

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00001

• 专题报道 •

乙型肝炎病毒感染相关疾病中病毒基因型和亚型的分布及其与临床指标的关系

殷建华¹, 何永超¹, 李成忠², 周 贇³, 张宏伟¹, 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学卫生勤务学系流行病学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院感染科, 上海 200433

3. 第二军医大学东方肝胆外科研究所信号转导实验室, 上海 200438

[摘要] **目的:**明确乙型肝炎病毒(HBV)基因型及亚型在上海及周边地区 HBV 感染相关的肝细胞癌、慢性乙型肝炎和 HBV 携带者中的分布,探讨不同基因型及亚型在 HBV 相关疾病发展进程中的作用。**方法:**通过多重 PCR 对 462 例肝细胞癌患者(HCC 组)、234 例慢性乙型肝炎患者(CHB 组)和 110 例 HBV 病毒携带者(ASC 组)进行 HBV 基因型及亚型的鉴定。**结果:**与 CHB 组相比,HCC 组 C 型比例增高($P=0.009$),B 型比例下降($P=0.045$),可见少量 A、D 型;基因型 B 均为 B2 亚型;基因型 C 以 C2 亚型为主(98.5%),可见少量 C1 亚型(1.5%)。B2 和 C2 型患者中,HCC 组比 CHB 组 HBeAg 阳性率低($P=0.005, P=0.008$),而抗 HBe 阳性率高($P=0.003, P=0.001$)。HCC 组内混合型 HBeAg 阳性率最高,明显高于 B2 型($P=0.016$)。在 40~60 岁的 HCC 患者中,HBV DNA 载量 B2 型<C2 型<混合型(B2 型 vs C2 型, $P=0.029$;B2 型 vs 混合型, $P=0.021$;C2 型 vs 混合型, $P=0.041$)。**结论:**上海及周边地区 HBV 基因亚型以 C2 型为主,B2 型次之,HCC、CHB 及 ASC 人群中的基因型构成不同;混合型感染比单一基因型引起的病毒载量和 HBeAg 阳性率高,更容易导致 HCC 的形成。

[关键词] 乙型肝炎病毒;基因型;肝细胞癌;慢性乙型肝炎

[中图分类号] R 373.21; R 512.62

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2008)01-0001-05

Distribution of HBV genotypes and subgenotypes in patients with chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma, asymptomatic HBV carriers and its clinical relevance

YIN Jian-hua¹, HE Yong-chao¹, LI Cheng-zhong², ZHOU Yun³, ZHANG Hong-wei¹, CAO Guang-wen^{1*}

1. Department of Epidemiology, Faculty of Medical Service, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

3. International Co-operation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Institute, Second Military Medical University, Shanghai 200438

[ABSTRACT] **Objective:** To elucidate the distribution of HBV genotypes and subgenotypes in patients with chronic hepatitis B (CHB), hepatocellular carcinoma(HCC) and asymptomatic HBV carriers(ASC) in Shanghai and areas around Shanghai, and to analyze the role of HBV genotypes and subgenotypes in the carcinogenesis and progress of HBV-related diseases. **Methods:** The HBV genotypes and subgenotypes were determined in 462 HCC patients, 234 CHB patients and 110 ASCs from Shanghai and areas around Shanghai by a multiplex PCR assay. **Results:** Genotypes A, B, C and D and subgenotypes B2, C1 and C2 were detected. Genotype C(mainly C2, 98.5%) and B(B2, 100%) were more prevalent than other genotypes in our group. Compared with CHB group, HCC group had higher proportion of genotype C($P=0.009$) and lower proportion of genotype B($P=0.045$). In the patients infected with HBV subgenotypes B2 or C2, the expression of HBeAg in CHB group was significantly higher than that in HCC group($P=0.005; P=0.008$), and the expression of anti-HBe was lower in CHB group($P=0.003, P=0.001$). In HCC patients, expression of HBeAg in patients infected with mixture genotype was higher than that in those infected with other genotypes($P=0.016$ for B2). HCC patients (aged from 40 to 60) with HBV B2 infection had lower viral load than those with C2 and genotype mixture($P=0.029, P=0.021$); and patients with HBV C2 infection had lower viral load than those with

[收稿日期] 2007-10-24

[接受日期] 2007-11-26

[基金项目] 国家“十五”科技攻关计划(2004BA718B01). Supported by Chinese National 10th 5-Year Plan for Key Technology R&D Program (2004BA718B01).

