

· 述评 ·

被忽视的丁型肝炎

庄辉

北京大学医学部基础医学院病原生物学系暨感染病中心, 北京 100191

Email: zhuangbmu@126.com

【摘要】 丁型肝炎病毒 (HDV) 是一种有缺陷病毒, 需要乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 才能复制。HDV 感染呈世界性流行, 但全球不同区域的 HDV 感染人数不一, 目前尚无丁型肝炎确切的全球流行率数据。我国属于抗-HDV 低度流行地区, 然而内蒙古自治区和新疆维吾尔自治区抗-HDV 阳性率较高。与 HBV 单独感染比较, 慢性 HBV/HDV 重叠感染会更快、更易进展为肝硬化、肝失代偿和肝细胞癌。抗 HBV 核苷酸类似物 (NAs) 对控制 HDV 感染无效, 新批准药物布尔韦肽 (BLV) 治疗慢性丁型肝炎有较好的安全性和有效性, 目前也未发现耐药突变。

【关键词】 肝炎, 丁型; 慢性丁型肝炎; 流行病学; 自然史; 诊断; 治疗

Neglected hepatitis D

Zhuang Hui

Department of Microbiology & Infectious Disease Center, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Email: zhuangbmu@126.com

【Abstract】 Hepatitis D virus (HDV) is a defective virus that requires hepatitis B surface antigen (HBsAg) to replicate. HDV infection is prevalent worldwide, but the number of HDV infections varies in different regions of the world, and there is no exact global prevalence data for hepatitis D. China belongs to an area with low prevalence of anti-HDV. However, the positive rates of anti-HDV are relatively high in Inner Mongolia Autonomous Region and Xinjiang Uygur Autonomous Region. compared to HBV monoinfection chronic HBV/HDV coinfection progresses more rapidly and frequently to cirrhosis, liver decompensation and hepatocellular carcinoma. Anti-HBV nucleotide analogues (NAs) that inhibit HBV replication are ineffective in controlling HDV infection. The newly approved drug Burweipeptide (BLV) has demonstrated good safety and efficacy in the treatment of chronic hepatitis D, and no drug-resistant mutations have been found so far.

【Key words】 Hepatitis D; Chronic hepatitis D; Epidemiology; Natural history; Diagnosis; Treatment

丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 原称 δ 因子, 是 1977 年意大利 Rizzetto 等^[1] 在乙型肝炎患者的肝活检中, 用免疫荧光法首先检测到。1986 年 Wang 等^[2] 克隆了 HDV 的基因组并对其序列进行了测定分析。HDV 是一种有缺陷病毒, 需与人乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 同时感染或在慢性 HBV 感染基础上重叠感染, 才能感染人并在肝细胞中复制。HDV 重叠感染易发展成

慢性丁型肝炎, 是人类病毒性肝炎中进展最快且最为严重的疾病^[3]。但目前, 全球尚无丁型肝炎确切的流行率数据, 3 次荟萃分析^[3-6] 表明, 全球 HDV 感染者约 1 200 万~7 200 万, 差异较大, 需进一步调查证实。

一、病毒学

HDV 颗粒形态不一, 直径约 35 nm, 包含 1 个核糖核蛋白, 由多个大和小的 HDV 抗原 (hepatitis D

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240122-00040

收稿日期 2024-01-22 本文编辑 唐栋

引用本文: 庄辉. 被忽视的丁型肝炎[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(3): 205-209. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240122-00040.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



antigen, HDAg) 和 1 个基因组拷贝组成。HDV 颗粒被乙型肝炎病毒大、中、小表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 蛋白包被^[7]。

HDV 基因组为单股环状 RNA, 约 1 700 bp, 是感染人类基因组最小的病毒^[8], 不编码病毒的复制酶和外膜蛋白, 只编码 1 个小的非酶蛋白 HDAg。在感染者体内有 3 种 HDV RNA, 一是 1 700 bp 病毒体的基因组 RNA, 二是肝内同样大小的正极抗基因组 RNA, 三是肝内抗基因组极性 800 bp mRNA。该 mRNA 含有翻译 HDAg 的开放读框。抗基因组 RNA 含有 1 个约 100 个核苷酸结构域, 具有核酶作用, 于特异位点切割 HDV RNA。虽然在 HDV 自然感染过程中, HDV RNA 复制不需要 HBV 辅助, 但其生活史的所有其他功能 (包括病毒包装、感染、传播和宿主免疫抑制等) 均依赖于 HBV^[9-11]。

