

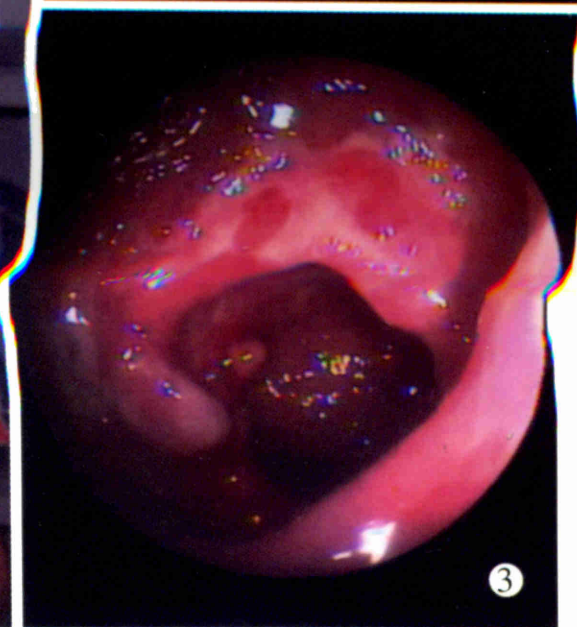
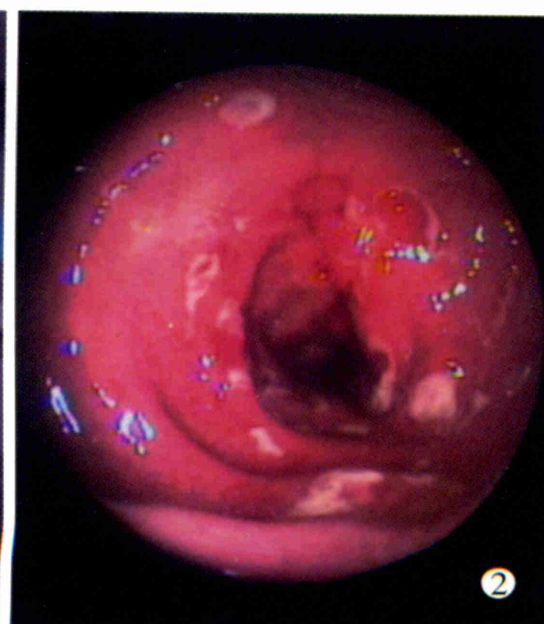
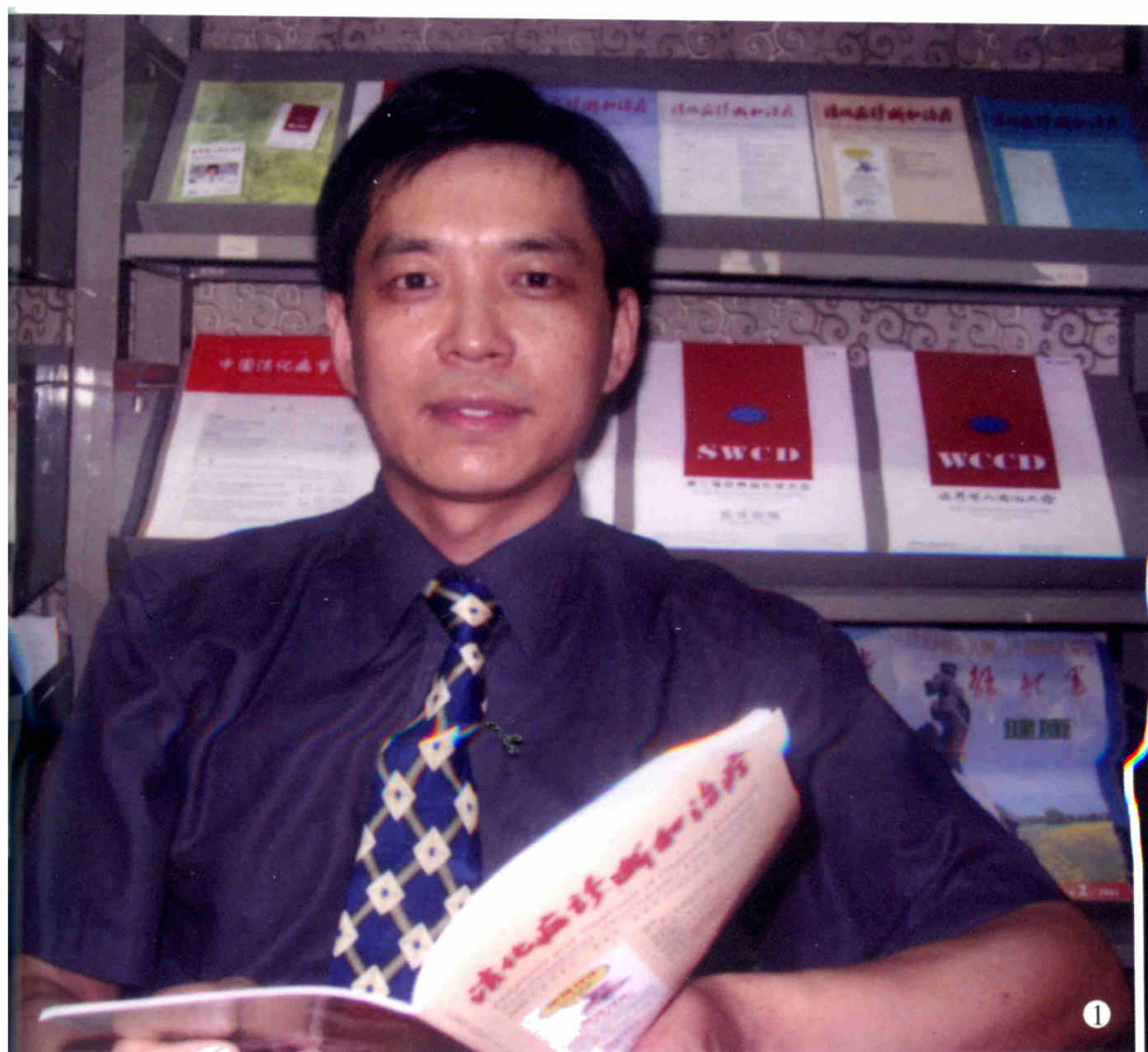
世界华人消化杂志®

