

# 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  $\beta_1$  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(PЖ)》  
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



6345-6354

- 17 Su F, Theodosios CN, Schneider RJ. Role of NF-kappaB and myc proteins in apoptosis induced by hepatitis B virus HBx protein. *J Virol* 2001;75:215-225
- 18 Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, King IA. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. *J Gen Virol* 2001;82:871-882
- 19 Klein NP, Schneider RJ. Activation of Src family kinases by hepatitis B virus HBx protein and coupled signaling to Ras. *Mol Cell Biol* 1997;17:6427-6436
- 20 Heissmeyer V, Krappmann D, Wulczyn FG, Scheidereit C. NF-kappaB p105 is a target of Ikappa B kinases and controls signal induction of Bcl-3-p50 complexes. *EMBO J* 1999;18:4766-4778
- 21 Benn J, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and establishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10350-10354
- 22 Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, Vande Woude GF, Ahn NG. Transformation of mammalian cells by constitutively active MAP kinase kinase. *Science* 1994;265:966-970
- 23 Guo YL, Baysal K, Kang B, Yang LJ, Williamson JR. Correlation between sustained c-Jun N-terminal protein kinase activation and apoptosis induced by tumor necrosis factor-alpha in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 1998;273:4027-4034
- 24 Tarn C, Lee S, Hu Y, Ashendel C, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein differentially activates RAS-RAF-MAPK and JNK pathways in X-transforming versus non-transforming AML12 hepatocytes. *J Biol Chem* 2001;276:34671-34680
- 25 Lee YI, Lee S, Lee Y, Bong YS, Hyun SW, Yoo YD, Kim SJ, Kim YW, Poo HR. The human hepatitis B virus transactivator X gene product regulates Sp1 mediated transcription of an insulin-like growth factor II promoter 4. *Oncogene* 1998;16:2367-2380
- 26 Lee YI, Lee S, Das GC, Park US, Park SM, Lee YI. Activation of the insulin-like growth factor II transcription by aflatoxin B1 induced p53 mutant 249 is caused by activation of transcription complexes implications for a gain-of-function during the formation of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000;19:3717-3726
- 27 Kang-Park S, Lee JH, Shin JH, Lee YI. Activation of the IGF-II gene by HBV-X protein requires PKC and p44/p42 map kinase signalings. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:303-307
- 28 Anand M, Khanna RN, Misra D, Sharma HK. Changes in brain acetylcholine of rats after dermal application of fenitrothion (Sumithion). *Indian J Physiol Pharmacol* 1977;21:124-134
- 29 Siddiqui A, Jameel S, Mapoles J. Expression of the hepatitis B virus X gene in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2513-2517
- 30 De-Medina T, Shaul Y. Functional and structural similarity between the X protein of hepatitis B virus and nucleoside diphosphate kinases. *FEBS Lett* 1994;351:423-426
- 31 Seto E, Mitchell PJ, Yen TS. Transactivation by the hepatitis B virus X protein depends on AP-2 and other transcription factors. *Nature* 1990;344:72-74
- 32 Fischer M, Runkel L, Schaller H. HBx protein of hepatitis B virus interacts with the C-terminal portion of a novel human proteasome alpha-subunit. *Virus Genes* 1995;10:99-102
- 33 Lin Y, Nomura T, Cheong J, Dorjsuren D, Iida K, Murakami S. Hepatitis B virus X protein is a transcriptional modulator that communicates with transcription factor IIB and the RNA polymerase II subunit 5. *J Biol Chem* 1997;272:7132-7139
- 34 Lin Y, Tang H, Nomura T, Dorjsuren D, Hayashi N, Wei W, Ohta T, Roeder R, Murakami S. The hepatitis B virus X protein is a co-activator of activated transcription that modulates the transcription machinery and distal binding activators. *J Biol Chem* 1998;273:27097-27103

## 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

成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚, 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 国家自然科学基金资助项目, No.C39970674, No. C03011402  
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