HDV 属于卫星核酸核酶病毒域 (*Ribozviria realm of satellite nucleic acids*) 三角病毒科 (*family of Kolmioviridae*) 丁型肝炎病毒属。其科名源自芬兰语 kolmio (三角), 是参考了希腊字母“Δ”。

按 HDV 部分或全基因组序列同源性 >85% 或 >80% 为同一基因型; 全基因组序列同源性 >90% (HDV-1 型 >84%) 为同一基因亚型^[12]。HDV 可分为 8 个基因型: 基因 1 型分布最广, 主要在欧洲和北美洲; 基因 3 型仅存在于亚马逊盆地, 与暴发性丁型肝炎发病有关^[13]。基因 5 型分布于非洲, 病情较轻, 对于干扰素治疗的应答优于基因 1 型^[7]。基因 4 型见于蒙古。基因 6、7、8 型分布于非洲^[7]。我国主要为基因 1 型和 2 型^[14]。

二、流行病学

HDV 感染呈世界性流行, 但至今全球估计的 HDV 感染人数不一致, 从 1 200 万例至 7 200 万例均有报道^[3-6]。按现有全球报告的 HBsAg 携带者的抗-HD 阳性率, 可分为高度、中度、低度流行和无数据等 4 类地区^[7]。

高收入国家于 20 世纪 90 年代初实施普遍乙型肝炎疫苗接种, 抗-HD 流行率显著下降, 如德国、意大利、西班牙和法国等, HBsAg 携带者的抗-HD 阳性率稳定在 8%~10%, 但这些国家的移民 HBsAg 携带者的抗-HD 阳性率较高^[12]。在中、低收入国家, 实施新生儿乙型肝炎疫苗免疫规划稍晚于高收入国家, 但在过去 10 年, HBsAg 携带者的抗-HD 阳性率也呈下降趋势。

Roggenbach 等^[15]收集了我国 11 个省市自治区的 3 065 例 HBsAg 携带者的血清, 内蒙古自治区和

新疆维吾尔自治区抗-HD 阳性率较高, 分别为 13.9% 和 3.9%, 其余 9 个省市未检出抗-HD 阳性者。我们对来自全国 10 个省市自治区的 3 131 例慢性 HBV 感染者进行抗-HD 检测, 发现内蒙古自治区、北京市、湖南省和新疆维吾尔自治区慢性 HBV 感染者的抗-HD 阳性率分别为 1.81% (16/886)、0.28% (2/708)、1.00% (2/200) 和 0.88% (2/226), 其余地区未检出, 总的抗-HD 阳性率为 0.70% (22/3 131)^[14]。因此, 我国属于抗-HD 低度流行地区^[14-15]。

三、自然史和临床表现

人感染 HDV 主要有 2 种类型, 即联合感染或重叠感染^[16-18]。前者指患者同时感染 HBV 和 HDV, 为 HBV DNA、HBsAg 和抗-HBc IgM 阳性, HDV RNA 和抗-HD IgM 阳性, 约 95% 可清除 HBV 和 HDV, 仅 5% 可发展为慢性 HBV 和 HDV 感染^[19]; 重叠感染是指在慢性乙型肝炎或慢性 HBsAg 携带者的基础上, 重叠感染 HDV, 为 HBV DNA 和 HBsAg 阳性, 抗-HBc IgM 阴性或低水平, HDV RNA 和抗-HD IgM 阳性, 仅约 10% 重叠感染者可清除 HBV 和 HDV, >90% 发展为慢性。HBV/HDV 重叠感染时, HBV 复制可能被抑制^[20]。

急性 HDV 感染患者血清中, 只能短时间 (约 2 周) 检测到 HDAg, 在急性期晚期和慢性 HDV 感染时检测不到血清 HDAg。因此, 目前临床上不检测血清 HDAg^[21]。

纵向研究表明, 慢性 HBV/HDV 感染发生肝硬化、肝失代偿和肝细胞癌的风险显著高于单独 HBV 感染^[22-28]。慢性 HBV/HDV 发生肝硬化、肝失代偿和肝细胞癌的风险与下列因素有关: 与人免疫缺陷病毒和/或丙型肝炎病毒联合感染^[29]、年龄大^[30]、男性^[30]、出生地^[17]、肝脏病变严重程度^[27]、谷氨酰转肽酶升高、拟胆碱酯酶下降、糖尿病、肥胖和嗜酒^[17]等。也有报告与 HDV 基因 1 或 3 型感染^[31]、持续高 HDV 病毒血症^[23]、HBV 复制高和 HBV 基因型^[30]有关。

