

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 8 日      第 28 卷      第 21 期      (Volume 28 Number 21)



## 21 / 2020

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056



### 述评

- 1053 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

- 1059 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

### 临床研究

- 1068 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

### 文献综述

- 1076 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

- 1084 cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

- 1090 析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

### 临床实践

- 1096 CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

### 病例报告

- 1102 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

## 消 息

- 1075 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯  
1083 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1101 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1106 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科副主任医师, 福建医科大学硕士生导师, 莆田学院副教授, 福建省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医会胸部肿瘤分会理事. 2014年北京大学访问学者, 赴北京大学人民医院胸外科访问进修一年, 师从王俊院士. 主持福建省卫生厅及莆田市科技计划项目课题, 任《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》等国内核心期刊杂志上发表论文10余篇.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 21 November 8, 2020

EDITORIAL

- 1053 Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice  
*Liu JY, Chen HY, Zhang GX.*
- 1059 Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases  
*Jia YF, Jian Z, Gao YT*

CLINICAL RESEARCH

- 1068 Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps  
*Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW*

REVIEW

- 1076 Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection  
*Zhao YZ, You J, Liu HE*
- 1084 Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer  
*Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG*
- 1090 Analysis of "treating the same disease with different therapies" in patients with diarrhea  
*Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ*

CLINICAL PRACTICE

- 1096 Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis  
*Shen WF, Xu HG, Zhang XR*

CASE REPORT

- 1102 Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases  
*Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 21 November 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian, Teaching Hospital, Fujian Medical University. No. 449 Nanmenxi Street, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科 云南省昆明市 650032

赵寅洲, 硕士在读, 主要从事肝病基础与临床研究.

**作者贡献分布:** 赵寅洲进行文章的构思, 设计和文献的收集、整理以及撰写; 游晶与刘怀鄂负责修订、审校; 游晶负责文章的可行性分析、监督管理及质量控制.

**基金项目:** 国家自然科学基金项目, Nos. 81760111, 81760617; 云南省应用基础研究项目, No. 2017FE468(-033).

**通讯作者:** 游晶, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室. [jingyoukm@126.com](mailto:jingyoukm@126.com)

收稿日期: 2020-07-13

修回日期: 2020-08-04

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

### Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, Nos. 81760111 and Nos. 81760617; Applied Basic Research Project of Yunnan Province, No. 2017FE468(-033).

**Corresponding author:** Jing You, Professor, Chief Physician, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. [jingyoukm@126.com](mailto:jingyoukm@126.com)

Received: 2020-07-13

Revised: 2020-08-04

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

### Abstract

Suppressor of cytokine signaling proteins (SOCS) are cytokine pathway inhibitors that play an important role in regulating the antiviral effect of interferon (IFN). Current studies have shown that SOCS1 and SOCS3 are closely related to hepatitis B virus (HBV) infection. Inhibition or stimulation of SOCS1 and SOCS3 expression may affect the antiviral effect by regulating the production of IFN, and may also affect the pathogenicity of HBV together with other cytokines or transcription regulators. This paper mainly discusses the possible mechanisms of SOCS1 and SOCS3 in HBV infection.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Suppressor of cytokine signaling proteins; SOCS1; SOCS3; Hepatitis B viruses; Interferon

**Citation:** Zhao YZ, You J, Liu HE. Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1076-1083

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1076>

### 摘要

细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)是一种细胞因子通路抑制蛋白, 在调节干扰素抗病毒作用中发挥着重要的作用. 目前的研究显示, SOCS1和SOCS3与乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染之间密切相关, 抑制或者刺激SOCS1和SOCS3的表达, 可能通过调节干扰素的产生影响其抗病毒效果, 也可能与其他细胞因子或转录调节因子共同作用影响HBV

的致病性. 该文主要讨论SOCS1和SOCS3在HBV感染过程中可能的作用机制.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 细胞因子信号转导蛋白抑制因子; SOCS1; SOCS3; 乙型肝炎病毒; 干扰素

**核心提要:** 本文主要讨论了细胞因子信号转导蛋白抑制因子1 (suppressor of cytokine signaling proteins 1, SOCS1) 和SOCS3在调节乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染中可能的作用机制. 目前有关于综合讨论SOCS与HBV感染相关的文献, 不管是在国内还是国外都比较少. 本文经国内以及国外相关数据检索库尽量查阅了SOCS与HBV相关的文献, 归纳总结了SOCS与HBV感染相关的机制, 特别是SOCS1和SOCS3调节干扰素抗HBV作用的可能机制.

**文献来源:** 赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂. 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1076-1083

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1076>

## 0 引言

在乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染过程中, 肝损伤的机制取决于宿主的免疫反应. 在HBV感染的早期阶段, 先天免疫反应在抑制病毒复制和炎症活动中起着重要作用. 这些反应包括干扰素(interferon, IFN)和细胞因子的分泌, 主要经过Janus激酶(Janus kinases, JAK)/信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路发挥效应, 并被细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)的经典负反馈系统调节<sup>[1]</sup>. 其中SOCS1和SOCS3与HBV感染相关疾病的发生发展密切相关, 通过调节HBV感染中相关因子的产生和功能来影响HBV的复制和致病性.

