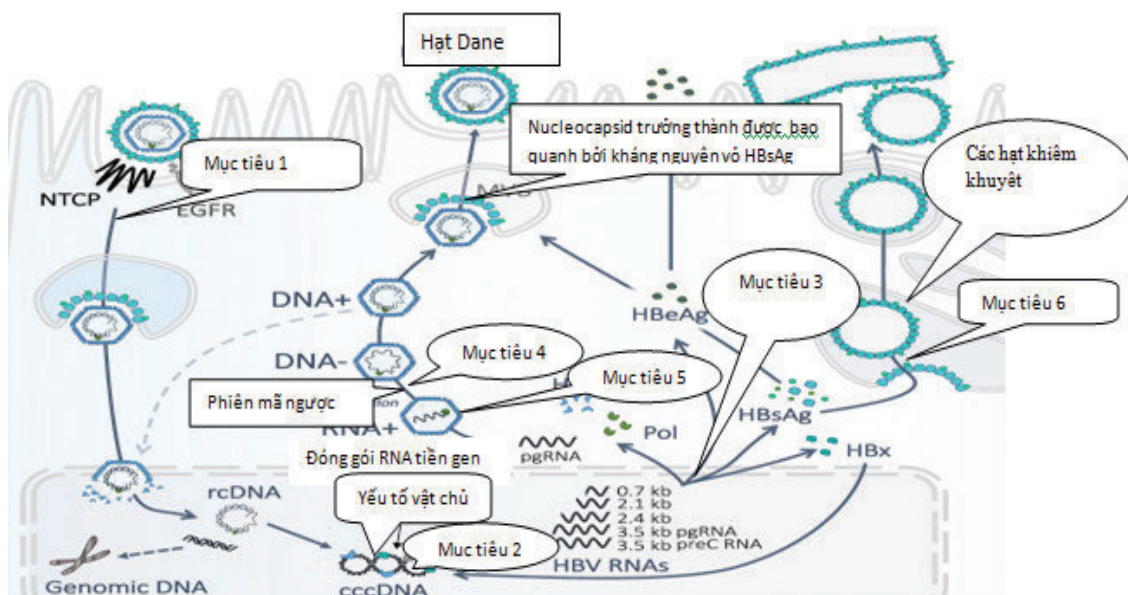
## NHỮNG TIẾN BỘ GẦN ĐÂY TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

### 1. Bộ gen và vòng đời của HBV



Hình 1. Bộ gen HBV [1].

Bộ gen của HBV là một ADN sợi đôi một phần hình tròn giãn 3,2 kb (rcDNA). Bao gồm ADN chuỗi âm hoàn chỉnh và bổ sung cho các bản phiên mã ARN thông tin (mARN), chứa bốn khung đọc mở chồng lên nhau (ORF)-C, P, S và X, trong khi ADN chuỗi dương không hoàn chỉnh có đầu 5' cố định và đầu 3' có kích thước thay đổi [1]. Kháng nguyên lõi (HBcAg) được tạo ra từ ORF-C. Kháng nguyên e(HBeAg) được tạo ra từ ORF preC + C. ADN polymerase từ ORF P. Protein X (HBx) từ ORF X. Kháng nguyên bề mặt lớn (L-HBs), trung bình (M-HBs) và nhỏ (S-HBs) được tạo ra từ ORF S [1].



**Hình 2.** Vòng đời của HBV [1] và các mục tiêu điều trị tiềm năng (đánh số).

HBV (hay còn gọi là hạt Dane) liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào Heparansulfate proteoglycans (HSPGs) có ái lực thấp và không đặc hiệu. Sau đó, polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP) với chức năng như một thụ thể có ái lực cao để nhận biết và gắn vùng chức năng tiền S1 của L-HBsAg. Sau khi xâm nhập, nucleocapsid được giải phóng vào tế bào chất, tiếp theo là lột vỏ, và sau đó rcDNA được vận chuyển đến nhân thông qua các phức hợp lỗ nhân [1].

Nhiều yếu tố tế bào đã tham gia để sửa chữa rcDNA để tạo thành cccDNA [1]. Sử dụng cccDNA làm khuôn mẫu, enzyme RNA polymerase II của vật

chủ phiên mã tạo ra các RNA có độ dài khác nhau: Ba mARN bộ gen con 0,7, 2,1 và 2,4 kb và hai mARN bộ gen dài hơn 3,5 kb (Hình 2). Các mARN này sau đó được phiên mã để tạo nên chuỗi âm DNA (3,5 kb), Kháng nguyên e của vi rút - Hbe (3,5 kb pre-C mRNA). mRNA 2,4 kb mã hóa L-HBs, mRNA 2,1 kb mã hóa cả M-HBs và S-HBs. Bản phiên mã ngắn nhất mã hóa protein HBx [1].