[作者简介] 殷建华, 硕士. E-mail: hawkyjh163@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070420, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

genotype mixture($P=0.041$). **Conclusion:** Subgenotype C2 is more prevalent than B2 in people living in Shanghai and areas around Shanghai. The compositions of HBV genotypes and subgenotypes are different in patients with CHB, HCC and ASCs. Co-infection with different HBV-genotypes is associated with higher viral load, expression of HBeAg and easier carcinogenesis of HCC.

[KEY WORDS] hepatitis B virus; genotypes; hepatocellular carcinoma; chronic hepatitis B

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(1):1-5]

全世界大约有 30 亿人曾经感染过乙型肝炎病毒(HBV),约占世界总人口的一半,近 3.5 亿人为 HBV 携带者^[1]。HBV 感染人体后会引引起慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌等肝脏疾病,每年因 HBV 感染引起的各种疾病而死亡的大约有 100 万人,其中相当一部分是 HBV 相关肝细胞癌(HCC)患者。乙型肝炎已经成为威胁人类生命健康的全球性问题。HBV 属嗜肝病毒属,其基因组全长约 3.2 kb,由不完全闭合双链组成,依据核苷酸序列异质性 $\geq 8\%$ 可将 HBV 病毒株分成 A~H 共 8 种基因型^[2-4],其中 A、B、C 基因型又可根据核苷酸序列异质性进一步分为各基因亚型: Aa/A1(亚洲/非洲亚型)、Ae/A2(欧洲亚型)、Bj/B1(日本亚型)、Ba/B2(亚洲亚型)、Cs/C1(南亚亚型)、Ce/C2(东亚亚型)。基因型及基因亚型具有严格的地理分布特点,不同的基因型及基因亚型对肝脏的损害程度不同,对不同的抗病毒药物的耐受也不同。

本研究通过对慢性乙肝患者(CHB)、乙肝相关的 HCC 患者及无症状携带者(ASC)人群 HBV 基因型、亚型进行比较,分析上海市及周边地区上述 3 组人群中 HBV 基因型及亚型的分布情况,探讨不同基因型及亚型在 HBV 相关疾病发展进程中的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象及处理 选取 2005 年 5 月至 2006 年 8 月在第二军医大学长海医院和东方肝胆外科医院门诊及住院的 HBsAg 阳性且血清 HBV DNA 载量 ≥ 500 copies/ml 的慢性乙肝患者 234 例(CHB 组);经 B 超、CT、MRI 确诊的伴有 HBsAg 阳性且血清 HBV DNA ≥ 500 copies/ml 的原发性 HCC 患者 462 例(HCC 组);在上海市各区县现场调查无症状携带者 110 例(ASC 组)。采集研究对象静脉血 5 ml, $3\ 000\times g$ 离心 10 min,收集血清 -80°C 保存。所有研究对象经血清学检查,均无甲型肝炎、丙型肝炎和 HIV 抗体阳性。所有研究对象均知情同意。

1.2 乙肝标志物及 HBV DNA 载量的检测 采用化学发光法(Abbott Architect-i2000 仪器及其配套试剂, Abbott Labs, USA)检测乙肝标志物。采用 TaqMan 探针技术检测 HBV DNA 载量,采用