**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 - 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

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

张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽, 中国医科大学第二临床学院传染科 辽宁省沈阳市 110003

张琳, 女, 1967-06-12 生, 辽宁省沈阳市人, 汉族. 1990 年大连医学院本科毕业, 1997 年中国医科大学硕士研究生毕业, 讲师. 主要从事病毒性肝炎治疗方面的研究.

项目负责人: 张琳, 110003, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学第二临床学院传染科. liaiminzh@163.com

电话: 024-83956981

收稿日期: 2002-11-29 接受日期: 2002-12-26

Mutations in nonstructural 5A gene of hepatitis C virus and its response to interferon alfa

Lin Zhang, Gui-Zhen Zhao, Li-Lan Shi, Li Cao

Lin Zhang, Gui-Zhen Zhao, Li-Lan Shi, Li Cao, Department of Infectious Disease, The Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110003, Liaoning Province, China

Correspondence to: Dr. Lin Zhang, Department of Infectious Disease, The Second Clinical College, China Medical University, 36 Sanhao Street, Shenyang 110003, Liaoning Province, China. liaiminzh@163.com

Received: 2002-11-29 Accepted: 2002-12-26

Abstract

AIM: To investigate the relationship between NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ sequences and response to interferon therapy, and whether there is an IFN sensitivity determining region(ISDR) in the region of NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈.

METHODS: We analyzed 11 patients with chronic HCV 1b infection who had received interferon alfa therapy for six months. Pretreatment serum samples were analyzed. The amino acid sequence of NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ was determined by direct sequencing of the HCV genome amplified by the polymerase chain reaction.

RESULTS: Among the 11 patients, only 1 was intermediate type, all the others were wild type. 2 of wild type patients showed complete response. Others were nonresponders. There was no significant difference in nucleotide and amino acid sequences between the two groups. The nucleotide and amino acid sequences changed after IFN treatment in one nonresponder.

CONCLUSION: The NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ region was highly conservative. In Chinese patients with chronic HCV 1b infection, there was no correlation between response to interferon and mutations in the NS5A gene. HCV quasispecies changed after IFN therapy.

Zhang L, Zhao GZ, Shi LL, Cao L. Mutations in nonstructural 5A gene of hepatitis C virus and its response to interferon alfa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(8):1135-1138

摘要

目的: 探讨HCV1b型慢性丙型肝炎患者HCV NS5A基因变异与干扰素(IFN)疗效的关系, NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈片断是否存在干扰素敏感决定区(ISDR).