## 1 SOCS家族

SOCS和细胞因子诱导的含Src同源2(Src homology 2, SH2)的(cytokine-inducible SH2-containing, CIS)蛋白组成了一个胞内蛋白家族, 包括8个成员(CIS和SOCS1至SOCS7), 每个成员都有一个SH2结构域, 一个长度和序列可变的氨基末端, 以及一个由40个氨基酸组件构成的羧基末端(称为SOCS盒)<sup>[2]</sup>. 其中SOCS1和SOCS3主要负反馈调节JAK/STAT信号通路.

**1.1 SOCS1和SOCS3发挥作用的分子机制** SOCS1的SH2结构域直接结合到JAK的激活环上. CIS, SOCS2和

SOCS3的SH2结构域结合到激活的细胞因子受体上的磷酸化酪氨酸残基上. 对于SOCS3, 其主要结合到gp130相关的细胞因子受体, 这些受体包括gp130磷酸化酪氨酸757 (Tyrosine 757, Tyr757)残基, IL-12受体β2的Tyr800残基和瘦素受体的Tyr985残基<sup>[3]</sup>. 其中, SOCS1和SOCS3均可直接通过它们特异含有的激酶抑制区(kinase inhibitory regions, KIR)抑制JAK酪氨酸激酶活性, KIR竞争性充当JAK的底物, 从而阻止了相应激活物对活性位点的访问<sup>[4-6]</sup>. SOCS1和SOCS3能抑制JAK1、JAK2和酪氨酸激酶2 (tyrosine kinases 2, Tyk2)的催化活性, 但不抑制JAK3, 这可能因为JAK1、JAK2和Tyk2中存在进化保守的“GQM”序列, 而SH2-KIR结构域能与“GQM”序列相互作用, 但该序列不存在于JAK3中. KIR突变的SOCS1不仅对SOCS1而且对SOCS3都起着显性抑制的作用<sup>[7]</sup>. 因此, KIR和“GQM”序列之间的相互作用对于SOCS1和SOCS3发挥其生理作用至关重要.

其中, SOCS3主要作用于STAT3. STAT3激活需要关键酪氨酸残基(Tyr705)的磷酸化, 介导其二聚化, 这是进入细胞核与DNA结合的先决条件. STAT3在Tyr705的磷酸化最常见的是由JAKs介导, 尤其是JAK2, 但它的活性还受到其他机制的微调, 包括丝氨酸(Ser727)磷酸化和乙酰化等. STAT3的激活还开启了涉及蛋白酪氨酸磷酸酶和SOCS3的强负反馈调节回路. 这些反馈机制会抑制STAT3的活性, 并确保细胞因子诱导的STAT3激活是正常细胞中的短暂事件<sup>[8]</sup>. 在人肝细胞、HepG2-NTCP细胞和BALB/c小鼠中, 发现在早期HBV感染过程中, p38促分裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和STAT3被激活以促进HBV复制. 然而, 在HBV感染晚期, HBV激活的同源盒A1 (HBV activates homeobox A10, HoxA10)与p38 MAPK结合, 募集含有SH2的蛋白酪氨酸磷酸酶1(SH2-containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1), 以促进SHP-1催化p38 MAPK/STAT3的去磷酸化, 从而减弱p38 MAPK/STAT3的激活和HBV复制. 此外, HoxA10与HBV增强子I (enhancer element I, EnhI) /X启动子结合, 与STAT3竞争该启动子的结合, 从而抑制HBV转录. 该项工作揭示了控制HBV复制的负面调节机制, 并为控制HBV感染的潜在药物的开发提供了新的见识<sup>[9]</sup>. 也表明STAT3与HBV感染相关.

**1.2 SOCS与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞** 编码SOCS家族(SOCS1, SOCS3和CIS)的基因是转录因子ThPOK的关键靶标, ThPOK能够特异性地靶向SOCS1的启动子以增加其转录从而抑制胸腺细胞中转录因子Runx3表达, 从而促进胸腺CD4<sup>+</sup>T细胞的分化发育<sup>[10]</sup>.

在初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化过程中, SOCS1和SOCS3



调节通路在其中扮演着重要的角色. SOCS3过表达抑制白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)介导的STAT4激活从而抑制Th1细胞的分化. 然而, SOCS3的缺失会促进IL-10和转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )的产生也会抑制Th1细胞的产生. 对于Th17细胞<sup>[11]</sup>, IL-6/21/23、TGF- $\beta$ 与相应受体结合, 刺激STAT3活化, 促进其分化发育, 其中SOCS1促进该过程的发生, 而SOCS3对T细胞调节有两面性. 因为SOCS3主要作用于STAT3, 而STAT3具有双重功能: 它既促进炎症性IL-17的产生, 又促进抗炎性IL-10和TGF- $\beta$ 的产生<sup>[12]</sup>. 另外, 研究显示SOCS1对肝反应性CD8<sup>+</sup>T细胞中细胞因子信号传导的调节可控制急性肝炎的动力学和严重程度, SOCS1在细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的二次激活中限制CTL细胞因子依赖性的增殖/存活及功能方面发挥了关键作用. 然而, 该研究发现SOCS1的这种作用是短暂的, SOCS1缺陷的T细胞功能最终会衰竭<sup>[13]</sup>.