Roche 公司 LightCycler 仪器(德国)及深圳匹基生物有限公司试剂,检测限为 500 copies/ml。

1.3 HBV 基因型及亚型鉴定 采用本科室建立的型特异性引物多重 PCR 方法^[5]。结果鉴定:2%琼脂糖凝胶电泳,紫外线照射下根据扩增产物片段大小判断基因型结果(A 型 644 bp, B 型 331 bp, C 型 242 bp, D 型 189 bp, E 型 130 bp, F 型 487 bp)。根据已获得的基因型再进行基因亚型鉴定(C1 亚型 554 bp, C2 亚型 653 bp; B2 亚型 278 bp, B1 亚型 237 bp)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。分类资料采用 χ^2 检验,如 HBeAg 阳性率、抗 HBe 阳性率、各基因型及基因亚型的百分比等;定量资料首先对其进行正态性检验,对不符合正态分布的资料进行对数转换后再通过 t 检验或方差分析。

2 结果

2.1 HBV 基因型及亚型在 CHB、HCC 患者和 ASC 人群中的分布 在基因型的构成上,3 组都以 B、C 型和混合型为主,可见少量的 A、D 型(表 1)。对基因型 B、C 进行基因亚型的分析,结果表明基因型 B 均为 B2 亚型,未见 B1 亚型,在 342 例 C 型 HCC 患者中检测到 337 例 C2 亚型(98.5%),5 例 C1 亚型(1.5%)。与 CHB 组相比,HCC 组内 B2 亚型下降($P=0.045$),C2 亚型增加($P=0.022$),混合型比例略有下降但无统计学差异;ASC 组内 B2 亚型所占比例基本不变而 C 型增加($P=0.011$),混合型比例与 HCC 组和 CHB 组相比显著降低($P=0.024$; $P=0.005$)。

2.2 HCC 组、CHB 组和 ASC 组 HBV 基因型及亚型间临床指标的比较 对 462 例伴有乙肝的 HCC 患者、234 例 CHB 患者和 110 例 ASC 人群进行了临床指标的分析。结果(表 2)表明:HCC 组与其余 2 组患者相比年龄大($P=0.000$; $P=0.000$),女性少($P=0.000$; $P=0.000$),病毒载量低($P=0.004$),HBeAg 阳性率低($P=0.000$),抗 HBe 阳性率高($P=0.000$)。在 HCC 组内 HBeAg 阳性率 B2 型 $<$ C2 型 $<$ 混合型(B2 vs 混合型, $P=0.016$),抗 HBe

阳性率相反但无统计学差异。3 种基因型的病毒载量也有差异, HCC 组混合型病毒载量较高(C2 型 *vs* 混合型, $P=0.012$); CHB 组混合型较高(C2 型 *vs*

B2 型, $P=0.042$; C2 型 *vs* 混合型, $P=0.000$); ASC 组 B2 亚型较高(C2 型 *vs* B2 型, $P=0.004$), 由于混合型例数较少, 未进行统计。

表 1 HBV 基因型及亚型在 CHB 患者、HCC 患者和 ASC 人群中的分布

Tab 1 Distribution of HBV genotype, subgenotype and genotype mixture in patients with HCC, CHB and ASC

Genotype and subgenotype	HCC[n(%)]	CHB[n(%)]	ASC[n(%)]	P value
B	62(13.4)	45(19.2)	20(18.2)	^a 0.045
B1	0	0	0	
B2	62	45	20	^a 0.045
C	342(74.0)	151(64.5)	86(78.2)	^a 0.009; ^c 0.011
C1	5	0	0	
C2	337	151	80	^a 0.022
C2/C1	0	0	6	
A	2(0.4)	0	0	
D	7(1.5)	6(2.6)	0	
Mixture	49(10.6)	32(13.7)	4(3.6)	^b 0.024; ^c 0.005
A/C	9(1.9)	12(5.1)	0	
B/C	16(3.5)	14(6.0)	0	
C/D	19(4.1)	0	4(3.6)	
A/B/C	4(0.9)	2(0.9)	0	
Other	1(0.2)	4(1.6)	0	
Total	462(100)	234(100)	110(100)	

HCC; Hepatocellular carcinoma; CHB; Chronic hepatitis B; ASC; Asymptomatic HBV carriers. ^a: HCC *vs* CHB; ^b: HCC *vs* ASC; ^c: CHB *vs* ASC