方法: 留取慢性丙型肝炎患者干扰素治疗前血清, 应用 RT-PCR 法扩增 NS5A 基因片段, 用直接测序法进行核苷酸及氨基酸序列测定.

结果: 11 例 HCV1b 型患者中 1 例为中间型, 其余为野生型. 2 例表现为完全应答, 均为野生型, 9 例为无应答. 两组之间核苷酸及氨基酸序列无显著差异. 对 1 例患者的动态观察发现, 干扰素治疗后其核苷酸及氨基酸序列均有所变化, 改变了其在基因树中的位置.

结论: HCV1b 型 NS5A 基因变异与干扰素疗效无关, NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 区高度保守. 未证实存在 ISDR. 干扰素治疗可引起 HCV 准种改变.

张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽. 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系. *世界华人消化杂志* 2003;11(8):1135-1138

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1135.asp>

0 引言

由于 HCV 基因组具有高度变异性^[1-4], 使其感染后极易慢性化^[5-8]. 目前丙型肝炎患者临床尚无切实有效的治疗方法, 干扰素仍是唯一可以抑制病毒复制、改善患者生化和组织学指标的药物治疗^[9,10]. 但干扰素治疗应答率低、副作用大、费用昂贵, 因此在治疗前进行疗效预测, 成为近年研究的热点. 在影响干扰素疗效的众多因素中, 基因型 1b 型 HCV 感染被认为是导致干扰素疗效低下的主要因素^[11-14]. 我国大部分患者为此种基因型^[15,16]. 但即使均为 1b 型感染者, 对干扰素治疗的结果可截然不同. 日本学者 Enomoto et al 发现, 1b 型患者 HCV NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 区氨基酸序列与干扰素疗效密切相关, 与 HCV-J 相比, 突变型(氨基酸变异 ≥ 4 个)对干扰素敏感, 中间型(氨基酸变异 1-3 个)和野生型不敏感, 因而把 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 区称作干扰素敏感决定区^[17-20]. 但在欧美一些国家的研究中, 却未证实 ISDR 的存在^[21-25]. 我们对沈阳地区 11 例应用干扰素治疗的 1b 型慢性丙型肝炎患者进行了 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 区核苷酸及氨基酸序列测定, 以进一步探讨 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 基因变异与干扰素疗效的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 应用干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者共12例,男8例,女3例;年龄23-45岁.治疗方案:IFN- α 3 MU, 3次/wk,共24 wk.疗效判定:应答组 治疗结束时,ALT正常,HCV RNA阴转,并持续至6 mo以上.否则为无应答组.

1.2 方法 HCV RNA提取采用异硫氰酸胍-酚-氯仿提取法.血清50 μ L,分别加入异硫氰酸胍200 μ L,氯仿/异戊醇50 μ L,振荡混匀,13 000 r/min离心,10 min,取水相100 μ L,加等量异丙醇,混匀,13 000 r/min离心,10 min,弃上清,控干残留液体,加750 mL/L乙醇200 μ L洗涤,13 000 r/min离心,5 min,弃上清,真空抽干,65 $^{\circ}$ C 20 min备用. NS5A基因片段扩增采用巢式逆转录聚合酶链反应法.引物序列:外引物1:5'-TTGGCCAGCTCTTCAGCTAGC-3'(核苷酸位置6921-6936);外引物2:5'-CCAGGACTCTAGCAGTGGAC-3'(核苷酸位置7 211-7 232);内引物1:5'-TCAGCTAGCCAATTGTCTGC-3'(核苷酸位置6 933-6 952);内引物2:5'-CAGTGGAGGGTTGTAGTCTG-3'(核苷酸位置7 200-7 220).逆转录及第一轮PCR扩增,10 \times buffer 3 μ L, dNTP 3 μ L, MgCl₂ 1.56 μ L, Taq酶2 U, AMV3U, Rnasin20U, 外引物120 pmol (1 μ L), 外引物220 pmol (1 μ L), 水19 μ L, 总反应体积30 μ L. 37 $^{\circ}$ C 30 min 逆转录之后进入PCR扩增,反应条件为94 $^{\circ}$ C 30 s 预变性,94 $^{\circ}$ C 45 s, 50 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 共35个循环,终延伸300 s. 第二轮PCR扩增:取第一轮扩增产物5 μ L, 10 \times buffer 3 μ L, dNTP 3 μ L, MgCl₂ 1.56 μ L, Taq酶2U, 内引物120 pmol (1 μ L), 内引物220 pmol (1 μ L), 水15 μ L, 总反应体积30 μ L. 反应条件与第一轮相同.取第二轮PCR产物5 μ L进行20 g/L琼脂糖凝胶电泳,片段大小在573 bp左右为阳性结果. NS5A区核苷酸及氨基酸序列测定 采用直接测序法.由上海联合基因公司完成.结果应用Biledit软件进行分析. HCV基因分型 采用直接测序法.依据NS5A区核苷酸序列进行分型.