Treg细胞中, IL-2, TGF- $\beta$ 与受体结合, 刺激STAT5, 促进其分化发育, SOCS1在该过程中起抑制作用, 但是SOCS1对于Treg细胞的功能又是必不可少的<sup>[3]</sup>. SOCS1通过保护Treg免受过度的炎症细胞因子的影响, 在Treg细胞的完整性和功能中发挥重要作用. 缺乏SOCS1的Treg会丢失转录叉头/翼状螺旋转录因子3 (forkhead or winged helix transcription factor3, Foxp3)的表达, 使其转换成Th1或Th17样细胞, 这可能是由于STAT1和STAT3过度激活所致. 并且SOCS1是Tregs中miR-155和miR-146a的靶标, 在胸腺分化过程中, Foxp3的上调与miR-155的高表达有关, 并通过诱导SOCS1的下调来促进Treg细胞的竞争适应性和增殖潜能. miR-155缺乏还通过上调SOCS1减轻肝脏缺血再灌注损伤, 这与促进M2巨噬细胞极化和抑制Th17分化有关<sup>[12,14]</sup>. 另外有研究显示, 增强SOCS3的表达干扰了Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞的产生<sup>[15]</sup>. 所以, SOCS1和SOCS3对于维持Treg细胞的正常功能都是必不可少的, 它们可能参与HBV相关疾病中Th17细胞与Treg细胞平衡的调节.

1.3 IFN抗病毒作用机制 其中IFN- $\alpha$ 作用于其受体, 磷酸化Tyk2和JAK1, 诱导STAT1/STAT2异源二聚体, 并与干扰素调节转录因子9 (interferon regulatory transcription factor 9, IRF9)结合形成异源三聚体转录起始复合物进入细胞核, 识别DNA上的干扰素刺激应答元件 (interferon-stimulated response element, ISRE), 诱导黏液病毒抗性蛋白A (myxovirus resistance protein A, MX)、2'5'-寡腺苷酸合成酶(2'5'-oligoadenylate synthetase, 2'5'-OAS)和RNA激活的蛋白激酶(RNA-activated protein kinase, PKR)的多重表达, 在宿主细胞中产生一个抗病

毒、抗增殖和免疫调节的环境. IFN- $\gamma$ 与受体结合激活STAT1同源二聚体, 进入胞核结合DNA上GAS组件发挥相应生理学反应<sup>[1,16]</sup>. 在一项54位慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者参加的临床试验中, 核苷(酸)类似物(nucleoside (acid) analogues, NAs)经治CHB患者在IFN- $\alpha$ 抗病毒治疗过程中, 非应答组患者外周血单个核细胞以及肝组织中SOCS3的表达较应答组明显增强, 推测SOCS3可能通过负性调控JAK-STAT信号通路, 影响临床抗病毒疗效<sup>[17,18]</sup>. 该结果表明SOCS对相应信号通路的负性调节可能与干扰素抵抗机制相关.

## 2 SOCS1和SOCS3调节HBV感染可能机制

2.1 SOCS1和SOCS3基因的多态性和甲基化与HBV感染 在HBV研究中, 发现SOCS的多态性和甲基化在调节SOCS的表达中起着重要作用, 并影响HBV相关肝病的进展.

2.1.1 *SOCS1*和*SOCS3*基因的多态性与HBV相关疾病: 有研究在基因水平发现SOCS3 *rs4969170 A/G*位点的变异可能影响了SOCS3基因的转录活性及其蛋白的表达<sup>[19]</sup>. 也有研究显示SOCS3较小的等位基因*rs12953258A*与HBV感染的易感性增加相关; 与CHB患者相比, 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中观察到次要等位基因*rs111033850C*和*rs12953258A*的频率增加; 具有*rs111033850CC*主要基因型的HBV患者病毒载量降低, 而*rs12953258AA*主要基因型导致病毒载量增加. 其中SOCS3启动子区域的DNA甲基化与SOCS3表达调节有关, 并经常发生在有HBV感染背景HCC肿瘤中<sup>[20]</sup>. 另有研究显示, SOCS3 *rs4969168*可能是HBV感染的CHB患者发展成为LC和HCC的危险因素<sup>[21]</sup>.

而在一批未经治疗的CHB患者中进行了肝内宿主基因表达的检测分析, 发现与未感染的对照组相比, CHB患者的肝内基因表达谱显示干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和病原体识别受体(pathogen recognition receptor, PRR)通路的强烈下调, 但是发现这与HBV复制没有直接关系, 具体机制仍然不清. 相对于HBeAg(+)患者, HBeAg(-)中的基因亚群*SOCS1*, *SOCS3*, *CXCL10*, *GBP1*, *IFITM1*, *IFNB1*, *IL-10*, *IL-6*, *ISG15*, *TLR3*受抑制程度更高. 值得注意的是, 该实验中具有较低血清HBsAg量HBeAg(-)患者的多种信号途径相关基因表达被抑制的状态出现了缓解的现象<sup>[22]</sup>.

2.1.2 *SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化与HBV相关疾病: 多项研究显示*SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化可能与HBV相关疾病的预后显著相关, 特别是肿瘤的发生和



发展.

在乙型肝炎病毒X(HBx)基因转染的QSG7701细胞中<sup>[23]</sup>, HBx基因上调DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)3A/3B的mRNA和蛋白表达, 增加SOCS1基因启动子CpG岛(CpG Islands, CGI)的甲基化程度从而下调SOCS1的表达. 其他证据也表明<sup>[24]</sup>, HBV感染与肝癌中SOCS1启动子过度甲基化呈正相关. CHB和慢性乙型肝炎急性肝衰竭(acute-on-Chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者中SOCS1 mRNA的表达明显高于健康对照者, 并且ACHBLF患者的SOCS1启动子甲基化程度显著高于CHB患者, 表明SOCS1可能是ACHBLF中与免疫相关肝损伤的原因, 其异常甲基化可能是ACHBLF预后的关键事件<sup>[25]</sup>.