表 2 HCC 组、CHB 组和 ASC 组基因亚型 B2、C2 和混合型临床指标的比较

Tab 2 Comparison of clinical characteristics between patients with B2, C2 and genotype mixture in HCC, CH and ASC groups

Factor	HCC(n=462)	CHB(n=234)	ASC(n=110)	P value
Age(years)	48.91±11.23	39.04±12.71	37.43±14.04	^a 0.000
B2	46.77±12.68	34.12±11.57	33.95±14.79	^a 0.000; ^b 0.000
C2	49.09±10.86	41.08±12.94	38.24±13.83	^a 0.000; ^b 0.000
Mixture	50.10±11.02	35.78±12.04		^a 0.000
Gender(M/F)	398/64	169/65	66/44	^a 0.000; ^b 0.000; ^c 0.023
B2	56/6	33/12	16/4	^a 0.02
C2	292/50	111/40	47/39	^a 0.002; ^b 0.000; ^c 0.003
Mixture	43/6	19/13		^a 0.003
HBV DNA(Ig copies/ml)	5.06±1.54	5.48±2.06	5.20±2.13	^a 0.004
B2	5.03±1.67	5.87±2.16	6.40±1.82	^a 0.036
C2	4.97±1.52	5.16±2.01	4.86±2.13	NS
Mixture	5.55±1.45	6.61±1.86		^a 0.005
HBeAg positivity(%)	42.8(187/437)	60.5(101/167)	43.6(48/110)	^a 0.000
B2	33.9(20/59)	66.7(18/27)	70.0(14/20)	^a 0.005
C2	42.5(136/320)	57.0(65/114)	36.0(31/86)	^a 0.008
Mixture	57.1(28/49)	70.8(17/24)		NS
Anti-HBe positivity(%)	63.8(279/437)	40.1(67/167)	46.4(51/110)	^a 0.000
B2	67.8(40/59)	33.3(9/27)	20.0(4/20)	^a 0.003
C2	63.8(204/320)	45.6(52/114)	53.5(46/86)	^a 0.001
Mixture	59.2(29/49)	25.0(6/24)		^a 0.006

HCC; Hepatocellular carcinoma; CHB; Chronic hepatitis B; ASC; Asymptomatic HBV carriers. ^a: HCC *vs* CHB; ^b: HCC *vs* ASC; ^c: CHB *vs* ASC;

NS; Not significant

2.3 基因亚型 B2、C2 以及混合型在 40~60 岁研究对象中病毒载量的比较 在 40~60 岁的研究对

象中, B2 亚型在 ASC 组中的病毒载量高于其余 2 组($P=0.001$, $P=0.016$), HCC 组中病毒载量混合

型> C2> B2 亚型 ($P = 0.041, P = 0.021, P = 0.029$), CHB 组中 B2、C2 和混合型之间病毒载量无统计学差异(图 1)。

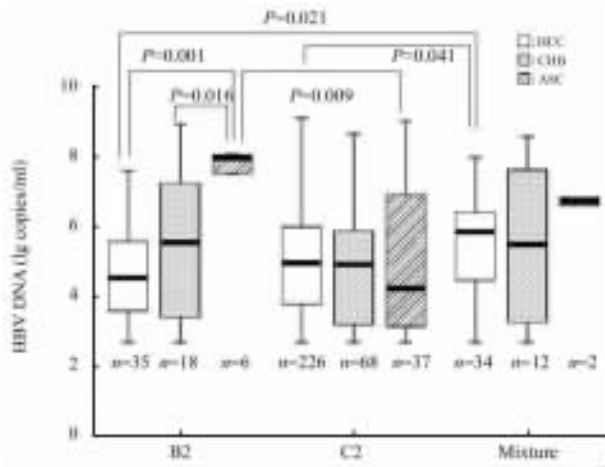


图 1 基因亚型 B2、C2 以及混合型在 40~60 岁研究对象中的病毒载量

Fig 1 Serum viral load of HBV subgenotype B2, C2 and genotype mixture in patients of 40-60 years old

HCC: Hepatocellular carcinoma; CHB: Chronic hepatitis B; ASC: Asymptomatic HBV carriers