2 结果

2.1 HCV 基因分型 在12例慢性丙型肝炎患者中,11例为HCV1b型,1例为HCV1c型,其中5-1,5-2,5-3分别为5号患者治疗前、治疗后3mo,6mo HCV在基因树中的位置(图1).

2.2 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈区核苷酸序列分析 11例1b型患者中3、4号患者为应答者,余为无应答者,两组之间核苷酸变异数无显著差异($t=0.86$, $P>0.05$).与HCV-J相比,变异数未超过10%,且多为同义突变,表明NS5A区高度保守(表1).

2.3 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈区氨基酸序列变异与干扰素疗效的关系 按照Enomoto的分型方法,11例1b型患者1例为中间型,余均为野生型,未见突变型. NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈区氨基

酸序列变异与干扰素疗效无关(图2).

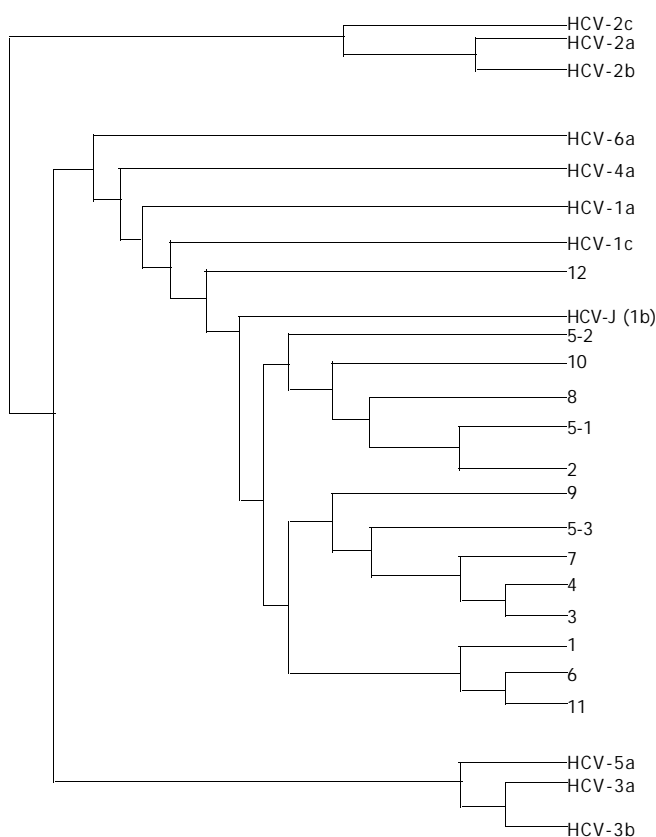


图1 12例患者的基因分型.

表1 患者NS5A核苷酸序列与HCV-J的比较

编号	核苷酸变异数	核苷酸变异率(%)
1	9	5.2
2	10	5.8
3	10	5.8
4	9	5.2
5	13	7.6
6	8	4.7
7	8	4.7
8	15	8.8
9	11	6.4
10	9	5.2
11	9	5.2

	2209	2248	完全应答
HCV-J	PSLKATCTTHVSPDADLIEANLLWRQEMGGNITRVESEN		
1	-----		NO
2	-----		NO
3	-----		YES
4	-----		YES
5	-----		NO
6	-----		NO
7	-----A-----		NO
8	-----		NO
9	-----		NO
10	-----		NO
11	-----		NO

图2 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈区氨基酸序列变异与干扰素疗效关系.

2.4 干扰素治疗对 NS5A 基因变异的影响 对 5 号患者的动态观察发现, 干扰素治疗后 NS5A 基因发生了变异, 导致其在基因树中位置改变(图 1 中 5-1, 5-2, 5-3), 即引起了其准种的改变, 并未导致基因型的变化. 核苷酸变异大多为同义突变. 氨基酸变异情况见图 3.