四、诊断和筛查

HBV/HDV 联合感染或重叠感染时病毒核酸和血清抗体检测结果见表 1。

对所有 HBsAg 阳性慢性 HBV 感染者应进行抗-HD 抗体筛查^[7, 17, 32-33], 筛查流程见图 1。

五、治疗

现行抗 HBV 药物 (拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替诺福韦酯和富马酸丙酚替诺福韦) 对控制



表 1 HBV/HDV 联合感染或重叠感染时病毒核酸和血清抗体检测结果

感染类型	感染期	HDV RNA	抗-HD IgM	抗-HD IgG	HBV DNA	HBsAg	抗-HBc IgM	抗-HBc IgG
联合感染	急性期	阳性	阳性	阴性	阳性	阳性	阳性	阴性
	转为慢性感染	阳性	阴性或阳性	阳性	阳性	阳性	阴性	阳性
	HDV 清除	阴性	阴性	阴性或阳性	阳性	阳性	阴性	阳性
重叠感染	急性期	阳性	阳性	阴性	阳性	阳性	阴性	阳性
	转为慢性	阳性	阴性或阳性	阳性	阳性	阳性	阴性	阳性
	HDV 清除	阴性	阴性	阴性或阳性	阳性	阳性	阴性	阳性

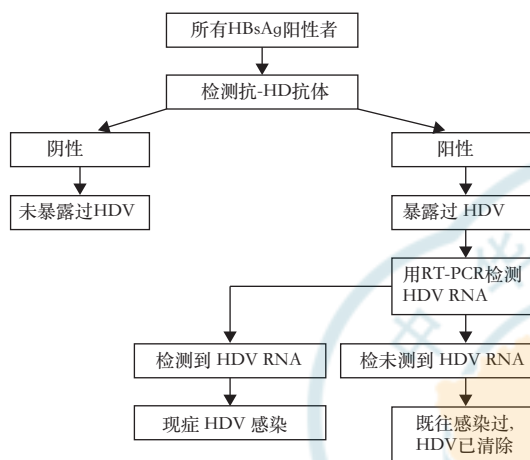


图 1 丁型肝炎筛查流程

HDV 感染无效, 这些药物可抑制 HBV 复制, 但不干预 HBsAg 合成, HBsAg 是 HDV 完整病毒颗粒形成所必需的^[13]。正在研发的以功能性(临床)治愈为目标的新的抗 HBV 药物, 可使 HBsAg 消失和 HBV DNA 检测不到, 有可能也可治愈 HDV 感染^[34]。

目前治疗慢性丁型肝炎的抗病毒药物是聚乙二醇干扰素 α (polyethylene glycol interferon- α , Peg-IFN- α)。Brancaccio 和 Gaeta^[35] 综述 13 项研究共计 1 078 例慢性丁型肝炎患者, Peg-IFN- α 停药 24 周后病毒学应答率(血清 HDV RNA 检测不到)为 31%。

2020 年 7 月欧洲药品管理局有条件批准 HDV 进入肝细胞抑制剂—布尔韦肽 (Bulevirtide, BLV) 治疗慢性丁型肝炎^[36]。对 BLV II 期和 III 期临床试验的有效性、安全性、耐药和组织学改善等进行综合分析表明, 治疗 48 周, 肝内 HDV RNA 显著下降, 炎症和纤维化改善; 治疗 24 周后未发现原始无应答 (HDV RNA 下降 <1 lg), 也未发现耐药突变。德国、法国和意大利等对 BLV 治疗慢性丁型肝炎的真实世界研究也证实: BLV 对慢性丁型肝炎包括进展性代偿期肝硬化患者安全、有效。今后应延长随访, 证实 BLV 的长期病毒学抑制效果, 特别是对临床结局的影响等^[17]。

2023 年欧洲肝病学会发布的丁型肝炎临床实践指南推荐慢性 HDV 感染治疗策略见文献^[17]。

目前在研的抗 HDV 治疗新药还有: (1) 病毒释放抑制剂—核酸多聚物; (2) 病毒组装抑制剂(法呢酰基转移酶抑制剂)洛纳法尼 (lonafarnib, LNF); (3) 聚乙二醇干扰素- λ (polyethylene glycol interferon- λ , Peg-IFN- λ)^[37-38]。