有研究显示有HBV感染背景的HCC肿瘤组织中, 对SOCS3启动子CGI的两个区域进行甲基化分析, 发现只有靠近SOCS3翻译起始位点的区域被高度甲基化, SOCS3的表达与甲基化程度呈负相关. 并且Kaplan-Meier曲线分析显示SOCS3高度甲基化与HCC患者不良的临床预后显著相关. 该研究也发现SOCS3高甲基化在非肿瘤组织中也存在, 并且在肿瘤组织中的频率和强度均增加, 说明SOCS3高度甲基化可能与肿瘤的发生发展有关. 而在相应的肿瘤研究中发现SOCS家族可以通过抑制JAK/STAT, 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号传导和促进p53信号传导在抑制肿瘤发生发展中起到重要的作用<sup>[26]</sup>. 另有研究显示, HBV诱导的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累上调了转录因子*Snail*的表达, *Snail*与SOCS3启动子*E-box*结合, 并与DNA (胞嘧啶-5-)-甲基转移酶[DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 1, DNMT1]和组蛋白脱乙酰基酶1 (Histone Deacetylase 1, HDAC1)介导了SOCS3的表观遗传沉默(超甲基化). ROS的过量产生也上调了IL-6的表达, 和SOCS3表达抑制共同导致了STAT3途径的持续激活<sup>[27]</sup>.

**2.2 SOCS1和SOCS3与microRNA之间的相互作用影响IFN的抗病毒效果** 相关实验发现, microRNA-122 (miR-122)可以通过抑制SOCS1和SOCS3基因表达来增强IFN的抗病毒效率. 而miR-155也有类似的作用.

有实验团队先期证明在miR-122丰富的Huh7细胞中miR-122能通过抑制SOCS1的表达来调节I型IFN的表达<sup>[28]</sup>. 后期该团队在细胞实验中证明miR-122也可以通过靶向SOCS3 mRNA的1887-1910核苷酸区域3'-非翻译区来抑制SOCS3的表达. 并证明了, 在miR-122模仿物处理的Huh7细胞中, IFN水平的显著提高导致HBV表达下降, 而抑制内源性miR-122使IFN表达显著降低而导致病毒复制增强. 他们的结果表明, miR-122可下调SOCS3,

从而影响内源性I型IFN的抗HBV效率<sup>[29]</sup>.

临床研究发现, CHB患者外周单个核细胞中的miR-155和SOCS1的表达水平与肝损伤程度密切相关<sup>[30]</sup>. 另外的研究表明miR-155可以通过下调SOCS1表达, 进而促进IFN- $\gamma$ 的表达, 增强HBV转基因小鼠的抗HBV能力. 与此同时, miR-155可下调第十染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 有潜在的促进肝癌发生的可能<sup>[31]</sup>. 经miR-155转染的HepG2.2.15细胞中, miR-155通过增强SOCS1触发的自噬来增强HBV复制及其抗原表达. 具体机制可能是miR-155削弱了SOCS1/Akt/mTOR轴的抑制作用从而增强了HepG2.2.15细胞的自噬, 其中自噬抑制剂(3-MA)可以消除miR-155触发的HBsAg分泌<sup>[32]</sup>. 也有实验发现miR-155可以靶向SOCS1增强巨噬细胞对脂多糖的炎症反应<sup>[33]</sup>.

在与HBV相关的抗原(HBsAg, HBeAg和HBcAg)共培养的人类健康外周单个核细胞中, 只有HBeAg能稳定的刺激该细胞产生相应的炎症因子, 并发现HBeAg通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和NF- $\kappa$ B信号通路刺激增加了miR-155的表达, 而增加的miR-155在巨噬细胞中又通过靶向抑制负性调节因子SOCS-1、B细胞淋巴瘤-6 (B-cell lymphoma 6, BCL-6)和含有SH2结构的肌醇5-磷酸酶1 (Src homology-2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1, SHIP1)的表达促进了HBeAg诱导的炎症细胞因子的产生<sup>[34]</sup>. 但另外的研究显示, HBeAg抑制IFN/JAK/STAT信号传导以促进HBV复制. 具体机制可能是HBeAg刺激SOCS2的表达, SOCS2通过降低Tyk2的稳定性, 下调I型和III型IFN受体的表达, 抑制STAT1的磷酸化和核易位来破坏IFN/JAK/STAT信号传导, 并最终抑制ISG的表达, 从而抑制IFN作用和促进病毒复制<sup>[35]</sup>. HBeAg表现出来的不同的生物学效应, 可能与HBV感染的病程有关, 在不同时期有不同的信号通路被HBeAg刺激从而产生了不同的效应.

并且有荟萃分析证明循环miRNAs有助于CHB相关肝纤维化的无创检测<sup>[36]</sup>. 这些发现可以为医学工作者提供灵感, 提高HBV相关疾病的监测以及治疗效率.

**2.3 SOCS3与细胞因子之间的相互作用对HBV致病性的影响** 在SOCS家族中, SOCS3是IL-6和IL-10的关键调节剂, 被TLR刺激激活. SOCS3可通过抑制STAT3活化抑制细胞增殖和细胞存活, STAT3相关的细胞因子的活化(例如IL-6和IL-22)通过JAK/STAT信号传导途径介导, 与早期诱导炎症和癌变密切相关, 其中癌基因*STAT3*在很大程度上与NF- $\kappa$ B活化相关. 而SOCS3在功能上抑制*STAT3*激活并负面调节肿瘤的发展<sup>[37]</sup>.

