

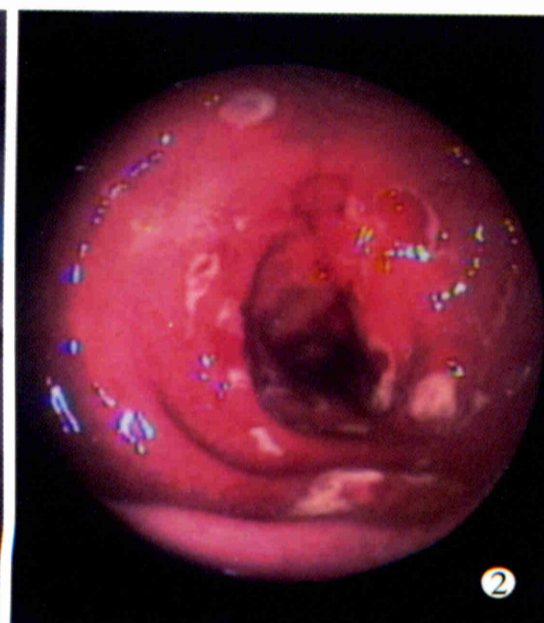
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI® -E, Research Alert®, Current Contents® /Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁

1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳

1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军

1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军

1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克

1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克

1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞

1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞

1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞

1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞

1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林

1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽

1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础研究

1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮

1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国

1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立

1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛

1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚

1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄

1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华

1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元

1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳

1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣

1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政

1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平

1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞

1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红

1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲

1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋

1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

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
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社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.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262

国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营 14010040

50

www.wjgnet.com

乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识

成军, 董菁

成军, 董菁, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
成军, 男, 1963-08-17生, 山东省淄博市人, 汉族. 1986年毕业于第一军医大学军医系, 获医学学士学位, 1989年毕业于军医进修学院, 获传染病学硕士学位, 1994年毕业于北京医科大学, 获传染病学博士学位, 1994-11-17/1997-12-01在美国得克萨斯大学健康科学中心临床免疫与传染病学完成博士后研究. 回国后从事传染病特别是病毒性肝炎的临床工作和基础研究, 主要学术研究方向是肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制, 出版专著5部, 发表论文及综述300篇. 现任中华医学会传染病与寄生虫病学会副主任委员、中华医学会热带病与寄生虫病学会全国常委、全军医学科学技术委员会传染病与寄生虫病学会委员.
国家自然科学基金攻关项目, No.C03011402, No. C30070689, 军队“九、五”科技攻关项目, No.98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038, 军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No. 01Q138, 军队“十、五”科技攻关面上项目, No.01MB135
项目负责人:成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-04-16

摘要

全世界有乙型肝炎病毒(HBV)感染者3.5亿人. 对于HBV多年的研究已经积累了丰富的资料, 但是, 我们对于HBV基因组特性的认识远远没有穷尽, 事实上还有许多方面需要进行探索. 通过对特定慢性HBV感染者血清中不同的HBV病毒基因克隆序列的比较提出了HBV准种特点, 使我们对于HBV基因组结构与功能的复杂性有了更为深入的了解. 野生型病毒之间、野生型病毒与突变型病毒之间、突变型病毒之间的反式调节机制是各种类型的缺陷型HBV存在的重要条件和机制, 也是HBV感染引起肝细胞癌(HCC)的重要的分子生物学机制. 外周血中存在羧基末端截短的表面抗原中蛋白(MHBs)的编码基因, 使我们对于HBV基因编码的反式激活蛋白的类型有了新的认识. 通过对克隆的HBV DNA全长基因序列的比较, 以及与其他地域所流行的HBV DNA序列之间的比较, 发现了新型的开放读码框架(ORF), 如前-X(pre-X)蛋白的编码基因和前-前-S(per-pre-S)蛋白的编码基因. 长距离精确聚合酶链反应(LA-PCR)技术克隆的HBV DNA全长序列, 是我国流行的adr亚型的HBV DNA全基因序列, 代表了真正存在的HBV的基因全长序列, 在HBV基因结构与功能的研究中, 以及在抗HBV治疗疗效应答的研究中具有重要的理论和实际应用价值.

成军, 董菁. 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1073-1080

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1073.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)的感染不仅引起急性和慢性病毒性肝炎, 而且与肝硬化(LC)、肝细胞癌(HCC)的发生发

展有着十分密切的关系, 全世界大约有3.5亿人受到HBV的感染, 尽管乙肝疫苗的免疫预防已经取得了相当好的成绩, 但是现患HBV感染者的治疗仍因为没有特效药物而步履维艰, 在我国绝大多数终末期肝病患者都是由于感染HBV而引起的^[1-10]. 关于HBV DNA基因组结构与功能的复杂性, 近年来取得了一些新的研究进展, 对于HBV DNA基因组的结构与功能的研究, 使人们对于HBV存在状态及其防治任务的艰巨性有了更深入的了解^[11-18].

1 乙型肝炎病毒的准种特点

中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心近年来对于乙型肝炎病毒的准种特点进行了系统的研究^[19-26]. 关于HBV准种特点的深刻认识也是从一个偶然的开始. 在HBV基因疫苗的研究领域中, 国内外的HBV基因疫苗研究, 大部分都是研究ayw亚型的HBsAg编码基因的基因疫苗, 这是因为ayw是欧美国家的流行株, 也由于大部分研究都是从含有ayw亚型的HBV DNA头尾相连的双基因序列的质粒pCP10开始构建基因疫苗的表达载体, 而我们国家的流行株是adr、adw亚型, ayw只是在某些地区流行^[27-32]. 因此, 我们在研究乙型肝炎病毒基因疫苗时, 一开始就设想从慢性HBV感染的患者血清中扩增在中国大陆流行的adr、adw亚型的HBsAg的编码基因. 我们在多聚酶链反应(PCR)扩增和TA克隆过程中, 从1例患者的血清HBV DNA标本中就得到了30个左右的HBsAg的编码基因克隆. 为了提高工作效率, 我们同时对于数个克隆进行测序研究, 结果是各个序列之间具有遗传学上的高度相关性, 但又不完全相同. 于是我们对于更多的克隆进行序列测定, 结果也是如此. 这些基因序列来源于同一个患者, 同属于一个基因型和血清型, 但是每个克隆之间又存在着差别, 为了描述这种差别, 我们采用了研究RNA病毒基因序列差别的种群概念, 即准种(quasispecies)的概念, 来描述HBV DNA存在的状态^[33-40]. 所谓乙型肝炎病毒的准种就是指由遗传学上高度相关, 个体之间又有微小差别的乙型肝炎病毒组成的种群, 群体的构成处于不断变化之中. 准种的概念强调的是遗传学特点高度相关又有不同, 同时在自身和外界因素的影响下群体的构成又处于不断变化之中. 从HBsAg编码基因序列的分析得出准种的概念, 我们对于HBV DNA其他的结构基因区和调节基因区都进行了系统的分析, 得出了一致的结论. 我们对于一个患者的分析结

果如此,对于更多的患者的HBV基因序列进行系统分析,都有相同的结论.因此,准种特点是HBV存在状态的一个普遍的规律.