成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚. 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素A的调节研究. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1250-1254

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1250.asp>

### 0 引言

细胞周期(cell cycle)是细胞分裂增生的经典概念, 过去的研究主要集中在细胞周期的形态学描述上. 随着细胞周期素(cyclin)和细胞周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的发现及其作用机制的研究进展, 使得我们对于细胞周期调节有了分子生物学水平上的深入认识. 细胞周期的分子生物学调节机制的研究, 也促进了肿瘤形成的分子生物学机制的研究, 同时对于肿瘤病毒(oncogenic virus)引起正常细胞的恶性转化机制的研究具有十分重要的促进作用.

从广义上来讲, 乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)都属于肿瘤病毒的范畴, 因为这两种肝炎病毒的感染与肿瘤的发生有着十分密切的关系, 特别是与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展密切相关, 这在分子生物学研究和临床流行病学调查资料中都得到了很好的反映. 目前已经积累的研究资料表明, 这些病毒引起正常肝细胞的恶性转化, 也与细胞周期的异常调节有关. 其中肝炎病毒蛋白对于细胞周期素A(cyclin A)的异常调节是其主要机制.

### 1 细胞周期素A的发现和生物学作用

目前关于细胞周期素和CDK的认识已经相当深入和系统, 已经发现了众多的细胞周期素和CDK分子类型, 对于他们的作用机制也有了清楚的了解, 大大推动了肿瘤分子生物学的研究. 但是, 关于细胞周期素的发现首先还是从HCC的研究开始的. Wang et al<sup>[1]</sup>在研究肝细胞癌时, 发现HBV DNA在肝癌细胞基因组DNA的整合位点, 正好是一个肝细胞的编码基因区, 对于这一基因区的序列进行对比分析, 发现这一段基因序列正好是低等动物细胞周期素A编码基因的同源基因, 从而导致了人细胞周期素A基因的发现. 这一研究以及之后的一系列研究结果表明, HBV DNA整合的位点正是人细胞周期素A的内含子(intron)区, 从而形成了HBV表面抗原基因与细胞周期素A的融合基因, 这种

整合造成了细胞周期素 A 基因的表达在 HBV 的表面抗原基因启动子的控制之下, 同时, 由于融合蛋白中缺失的氨基末端的序列, 正好是与细胞周期素 A 蛋白降解有关的序列, 从而造成持续表达和不能降解, 这样细胞就受到持续的细胞周期素 A 的刺激, 造成异常的信号转导, 与 HCC 的发生发展关系密切. Wang et al<sup>[2]</sup> 不仅发现了 HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 整合的位点, 而且据此还发现了细胞周期素 A, 随后又建立了 HCC 的 cDNA 文库, 从中鉴定、分离到数个 HBV- 细胞周期素 A 杂合子的分子克隆. 杂合分子 cDNA 编码 HBV- 细胞周期素 A 的融合蛋白, 在这一融合蛋白分子中, 在细胞周期素 A 的 N- 端缺失了一段功能序列, 包括细胞周期素降解所必需的结构, 代之以病毒的前 -S2/S 序列, 整个融合蛋白在病毒的前 -S2/S 启动子的指导下进行. 这种融合蛋白在体外的细胞周期素降解实验中不被降解, Northern blot 杂交分析结果表明这种杂合分子在肿瘤组织中的转录表达水平很高, 但是在同一患者的非肿瘤组织中却没有检测到这种融合蛋白的表达. HBV DNA 与细胞周期素 A 基因的整合造成了很强的 HBV- 细胞周期素 A 杂种分子的转录表达, 编码一种不被降解的细胞周期素 A 分子, 这种杂合分子在肿瘤形成过程中具有十分重要的意义.