体外研究发现, IL-6可以诱导SOCS3的表达, 而中和细胞中的IL-6则发现SOCS3的表达水平也降低<sup>[38]</sup>. IL-6可通过激活STAT3途径参与HBV相关的肝癌发生. IL-6/STAT3途径的持续激活通常与SOCS3的抑制有关, SOCS3既是该途径中的目标基因又是STAT3的负调控子. NF- $\kappa$ B诱导的抗氧化剂表达可防止ROS蓄积导致的STAT3的意外激活<sup>[27]</sup>. 但是, 大多数STAT3阳性的HCC未显示NF- $\kappa$ B激活, 大多数NF- $\kappa$ B阳性的HCC也未显示出STAT3激活<sup>[39]</sup>. 所以, 需要确定在人类肝癌发生过程中NF- $\kappa$ B活性是否下调以允许STAT3激活. 研究也发现, 血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase-1, HO-1)的异常表达阻断了HepG2细胞中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的ROS, 并且肝癌细胞IL-6与HO-1之间可能存在反馈回路, IL-6可通过JAK/STAT3途径诱导HO-1的表达发挥抗肿瘤作用<sup>[40]</sup>. 另外, 有研究发现HBV及其编码的蛋白HBxAg和HBcAg, 以及IFN- $\alpha$ 均可诱导肝细胞中IL-6的表达, 而HBcAg抑制肝细胞中IL-6的表达. HBV不会影响HepG2细胞中IL-6诱导的STAT3激活, IL-6通过上调SOCS3的表达抑制了三种IFN- $\alpha$ 下游效应子(MxA, OAS和PKR)的表达继而减弱了IFN- $\alpha$ 的抗病毒效应<sup>[41]</sup>.

SOCS3与JAK1和JAK2共表达时可以观察到SOCS3酪氨酸磷酸化, SOCS3与JAK1相关并抑制JAK1的磷酸化作用, 而IL-2受体链(IL-2R)的存在显著增强了这种抑制作用. 此外, 在IL-2刺激T细胞后, SOCS3能够与IL-2受体复合物相互作用. 最后, 在有SOCS3的情况下, IL-2和IL-3诱导的增殖均被显著抑制. 结果表明, 当IL-2在T细胞中迅速诱导SOCS3表达时, SOCS3也通过一个经典的负反馈回路抑制IL-2的反应<sup>[42]</sup>.

在 小 鼠 腹 膜 巨 噬 细 胞 实 验 中 发 现 脂 多 糖 (lipopolysaccharide, LPS)刺激的巨噬细胞中, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )通过抑制SOCS3的酪氨酸磷酸化阻止SOCS3蛋白的降解, 但对SOCS3 mRNA表达量没有明显的影响<sup>[43]</sup>. 而在HCV感染早期, 研究证明HCV蛋白p7, 通过JAK/STAT和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径刺激STAT3来诱导SOCS3的表达, 从而抑制TNF- $\alpha$ 介导的炎症反应<sup>[44]</sup>.

HBx蛋白可以刺激TGF- $\beta$ 1的产生, 介导肝细胞炎症和肝纤维化的发生. 其中TGF- $\beta$ 1可抑制SOCS3 mRNA的表达, 并且这种抑制与肝细胞脂肪变性有关, 而与HBV无关. 并且研究发现, TGF- $\beta$ 1不影响HepG2.2.15细胞中HBV复制, 但可抑制HBsAg和HBcAg的表达<sup>[45]</sup>. 也有证据表明, 在模仿人类肝细胞癌(HCC)部分肝切除(partial hepatectomy, PH)的HBx蛋白转基因小鼠中, SOCS家族蛋白(特别是SOCS1, SOCS3)表达在

PH后明显被抑制, 其中TGF- $\beta$ /Smad、STAT3的表达也显示出明显的差异<sup>[46]</sup>, 这可能与上述结果相佐证. 并且在稳定表达HBx蛋白的HepG2细胞中, 发现SOCS3和蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)抑制因子的增多, 并发现SOCS3和PP2A的诱导物STAT3和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的磷酸化现象增多, 导致干扰素刺激基因表达减少, 从而抑制IFN信号通路, 减弱IFN的抗病毒作用<sup>[47]</sup>.