乙型肝炎病毒准种特点的发现实属偶然,准种概念的内涵也清楚、简单.但是,关于HBV存在状态的准种特点认识的意义却非同小可.将准种的概念引入到HBV的研究领域中,彻底改变了我们对于HBV存在状态的看法,可以说是对HBV存在状态认识的一场革命.首先,引入准种的概念,我们对于HBV DNA全基因序列的认识就深入一步.在美国生物工程信息学中心(NCBI)建立的核苷酸序列数据库 GenBank 中注册的HBV DNA全基因序列,绝大部分都是应用PCR技术进行分段扩增、克隆,然后再进行人工拼接,形成了所谓的HBV DNA全基因序列.如果从准种特点来说,这些基因序列根本不代表任何真正存在的病毒的基因序列,完全是一种人为拼接序列,是来源于不同的病毒基因组基因片段的嵌合体.因为1例慢性HBV感染者体内的病毒基因序列千差万别,甚至很难找到2株序列完全相同的病毒,因此,各个基因片段来源于同一个株病毒的几率微乎其微,是完全不可能的.这样人工拼接的HBV DNA全基因序列代表不了任何真正存在的HBV基因序列,只代表来源于不同病毒基因序列的嵌合体.第二,引入准种的概念,我们对于抗HBV疗效考核及其对于HBV的影响的研究方法就要做出相应的调整.在进行抗病毒治疗的临床研究中,我们经常见到研究报道在抗病毒治疗前后,仅克隆少数甚至是单一的HBV DNA片段的序列,进行比较发现不同之后就判定抗病毒治疗对于HBV基因序列的影响,这样的结论是完全靠不住的.因为慢性HBV感染者体内的不同的HBV之间序列本来就是不同的,即使不进行抗病毒治疗,2个时间点先后取得的HBV基因序列就是不同的,这种差别与抗病毒治疗的疗效无关.抗病毒治疗前后对于不同病毒序列的测定研究,实际上与病情变化前后的研究是类似的.同样我们不能根据病情变化前后少数的HBV基因序列的改变,就妄下结论,认定这样的基因序列不同或变化就是引起病情变化的病毒基因序列方面的原因. HBV准种特点的认识,使我们从根本上改变了对于HBV存在状态的认识,避免了只见树木,不见森林的片面性.第三,引入准种的概念,使我们对于抗病毒治疗的艰巨性和复杂性有了一个全新的认识.因为慢性乙型肝炎患者血清中的HBV具有多样性,不同的病毒对于不同的抗病毒药物的敏感性完全不同,这样就不奇怪一种抗病毒药物治疗的效果极其有限的事实了.从HBV与人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)的生活周期及致病特点的相似性来看,一种抗病毒药物实难解决HBV的抗病毒治疗的问题.在抗HIV-1治疗过程中形成的鸡尾酒疗法,即目前广泛应用的高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)的一些理念和做法是颇值得借鉴的.虽然在抗HBV治疗过程中陆续有人提出应该采取“联合治疗(combined therapy)”

和“序贯治疗(sequential therapy)”的想法,但是目前由于抗HBV可供选择的有效药物种类十分有限,而且没有切实的临床疗效的证据,只是停留在理论上,而没有实际可供操作的具体方案.第四,引入准种的概念,使我们认为有必要对于目前的检测手段进行审慎选择和改进.在特异性检测技术建立之前,在有效的抗病毒治疗药物的应用之前,在进行有效的免疫预防接种之前,HBV的存在与传播方式处于相对自由与宽松的环境,其存在与分布主要由其自身的特点来决定的.但是,随着特异性检测技术的应用和抗病毒药物的应用,以及重组疫苗的广泛应用,HBV的生存和传播的环境条件已经大大改变,因此,我们今天所面临的HBV种群,与特异性检测技术和抗病毒治疗技术出现之前的情况相比较,已经发生了相当大的改变,而且这种改变还在继续进行下去.如果我们总是被动等待,可以设想,在将来的某一天,我们的检测手段所覆盖的病毒种群逐渐萎缩,我们将会面临更多的抗药病毒株.那时,我们目前的检测手段的漏检率就会增加,输血不再是安全的.治疗上我们会面临更为严峻的挑战.因此,我们必须从现在起,以准种的眼光重新审视HBV的存在状态和特点,未雨绸缪,设计新型的检测方法和治疗药物.否则,我们将会陷入十分被动的局面.这决不是危言耸听.第五,引入准种的概念,使我们对于免疫预防的任务艰巨性有了深刻的了解.将来的免疫预防的主要对象不是目前广泛存在的野生型病毒,而是发生了明显的变异的病毒株,这样根据主要的流行野生型病毒的设计的疫苗的免疫预防效果就会显著降低,为了应付将来出现的免疫预防的新局面,必须以准种的观点来看待乙型肝炎免疫预防的课题,才不至于将来有一天措手不及.从目前免疫预防失败的儿童血清中检出的HBV基因序列已经发生了显著变异的事实来看,也非常支持这一观点^[41-50].

2 乙型肝炎病毒的反式调节

病毒基因表达的调节与哺乳动物细胞的基因表达的调节一样,主要是转录水平的调节.转录水平的调节方式和机制包括顺式(cis)调节机制和反式(trans)调节机制,HBV基因表达的反式调节机制对于HBV的生活周期、与病毒性肝炎发病机制之间的相互关系有十分密切的关系^[51-57].乙型肝炎病毒基因组中具有公认的4段启动子的序列(SP-I、SP-II、CP、XP),指导不同的开放读码框架(ORF)的转录过程,这种调节方式是基因结构内部的调节,属于顺式调节机制;乙型肝炎病毒的X蛋白以及肝细胞中某些转录调节因子与HBV DNA的调节基因序列相结合,并对于HBV DNA的复制和表达产生的调节作用,称为反式调节作用^[58-63].乙型肝炎病毒的反式调节包括以下几种不同的类型:第一,HBV基因组编码产物对于其自身的启动子结构的激活,例如X蛋白对其核心启动子(CP)的反式激活,可以刺激前-C和前基因组

启动子的转录表达. 第二, HBV 基因组的编码产物对于异源性基因启动子的反式激活作用, 如丙型肝炎病毒(HCV)的核心蛋白对于 HBV 表面抗原蛋白的编码基因启动子 -I(SP-I)具有反式调节作用. 第三, HBV 基因组编码的蛋白对于肝细胞基因组中启动子的转录活性具有反式调节作用, 例如 HBV 羧基末端截短型表面抗原中蛋白(MHBs^t)对于肝细胞中的原癌基因 c-myc 的启动子具有反式激活作用. 第四, 肝细胞中某些转录因子蛋白对于 HBV 基因组中的启动子序列具有反式激活作用, 例如在肝细胞中存在肝细胞核因子 1(HNF1, hepatocyte nuclear factor 1), 与 HBV 基因组中特异性的启动子序列之间的结合与反式调节作用, 决定了 HBV 生活周期的嗜肝细胞特性. HNF1 只有在肝细胞中表达, 这种转录激活因子的存在, 对于 HBV 基因组中的 SP-I、SP-II 等启动子的活性具有较强的反式激活作用, 决定 HBV 只有在肝源性细胞系中才能有效地进行复制和表达. 第五, 由于存在缺失型 HBV, 能够正常编码反式激活蛋白的 HBV 对于基因缺失突变造成反式激活蛋白合成缺如的 HBV 缺陷型病毒株的反式调节, 是慢性 HBV 感染者外周血中可以维持其准种特点的主要原因^[64-71].