细胞周期素 A 基因首先是在肝癌组织中 HBV DNA 整合的位点研究中发现的, 染色体定位在 4q27, 与原发肝癌(PLC)经常出现基因重排的染色体位点 4q32 距离不远. De Mitri et al<sup>[3]</sup> 建立了细胞周期素 A 基因的 TaqI 位点多态性研究手段, 对于细胞周期素 A 基因的等位基因丢失情况进行了聚合酶链反应(PCR)检测. 50 例 PLC 患者肿瘤和非肿瘤组织的检测结果表明, 54 % 为 A1 型纯合子, 6 % 为 A2 型纯合子, 40 % 为杂合子. 比较肿瘤和非肿瘤组织, 5 % 为纯合子. 认为细胞周期素 A 等位基因的丢失在 PLC 中不是十分常见, 当只有有限的 DNA 标本时, PCR 技术是检测细胞周期素 A 等位基因丢失的可靠技术手段.

目前已知细胞周期素 A 和 B 是细胞周期调节中最为主要的调节因素. 这两种细胞周期素在细胞周期的调节中均具有十分重要的调节作用, 只是在细胞周期调节过程中发挥作用的先后次序不同. 细胞周期素 A 主要作用在细胞周期的早期阶段, 而细胞周期素 B 主要作用在细胞周期的晚期阶段. 其机制主要是通过不同形式的 CDK 分子的结合和调节. 此外, 细胞周期素 A 主要调节 DNA 的复制, 细胞周期素 B 主要是抑制早期核内体(endosome)以及 cdc25 磷酸酶的激活. 细胞周期素 A、B 异常与肿瘤形成的关系也十分密切.

## 2 细胞周期素 A 与肝脏疾病之间的关系

Zhang et al<sup>[4]</sup> 研究了 HCC 肝组织中细胞周期素 A 过表达的情况, 以及 HBV X 基因与肝细胞基因组 DNA 整合的情况. 对于 HCC 癌组织和癌周组织细胞周期素 A 的

mRNA、蛋白表达水平以及 HBV X 基因的表达进行了研究, 结果仅在 1/35 例患者中检测到细胞周期素 A 基因放大, mRNA 和蛋白的表达水平升高分别见于 16/35, 21/35 例患者, 细胞周期素 A 基因的过表达与患者的年龄、肿瘤大小、HBV X 基因的整合显著相关. 因此认为, 细胞周期素 A 在 HCC 形成的早期阶段就有过表达现象. 这也是 HBV 改变肝细胞的细胞周期调节的重要机制.

在许多类型的肿瘤中, 包括 HCC, 细胞周期素基因放大是十分常见的, 特别是细胞周期素 D 和 E. 在 HCC 中有一系列的细胞周期相关的蛋白激酶活性处于异常状态. Masaki et al<sup>[5]</sup> 对于 LEC 大鼠中 HCC 移植瘤的这些蛋白激酶的活性进行研究. 对于不同期的 HCC 组织中细胞周期素 D1、E、A、H, Cdk1 (Cdc2)、Cdk4、Cdk6 蛋白水平以 Western blot 技术进行检测. 对于细胞周期素 D1、E、A、Cdk4、Cdk6、Cdc2、Cdk7、Wee1 激酶的活性应用胶内激酶(in-gel kinase)活性分析技术检测. 细胞周期素 D1、E、Cdk4、细胞周期素 A 和 Wee1 等的蛋白水平和激酶活性升高与 HCC 的分期呈正相关, 特别是在慢性肝炎向 HCC 转化的过程中尤其如此. 尽管慢性肝炎与正常的肝脏相比较 Cdc2 激酶活性轻度升高, 但在慢性肝炎向 HCC 转化的过程中却没有显著的改变. 在正常的肝细胞向 HCC 的转化过程中, Cdk6 和 Cdk7 活性保持不变. 这些结果表明, Cdc2 激酶活性的升高在正常肝细胞的恶性转化过程中具有十分重要的地位, 细胞周期素 D1、Cdk4、细胞周期素 E、细胞周期素 A 和 Wee1 在这些过程中可能没有特别重要的意义.