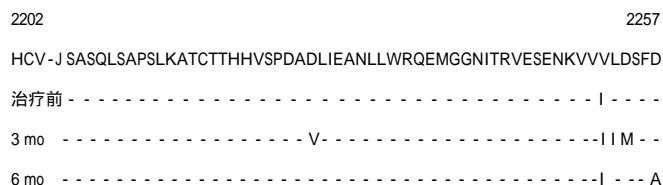


图 3 干扰素治疗前后 NS5A 氨基酸序列变化.

3 讨论

慢性丙型肝炎患者对干扰素治疗的持续应答率(ALT 正常 HCV RNA 阴转持续至治疗结束至少 6 mo 以上)较低, 仅 10-20%^[26-28], 而 1b 型则更低. 如何在治疗前对疗效进行有效的预测, 具有重要的临床意义. 近年在对 1b 型 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 位氨基酸变异是否与干扰素疗效有关的问题上研究结果不尽一致, 日本学者认为 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 位氨基酸序列可以对干扰素治疗进行疗效预测, 此区域被其称作干扰素敏感决定区(ISDR), 但欧美一些国家的研究却得到相反的结论. 我们的研究发现: 11 例 1b 型患者按 Enomoto 的分型 10 例为野生型, 1 例为中间型, 未见突变型. 2 例应答者和 9 例无应答者之间核苷酸及氨基酸序列无显著差异, 说明 NS5A₂₂₀₉₋₂₂₄₈ 位氨基酸变异与干扰素疗效之间无确切关系; 11 例患者核苷酸与氨基酸序列同 HCV-J^[29]相比, 变异较少, 且多为同义突变, 表明 NS5A 区高度保守, 从另一方面说明以 NS5A 基因变异来判定与干扰素疗效的关系, 意义不大. Chayama et al^[30]也发现: NS5A 区很少出现氨基酸替换, 不能对干扰素治疗结果进行预测. 我们的结果与我国学者段学章、唐振亚 et al 的研究结果相一致^[31,32]. 因而, 干扰素敏感决定区可能不适用于中国患者. 应选择其他方法对 1b 型患者进行干扰素疗效预测.

我们对其中 1 例无应答者进行了核苷酸及氨基酸序列的动态观察, 发现干扰素治疗后, NS5A 区核苷酸及氨基酸序列均发生了变化, 治疗 6 mo 时病毒在基因树中的位置发生了较明显的改变, 说明干扰素治疗对病毒序列有选择作用, 产生了新的优势株, 即引起了其准种的改变. 这也从一个方面说明了 1b 型 HCV 抵抗 IFN 的机制.

由于本研究病例数较少, 且无突变型患者, 因此不能从另一方面证实突变型对干扰素治疗是否有效. 而 Enomoto 的报道中, 则有较多的突变型患者, 可能与 1b 型 HCV 感染具有地区性特点有关. 导致两种不同研究结果的原因有待进一步研究明确.