HBV DNA 基因组编码的病毒蛋白中至少包括 2 种不同转录激活因子, 如 X 蛋白和羧基末端截短的表面抗原中蛋白. X 蛋白的反式激活作用, 与 HBV DNA 的有效复制过程密切相关. HBV 基因组编码的 MHBs^t 是 HBV 感染与 HCC 发生发展之间密切相关的反式激活因子. 虽然目前来看这种反式激活蛋白在 HBV DNA 的复制和表达的调节中的作用还不清楚, 但是在反式激活细胞中的原癌基因, 促进细胞的恶性转化方面具有十分重要的意义. 这些方面已经积累了大量丰富的研究资料^[72-78].

关于 HBV 基因准种特点的研究认识到, 慢性 HBV 感染者体内的病毒具有多种多样的突变形式, 包括几乎所有的突变类型, 其中包括终止密码子的提前出现, 这样造成了许多 HBV 蛋白的编码功能受到影响, 或者完全丧失. 如果表面抗原的编码基因出现这样的情况, 那么这株病毒就不能很好地编码病毒的表面抗原, 仅靠自身的编码功能, 这株病毒是不能生存的. 那么为什么这样的病毒还会存在下来, 原因就是表面抗原没有发生突变的病毒所表达的表面抗原蛋白, 仍然可以以反式的方式提供表面抗原蛋白给这种发生突变的病毒, 供其包装使用. 所以这些发生突变的病毒与野生型的病毒可以共存. 同样的道理, 如果 HBV DNA 多聚酶区发生提前终止, 这株病毒就不能编码 HBV DNA 聚合酶, 这样的病毒同样自身难以完成其生活周期, 需要其他病毒的反式调节的补充. 病毒发生变异是持续存在的, 彼此之间通过反式调节机制, 互通有无, 相互借助, 从而造成慢性 HBV 感染者血液中存在大量的缺失突变的病毒, 因此, 反式调节机制是野生型病毒的调节的一般方式, 同时也是突变型病毒的存活所依赖的重要机制. 因此, 慢性 HBV 感染者体内的 HBV 存在状态是多种多

样的, 反式调节机制是其重要的原因^[79-83].

3 外周血中截短型表面抗原中蛋白的发现

在很早之前就注意到 DNA 病毒与人类长期共存的过程中, 其遗传物质相互交换, 始终而广泛存在. 即使是逆转录病毒这一类在生活周期中存在前基因组 DNA (pre-genomic DNA) 阶段的特殊病毒形式, 也存在病毒基因组 DNA 与细胞基因组 DNA 整合的情况. HBV DNA 属于 DNA 病毒, 其复制的生活周期是 DNA-RNA-DNA 的复制过程, 当然也会存在 HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 之间的整合. 当然, 目前发现在肝细胞之外的 HBV DNA 也有与宿主细胞 DNA 整合的情况. 由于从流行病学、临床医学资料上来看, HBV DNA 的整合与肝细胞癌的发生发展又十分密切的关系, 所以多年来一直受到人们的广泛重视^[84-97]. 关于 HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 之间的整合及其生物学和医学意义已经有较多的研究. 目前认为, 虽然在染色体上找到一些 HBV DNA 整合的位点, 但是一般来说, HBV DNA 的整合还是随机的, 不是定点整合的方式. HBV DNA 整合破坏了正常染色体的结构, 有时会引起异常的染色体转位, 这是造成 HCC 发生的重要机制所在. 另外, HBV DNA 整合, 特别是具有反式功能的病毒蛋白编码基因的整合在 HCC 发生发展中具有重要意义. 从目前的资料来看, HBV DNA 中的 X 基因不仅是经常发生整合的基因片段, 也是最受重视的 HBV DNA 编码的反式激活蛋白. 最近几年来, 在 HCC 组织中发现了 HBV DNA 表面抗基因的整合, 由于整合的基因片段不是全长的表面抗基因片段, 只是包括前 -S2 和 S 基因的氨基末端的部分编码基因序列, 因此这种整合的病毒基因片段可以编码一种截短型的表面抗原中蛋白(MHBs^t). 后来的研究证实, 与 X 蛋白一样, MHBs^t 具有显著的反式激活效应. 因此, 作为一种反式激活蛋白, MHBs^t 得到了空前的重视, 同时为 HBV 与 HCC 发生之间的相关性找到了另外一条癌变通路^[98-105].

如前文所述, 最初的具有反式激活作用的 MHBs^t 的编码基因是从 HCC 整合在肝细胞基因组 DNA 中的 HBV DNA 片段中发现的, 之后所发现的 MHBs^t 编码基因也都是从 HCC 组织中克隆的, 人们深信只有在 HCC 中才具备编码反式激活作用的 MHBs^t 的编码基因. 但是, 董菁 et al^[20] 首次报道在慢性 HBV 感染者外周血中克隆到 MHBs^t 编码基因, 并进一步证实这种羧基末端截短的 MHBs^t 具有显著的反式激活作用. 除了应用基因的共转染技术, 证实 MHBs^t 表达载体的共转染可以显著反式激活异源性启动子 SV40 早期即刻启动子的转录活性之外, 而且还利用基因芯片技术、抑制性消减杂交技术 (SSH)、异源性启动子指导的报告基因表达载体的共转染技术等证实从外周血克隆的乙型肝炎病毒 MHBs^t 是具有显著的反式激活作用的. 从 SSH 的筛选过程中, 我们发现 MHBs^t 可以激活原癌基因 c-myc 的表达, 之后

应用 Western blot 杂交技术进一步证实了这种对于原癌基因反式激活和上调的作用, 进一步指出, MHBs^t 在 HCC 发生中具有十分重要的作用^[106-109].

目前研究表明, MHBs^t 的反式激活效应可能与蛋白激酶 C(PKC)依赖的信号转导途径有关, 前 -S2 区域与 PKC α/β 结合发生磷酸化反应, 触发 PKC 依赖的 c-Raf-1/MAP2- 激酶信号转导链式反应, 结果激活了转录因子如 AP-1、NF- κ B、AP-2、SRE、Sp1 和 c-myc、c-fos 启动子, 参与病毒感染后的炎症反应和肝细胞癌的发生. MHBs^t 蛋白结构的改变, 缺失了位于 C- 末端的膜定位信号, 使 MHBs^t 在未能进入分泌途径而在内质网(ER)中滞留, 其前 -S2 区指向胞质区与胞质蛋白相互作用, 产生转录激活功能; 而全长的 MHBs 蛋白的前 -S2 区指向 ER 腔, 进入高尔基复合体而分泌. 所以说 MHBs^t 的反式激活功能依赖于其 N- 末端前 -S2 区的胞质定位功能. 而缺失突变的范围是决定该截短型分子是否具有反式激活作用的重要影响因素, MHBs^t 至少完全缺失蛋白 C- 末端 S 区的疏水区 III, 才具有反式激活功能; S 区的 N- 末端疏水区 I 是反式激活所必需的, 因为蛋白与膜的结合是转录激活功能所必需的, 这段序列被称为“反式活性开启区”(trans-activity-on region, TAO). 进一步研究表明, MHBs^t 的最小反式激活单元定位于 4-53 氨基酸残基, MHBs^{t53} 是最小的转录激活因子, 是一种非膜结合类型的 MHBs^t, 就是说, 仅前 -S2 区(aa 1-55)就足以介导反式效应, 说明作为反式激活剂的 MHBs^t 大小范围是很大的. 我们目前正在构建不同截短范围的表达载体, 进一步研究 MHBs^t 的反式激活功能, 筛选和克隆其反式激活的靶基因^[110,118].