Werling et al<sup>[6]</sup> 对于慢性丙型肝炎患者的肝细胞的 DNA 多倍体性质以及细胞的增生状态进行了研究. 45 例慢性丙型肝炎患者和 27 例非丙型肝炎患者的研究结果表明, 慢性丙型肝炎患者 S 期细胞数目比例轻度下降, 炎症指数和细胞周期素 A 蛋白表达水平也有一定程度的下降, 主要发生在几例重症肝炎患者中. 在非慢性丙型肝炎患者中, 细胞周期素 A 阳性细胞数目与炎症程度相平行. 另外, HCV 感染还可以引起接近二倍体的非整倍体的细胞 DNA, 而病理指数与二倍体状况无关. 这些研究结果表明, 慢性丙型肝炎患者的肝细胞增生状态受到抑制, 且与炎症程度成平行的关系, DNA 多成非整倍体状态. DNA 的非整倍体状态是遗传不稳定的表现和信号, 最终会导致正常细胞的恶性转化.

细胞周期素 A 是 S 和 G2/M 期中的调节蛋白, 这些调节蛋白的异常表达与正常细胞的恶性转化有关. Chao et al<sup>[7]</sup> 研究了细胞周期素 A 过表达以及其与 HCC 临床预后之间的相互关系. 研究发现, 39 % (12/31) 的患者有细胞周期素 A 的过表达, 在 6/12 患者可以发现基因放大, 4/12 的患者是转录后效应, 2/12 例患者是翻译后效应. 与细胞周期素 A 表达水平正常的肿瘤组织相比较, 具有细胞周期素 A 过表达的患者, 则具有更多的处于 S 和 G2/M 期的细胞. Skp2 是一种细胞周期素 A 作用蛋白, 在 55 % (17/31) 的患者中发现有过表达现象. 这

些患者也具有较多的处于S期的肿瘤细胞. 经过非配对 Student' s t 检验、精确 Fisher' s 检验和  $\chi^2$  分析, 证实细胞周期素 A 的过表达与 Skp2 表达水平升高有关, 同时与甲胎蛋白(AFP)表达水平升高有关, 但是与患者的年龄、肿瘤大小、是否合并肝硬化、HBsAg 检测结果是否阳性等因素无关. 在无病生存期分析中, 有细胞周期素 A 过表达的患者平均是 6 mo, 而没有细胞周期素 A 过表达的患者是 29 mo. 总体的生存分析结果表明了同样的趋势, 即细胞周期素 A 过表达的患者生存期限较短. 多变量分析(multivariate analysis)结果表明, 根据 Skp2 过表达和 AFP 水平进行调整之后, 仍然发现细胞周期素 A 的过表达与无病生存期有显著相关的关系. 这些研究结果提示细胞周期素 A 是 HCC 独立的预后相关因素.

在实验动物和肝脏疾病患者的临床标本中, 无论是良性还是恶性疾病, 都可以检测到肝细胞生长因子(HGF)及其受体 c-met 的过表达. 以免疫组织化学技术, 对于 20 例 HCC 患者、5 例局灶结节增生(focal nodular hyperplasias, FNHs), 4 例爆发性肝炎(fulminant hepatitis, FH), 1 例再生肝脏检测了 HGF、c-met 的表达. c-met 这种原癌基因在所有的组织中都有表达活性, 尤其在 HCC 表达水平更高. HGF 在所有组织的肝脏脂肪细胞中都能检测到, 在 45 % (9/20) 的 HCC 组织也能检测到在肝细胞中 HGF 的表达. 以细胞周期素 A 的多克隆抗体对于增生指数进行研究, HGF 和 c-met 表达水平和细胞周期素 A 阳性细胞核比率进行比较, c-met 与细胞周期素 A 的表达之间存在显著的相关性. 55 % (11/20) 的 HCC 组织中 HGF 和细胞周期素 A 阳性之间没有显著的相关性. 研究提示 HGF、c-met 的表达是肝细胞增生的最为明显的促进因素.