核酸多聚物: 是一种硫代磷酸寡核苷酸。有研究表明, 核酸多聚物可抑制 HBsAg 的合成, 抑制 HBV 亚病毒颗粒的释放, 降低循环 HBsAg 水平, 并可通过与丁型肝炎大抗原 (large hepatitis D antigen, L-HDAg, 214 个氨基酸) 和丁型肝炎小抗原 (small hepatitis D antigen, S-HDAg, 195 个氨基酸) 相互作用来影响 HDV 的复制周期^[39-40]。核酸多聚物 REP 2139-Ca 的 II 期临床试验表明, 对 12 例慢性丁型肝炎患者用 NAP REP 2139-Ca 单药治疗 15 周, 然后加 Peg-IFN- α 治疗 15 周, 再用 Peg-IFN- α 单药治疗 33 周, 7 例患者的 HDV RNA 检测不到, 其中 4 例患者 HBsAg 消失^[41]。随访 3.5 年, 上述结果仍维持不变^[42]。

LNF: 是法呢酰基转移酶抑制剂, 能特异性地抑制 L-HDAg 的异戊烯化, 干扰 HDV 组装^[43]。某项研究表明, 13 例慢性丁型肝炎患者用 LNF 50 mg/d 联合利托纳韦 100 mg/d 治疗 24 周, 其中 5 例患者 HDV RNA 检测不到。LNF+利托纳韦+Peg-IFN- λ 180 μ g/周的治疗 26 例慢性丁型肝炎患者, 其中 11 例患者的 HDV RNA 检测不到。

Peg-IFN- λ : 属于 III 型干扰素, 通过与 Peg-IFN α 相同的 Jak-STAT 通路进行细胞内信号传导, 其结合受体为 III 型 IFN 受体, 表达于包括肝细胞在内的特定类型的细胞表面, 因此, 其不良反应较轻^[44]。LIMT-1 II 期临床试验表明, 33 例慢性丁型肝炎患者用 Pe-IFN- λ 治疗 48 周, 停药后随访至 24 周时, 接受 Pe-IFN- λ 180 μ g/周治疗的 14 例患者中, 36% (5/14) 检测不到 HDV RNA; 接受 Peg-IFN- λ



120 μg /周治疗的 19 例患者中, 16% (3/19) 检测不到 HDV RNA。血细胞数无明显改变 (仅 1 例患者有轻度下降), 但 24% (8/33) 患者因高胆红素血症而停止治疗^[45], 是否为 Peg-IFN- λ 不良反应尚需长期随访研究证实。

总之, 与单独感染 HBV 相比, 重叠 HDV 感染会更快地进展为肝硬化和肝衰竭, 并且罹患肝细胞癌的风险更高。由于既往忽视了 HDV 感染筛查, 导致全球估计的 HDV 感染人数差异较大; 随着治疗药物 BLV 最近在欧洲获得批准, 对抗体和核酸的实验室检测也有了更高的要求。