2.4 可能通过调节SOCS1/SOCS3分子活性发挥抗HBV病毒活性的物质 一种小的化合物RO8191上, 起到IFN- $\alpha$ / $\beta$ 受体2 (interferon alpha-beta receptor 2, IFNAR2)激动剂的作用. RO8191与IFNAR2结合, 并通过JAK/STAT信号传导途径诱导ISGs表达, RO8191可以口服给药, 并且成本低廉, 因此比必须注射的IFN- $\alpha$ 更具优势. 在研究中发现RO8191具有抗HBV活性, 将RO8191命名为cccDNA modulator(CDM), 编号为3008(CDM-3008). 与IFN- $\alpha$ 相比在CDM-3008处理的细胞中, CDM-3008通过激活JAK/STAT通路, 诱导ISGs表达, 表现出抗HBV活性, 并且在CDM-3008处理的细胞中, 抑制STAT激活的SOCS1, SOCS2, SOCS3和CIS的表达增强, 反馈抑制作用强于IFN- $\alpha$ <sup>[48]</sup>. 该药可能为慢性乙型肝炎的治疗提供一个新的选择. 另外有研究显示, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂(厄洛替尼和吉非替尼)具有抗HBV作用, 具体机制可能是通过上调SOCS3抑制STAT3磷酸化来增强IFN- $\alpha$ 的抗病毒活性<sup>[49]</sup>. 细胞实验表明, 板蓝根多糖(radix isatidis polysaccharide, RIP)可能通过激活IFN- $\alpha$ 依赖性JAK/STAT信号通路和诱导抗HBV蛋白表达产生抗HBV的作用. 此外, 也测得细胞中SOCS1和SOCS3的过度表达被纠正<sup>[50]</sup>. 已有研究证实SOCS1和SOCS3的模拟物或拮抗剂已经在某些具体的疾病模型实验中证实有效, 但是其中的副作用和局限性也不可忽视, 仍需要进一步的研究<sup>[2]</sup>.

### 3 结论

SOCS1和SOCS3在IFN抗病毒过程中主要通过负反馈调节JAK/STAT信号通路影响IFN的抗病毒效果. 在HBV感染过程中, *SOCS1*和*SOCS3*基因的多态性及其甲基化程度与HBV感染的肝病密切相关, 特别是在HBV感染相关的肝癌的发生发展中可能起着积极地推动作用. 另外miR-122和miR-155可能靶向作用于*SOCS1*和*SOCS3*基因并抑制其表达, 从而增强IFN的抗HBV的作用. 而IL-6、TNF- $\alpha$ 以及TGF- $\beta$ 1等细胞因子可能被HBV编码的相关蛋白激活或抑制, 调节SOCS1和SOCS3的表达来影响IFN的抗病毒效果. 就目前的研究来看, SOCS1



和SOCS3与HBV的感染及其病程进展密切相关, 但是SOCS1和SOCS3基因水平上的改变如何影响HBV的致病性以及相关肝病的疾病进程, 具体机制仍然不清楚. HBV又通过哪些方式影响SOCS1和SOCS3的调节通路, 仍有待进一步的研究. 但是不可否认SOCS1和SOCS3在HBV感染中的调节作用, 对于靶向SOCS1和SOCS3分子的相关药物也在研究的路上, 希望在不久的将来能有突破性的进展, 为HBV相关疾病的治疗提供一种新的选择.