细胞周期素 A 在细胞周期的 S 和 G2/M 期具有十分重要的调节作用, 其基因组也是 HCC 组织中 HBV DNA 整合的常见位点. Paterlini et al<sup>[6]</sup> 对于 PLC 肿瘤和非肿瘤组织中的细胞周期素 A 进行了研究, 包括肝脏肿瘤组织中细胞周期素 A 的基因重排、细胞周期素 A 的表达与增生细胞比率之间相关的特点等. 对 43 例患者的标本进行了 Southern blot 杂交检测. 细胞周期素 A 的 RNA 水平的累积在 18 例患者是明显存在的, 与 S+G2/M 期细胞的比率显著相关. 本项研究中没有发现细胞周期素 A 的基因重排现象, 细胞周期素 A 的 RNA 水平与 S+G2/M 期的细胞比率之间存在极为显著的相关性. 体内研究证实细胞周期素 A 的 RNA 与 PLC 肝组织中增生细胞的比率之间存在极为显著的相关性. 因此认为细胞周期素 A 是肝脏肿瘤细胞显著增生的主要的生物学标志物.

尽管目前已经确定 HCV 是非甲非乙型肝炎(non-A, non-B hepatitis)的主要病原体, 但是仍然存在一部分患者, 组织学具有慢性病毒性肝炎的特征, 但是血清学标志物却是阴性. Romeo et al<sup>[9]</sup> 应用 PCR 技术对于诊断明确的慢性活动性肝炎患者的 17 份血清标本和 6 份

肝脏活检标本的 HBV DNA 和 HCV RNA 进行检测, 4/17 血清标本中可以检测到 HCV RNA, 但 HBV DNA 全部阴性. 3/6 份肝脏活检标本中细胞周期素 A 和人白细胞抗原(HLA)阳性. 其中 1 例 HCV RNA 阳性, HBV DNA 阴性. 这一研究结果表明, 除了 HBV、HCV 之外, 可能还会存在其他类型的肝炎病毒.

### 3 肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节机制

细胞周期素 A2 主要存在于细胞周期 G1/S 转变期间的细胞核之中, 在核膜遭到破坏之后的有丝分裂期就开始降解, 先前的研究发现存在细胞周期素 A2 与 HBV 表面抗原基因融合蛋白(S2A), 细胞周期素 A2 部分就是不被降解的结构区  $\delta$  152, 位于内质网膜上, 可以逃避正常大鼠成纤维细胞的降解途径, 因此怀疑细胞周期素 A2 在肿瘤形成过程中发挥一定的作用. Faivre et al<sup>[10]</sup> 的结果表明, 如果将不易降解的细胞周期素 A2- $\delta$  152 融合蛋白, 以细胞内质网定位信号 PRL-A2 将其固定在内质网上, 就可以与 Ha-ras 一起促使正常细胞的恶性转化. 持续表达 PRL-A2 的细胞 REF52 具有较高比例的多核巨大细胞的比率, 经常看到多倍体细胞和异常的中心粒数目的细胞, 产生多极的纺锤体. 将这些细胞注射到去胸腺的小鼠中, 可以引起肿瘤, 有时在没有 Ha-ras 辅助的情况下也能发生肿瘤. 这些研究结果表明, 不易降解的细胞周期素 A2 在细胞内质网内的异常分布, 就可以干扰正常的细胞周期, 促进细胞产生非整倍体状态, 进而产生肿瘤.