DNA chuỗi âm là khuôn mẫu cho quá trình tổng hợp chuỗi dương DNA, để tạo thành rcDNA chuỗi kép và nucleocapsid DNA trưởng thành. Một số nucleocapsid trưởng thành mới hình thành được bao quanh bởi HBsAg và

được tiết ra dưới dạng virion có thể lây nhiễm tế bào gan mới hoặc chúng có thể xâm nhập lại vào nhân để duy trì bề chứa cccDNA. Vi rút cũng tiết ra một loạt các hạt khiếm khuyết (những hạt thiếu một vài thành phần cấu trúc trong quá trình sao chép để tạo thành vi rút hoàn chỉnh, ví dụ như chứa bộ gen chưa trưởng thành, thiếu kháng nguyên lõi HbcAg,...), đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn đáp ứng kháng thể [1].

## 2. Hiệu quả và những mặt hạn chế của các phương pháp điều trị hiện có

Hiện tại, hai loại thuốc đang được sử dụng trong điều trị VGBM là Interferons (IFNs) và Nucleosides/Nucleotide Analogs (NAs). So với Interferons Alfa (IFN- $\alpha$ ), Interferons pegylated (Peg-IFN) có liệu trình dùng thuốc thuận tiện hơn (một lần so với ba lần mỗi tuần) và hiệu quả được cải thiện. Trong số các NAs, Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) và Tenofovir alafenamide (TAF) được ưa chuộng hơn vì hoạt tính kháng vi rút mạnh và có rào cản cao đối với kháng thuốc [2].

### \*Nucleosides/Nucleotide Analogs (NAs):

- Ưu điểm: Tương đối an toàn, dễ sử dụng (NAs được dùng mỗi ngày một lần) và chi phí thấp [2].

- Nhược điểm: Tỷ lệ mất HBsAg thấp và kháng thuốc cao. Các NA thế hệ đầu đối với VGBM có tỷ lệ kháng thuốc rất cao, lên tới 70% sau 5 năm điều trị bằng lamivudine. Nguy cơ kháng thuốc ở những bệnh nhân (BN) chưa từng điều trị với NAs là  $\leq 1\%$  sau 5 năm tiếp tục điều trị với ETV và 8 năm với TDF, nhưng nguy cơ kháng ETV cao tới 50% ở những BN nhiễm HBV kháng lamivudine [2].

### \* Interferons (IFNs):

- Ưu điểm: Đáp ứng với IFNs lâu bền hơn, tỷ lệ mất HBeAg và HBsAg sau khi ngừng điều trị của IFNs cao hơn so với NAs [3].

- Nhược điểm: Gây ra các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng giống cúm, ức chế tủy xương, mệt mỏi và trầm cảm, chống chỉ định cho BN bị suy gan hoặc xơ gan. Sự tuân thủ của BN cũng thấp do tiêm dưới da [3].

### \* Phối hợp NAs và Interferons pegylated - $\alpha$ (Peg-IFN- $\alpha$ ):

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng sự kết hợp của NAs với Peg-IFN- $\alpha$  có thể làm tăng đáng kể tỷ lệ mất HBsAg, nhưng lợi ích chủ yếu chỉ giới hạn ở một tỷ lệ nhỏ BN và phụ thuộc vào kiểu gen của HBV và sự phân bố địa lý của BN. Thực tiễn cho thấy rằng

điều trị NAs và Peg-IFN- $\alpha$  đạt tỷ lệ mất HBsAg thấp, điều này được giải thích là do thiếu tác dụng trực tiếp đối với cccDNA, dẫn đến nguy cơ tái hoạt động của HBV và tái phát bệnh là rất cao [3].

### 3. Thuốc tác động lên vòng đời HBV

\* *Ức chế sự xâm nhập của vi rút (Tương ứng mục tiêu đầu tiên trong Hình 2):* Đại diện: Hoạt chất Bulevertide. Cơ chế: Khi Bulevertide liên kết với thụ thể Polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP), nó sẽ ngăn chặn hiệu quả sự lây lan của HBV giữa các tế bào trong gan và cản trở hoạt động của cccDNA trong tế bào gan bị nhiễm bệnh [4]. Thuốc đã được thử nghiệm giai đoạn IIb. Nghiên cứu do Wedemeyer và CS tiến hành năm 2018 [4] nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Bulevertide tiêm dưới da kết hợp với PEG IFN- $\alpha$ . Kết quả cho thấy thuốc an toàn và dung nạp tốt ở BN VGMB, nó có tác dụng kháng HBV, nhưng tác dụng mất HBsAg còn hạn chế.