3 讨论

HBV 基因型有着严格的地理和种族分布, 亚洲地区以 B、C 型为主。本研究对 3 组 HBV 相关疾病人群研究表明; 在中国上海及周边地区 HBV 基因型以 B、C 型和混合型为主, 可见少量的 A、D 型, 未检测到 E、F、G、H 型; 基因亚型方面, 所有基因型 B 均为 B2 型, 无 B1 型, 与 Sugauchi 等^[6-7]早期所观察的结果一样, B1 型仅限于日本地区, B2 型则分布于除日本以外的亚洲各地区。在基因型 C 中, 98.5% 的为 C2 亚型, 只有 1.5% 的 C1 亚型, 与文献^[8-9]报道一致。基因亚型显示了比 HBV 基因型更为严格的地域差异, 由于本研究中例数较少未对 C1 和 C2 亚型做进一步的比较。

HBV 感染后具有较为广泛的肝脏疾病谱, 从几无临床表现的病毒携带者到肝硬化甚至肝细胞癌^[10], 而不同的基因型及基因亚型在疾病的发展过程中所起的作用仍然不是十分清楚。有研究表明 A 型 HBV 感染者比其他基因型的感染者更不容易形成 HCC, 在亚洲地区, C 型比 B 型更容易形成 HCC^[11-12]; 有研究者^[8, 13]认为在中国和日本 HBV 基因型 C 与 HCC 的发生密切相关, 然而在中国台湾省, Kao 等^[9]发现超过 50% 的 HBV 相关的 HCC 患者感染 HBV 基因型 B。在本次研究中, 与 CHB

组相比, HCC 组的 B2 亚型所占百分比明显下降, 而 C2 亚型百分比显著增加, 混合型无显著差异, 提示 C2 亚型和混合型与 HCC 的形成可能比 B2 亚型更加密切。

基因型及亚型与 HCC 的形成除与本地优势基因型有关外, HBeAg 和病毒载量也是重要的因素。HBeAg 是体内 HBV 病毒复制的标志, 与 HBV DNA 的载量正相关, 是除 HBsAg 以外的 CHB 患者形成 HCC 危险性的重要乙肝标志物^[14]。一项对男性的前瞻性研究发现^[15], C 型 HBV 患者是 B 型患者形成 HCC 危险性的 5.11 倍(95% CI 3.20~8.18), C 型 HBV 患者且 HBV DNA 的载量在 5.90 lg copies/ml 以上时是非 C 型患者(包括混合型)且 HBV DNA 载量在 4.23 lg copies/ml 以下时形成 HCC 危险性的 26.5 倍(95% CI 10.41~67.42)。不同基因亚型间的血清 HBeAg 转换率不同, 在 HCC 组内 B2 型与 C2 型比较, HBeAg 阳性率低, 而在 <40 岁时, B2 亚型 HBeAg 阳性率高于 C2 亚型(61.9% vs 50.7%, $P = 0.371$), 由于 B2 亚型样本例数较少, 无统计学差异。但已有的研究^[16]表明在 40 岁以前 B 型 HBV 易形成 HCC, 而 50 岁以后 C 型 HBV 感染者比 B 型更易形成 HCC; 在所有年龄段内, 与 B2、C2 亚型相比, 混合型的病毒载量和 HBeAg 阳性率最高, 提示混合型的 HBV 感染者较单个基因型感染者更容易形成 HCC^[17], 原因可能为不同基因型的联合感染干扰了宿主的免疫系统, 造成了更为严重的肝脏损害。

上海及周边地区的 HBV 基因型分布主要以 C 型为主, B 型次之, 可见少量的 A、D 型和部分混合型; 基因亚型以 C2 为主, B2 次之, 可见少量的 C1 亚型, B1 亚型未见。ASC 组、CHB 组和 HCC 组的基因型及基因亚型构成不同; 混合型患者病毒载量和 HBeAg 阳性率最高, 较单个基因型更易形成 HCC。

(志谢 本研究得到第二军医大学东方肝胆外科医院检验科及第二军医大学卫生勤务学系流行病学教研室顾春英副教授、常文军博士、张鹏、徐敏教员等的无私帮助及技术支持, 在此一并表示感谢!)