4 乙型肝炎病毒新型开放读码框架的研究

乙型肝炎病毒基因组的紧密结构特点是十分突出的, 表现在调节基因与结构基因序列的重叠、不同结构基因区段之间的重叠. 令人惊奇的是同一段基因序列, 可以同属于不同的功能区段, 而又不相互影响, 最大效率地充分利用了 3 200 bp 的全基因组结构, 完成其复制和表达的严密调节. HBV DNA 病毒这一结构特点是十分突出的. 相互重叠的结构特点, 造成的一种局面就是某一位点或者是某些位点的改变, 不仅仅具有单一的影响, 而是影响深远. 传统的观点认为我们对于 HBV DNA 的结构特点已经有了深刻的认识, 其实我们对于 HBV DNA 结构与功能、表达与调控的特点还有许多问题没有认识清楚. 关于 HBV DNA 基因序列之中是否还具有新型的编码基因序列, 以及这些新型的编码基因序列存在的生物学意义、医学意义如何, 始终是我们应该关注的一个重要问题.

董菁 et al^[119,120] 应用长距离精确的多聚酶链反应技术(LA-PCR)从慢性 HBV 感染者血清中扩增克隆了全长的 HBV DNA 全基因序列, 从而建立了中国流行株的 HBV DNA 全基因序列. 通过对中国流行株 HBV DNA 序

列与其他已经克隆的 HBV DNA 基因序列进行系统的比较发现, 在 HBV DNA 基因组序列中可能还存在新型的编码基因区. 对于前 -X(pre-X)基因区和前 -前 -S(pre-pre-S)基因区的断定就是对于 HBV DNA 结构与功能的重要的新认识. 通过对不同地域来源的 HBV DNA 基因组序列的比较, 发现 HBV DNA 序列中存在的前 -X 基因位于 X 基因的上游, 与 X 基因的框架结构一致, 但是 X 基因具有其自身的起始密码子. 从中鉴定的 HBV 前 -X 基因序列长度为 168 nt, 编码产物为 55 aa, 分子量为 6.2 kD, 对于其蛋白质一级结构序列进行分析发现, 序列中含有 15 个疏水氨基酸残基, 24 个极性氨基酸残基, 9 个丝氨酸残基, 表明具有潜在的磷酸化位点. 对于 GenBank 中收录的 HBV 基因序列进行分析比较, 发现有 18 个序列含有前 -X 序列, 同源性在 85-94 % 之间. 前 -前 -S 基因序列长度为 135 nt, 编码产物为 43 aa, 分子量为 5.2 kD, 对于其蛋白质一级结构序列进行分析发现, 由 19 个疏水氨基酸残基, 10 个极性氨基酸残基, 5 个强碱性氨基酸残基, 3 个丝氨酸残基. 对于 GenBank 中收录的 HBV 基因序列进行分析比较, 发现有 5 个克隆有前 -前 -S 序列, 序列的同源性在 66-95 % 之间. 这 2 个新型开放读码框架的确定, 使我们对于 HBV 基因组中的编码基因序列有了新的认识, 为进一步研究 HBV 的生活周期、致病机制, 以及新型诊断技术等开辟了新的研究方向.

5 乙型肝炎病毒全基因序列的认识

关于 HBV 全基因序列的克隆化, 早在 1979 年就已经完成. 这在分子生物学技术还不是特别完善的年代显得多么的难能可贵. 随着 1985 年聚合酶链反应技术的出现和不断发展, 使得 HBV DNA 基因序列的扩增和克隆化变得十分容易. 而且据此还建立了 HBV DNA 的定性和定量的 PCR 扩增技术, 在慢性 HBV 感染患者的病毒载量测定中发挥着十分重要的作用^[121-127]. 与此同时, 世界上各个国家对于 HBV DNA 的全基因序列也进行了研究, 在美国生物信息学中心建立的核苷酸序列数据库 GenBank 中注册的 HBV DNA 全基因序列已经达到 200 条以上. 如前文所述, 对于这些 HBV DNA 全基因序列克隆的方法学进行推敲, 不难发现这些基因序列存在严重的问题, 因为是从 1 例 HBV 患者的血清中同时获得多个 HBV DNA 片段, 相互重叠的基因片段之间进行拼接, 从而完成 HBV DNA 全基因序列的确定. 如果从准种的观点来看, 慢性 HBV 感染者体内存在千差万别的 HBV, 随机地选择含有 HBV DNA 片段的克隆进行测序, 尽管重叠部分的序列可能是同源, 但是要保证全部的基因片段都是来源于同一株病毒, 从理论上讲几乎是不可能的. 换一句话说, 在 GenBank 中注册的绝大部分的 HBV DNA 基因全序列都是从不同的 HBV 病毒株来源的基因序列, 实际上是一个嵌合体, 并不能代表真正存在的 HBV DNA 的全基因序列. 符合

这种基因序列的HBV是根本不存在的. 因此, 我们对于HBV DNA基因序列的认识, 一定要从准种的特点去认识, 才能更加全面和正确^[128-134].

既然HBV慢性感染者体内的HBV DNA基因序列千差万别, 不能应用分段克隆的技术对于HBV DNA全基因序列进行分析, 那么就必须设计扩增全长的HBV DNA的PCR技术. 随着具有特殊功能的DNA多聚酶的发现和应用, 使一次扩增HBV DNA全长的基因组成为可能. 董菁 et al^[119]应用LA-PCR从2例慢性HBV感染者的血清中获得了5个克隆的全长HBV DNA基因序列. 5个克隆的全长HBV DNA序列都属于adr亚型, 长度也都是在3 200 bp左右, 但是其基因序列却有显著的差别, 即使是来源于同一个患者的HBV DNA全基因序列之间也有显著的不同. 不仅仅是个别核苷酸或氨基酸残基序列的差别, 而且还有大段的缺失、插入、终止密码子的提前出现等几乎所有的基因突变形式. 可以说, 在1例慢性HBV感染者血清中很难找到完全一样的HBV DNA全长基因序列. 即使是HBV基因序列小的编码基因或调节基因片段序列完全一样的几率都很低, 何况长度达到3 200 bp的全长HBV DNA. 慢性HBV感染者体内的HBV DNA全长基因序列不是一成不变的, 而且是随着HBV DNA的不断复制和机体免疫力的不断变化, 甚至是抗HBV药物的应用, 改变了环境对于HBV生存的压力, HBV DNA基因序列始终处于不断的变化之中^[135-140]. 如果认识到这一点, 有很多问题就可以进行解释了. 例如, 关于HBV DNA全长基因序列参考的问题, 在我们看来, 目前还没有什么所谓的HBV DNA参考株 (reference strain) 或者是标准株 (standard strain), 因为HBV DNA序列的多样性, 而且又始终处于不断的变化之中, 实际上这种标准株或称为参考株是不存在的, 认为规定哪一株HBV DNA病毒基因序列作为中国人流行标准株或者参考株都是没有多大意义的. 认识了HBV DNA全长基因序列的存在特点, 我们对于HBV本身的结构与功能、表达与调控, HBV感染的结局与其与抗病毒治疗疗效判定有关的HBV DNA基因序列的改变, 都会有一个全新的认识^[141-150].