\* *Gây rối loạn cccDNA (Tương ứng mục tiêu số 2 trong Hình 2):*

Cơ chế: Phá vỡ cccDNA của vi rút.

- Endonuclease CRISPR-Cas9: Vào năm 2022, Maria và CS [5] tiến hành

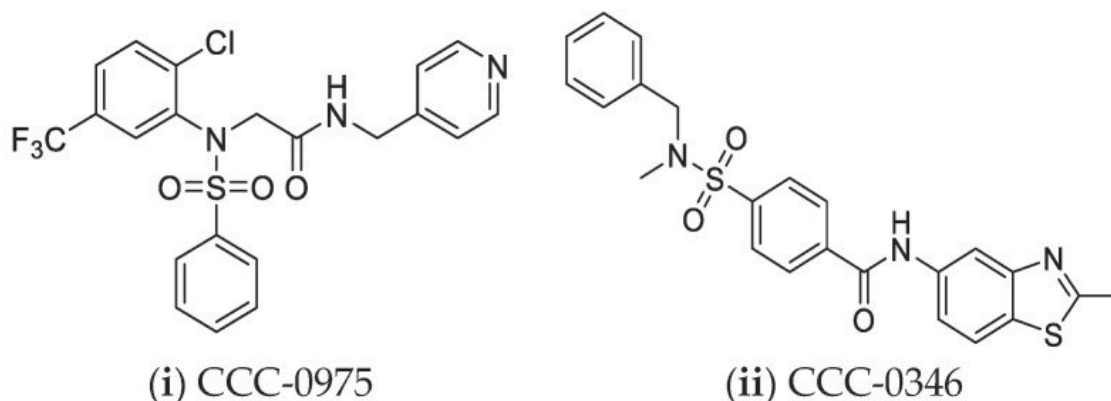
nghiên cứu tác động của CRISPR/Cas9 trên tế bào HepG2-NTCP nuôi cấy bị nhiễm HBV cho thấy cccDNA đã bị chỉnh sửa bằng CRISPR-Cas9 và hiệu ứng là bền vững.

- Nucleases ngón tay kềm (ZFNs): Năm 2010, Cradick và CS [6] đã chứng minh khả năng phân cắt hiệu quả các mục tiêu DNA của vi rút bằng các ZFNs trong các tế bào nuôi cấy. Hơn nữa, các mảnh bị cắt đã bị sửa chữa sai, điều này có khả năng làm bất hoạt HBV.

- Nucleases gây hiệu ứng giống kích hoạt phiên mã (TALENs): Năm 2013, Kristie B và CS [7] đã dùng TALENs trong môi trường nuôi cấy nhắm vào bốn vị trí đặc hiệu trong bộ gen của HBV, các tác giả nhận thấy rằng TALENs đã phá vỡ trình tự một cách hiệu quả tại các vị trí dự định và ngăn chặn các dấu hiệu sao chép của vi rút.

- Các phương pháp khác: Các sulfonamid thay thế mà đại diện là CCC-0975 và CCC-0346. Cơ chế: Gây cản trở quá trình chuyển đổi rcDNA thành cccDNA [8] (Hình 3). Thuốc trong giai đoạn thử nghiệm *in vitro*, kết quả cho thấy CCC-0975 và CCC-0346 làm giảm nồng độ cccDNA của HBV [8].





**Hình 3.** Các sulfonamides thay thế [8].

\* Các chất ức chế phiên mã của HBV (Tương ứng mục tiêu số 3 trong Hình 2):

- RNA interference (RNAi): Đại diện: Hoạt chất ARC-520. Cơ chế: Gây ra sự suy thoái các bản phiên mã của HBV nhằm tạo ra gen câm. Giai đoạn thử nghiệm: Kết quả bước đầu giai đoạn I cho thấy ARC-520 tiêm tĩnh mạch được dung nạp tương đối tốt, có hiệu quả cao trong việc giảm nồng độ HBV DNA lưu hành cũng như HBeAg và HBsAg huyết thanh. Hiện nay, ARC-520 đã chuyển sang giai đoạn thử nghiệm II. Tuy nhiên, những thử nghiệm này gần đây đã bị chấm dứt do độc tính của hoạt chất [9].