#### 4 参考文献

- 侯敏, 刘新, 张文艳. SOCS家族蛋白在病毒感染中发挥的作用. 病毒学报 2017; 33: 284-292 [DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003136]
- Durham GA, Williams JLL, Nasim MT, Palmer TM. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 298-308 [PMID: 30948191 DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.001]
- Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, Yasukawa H, Yoshimura A. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 980-985 [PMID: 21508344 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207464]
- Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, Sasaki M, Johnston JA, Yoshimura A. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-351 [PMID: 10421843 DOI: 10.1046/j.1365-2443.1999.00263.x]
- Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, Masuhara M, Sasaki A, Wakioka T, Ohtsuka S, Imaizumi T, Matsuda T, Ihle JN, Yoshimura A. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *EMBO J* 1999; 18: 1309-1320 [PMID: 10064597 DOI: 10.1093/emboj/18.5.1309]
- Zhao Y, Xiong X, Sun Y. Cullin-RING Ligase 5: Functional characterization and its role in human cancers. *Semin Cancer Biol* 2020 [PMID: 32334051 DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.003]
- Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, Varghese LN, Laktyushin A, Young SN, Lucet IS, Norton RS, Nicola NA. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity. *Immunity* 2012; 36: 239-250 [PMID: 22342841 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.015]
- Hösel M, Quasdorff M, Ringelhan M, Kashkar H, Debey-Pascher S, Sprinzl MF, Bockmann JH, Arzberger S, Webb D, von Olshausen G, Weber A, Schultze JL, Büning H, Heikenwalder M, Protzer U. Hepatitis B Virus Activates Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Supporting Hepatocyte Survival and Virus Replication. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 339-363 [PMID: 28884137 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.07.003]
- Yang Q, Zhang Q, Zhang X, You L, Wang W, Liu W, Han Y, Ma C, Xu W, Chen J, Yang H, Wan P, Zhou Y, Liu Y, Wu K, Yang Z, Wu J. HoxA10 Facilitates SHP-1-Catalyzed Dephosphorylation of p38 MAPK/STAT3 To Repress Hepatitis B Virus Replication by a Feedback Regulatory Mechanism. *J Virol* 2019; 93 [PMID: 30674631 DOI: 10.1128/jvi.01607-18]
- Luckey MA, Kimura MY, Waickman AT, Feigenbaum L, Singer A, Park JH. The transcription factor ThPOK suppresses Runx3 and imposes CD4(+) lineage fate by inducing the SOCS suppressors of cytokine signaling. *Nat Immunol* 2014; 15: 638-645 [PMID: 24880459 DOI: 10.1038/ni.2917]
- Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 20 [PMID: 22566904 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00020]
- Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, Akanuma T, Nakatsukasa H. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10 [PMID: 28716890 DOI: 10.1101/cshperspect.a028571]
- Vo M, Holz LE, Wong YC, English K, Benseler V, McGuffog C, Azuma M, McCaughan GW, Bowen DG, Bertolino P. Effector T cell function rather than survival determines extent and duration of hepatitis in mice. *J Hepatol* 2016; 64: 1327-1338 [PMID: 26924452 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.040]
- Tang B, Wang Z, Qi G, Yuan S, Yu S, Li B, Wei Y, Huang Q, Zhai R, He S. MicroRNA-155 deficiency attenuates ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in mice. *Transpl Int* 2015; 28: 751-760 [PMID: 25611689 DOI: 10.1111/tri.12528]
- Luckey MA, Kim TH, Prakhara P, Keller HR, Crossman A, Choi S, Love PE, Walsh STR, Park JH. SOCS3 is a suppressor of  $\gamma$ c cytokine signaling and constrains generation of murine Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2020; 50: 986-999 [PMID: 32144749 DOI: 10.1002/eji.201948307]
- Caraglia M, Vitale G, Marra M, Budillon A, Tagliaferri P, Abbruzzese A. Alpha-interferon and its effects on signalling pathways within cells. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5: 475-485 [PMID: 15581417 DOI: 10.2174/1389203043379378]
- Han M, Li Y, Wu W, Zhang Y, Yan W, Luo X, Ning Q. Altered expression of interferon-stimulated genes is strongly associated with therapeutic outcomes in hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2017; 147: 75-85 [PMID: 28988797 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.003]
- Wang YL, Wu WY, You J, Yan WM, Luo XP, Ning Q, Han MF. [Relationship between the suppressor of cytokine signaling 3 expression and antiviral efficacy of nucleos(t)ide and interferon alpha therapy for chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 27-32 [PMID: 30685920 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.007]
- Li F, Zheng Y, Shao C, Fan X, Wang L, Huo N, Lu H, Wu C, Xu X. [Study of the mechanism underlying the effect of SOCS3 rs4969170 A/G polymorphism on the occurrence of insulin resistance in chronic hepatitis C patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 171-174 [PMID: 25938827 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.003]
- Hoan NX, Van Tong H, Giang DP, Cuong BK, Toan NL, Wedemeyer H, Bock CT, Krensmeyer PG, Song LH, Velavan TP. SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017; 8: 17127-17139 [PMID: 28179578 DOI: 10.18632/oncotarget.15083]
- Zhang YQ, Peng LJ, Cao YL, Zeng JP, Wu YJ, Shi H, Cheng SY, Wang JY, Friedman SL, Sninsky JJ, Guo JS. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis B. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 535-543 [PMID: 27391584 DOI: 10.1089/gtmb.2016.0062]
- Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, Facchetti F, Galmozzi E, Fournier M, Hervieu V, Berthillon P, Berby F, Bordes I, Durantel D, Levrero M, Lampertico P, Zoulim F. Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017; 66: 897-909 [PMID: 28043874 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.024]
- Fu X, Song X, Li Y, Tan D, Liu G. Hepatitis B virus X protein upregulates DNA methyltransferase 3A/3B and enhances SOCS-1 CpG island methylation. *Mol Med Rep* 2016; 13: 301-308 [PMID: 26573490 DOI: 10.3892/mmr.2015.4545]
- Nomoto S, Kinoshita T, Kato K, Otani S, Kasuya H, Takeda S, Kanazumi N, Sugimoto H, Nakao A. Hypermethylation