6 参考文献

- 1 成军, 陈菊梅, 李春海, 谭子兴. 乙型病毒性肝炎患儿血清中谷胱甘肽S-转移酶的研究. 临床肝胆病杂志 1991;7:83-84
- 2 Cheng J, Chen J. Value of plasma glutathione S-transferase measurement in the patients with hepatocellular carcinoma. In: Tang ZY, eds. Advances in liver cancer and hepatitis research. Shanghai. Shanghai Medical University Press, 1991: 81-82
- 3 Cheng J, Chen J. Plasma glutathione S-transferase measurement in the patients with chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. In: Tang ZY, eds. Advances in liver cancer and hepatitis research. Shanghai. Shanghai Medical University Press, 1991:251
- 4 Cheng J, Chen J. Plasma superoxide dismutase measurement in children with viral hepatitis. Free Rad Res Commun 1991;12:13: 669-673
- 5 成军, 斯崇文. HBV DNA转染细胞系的建立及应用研究进展. 国外医学流行·病学传染病学分册 1994;21:60-64

- 6 Loncarevic IF, Zentgraf H, Schroder CH. Sequence of a replication competent hepatitis B virus genome with a preX open reading frame. Nucleic Acids Res 1990;18:4940
- 7 Mathet VL, Feld M, Espinola L, Sanchez DO, Ruiz V, Mando O, Carballal G, Quarleri JF, D' Mello F, Howard CR, Oubina JR. Hepatitis B virus S gene mutants in a patient with chronic active hepatitis with circulating Anti-HBs antibodies. J Med Virol 2003;69:18-26
- 8 Torresi J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. J Clin Virol 2002;25:97-106
- 9 Huangfu J, Dong J, Deng H, Cheng J, Shi S, Hong Y, Ren X, Li L. A preliminary study on the heterogeneity of preS2 region in hepatitis B virus. Zhonghua Neike Zazhi 2002;41:233-236
- 10 Geller SA. Hepatitis B and hepatitis C. Clin Liver Dis 2002;6: 317-334
- 11 成军, 斯崇文, 王勤环. 人IL-2基因的转移表达及抗HBV和诱导LAK细胞的研究. 传染病信息 1994;7:93
- 12 成军. 病毒基因组的反式调控及其在抗病毒基因治疗方案设计中的应用. 国外医学·流行病学传染病学分册 1994;21:241-244
- 13 成军, 斯崇文, 王勤环, 于敏. 人白介素-2基因表达载体的构建及抗乙型肝炎病毒作用. 中华肝脏病杂志 1995;3:67-70
- 14 成军. 决定乙肝病毒嗜肝特性的分子机制. 国外医学病毒学分册 1995;2:78-81
- 15 成军, 斯崇文, 王勤环, 于敏. 人白介素-2基因转移表达及抗乙型肝炎病毒和诱导LAK细胞活性的研究. 中华医学杂志 1995;75:388-391
- 16 Xia GL, Nainan OV, Jia ZY, Wang JJ, Liu HB, Li RC, Cao HL, Liu CB, Margolis HS. Prevalence of mutants in the determinant region of hepatitis B surface antigen among Chinese carriers after receiving only active postexposure immunoprophylaxis. Zhonghua Shiyen He Linchuang Bingduxue Zazhi 2001;15:212-215
- 17 Dong J, Cheng J, Wang Q, Huangfu J, Shi S, Zhang G, Hong Y, Li L, Si C. The study on heterogeneity of hepatitis B virus DNA. Zhonghua Yixue Zazhi 2002;82:81-85
- 18 Li W, Ikematsu H, Yamaji TK, Chong Y, Hayashi J, Kashiwagi S. Hepatitis B virus genomes of chronic hepatitis patients do not contain specific mutations related to acute exacerbation. Dig Dis Sci 2001;46:2104-2112
- 19 董菁, 成军, 王勤环, 刘友昭, 王刚, 施双双, 夏小兵, 邵清, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究. 中华内科杂志 2000;39:838-839
- 20 董菁, 成军, 王勤环, 王刚, 施双双, 夏小兵, 斯崇文. 外周血中乙型肝炎病毒截短型囊膜中蛋白基因的克隆化与分析. 中华肝脏病杂志 2001;9:163-165
- 21 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 皇甫竞坤, 王刚, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒逆转录酶基因序列准种与变异特点的研究. 病毒学报 2001;17:270-272
- 22 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 皇甫竞坤, 王刚, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒逆转录酶区基因序列准种与变异研究. 解放军医学杂志 2001;26:823-825
- 23 董菁, 成军, 王勤环, 皇甫竞坤, 施双双, 张国庆, 洪源, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒DNA序列异质性及准种特点的研究. 中华医学杂志 2002;82:81-85
- 24 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 皇甫竞坤, 王刚, 洪源, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒前C/C基因准种与变异特点的研究. 解放军医学杂志 2002;27:122-123
- 25 董菁, 成军, 王勤环, 王刚, 施双双, 刘妍, 夏小兵, 李莉, 张国庆, 斯崇文. 乙型肝炎病毒C基因启动子区准种与变异特点的研究. 中华实验与临床病毒学杂志 2002;16:264-266
- 26 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒X基因准种特点的研究. 中国病毒学 2002;17:22-26
- 27 钟彦伟, 成军, 王刚, 田小军, 陈新华, 李莉, 陈菊梅, 张玲霞. 乙型肝炎病毒核心抗原人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 中国公共卫生 2002;18:153-154
- 28 成军. 乙型肝炎病毒基因异质性及准种特点研究的临床意义. 解放军医学杂志 2002;27:112-115
- 29 董菁, 李进, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 洪源, 王业东, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒基因组准种与变异特点的研究. 解放军医学杂志 2002;27:116-118
- 30 董菁, 成军, 皇甫竞坤, 洪源, 王刚, 陈国凤, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒序列个体化变异的初步观察. 解放军医学杂志 2002;27:119-121
- 31 刘妍, 董菁, 皇甫竞坤, 成军, 王刚, 王琳, 李莉. 乙型肝炎病毒X