- Antisense oligonucleotides (ASO): Đại diện: Hoạt chất GSK3228836. Cơ chế: Ức chế sự trình diện gen bằng cách kết hợp trình tự cụ thể của chúng với DNA hoặc mRNA của gen mục tiêu. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn

II, kết quả cho thấy GSK3228836 đường tiêm dưới da an toàn và dung nạp tốt. Sau 4 tuần điều trị, thuốc ức chế đáng kể HBsAg và HBV DNA ở những BN VGBM chưa được điều trị trước đó [10].

\* Thuốc ức chế men phiên mã ngược-HBV polymerase và Ribonuclease H (RNaseH) (Tương ứng mục tiêu số 4 trong Hình 2): Thuốc ức chế HBV polymerase (NAs) đang là một phần của phương pháp điều trị hiện tại.

- Chất ức chế RNaseH: Chủ yếu thuộc hai loại hóa chất:

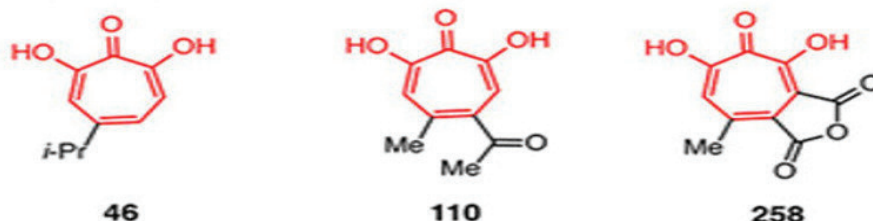
+  $\alpha$ -hydroxytropolones ( $\alpha$ -HTs): Hợp chất 46, hợp chất 110, hợp chất 258.

+ N-hydroxyimides: N-hydroxyisoquinolinediones (HID), N-hydroxynaphthyridinones (HNO), N-hydroxypyridindiones (HPyD), và N-hydroxypyrimidinedione [11] (Hình 4).

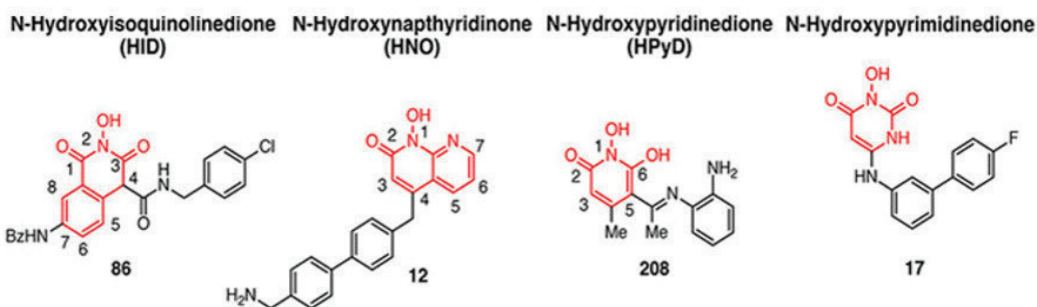
- Cơ chế: Việc ức chế RNaseH gây ra sự cắt ngắn sớm DNA chuỗi âm, tích tụ các dị hợp tử RNA/DNA trong các capsid của vi rút và gây không tổng hợp được DNA chuỗi dương của vi rút.

- Thuốc đã được thử nghiệm *in vivo*. Kết quả bước đầu cho thấy hai chất ức chế RNaseH, một HPyD (208) và một  $\alpha$ HT (110) có thể ngăn chặn đáng kể sự sao chép của HBV ở chuột mang gan nhân tạo [11].

A. Các đại diện  $\alpha$ -hydroxytropolones:



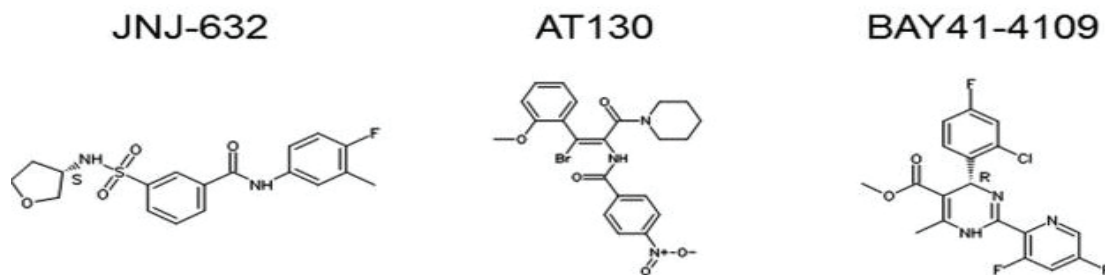
B. Các đại diện N-hydroxyimides:



**Hình 4.** Chất ức chế Ribonuclease của HBV [11].

\* *Chất điều biến lắp ráp capsid (CAM) (Tương ứng mục tiêu số 5 trong Hình 2):* Có hai loại đã được phát triển: CAM I (GLS4, Bay41-4109) và CAM II (JNJ56136379, AT-130, JNJ-632, JNJ56136379). Cơ chế: Can thiệp vào quá trình lắp ráp vỏ capsid của HBV dẫn đến sự hình thành các capsid bất thường [12]. Giai đoạn nghiên cứu: Giai đoạn II.

Trong một nghiên cứu được tiến hành năm 2022 bởi Janssen và CS để đánh giá hiệu quả của JNJ-56136379 trên BN VGBM không xơ gan cho thấy JNJ-56136379 đường uống được dung nạp tốt, làm giảm đáng kể HBV DNA và HBV RNA của vi rút nhưng chỉ làm giảm hạn chế HBsAg hoặc HBeAg ở những BN HBeAg dương tính [12].



**Hình 5.** Các chất điều biến lắp ráp capsid [13].

\* Các chất ức chế giải phóng HBsAg (Tuong ứng mục tiêu số 6 trong Hình 2): Đại diện: REP 2139 và REP 2165. Cơ chế: Ức chế giải phóng HBsAg từ các tế bào gan nhiễm trùng, từ đó ức chế phản ứng miễn dịch do HBsAg gây ra và hoạt động như một tác nhân kháng vi rút [14]. Giai đoạn nghiên cứu: Giai đoạn II. Trong nghiên cứu được báo cáo năm 2020 để đánh giá hiệu quả của REP 2139 truyền tĩnh mạch kết hợp với liệu pháp TDF và PEG IFN- $\alpha$ -2a trong thời gian 48 tuần cho thấy REP 2139 an toàn và dung nạp tốt, tỷ lệ thanh thải HBsAg, chuyển đổi huyết thanh, kiểm soát vi rút cao, cũng như duy trì chức năng gan bình thường trong quá trình theo dõi lâu dài [14].

#### 4. Điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ

Trong quá trình nhiễm HBV tự nhiên, do vi rút có khả năng trốn tránh sự nhận biết của hệ thống miễn dịch.

Hơn nữa, nhiễm HBV kéo dài dẫn đến rối loạn chức năng tế bào T (kiệt sức). Do đó, sau khi ngừng điều trị, cần tạo ra phản ứng miễn dịch chống vi rút hiệu quả [14].

Chất chủ vận thụ thể Toll-like (TLR): Đại diện: Chất chủ vận TLR-8. Cơ chế: Chất chủ vận TLR tham gia vào quá trình sản xuất IFN nội sinh, kích hoạt các tầng tín hiệu khác dẫn đến ức chế sự nhân lên của HBV. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn II. Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của sự kết hợp chất chủ vận TLR-8 đường uống với NAs trên 24 BN VGBM có HBeAg dương tính và 24 BN có HBeAg âm tính. Sau liệu pháp đơn trị liệu với NAs trong 24 tuần cho thấy mất HBsAg ở hai BN và mất HBeAg ở ba BN vào tuần 48. Tuy nhiên, liệu việc kích hoạt hệ thống miễn dịch có gây ra các đợt bùng phát viêm gan hoặc tự miễn dịch sau đó hay không là một điều đáng lo ngại [14].



Kháng thể đơn dòng (Monoclonal antibodies): Đại diện: GC1102 và VIR-3434. Cơ chế: Giúp trung hòa, ngăn chặn sự lây lan của vi rút và loại bỏ vi rút lưu hành. Hiện đã được thử nghiệm giai đoạn Ib: Trong một nghiên cứu tiến hành năm 2021 do EASL công bố, cho thấy việc điều trị liệu VIR-3434 lên đến 3000mg được dung nạp tốt ở những người tham gia khỏe mạnh. Ngoài ra, dữ liệu cũng cho thấy VIR-3434 an toàn và giảm HBsAg ở những BN VGBM [14].