利益冲突 作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers[J]. Gut, 1977, 18(12):997-1003. DOI: 10.1136/gut.18.12.997.
- [2] Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome [J]. Nature, 1986, 323(6088): 508-514. DOI: 10.1038/323508a0.
- [3] Alfaïate D, Clément S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Hepatol, 2020, 73(3):533-539. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.030.
- [4] Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis[J]. Gut, 2019, 68(3): 512-521. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316601.
- [5] Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection[J]. J Infect Dis, 2020, 221(10):1677-1687. DOI: 10.1093/infdis/jiz633.
- [6] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2020, 73(3): 523-532. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
- [7] Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection[J]. N Engl J Med, 2023, 389(1): 58-70. DOI: 10.1056/NEJMra2212151.
- [8] Flores R, Owens RA, Taylor J. Pathogenesis by subviral agents: viroids and hepatitis delta virus[J]. Curr Opin Virol, 2016, 17(1): 87-94. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.022.
- [9] Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus[J]. Viruses, 2020, 12(6):648. DOI: 10.3390/v12060648.
- [10] Casey JL. RNA editing in hepatitis delta virus[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2006, 307(1): 67-89. DOI: 10.1007/3-540-29802-9_4.
- [11] Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(10): 580-589. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.126.
- [12] Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2, 152 clinical strains[J]. Hepatology, 2017, 66(6): 1826-1841. DOI: 10.1002/hep.29574.
- [13] Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1200-1211. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.014.
- [14] 刘玉梅, 白洪霞, 马亚红, 等. 4 种丁型肝炎病毒 IgG 抗体检测试剂的评价[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(3):170-174. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2022.0024.
- [15] Roggenbach I, Chi X, Lempp FA, et al. HDV Seroprevalence in HBsAg-Positive Patients in China Occurs in Hotspots and Is Not Associated with HCV Mono-Infection[J]. Viruses, 2021, 13(9):1799. DOI: 10.3390/v13091799.
- [16] Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review[J]. JAMA, 2023, 330(24):2376-2387. DOI: 10.1001/jama.2023.23242.
- [17] EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus [J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 433-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
- [18] Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A Review of HDV Infection[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1749. DOI: 10.3390/v14081749.
- [19] Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis[J]. J Infect Dis, 1989, 159(5): 977-979. DOI: 10.1093/infdis/159.5.977.
- [20] Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity[J]. Gastroenterology, 1983, 85(3):669-673.
- [21] Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Serological diagnosis of acute delta hepatitis[J]. J Med Virol, 1986, 18(1): 81-85. DOI: 10.1002/jmv.1890180110.
- [22] Miao Z, Xie Z, Ren L, et al. Hepatitis D: advances and challenges[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(7): 767-773. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002011.
- [23] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2009, 136(5): 1629-1638. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.052.
- [24] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study[J]. J Hepatol, 2013, 59(5): 949-956. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.005.
- [25] Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(6): 434-442. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x.
- [26] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B[J]. J Infect Dis, 1987, 155(5): 931-935. DOI: 10.1093/infdis/155.5.931.
- [27] Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, et al. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection[J]. J Hepatol, 1987, 5(3): 274-281. DOI: 10.1016/s0168-8278(87)80032-6.
- [28] Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(10): 790-792. DOI: 10.1093/jnci/djs168.



- [29] Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2):297-303. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.007.
- [30] Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes[J]. *Hepatology*, 2020, 72(4): 1177-1190. DOI: 10.1002/hep.31214.
- [31] Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases[J]. *J Viral Hepat*, 2007, 14(5):360-369. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00811.x.
- [32] Nathani R, Leibowitz R, Giri D, et al. The Delta Delta: Gaps in screening and patient assessment for hepatitis D virus infection[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30(3): 195-200. DOI: 10.1111/jvh.13779.
- [33] Palom A, Rando-Segura A, Vico J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(10): 100547. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100547.
- [34] Lok AS, Negro F, Asselah T, et al. Endpoints and New Options for Treatment of Chronic Hepatitis D[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3479-3485. DOI: 10.1002/hep.32082.
- [35] Brancaccio G, Gaeta GB. Treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B and hepatitis delta virus coinfection[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(6): 697-701. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.012.
- [36] Kang C, Syed YY. Bulevirtide: First Approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(15):1601-1605. DOI: 10.1007/s40265-020-01400-1.
- [37] 刘玉梅, 刘学恩, 庄辉. 丁型肝炎抗病毒新药研究进展[J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11(6): 414-419. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2021.0054.
- [38] Sulkowski MS. Hepatitis D virus infection: Progress on the path toward disease control and cure[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30 Suppl 1:39-42. DOI: 10.1111/jvh.13825.
- [39] Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection[J]. *Antiviral Res*, 2016, 133(1): 32-40. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.07.004.
- [40] Boulon R, Blanchet M, Lemasson M, et al. Characterization of the antiviral effects of REP 2139 on the HBV lifecycle in vitro[J]. *Antiviral Res*, 2020, 183:104853. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104853.
- [41] Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(12):877-889. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30288-1.
- [42] Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(2): 189-202. DOI: 10.1002/hep4.1633.
- [43] Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles[J]. *J Virol*, 2002, 76(20): 10465-10472. DOI: 10.1128/jvi.76.20.10465-10472.2002.
- [44] Lasfar A, Abushahba W, Balan M, et al. Interferon lambda: a new sword in cancer immunotherapy[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 349575. DOI: 10.1155/2011/349575.
- [45] Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda-the phase 2 LITM-1 clinical trial[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 2093-2103. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000309.

中華醫學會