- 基因异质性及对其反式激活功能的影响. 解放军医学杂志 2002; 27:125-127
- 32 刘妍, 董菁, 皇甫竞坤, 成军, 韩萍, 牟劲松, 李克, 钟彦伟. 乙型肝炎病毒核心启动子区基因异质性及对其转录活性的影响. 解放军医学杂志 2002;27:128-130
- 33 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒前 C/C 基因准种与变异特点的研究. 中华微生物学与免疫学杂志 2002;22:27
- 34 Cheng J. Molecular pathogenesis of viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;16(Suppl):A185
- 35 董菁, 成军, 王勤环, 刘友昭, 王刚, 施双双, 夏小兵, 邵清, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究. 临床肝胆病杂志 2002;18:17-19
- 36 皇甫竞坤, 董菁, 邓红, 成军, 施双双, 洪源, 任喜民, 李莉. 乙型肝炎病毒前 S2 基因序列异质性的研究. 中华内科杂志 2002;41:1-4
- 37 董菁, 施双双, 张国庆, 皇甫竞坤, 洪源, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 C 基因启动子区异质性检测的初步研究. 临床检验杂志 2002;20:72-74
- 38 董菁, 成军, 王勤环, 刘妍, 王刚, 施双双, 夏小兵, 李克, 邵得志, 斯崇文. 乙型肝炎病毒囊膜中蛋白与白介素 -18 联合基因免疫的实验研究. 中华传染病杂志 2002;20:148-151
- 39 董菁, 施双双, 张国庆, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉. 乙型肝炎病毒表面抗原 / 抗体同时阳性患者体内 S 基因序列的分析研究. 中国公共卫生 2002;18:535-537
- 40 董菁, 刘妍, 皇甫竞坤, 施双双, 王刚, 洪源, 陈国凤, 李莉, 陈菊梅, 成军. 乙型肝炎病毒表面抗原基因多态性的初步研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2002;11:130-135
- 41 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 郎振为, 皇甫竞坤, 李莉, 斯崇文. HBsAg 中蛋白与 IL-18 联合核酸免疫 HBsAg 转基因小鼠的实验研究. 中华微生物与免疫学杂志 2002;22:518-519
- 42 Deng H, Dong J, Cheng J, Huangfu JK, Shi SS, Hong Y, Ren XM, Li L. Quasispecies groups in the core promoter region of hepatitis B virus. *Hepatobil Pancreatic Dis Int* 2002;1:392-396
- 43 Sookoian S, Flichman D, Castano G, Frider B, Campos R. Relationship between diversity of hepatitis C quasispecies and histological severity of liver disease. *Medicina (B Aires)* 2000;60:587-590
- 44 Netter HJ, Macnaughton TB, Woo WP, Tindler R, Gowans EJ. Antigenicity and immunogenicity of novel chimeric hepatitis B surface antigen particles with exposed hepatitis C virus epitopes. *J Virol* 2001;75:2130-2341
- 45 Amarapurkar D. Natural history of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):E105-E110
- 46 Mutimer D. Hepatitis B virus antiviral drug resistance: from the laboratory to the patient. *Antivir Ther* 1998;3:243-246
- 47 Cane PA, Mutimer D, Ratcliffe D, Cook P, Beards G, Elias E, Pillay D. Analysis of hepatitis B virus quasispecies changes during emergence and reversion of lamivudine resistance in liver transplantation. *Antivir Ther* 1999;4:7-14
- 48 Stuyver L, Van Geyt C, De Gendt S, Van Reybroeck G, Zoulim F, Leroux-Roels G, Rossau R. Line probe assay for monitoring drug resistance in hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38:702-707
- 49 Tsai SL. Immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *Changcheng Yixue Zazhi* 1999;22:159-170
- 50 Ngui SL, Hallet R, Teo CG. Natural and iatrogenic variation in hepatitis B virus. *Rev Med Virol* 1999;9:183-209
- 51 刘妍, 成军. HBV 截短的表面抗原蛋白 MHBs^s 的反式激活作用. 国外医学病毒学分册 2000;7:190-193
- 52 刘妍, 成军, 董菁, 夏小兵, 李克, 杨继珍. 截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的初步研究. 肝脏 2001;6:8-10
- 53 刘妍, 董菁, 成军, 夏小兵, 李克, 王琳, 施双双, 段惠娟, 杨继珍. 乙型肝炎病毒 X 基因在真核细胞中的表达及反式激活 SV40 病毒早期启动子的研究. 解放军医学杂志 2001;26:404-406
- 54 韩萍, 刘妍, 成军, 王刚, 陆荫英, 李克, 李莉. 截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白上调 c-myc 基因表达的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:141-144
- 55 刘妍, 成军, 陆荫英, 李克. 乙型肝炎病毒蛋白反式激活基因的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:217-219
- 56 刘妍, 成军, 张跃新, 段惠娟, 牟劲松, 韩萍, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 截短型 HBsAg 中蛋白反式激活基因的克隆. 中华传染病杂志 2002;20:218-221
- 57 刘妍, 成军, 董菁, 王琳, 王刚, 夏小兵. HBV X 蛋白与 HCV 核心蛋白协同反式激活 SV40 病毒早期启动子 / 增强子的研究. 中华实验与临床病毒学杂志 2002;16:39-41
- 58 成军, 陈菊梅. 白介素 -12 在抗病毒治疗中的应用. 国外医学·流行病学传染病学分册 1999;26:1-4
- 59 赵鸿, 成军, 斯崇文. 乙肝病毒 S 基因单独与白介素 -12 基因联合免疫小鼠诱生的体液免疫应答. 传染病信息 1999;12:69-71
- 60 成军, 钟彦伟, 施双双, 倪勤, 夏小兵, 董菁, 王刚, 刘友昭, 王琳, 刘妍, 杨继珍, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒表面抗原抗原源单链可变区抗体基因的克隆与鉴定. 肝脏 2000;5:130-132
- 61 柯亨宁, 斯崇文, 成军, 于敏, 刘丹, 田秀兰. 表面抗原 DNA 疫苗诱导小鼠体液免疫及抑制转基因鼠表面抗原的产生. 中华内科杂志 2000;39:319-322
- 62 赵鸿, 成军, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 S 基因单独和联合白介素 -12 免疫小鼠诱生的特异性体液和细胞免疫应答. 中华传染病杂志 2000;18:190-191
- 63 成军, 朱传琳. 肝炎病毒对双链 RNA 激酶 PKR 的调节作用. 国外医学微生物学分册 2000;23:1-3
- 64 成军, 李莉. 长效干扰素在慢性乙型肝炎治疗中的应用. 国外医学流行病学传染病学分册 2001;28:60-63
- 65 柯亨宁, 斯崇文, 成军, 于敏, 刘丹. HBsAg 及其与小鼠白介素 -18 融合蛋白表达质粒的构建和 DNA 免疫. 中华传染病杂志 2001;19:77-80
- 66 成军. 乙型肝炎病毒准种研究的意义. 中华传染病杂志 2001;19:5-6
- 67 Dong J, Cheng J, Wang QH, Liu Y, Wang G, Shi SS, Xia XB, Shao Q, Si CW. The preliminary study on hepatitis B virus (HBV) quasispecies in patients with chronic HBV infection. *Chin J Infect Dis* 2001;19:199-203
- 68 成军, 李莉. 阿地福韦在慢性乙型肝炎治疗中的应用. 国外医学病毒学分册 2001;8:85-91
- 69 成军. 病毒性肝炎的分子发病机制. 临床肝胆病杂志 2001;17(增刊):31-35
- 70 洪源, 成军. 乙型肝炎病毒 mRNA 转录后剪接的研究进展. 国外医学病毒学分册 2001;8:115-119
- 71 Cheng J. Molecular pathogenesis of viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(Suppl):A185
- 72 成军. 病毒性肝炎预防和治疗有关进展. 传染病信息 2001;14:215-217
- 73 成军. 病毒性肝炎研究的新进展 - 第三届国际肝炎及肝病学术研讨会巡礼之一. 国外医学·流行病学传染病学分册 2001;28:273-277
- 74 皇甫竞坤, 董菁, 邓红, 成军, 施双双, 洪源, 任喜民, 李莉. 乙型肝炎病毒核心基因启动子序列突变及准种. 世界华人消化杂志 2001;9:1323-1325
- 75 成军, 董菁. 乙型肝炎病毒前基因组启动子的结构与调节机制. 中华医学研究杂志 2001;1:122-125
- 76 Zhao H, Cheng J, Si CW. Effects of IL-12 on the immune response in mice inoculated with nucleic acid vaccine expressing S protein of hepatitis B virus. *Chin Med J* 2001;114:47-52
- 77 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. 世界华人消化杂志 2002;10:73-76
- 78 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 段惠娟, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 基因酵母表达载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:15-18
- 79 夏小兵, 成军, 杨继珍, 钟彦伟, 王刚, 方洪清, 刘妍, 李克, 董菁. 抗 HBsAg 单链抗体靶向干扰素的构建及原核表达. 中华肝病病杂志 2002;10:28-30
- 80 成军, 董菁. 乙型肝炎病毒前基因组启动子的调节机制. 国外医学·流行病学传染病学分册 2002;29:15-18
- 81 钟彦伟, 成军, 王刚, 陈新华, 李克, 李莉, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒核心蛋白人源单链抗体在大肠杆菌中的表达. 免疫学杂志 2002;18:85-88
- 82 洪源, 成军. 肝炎病毒 DNA 疫苗的研究进展. 世界华人消化杂志 2002;10:221-223
- 83 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒蛋白结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:213-215
- 84 钟彦伟, 成军, 王刚, 洪源, 陈菊梅. 肝炎病毒基因工程抗体的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:219-221
- 85 陆荫英, 李克, 刘妍, 王琳, 成军, 张玲霞. 乙型及丙型肝炎病毒受体的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:211-213