4 参考文献

1 Chen S, Wang YM. Genetic evolution of structural region of

- hepatitis C virus in primary infection. *World J Gastroenterol* 2002;8:686-693
- 2 Zhu LX, Liu J, Li YC, Kong YY, Staib C, Sutter G, Wang Y, Li GD. Full-length core sequence dependent complex-type glycosylation of hepatitis C virus E2 glycoprotein. *World J Gastroenterol* 2002; 8:499-504
- 3 Huang F, Zhao GZ, Li Y. HCV genotypes in hepatitis C patients and their clinical significances. *World J Gastroenterol* 1999; 5:547-549
- 4 Mullan B, Kenny-Walsh E, Collins JK, Shanahan F, Fanning LJ. Inferred hepatitis C virus quasispecies diversity is influenced by choice of DNA polymerase in reverse transcriptase-polymerase chain reactions. *Anal Biochem* 2001;289:137-146
- 5 Song ZQ, Hao F, Min F, Ma QY, Liu GD. Hepatitis C virus infection of human hepatoma cell line 7721 in vitro. *World J Gastroenterol* 2001;7:685-689
- 6 Ambrosch A, Konig W. Characteristics of the hepatitis C virus and viral predictors of therapeutic response. *Med Klin* 1999;94:626-632
- 7 Meier V, Mihm S, Braun Wietzke P, Ramadori G. HCV-RNA positivity in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic HCV infection: does it really mean viral replication? *World J Gastroenterol* 2001;7:228-234
- 8 Yan FM, Chen AS, Hao F, Zhao XP, Gu CH, Zhao LB, Yang DL, Hao LJ. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2000;6:805-811
- 9 Gong GZ, Lai LY, Jiang YF, He Y, Su XS. HCV replication in PBMC and its influence on interferon therapy. *World J Gastroenterol* 2003;9:291-294
- 10 Polyak SJ, Gerotto M. The molecular basis for responsiveness to anti-viral therapy in hepatitis C. *Forum* 2000;10:46-58
- 11 Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of the hepatitis C virus. *Princess Takamatsu Symp* 1995;25:75-91
- 12 Hino K, Yamaguchi Y, Fujiwara D, Katoh Y, Korenaga M, Okazaki M, Okuda M, Okita K. Hepatitis C virus quasispecies and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: a prospective study. *J Viral Hepat* 2000;7:36-42
- 13 Gitnick G. Hepatitis C: controversies, strategies and challenges. *Eur J Surg Suppl* 1998;582:65-70
- 14 Hu KQ, Vierling JM, Redeker AG. Viral, host and interferon-related factors modulating the effect of interferon therapy for hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2001;8:1-18
- 15 Wang Y, Okamoto H, Tsuda F, Nagayama R, Tao QM, Mishiho S. Prevalence, genotypes, and an isolate(HC-C2) of hepatitis C virus in Chinese patients with liver disease. *J Med Virol* 1993;40:254-260
- 16 唐小平, 吴婉芬, 袁小珍. 丙型肝炎病毒基因分型及其与疾病程度、感染途径和干扰素疗效的关系. *中华微生物学和免疫学杂志* 1997;2:92-95
- 17 Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Izumi N, Marumo F, Sato C. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;96: 224-230
- 18 Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81
- 19 Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Suzuki Y, Murashima N, Ikeda K, Kumada H. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997;25:745-749
- 20 Murashima S, Ide T, Miyajima I, Kumashiro R, Ueno T, Sakisaka S, Sata M. Mutations in the NS5A gene predict response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Scand J Infect Dis* 1999;31:27-32
- 21 Zeuzem S, Lee JH, Roth WK. Mutations in the nonstructural protein 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa. *Hepatology* 1997;25:740-744

- 22 Odeberg J, Yun Z, Sonnerborg A, Weiland O, Lundeberg J. Variation in the hepatitis C virus NS5a region in relation to hypervariable region 1 heterogeneity during interferon treatment. *J Med Virol* 1998;56:33-38
- 23 Khorsi H, Csatalein S, Wyseur A, Izopet J, Canva V, Rombout A, Capron D, Capron JP, Lunel F, Stuyver L, Duverlie G. Mutations of hepatitis C virus 1b NS5A2209-2248 amino acid sequence do not predict the response to recombinant interferon-alfa therapy in French patients. *J Hepatol* 1997;27:72-77
- 24 Gerotto M, Dal Pero F, Pontisso P, Noventa F, Gatta A, Alberti A. Two PKR inhibitor HCV proteins correlate with early but not sustained response to interferon. *Gastroenterology* 2000; 119:1649-1655
- 25 Noursbaum J, Polyak SJ, Ray SC, Sullivan DG, Larson AM, Carithers RL, Gretch DR. Prospective characterization of full-length hepatitis C virus NS5A quasispecies during induction and combination antiviral therapy. *J Virol* 2000;74:9028-9038
- 26 Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C. Hepatitis C virus type 1b(II) infection in France and Italy. *Ann Inter Med* 1995;122:161-168
- 27 Booth JC, Foster GR, Kumar U, Galassini R, Goldin RD, Brown JL, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection: predictive value of genotype and level of viraemia on disease progression and response to interferon α . *Gut* 1995;36:427-432
- 28 Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994;344:1475-147
- 29 Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9524-9528
- 30 Chayama K, Suzuki F, Tsubota A, Kobayashi M, Arase Y, Saitoh S, Suzuki Y, Murashima N, Ikeda K, Takahashi N, Kinoshita M, Kumada H. Association of amino acid sequence in the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain and response to interferon therapy. *Hepatology* 2000;32:1138-1144
- 31 段学章, 朱传琳, 程云, 赵军, 李伯安, 季伟. 丙型肝炎病毒 1b 型 NS5A 区基因结构变异与 α 干扰素治疗效果的研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 1999;4:368-370
- 32 唐振亚, Kock J, Moradpour D, 杨东亮, 郝连杰, Blum HE. 慢性丙型肝炎患者干扰素敏感决定区突变的意义. *中华肝脏病杂志* 1999;1:57