- of multiple genes as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1260-1265 [PMID: 17968429 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604016]
- 25 Zhang JJ, Fan YC, Zhang ZH, Han J, Wang LY, Li T, Zhang F, Yin YP, Hu LH, Yang Y, Sun FK, Wang K. Methylation of suppressor of cytokine signalling 1 gene promoter is associated with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2015; 22: 307-317 [PMID: 25045829 DOI: 10.1111/jvh.12286]
- 26 Zhang X, You Q, Zhang X, Chen X. SOCS3 Methylation Predicts a Poor Prognosis in HBV Infection-Related Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22662-22675 [PMID: 26393582 DOI: 10.3390/ijms160922662]
- 27 Yuan K, Lei Y, Chen HN, Chen Y, Zhang T, Li K, Xie N, Wang K, Feng X, Pu Q, Yang W, Wu M, Xiang R, Nice EC, Wei Y, Huang C. HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3. *Cell Death Differ* 2016; 23: 616-627 [PMID: 26794444 DOI: 10.1038/cdd.2015.129]
- 28 Li A, Song W, Qian J, Li Y, He J, Zhang Q, Li W, Zhai A, Kao W, Hu Y, Li H, Wu J, Ling H, Zhong Z, Zhang F. MiR-122 modulates type I interferon expression through blocking suppressor of cytokine signaling 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 858-865 [PMID: 23348614 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.01.008]
- 29 Gao D, Zhai A, Qian J, Li A, Li Y, Song W, Zhao H, Yu X, Wu J, Zhang Q, Kao W, Wei L, Zhang F, Zhong Z. Down-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 by miR-122 enhances interferon-mediated suppression of hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2015; 118: 20-28 [PMID: 25766860 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.001]
- 30 汪增秀, 吴卫锋. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中miR-155和细胞因子信号转导抑制因子1相对表达量与肝功能损伤程度的相关性. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2019; 11: 14-20 [DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.003]
- 31 Xie C, Ren GL, Xu MC, Zhang WY, Zhang SL, Cai QY, Lin YM, Zhou DL. [The effect of miR-155 on HBV replication and PTEN expression in vivo]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 489-494 [PMID: 30317769 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.002]
- 32 Chen L, Ming X, Li W, Bi M, Yan B, Wang X, Yang P, Yang B. The microRNA-155 mediates hepatitis B virus replication by reinforcing SOCS1 signalling-induced autophagy. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 436-442 [PMID: 31930529 DOI: 10.1002/cbf.3488]
- 33 Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M, Lu H, Fan D. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 759-767 [PMID: 24504735 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701]
- 34 Wang W, Bian H, Li F, Li X, Zhang D, Sun S, Song S, Zhu Q, Ren W, Qin C, Qi J. HBeAg induces the expression of macrophage miR-155 to accelerate liver injury via promoting production of inflammatory cytokines. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 2627-2641 [PMID: 29349567 DOI: 10.1007/s00018-018-2753-8]
- 35 Yu Y, Wan P, Cao Y, Zhang W, Chen J, Tan L, Wang Y, Sun Z, Zhang Q, Wan Y, Zhu Y, Liu F, Wu K, Liu Y, Wu J. Hepatitis B Virus e Antigen Activates the Suppressor of Cytokine Signaling 2 to Repress Interferon Action. *Sci Rep* 2017; 7: 1729 [PMID: 28496097 DOI: 10.1038/s41598-017-01773-6]
- 36 路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼. 循环mi RNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1365-1374 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i22.1365]
- 37 Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 58 [PMID: 24600449 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00058]
- 38 Martinez D, Palmer C, Simar D, Cameron BA, Nguyen N, Aggarwal V, Lloyd AR, Zekry A. Characterisation of the cytokine milieu associated with the up-regulation of IL-6 and suppressor of cytokine 3 in chronic hepatitis C treatment non-responders. *Liver Int* 2015; 35: 463-472 [PMID: 24461080 DOI: 10.1111/liv.12473]
- 39 He G, Yu GY, Temkin V, Ogata H, Kuntzen C, Sakurai T, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Leffert HL, Karin M. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell* 2010; 17: 286-297 [PMID: 20227042 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.048]
- 40 Chiang KC, Chang KS, Hsu SY, Sung HC, Feng TH, Chao M, Juang HH. Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32204510 DOI: 10.3390/antiox9030251]
- 41 Yang K, Guan S, Zhang H, Chen Z. Induction of interleukin 6 impairs the anti-HBV efficiency of IFN- $\alpha$  in human hepatocytes through upregulation of SOCS3. *J Med Virol* 2019; 91: 803-812 [PMID: 30570770 DOI: 10.1002/jmv.25382]
- 42 Cohnen SJ, Sanden D, Cacalano NA, Yoshimura A, Mui A, Migone TS, Johnston JA. SOCS-3 is tyrosine phosphorylated in response to interleukin-2 and suppresses STAT5 phosphorylation and lymphocyte proliferation. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4980-4988 [PMID: 10373548 DOI: 10.1128/mcb.19.7.4980]
- 43 Dagvadorj J, Naiki Y, Tumurkhuu G, Noman AS, Iftakhar-E-Khuda I, Komatsu T, Koide N, Yoshida T, Takashi Yokochi. Tumor necrosis factor- $\alpha$  augments lipopolysaccharide-induced suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) protein expression by preventing the degradation. *Immunology* 2010; 129: 97-104 [PMID: 20050332 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03154.x]
- 44 Convery O, Gargan S, Kickham M, Schroder M, O'Farrelly C, Stevenson NJ. The hepatitis C virus (HCV) protein, p7, suppresses inflammatory responses to tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  via signal transducer and activator of transcription (STAT)3 and extracellular signal-regulated kinase (ERK)-mediated induction of suppressor of cytokine signaling (SOCS)3. *FASEB J* 2019; 33: 8732-8744 [PMID: 31163989 DOI: 10.1096/fj.201800629RR]
- 45 Wang Y, Zhao LF, Wang RR, Zhi SW. [Effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 on HBV replication and antigen synthesis in HepG2.2.15 cells with steatosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2017; 25: 732-737 [PMID: 29108200 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.003]
- 46 Teng CF, Chang HY, Tsai HW, Hsieh WC, Kuo YH, Su IJ, Lin YJ. Liver regeneration accelerates hepatitis B virus-related tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2018; 12: 1175-1187 [PMID: 29729074 DOI: 10.1002/1878-0261.12318]
- 47 Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs  $\alpha$ -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol* 2017; 89: 267-275 [PMID: 27459003 DOI: 10.1002/jmv.24643]
- 48 Furutani Y, Toguchi M, Shiozaki-Sato Y, Qin XY, Ebisui E, Higuchi S, Sudoh M, Suzuki H, Takahashi N, Watashi K, Wakita T, Takeya H, Kojima S. An interferon-like small chemical compound CDM-3008 suppresses hepatitis B virus through induction of interferon-stimulated genes. *PLoS One* 2019; 14: e0216139 [PMID: 31188831 DOI: 10.1371/journal.



- 49 pone.0216139]  
Gan CJ, Li WF, Li CN, Li LL, Zhou WY, Peng XM. EGF receptor inhibitors comprehensively suppress hepatitis B virus by downregulation of STAT3 phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 22: 100763 [PMID: 32322693 DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100763]
- 50 Wang T, Wang X, Zhuo Y, Si C, Yang L, Meng L, Zhu B. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway. *J Ethnopharmacol* 2020; 257: 112782 [PMID: 32217096 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112782]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