- 86 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒准种研究的临床意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:209-211
- 87 成军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:125-128
- 88 洪源, 成军, 董菁, 李克, 王琳, 王刚, 刘妍. 乙型肝炎病毒 HBsAg 重组疫苗与表面抗原 DNA 疫苗诱导 H-2^b 小鼠免疫应答的实验研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:137-140
- 89 成军, 李莉. 拉米夫定在肝脏移植患者乙肝病毒再感染预防与治疗中的应用 - 第 36 届欧洲肝病年会巡礼. *国外医学病毒学分册* 2001;8:185-189
- 90 Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O' Donnell K, Shaw J, Burroughs N, Rand D, Cane P, Martin B, Buchan S, Boxall E, Barmat S, Gutekunst K, McMaster P, Elias E. High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:715-721
- 91 Kojima N, Horiike N, Michitaka K, Onji M. In situ detection of mutated hepatitis B virus in microdissected, formalin-fixed liver tissues from patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1999;30:359-365
- 92 Tsai SL, Huang SN. T cell mechanisms in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S227-S235
- 93 Ngui SL, Teo CG. Hepatitis B virus genomic heterogeneity: variation between quasispecies may confound molecular epidemiological analyses of transmission incidents. *J Viral Hepat* 1997;4:309-315
- 94 Walter E, Keist R, Niederost B, Pult I, Blum HE. Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes in vitro and in vivo. *Hepatology* 1996;24:1-5
- 95 Dusheiko GM. Treatment and prevention of chronic viral hepatitis. *Pharmacol Ther* 1995;65:47-73
- 96 Hilleman MR. Comparative biology and pathogenesis of AIDS and hepatitis B viruses: related but different. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1409-1419
- 97 Blum HE. Hepatitis B virus: significance of naturally occurring mutants. *Intervirology* 1993;35:40-50
- 98 成军, 斯崇文. 我国感染病学研究现状. *中华医学信息导报* 2002;17:6-7
- 99 成军, 李莉. 恩替卡韦及其抗 HBV 效果. *国外医学·流行病学传染病学分册* 2002;29:12-14
- 100 董菁, 施双双, 王业东, 皇甫竞坤, 洪源, 李莉, 张玲霞, 成军. cDNA 文库噬菌体展示法的建立及乙型肝炎病毒前 S1 蛋白结合蛋白筛选. *解放军医学杂志* 2002;27:321-322
- 101 成军, 李莉. 新型抗乙肝病毒药物氟胞苷的作用及机制. *世界感染杂志* 2002;2:1-4
- 102 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒前 -S1 基因酵母表达载体的构建及表达. *解放军医学杂志* 2002;27:341-342
- 103 Lu YY, Li K, Cheng J, Wang L, Liu Y, Zhang LX. Cloning and expression of pre-S1 gene of hepatitis B virus in yeast. *Hepatobil Pancreatic Dis Int* 2002;1:238-242
- 104 陆荫英, 刘妍, 成军, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 蛋白的功能研究进展. *国外医学病毒学分册* 2002;9:33-36
- 105 王琳, 陆荫英, 成军, 于敏, 李克, 刘妍. 白介素 - 18 逆转录病毒载体的构建及抗乙型肝炎病毒的研究. *解放军医学杂志* 2002;27:699-701
- 106 陆荫英, 成军, 张玲霞. 分子伴侣及其与乙型肝炎病毒的关系. *胃肠病学和肝病杂志* 2002;11:177-180
- 107 成军, 李莉. 抗肝炎病毒序贯治疗方案的研究进展. *国外医学病毒学分册* 2002;9:75-79
- 108 陆荫英, 王琳, 刘妍, 于敏, 李克, 王业东, 张玲霞, 成军. 乙肝病毒核心抗原单链抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:765-769
- 109 钟彦伟, 成军, 施双双, 赵景民, 王刚, 夏小兵, 田小军, 李莉, 张玲霞. HBsAg 人源噬菌体单链抗体的筛选及其在临床治疗和诊断中的应用. *中华实验和临床病毒学杂志* 2002;16:223-225
- 110 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒前 -S2 基因酵母表达载体的构建及表达. *胃肠病学和肝病杂志* 2002;11:222-224
- 111 陆荫英, 王琳, 刘妍, 于敏, 李克, 张玲霞, 王业东, 成军. 乙肝病毒表面抗原单链抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. *军医进修学院学报* 2003;24:49-51
- 112 吴欣, 黄祖瑚, 成军, 吴兴柳, 董菁, 陆北川. 白介素 - 12 和白介素 - 18 质粒对 HBcAg DNA 疫苗诱导小鼠(H-2d)体液免疫应答的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2002;22:284-287
- 113 Hildt E, Saher G, Bruss V, Hofschneider PH. The hepatitis B virus large surface protein (LHBs) is a transcriptional activator. *Virology* 1996;225:235-239
- 114 Hildt E, Urban S, Eckerskorn C, Hofschneider PH. Isolation of highly purified, functional carboxy-terminally truncated hepatitis B virus middle surface protein activators from eucaryotic expression systems. *Hepatology* 1996;24:502-507
- 115 Hildt E, Urban S, Hofschneider PH. Characterization of essential domains for the functionality of the MHBst transcriptional activator and identification of a minimal MHBst activator. *Oncogene* 1995;11:2055-2066
- 116 Caselmann WH. Transactivation of cellular gene expression by hepatitis B viral proteins: a possible molecular mechanism of hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 1995;22(Suppl 1):34-37
- 117 Hildt E, Urban S, Lauer U, Hofschneider PH, Kekule AS. ER-localization and functional expression of the HBV transactivator MHBst. *Oncogene* 1993;8:3359-3367
- 118 Lauer U, Weiss L, Hofschneider PH, Kekule AS. The hepatitis B virus pre-S/S(t) transactivator is generated by 3' truncations within a defined region of the S gene. *J Virol* 1992;66:5284-5289
- 119 董菁, 成军. 乙型肝炎病毒前 - 前 -S 基因的界定. *世界华人消化杂志* 2003;11:000-000
- 120 董菁, 成军. 乙型肝炎病毒前 -X 基因的初步研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:000-000
- 121 Meyer M, Caselmann WH, Schluter V, Schreck R, Hofschneider PH, Baeuerle PA. Hepatitis B virus transactivator MHBst: activation of NF-kappa B, selective inhibition by antioxidants and integral membrane localization. *EMBO J* 1992;11:2991-3001
- 122 Zhang Y, Peng Z, Qiu G, Wang Z, Gu W. Overexpression of cyclin A in hepatocellular carcinoma and its relationship with HBx gene integration. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2002;24:353-355
- 123 Tsuei DJ, Chang MH, Chen PJ, Hsu TY, Ni YH. Characterization of integration patterns and flanking cellular sequences of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinomas. *J Med Virol* 2002;68:513-521
- 124 Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Qiu JW. Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes. *Asian J Androl* 2002;4:209-212
- 125 Wang Y, Wu MC, Sham JS, Tai LS, Fang Y, Wu WQ, Xie D, Guan XY. Different expression of hepatitis B surface antigen between hepatocellular carcinoma and its surrounding liver tissue, studied using a tissue microarray. *J Pathol* 2002;197:610-616
- 126 Cheung ST, Chen X, Guan XY, Wong SY, Tai LS, Ng IO, So S, Fan ST. Identify metastasis-associated genes in hepatocellular carcinoma through clonality delineation for multinodular tumor. *Cancer Res* 2002;62:4711-4721
- 127 Li Y, Tang Z, Ye S, Liu Y, Chen J, Xue Q, Huang X, Chen J, Bao W, Yang J, Gao D. Establishment of human hepatocellular carcinoma cell line with spontaneous pulmonary metastasis through in vivo selection. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002;82:601-605
- 128 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403
- 129 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257
- 130 Kiss A, Lotz G, Kaposi NP, Schaff Z. Hepatitis viruses and hepatocarcinogenesis. *Orv Hetil* 2002;143:83-86
- 131 Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen J, Xue Q, Chen J, Gao DM, Bao WH. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol* 2001;7:630-636
- 132 Hu YP, Hu WJ, Zheng WC, Li JX, Dai DS, Wang XM, Zhang SZ, Yu HY, Sun W, Hao GR. Establishment of transgenic mouse harboring hepatitis B virus (adr subtype) genomes. *World J Gastroenterol* 2001;7:111-114