HBV X 在慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌的发生发展过程中具有重要作用. pX 主要是通过激活 RAS-RAF-MAPK 和 JNK 信号转导途径促进正常肝细胞的恶性转化. 为了探讨 pX 在肝细胞恶性转化过程中的作用机制, Tarn et al<sup>[11]</sup> 构建了受四环素调控的 pX 表达系统, 并建立了稳定表达的细胞系 AML12, 包括分化型细胞系 3pX-1 和去分化型细胞系 4pX-1. 研究结果表明, pX 条件表达只能使 3pX-1 细胞系发生恶性转化, 体内外的激酶活性分析结果表明, pX 可以反向激活 3pX-1 细胞系 RAS-RAF-MAPK 和 JNK 的信号转导系统, 而在 4pX-1 细胞系中不同. 在 pX 转化的 3pX-1 细胞系中观察到持续的 pX 依赖性的 RAS-RAF-MAPK 信号转导系统的激活. 在非转化的 4pX-1 细胞系中仅观察到 pX 依赖性的 JNK 信号转导系统的激活. 不同的 pX 依赖性有丝分裂原信号激活途径可以激活不同的 cAMP 应答元件(CRP)的结合蛋白和 c-Jun, 决定了 3pX-1 和 4pX-1 细胞系不同的应答特点. 具有核定位信号的 pX-NLS 表达型细胞系, 可以激活 RAS-RAF-MAPK 信号转导途径, 显著降低恶性转化的潜能, 说明持续的 pX 介导的 RAS-RAF-MAPK 信号转导系统在肝细胞恶性转化过程中具有十分重要的意义.

多项研究证实 HBxAg 可促进多个信号转导途径, 还可以与多种转录因子蛋白结合, 特别是 cAMP 应答元

件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB). HBxAg 具有促进细胞周期早期进程的作用, 可能的机制是替代 TATA 结合蛋白相关因子 250(TATA-binding protein-associated factor 250, TAF(II)250)这种转录激活共刺激因子的作用, 或者是刺激细胞质中的信号转导系统. 为了研究HBxAg在细胞周期早期阶段的调节作用, Bouchard et al<sup>[12]</sup>研究了HBxAg对于G0/G1期细胞检验点的异常. 发现TAF(II) 250是HBxAg激活细胞周期素A基因启动子和促进G0/G1细胞周期进展的必须依赖的因素. 因此, HBxAg在功能上不能替代TAF(II)250在转录激活和细胞周期调节中的作用, 相反, HBxAg具有激活细胞周期素A基因启动子的活性, 诱导细胞周期素A-CDK2复合体的形成, 促进静止期细胞进入G1期, 主要机制是通过对于Src酪氨酸激酶活性的激活. HBxAg刺激Src激酶活性, 促进细胞周期素基因表达水平的提高, 完成促进静止期细胞向G1期的转化, 但在S期附近就失去作用, 这可能是病毒复制过程中非常重要的事件.

细胞周期素在真核细胞的细胞周期调节中具有十分重要的作用. 人细胞周期素A的发现是在研究HCC的HBV DNA整合位点的基因序列时实现的. 人细胞周期素A与E2F转录因子的活性相关, 人乳头瘤病毒(HPV)E1A癌基因蛋白也可以与之结合, 这些发现说明细胞周期素A与肿瘤的信号转导环节有关. 以抗人细胞周期素A的抗体进行细胞内注射时, 细胞的DNA合成受到抑制, 进入到有丝分裂期的进展也受到抑制. 细胞周期素A与cdk2和cdc2结合, 使得细胞周期素A具有2种截然不同的激酶活性, 一种是在S期, 另外一种是在G2期. 这些结果说明细胞周期素A对于人细胞的细胞周期具有显著不同的调节机制.