[参考文献]

- [1] Lee W M. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 1997, 337: 1733-1745.
- [2] Norder H, Courouce A M, Magnius L O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes[J]. Virology, 1994, 198: 489-503.
- [3] Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schina-

- zi R F, et al. A new genotype of hepatitis B virus; complete genome and phylogenetic relatedness[J]. *J Gen Virol*, 2000, 81(Pt 1): 67-74.
- [4] Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson B H, Magnius L O. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America[J]. *J Gen Virol*, 2002, 83(Pt 8): 2059-2073.
- [5] Chen J, Yin J, Tan X, Zhang H, Zhang H, Chen B, et al. Improved multiplex-PCR to identify hepatitis B virus genotypes A-F and subgenotypes B1, B2, C1 and C2[J]. *J Clin Virol*, 2007, 38: 238-243.
- [6] Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, et al. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene[J]. *J Virol*, 2002, 76: 5985-5992.
- [7] Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124: 925-932.
- [8] Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan[J]. *Hepatology*, 2001, 34: 590-594.
- [9] Kao J H, Chen P J, Lai M Y, Chen D S. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118: 554-559.
- [10] Ganem D, Prince A M. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1118-1129.
- [11] Chan H L, Hui A Y, Wong M L, Tse A M, Hung L C, Wong V W, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2004, 53: 1494-1498.
- [12] Chan H L, Wong M L, Hui A Y, Hung L C, Chan F K, Sung J J. Hepatitis B virus genotype C takes a more aggressive disease course than hepatitis B virus genotype B in hepatitis B e antigen-positive patients[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41: 1277-1279.
- [13] Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China[J]. *Intervirology*, 2001, 44: 43-47.
- [14] Yang H I, Lu S N, Liaw Y F, You S L, Sun C A, Wang L Y, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 168-174.
- [15] Yu M W, Yeh S H, Chen P J, Liaw Y F, Lin C L, Liu C J, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 265-272.
- [16] Yuen M F, Sablon E, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Doutreloigne J, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, core promoter and precore mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong[J]. *J Hepatol*, 2004, 41: 119-125.
- [17] Toan N L, Song Le H, Kremsner P G, Duy D N, Binh V Q, Koeberlein B, et al. Impact of the hepatitis B virus genotype and genotype mixtures on the course of liver disease in Vietnam[J]. *Hepatology*, 2006, 43: 1375-1384.

[本文编辑] 尹 茶

· 消 息 ·

第二军医大学药学院研制的一类新药阿德福韦酯获得新药证书

由第二军医大学药学院药物化学教研室李科教授牵头负责,药学院多个科室参与研制的抗乙型肝炎病毒新药——阿德福韦酯,历经多年艰辛研究终结硕果,于 2007 年 9 月 30 日经国家食品药品监督管理局批准,获得了原料和片剂 2 项化学药品一类新药证书。

阿德福韦酯是一种无环核苷类似物口服抗病毒药,在体内代谢成阿德福韦,继而在细胞激酶的作用下进一步被磷酸化为有活性的代谢产物阿德福韦二磷酸盐,通过与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争以及整合到病毒 DNA 后引起 DNA 链延长终止两种方式抑制乙型肝炎病毒 DNA 多聚酶(逆转录酶)。阿德福韦酯主要用于治疗乙型肝炎病毒活动复制和血清氨基酸转移酶持续升高的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。

该研究系国家“863”重大科技专项资助项目,研制的阿德福韦酯是国内第一个获得自主知识产权保护的阿德福韦酯,也是国内至今唯一一个培养出单晶并由单晶 X-衍射证明其独特三斜晶系的阿德福韦酯。该产品采用创新的专利合成工艺,收率优、纯度高,杂质少、药效好、毒性低,处于国内外同类产品领先水平。该产品将以“优贺丁”的商品名上市,相信会给众多慢性乙型肝炎患者带来福音。