- 133 Gao FG, Sun WS, Cao YL, Zhang LN, Song J, Li HF, Yan SK. HBx-DNA probe preparation and its application in study of hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 1998;4:320-322
- 134 Dandri M, Burda MR, Burkle A, Zuckerman DM, Will H, Rogler CE, Greten H, Petersen J. Increase in de novo HBV DNA integrations in response to oxidative DNA damage or inhibition of poly(ADP-ribosyl)ation. *Hepatology* 2002;35:217-223
- 135 Yokosuka O, Chiba T. Mechanisms of hepatocarcinogenesis by hepatitis B virus(HBV) infection. *Nippon Rinsho* 2001;59 (Suppl 6):50-54
- 136 Matsumoto Y, Fujii H, Matsuda M, Kono H. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: diagnosis and clinical significance. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2001;8:435-440
- 137 Lee MO, Kang HJ, Cho H, Shin EC, Park JH, Kim SJ. Hepatitis B virus X protein induced expression of the Nur77 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1162-1168
- 138 Kajino K, Yamamoto T, Hayashi J, Umeda T, Takahara T, Hino O. Recombination hot spot of hepatitis B virus genome binds to members of the HMG domain protein family and the Y box binding protein family; implication of these proteins in genomic instability. *Intervirology* 2001;44:311-316
- 139 Lotz G, Kiss A, Novak PK, Sobel G, Schaff Z. Hepatitis viruses and hepatocarcinogenesis. *J Physiol Paris* 2001;95:417-422
- 140 Kim MY, Park E, Park JH, Park DH, Moon WS, Cho BH, Shin HS, Kim DG. Expression profile of nine novel genes differentially expressed in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001;20:4568-4575
- 141 Kawai S, Yokosuka O, Imazeki F, Maru Y, Saisho H. State of HBV DNA in HBsAg-negative, anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma: existence of HBV DNA possibly as nonintegrated form with analysis by Alu-HBV DNA PCR and conventional HBV PCR. *J Med Virol* 2001;64:410-418
- 142 Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2001;82:77-100
- 143 Huo TI, Wang XW, Forgues M, Wu CG, Spillare EA, Giannini C, Brechot C, Harris CC. Hepatitis B virus X mutants derived from human hepatocellular carcinoma retain the ability to abrogate p53-induced apoptosis. *Oncogene* 2001;20:3620-3628
- 144 Sarin SK, Thakur V, Guptan RC, Saigal S, Malhotra V, Thyagarajan SP, Das BC. Profile of hepatocellular carcinoma in India: an insight into the possible etiologic associations. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:666-673
- 145 Xiong Y, Jia Y, Wang H, Liu G, Ren H, Zhuo Z, Zhang D. Hepatitis B virus transgenic mice for the model of anti-hepatitis B virus drug study. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2001;9:19-21
- 146 Wang PC, Hui EK, Chiu JH, Lo SJ. Analysis of integrated hepatitis B virus DNA and flanking cellular sequence by inverse polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2001;92:83-90
- 147 Hwang LY, Ross MW, Zack C, Bull L, Rickman K, Holleman M. Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among populations of drug abusers. *Clin Infect Dis* 2000;31:920-926
- 148 Chen WN, Oon CJ, Leong AL, Koh S, Teng SW. Expression of integrated hepatitis B virus X variants in human hepatocellular carcinomas and its significance. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:885-892
- 149 Livezey KW, Negorev D, Simon D. Hepatitis B virus-transfected Hep G2 cells demonstrate genetic alterations and de novo viral integration in cells replicating HBV. *Mutat Res* 2000;452:163-178
- 150 Brechot C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Brechot P. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol* 2000;10:211-231

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消 息 •

欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica,EM)》和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal)收录。国内被以下检索系统收录,分别为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊之一),中国学术期刊文摘,中国生物医学文献光盘数据库,中文科技资料目录医药卫生,解放军医学图书馆CMCC系统,中国医学文摘外科学分册(英文版),中国医学文摘内科学分册(英文版),国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。世界华人消化杂志®(原名新消化病学杂志)1995年度,1998年度,1999年度,2000年度2001年度,分别被评为山西省一级期刊。中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468,影响因子3.733,即年指标0.747,他引总引比0.2,海外作者论文比0.012,地区分布数29,基金和资助论文比例0.176,指标综合加权评分76.96。世界华人消化杂志®大16开,200页,月刊,定价24.00元/期,邮发代号82-262。E-mail: wejd@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