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

• 封面故事 •

溃疡性结肠炎的基础和临床研究

1 项目负责人

江学良, 男, 1967-08-26 生, 山东省安丘市人, 汉族, 医学博士, 科技部科技期刊评审专家, 中英国际炎症性肠病研究中心及济南军区总医院消化内镜中心负责人, 济南军区优秀青年科技干部, 世界消化大会和世界华人消化大会共同秘书长, 《Inflammatory Bowel Disease》、《世界华人消化杂志》、《中华腹部疾病杂志》等 8 家杂志常务编委和编委. 编著《溃疡性结肠炎的现代诊疗与进展》等专著 2 部. 在《World Journal of Gastroenterology》等杂志发表论文 50 篇, 5 篇被美国 SCI 收录. 主要研究方向为溃疡性结肠炎, 获军队及省部级科技成果奖 6 项. 应邀在世界消化大会、世界华人消化大会等作《中国溃疡性结肠炎研究》的大会报告. 在国内建立了溃疡性结肠炎研究协作中心, 并与英国牛津大学合作成立了中英国际炎症性肠病中心.

2 项目来源

中英国际合作课题(CU200201).

山东省卫生厅课题(No.2001CA2EFB2).

济南军区重点课题(9802).

3 课题介绍

采用复合法建立了大鼠溃疡性结肠炎模型; 建立了在体大鼠结肠压力的检测方法; 研究了溃疡性结肠炎患者分子免疫学发病机制, 特别对血小板活化、黏附分子表达、细胞凋亡及多药抗性变化作了深入探讨; 分析了中国溃疡性结肠炎发病特点, 提出了在分型基础上, 进行个体化规范化治疗的建议, 即根据不同类型的溃疡性结肠炎采取不同的治疗策略和方案. 对初发型患者经治疗达到临床完全缓解后, 可停药观察, 暂不维持治疗; 对慢性反复发作型患者则强调维持治疗的重要性; 对伴血小板活化及高凝状态的慢性持续型患者, 须进行抗凝治疗而不要因患者有便血症状应用传统的促凝药物止血; 对伴有多药抗性表达的激素抵抗型重度溃疡性结肠炎则适宜尽早手术等新观点.

4 发表论文

该课题已经在《Inflammatory Bowel Disease》、《World Journal of Gastroenterology》、《世界华人消化杂志》、《消化病诊断和治疗》、《中华微生物和免疫学杂志》、《中华消化内镜》、《中医杂志》等发表论文 40 篇, 其中 5 篇被 SCI 收录.

5 获奖情况

该课题已经获得中国人民解放军科技进步奖 2 项.

6 学术著作

由江学良编著的《溃疡性结肠炎现代诊疗与进展》一书年内正式出版. 这是国内第一部专门论述溃疡性结肠炎的专著, 具有全面、实用、新颖的特点. 全书分为序篇、诊疗篇、药物篇、基础篇、中医篇、患者篇 6 部分, 其中诊疗篇为本书的重点, 详细介绍了国内外主要诊疗标准及其优缺点, 中国溃疡性结肠炎的发病特点, 各型溃疡性结肠炎的治疗建议与讨论. 国际炎症性肠病研究泰斗, 美国芝加哥大学 94 岁高龄的 J.B.Kirsner 教授担任本书顾问, 并在阅读书稿后写信评价: “您在溃疡性结肠炎方面的经验对美国来说也是非常宝贵的”.

7 国内合作

成立了溃疡性结肠炎研究协作中心.

8 国际合作

与英国牛津大学合作成立了中英国际炎症性肠病中心.

9 封面图片

图 1 江学良博士; 图 2 溃疡性结肠炎活动期肠镜图像; 图 3 溃疡性结肠炎伴假息肉形成.

10 通讯地址

江学良 250031, 山东省济南市师范路 25 号, 济南军区总医院消化科. chfjxl@jn-public.sd.cninfo.net

电话: 05318381896



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