Liệu pháp vắc xin: Đại diện: GS-4774 là vắc xin tái tổ hợp. Cơ chế: Kích hoạt hệ thống miễn dịch của BN. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn II. Nghiên cứu Cho thấy GS-4774 kết hợp với TDF giúp tăng khả năng chống lại HBV [14].

### KẾT LUẬN

Phương pháp điều trị VGBM hiện nay thiếu đáp ứng trong điều trị lâu dài, đặc biệt là sự mất kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), đòi hỏi phải điều trị kéo dài ở hầu hết BN do sự tồn tại dai dẳng của DNA vòng khép kín cộng hóa trị của HBV (cccDNA). Các loại thuốc mới nhắm vào các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của HBV đã và đang được nghiên cứu, bao gồm điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ, các chất ức

chế sự xâm nhập của vi rút, gây rối loạn cccDNA, các chất ức chế phiên mã của HBV, chất điều biến lắp ráp capsid, chất ức chế men phiên mã ngược RNaseH hay các chất ức chế giải phóng HBsAg. Hy vọng với sự xuất hiện của các liệu pháp điều hòa miễn dịch và kháng vi rút mới, mục tiêu loại bỏ hoàn toàn HBV khỏi tế bào nhiễm bệnh sớm có thể đạt được.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fenglin Z, Xiaoyu X, Xu T, Hongli Y, Miaomiao T, Huanran L, Chengyong Q, Jianni Q, Qiang Z. The Functions of Hepatitis B Vi rút Encoding Proteins: Viral Persistence and Liver Pathogenesis. *Front Immunol, Sec. Viral Immunology*. 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766>.
2. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatology Commun*. 2018; 15;3(1): 8-19. DOI: 10.1002/hep4.1281. PMID: 30619990; PMCID: PMC6312657.
3. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:16-26.

4. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, Voronkova N, Schöneweis K, Pathil A, Burhenne J, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Wiesch JSZ, Alexandrov A, Urban S. Final results of a multicenter, open-label 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 Hepatol.* 2018; 68:S3.
5. Maria G, Emmanuel C, Aurore I, Philippe E, Elodie D, Fleur C, Gregory N, Antoine A, Kara C, Barbara T, Fabien Z. CRISPR-Cas9 Targeting of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Generates Transcriptionally Active Episomal Variants. *mBio.* 2022; 13(2): e0288821. PMID: 35389262. DOI: 10.1128/mbio.02888-21.
6. Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP(). Zinc-finger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs. *Mol Ther.* 2010; 18:947-954.
7. Kristie B, Abdullah E, Claudio M, Toni C, Patrick A. Inactivation of Hepatitis B Virus Replication in cultured cells and *In Vivo* with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Mol Ther.* 2013; 21(10):1889-1897. DOI: 10.1038/mt.2013.170.
8. Cai D, Mills C, Yu W, Yan R, Aldrich CE, Saputelli JR, Mason WS, Xu X, Guo JT, Block TM. Identification of Disubstituted Sulfonamide Compounds as Specific Inhibitors of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Formation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56:4277-4288. DOI: 10.1128/AAC.00473-12.
9. Schinazi RF, Ehteshami M, Bassit L, Asselah T. Towards HBV Curative Therapies. *Liver Int.* 2018; 38:102-114. DOI: 10.1111/liv.13656.
10. Yuen MF, Heo J, Jang JW, Yoon J-H, Kweon YO, Park SJ. Hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) inhibition with isis 505358 in chronic hepatitis B (CHB) patients on stable nucleos (t)ide analogue (NA) regimen and in NA-naive CHB patients: Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2020; 73:S49-S50. DOI:10.1016/s0168-8278(20)30646-2.
11. Tavis JE, Zoidis G, Meyers MJ, Murelli RP. Chemical Approaches to Inhibiting the Hepatitis B Virus Ribonuclease H. *ACS Infect Dis.* 2018; 10; 5(5): 655-658. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00045. PMID: 29565562; PMID: 30202671.

12. Janssen HLA, Hou J, Asselah T, Henry L, Fabien Z, Yasuhito T, Ewa J, Ronald G, Stefan N Shukla U. Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection. *Gut*. 2023; DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328041.
13. Berke JM, Dehertogh P, Vergauwen K, Van Damme E, Mostmans W, Vandyck K, Pauwels F. Capsid Assembly Modulators Have a Dual Mechanism of Action in Primary Human Hepatocytes Infected with Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61:e00560-17. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135(5):571-583. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001994. PMID: 35120358; PMCID: PMC8920451.