细胞周期素是细胞周期的重要调节因素, 在正常细胞的恶性转化过程中具有十分复杂的作用. Berasain et al<sup>[13]</sup>描述了一种新型的细胞周期素肿瘤激活方式. 细胞周期素A2的氨基末端部分如果被HBsAg部分编码序列所代替形成融合蛋白S2A时, 可以引起正常大鼠肾细胞的恶性转化, 还可以与ras一起转化大鼠胚胎成纤维细胞. 但是病毒蛋白基因和全长的细胞周期素A2或者是氨基末端缺失突变的细胞周期素A2都没有这种恶性转化作用. 融合蛋白S2A的恶性转化作用主要是因为具备与CDK分子的结合和激活作用. 这种融合蛋白如果在MRAIL序列发生突变, 那么就可以导致恶性转化作用的消失. 这种作用主要是与融合蛋白在内质网膜上的异常分布有关. 这些结果提示病毒感染之后造成的细胞周期调节蛋白在细胞内的分布异常, 是病毒感染引起正常细胞发生恶性转化的重要机制之一.

HBV感染可引起从急性病毒性肝炎到HCC的各种各样的临床表现. 在HBV基因组中存在数个启动子序列, 其转录活性受到肝细胞中转录因子蛋白的调控. HBV基因组编码的pX蛋白是目前唯一已知的病毒调节

蛋白, 在HBV的基因表达调节中具有十分重要的作用. Haviv et al<sup>[14]</sup>研究了pX蛋白与细胞辅助激活因子之间的相互关系. pX可以重建野生型蛋白的激活功能, 代替与TAFII250和激活剂结合活性较弱的TBPAS突变. 温度敏感性细胞系ts13在限制温度条件下发生生长停止和细胞凋亡, 但转染pX基因之后可以得到部分恢复, 因此形成了pX依赖性的细胞生长. 这些研究结果表明pX可以抑制某些TBP和TAF(II)250突变表性, 说明pX可以使细胞克服对于holo-TFIID转录复合物的需要.

细胞周期素A可以结合p34cdc2和p33cdk2蛋白激酶, 在G1/S和G2/M两个检验点中都有十分重要的调节作用. 这种细胞周期素自身结合成多聚体形式, 并与E2F转录因子复合物、p33cdk2蛋白激酶和p107结合成蛋白复合体. 细胞周期素A是细胞周期的重要调节因子, 同时也是连接癌基因与抗癌基因之间的联系蛋白. 细胞周期素A在腺病毒感染细胞中与E1A病毒蛋白结合, 说明与肿瘤的形成过程有关. 在肿瘤研究中, 细胞周期素A还可以作为肿瘤形成的一个标志. Wolowiec et al<sup>[15]</sup>有丝分裂有关的细胞周期素构成了组蛋白H1激酶复合物的调节亚单位. 根据其结构特点可以分成A、B两大类, 对于有丝分裂过程都是必须的. 细胞周期素A激活组蛋白H1激酶, 降解过程早于细胞周期素B, 在DNA的复制过程中具有十分重要的作用. 细胞周期素A、B在肿瘤形成过程中的作用机制, 或者是直接激活细胞周期素A的表达, 例如HBV DNA与细胞周期素A基因的整合和过表达或是与调节细胞增生的调节因子相结合, 或者是间接引起一些癌基因、抗癌基因蛋白的CDK依赖性的磷酸化修饰.

Strassburg et al<sup>[16]</sup>的研究结果表明细胞周期素A还是抗细胞核抗体(ANA)识别的一种靶抗原. 研究选择了I型自身免疫性肝炎(AIH)患者61例, II型AIH患者21例, 原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者107例, 还有风湿性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、混合型结缔组织病(MCTD)患者共42例和正常对照人群100例. 以间接免疫荧光技术检测ANA, 以杆状病毒载体-昆虫细胞系表达的细胞周期素A作为抗原检测特异性抗体. 结果表明, I型AIH患者和类风湿性关节炎患者可以检测到ANA. 抗细胞周期素A抗体的阳性率分别为12/61(20%)和6/42(14%). 在PBC患者、III型AIH患者和正常对照组ANA抗体阴性, 抗细胞周期素A自身抗体的阳性率为7-9%, II型AIH和SLE患者中检测不到. 某些患者的血清中可以检测到细胞周期素A的自身抗体. 抗细胞周期素A抗体可以识别45和50kD等2种分子量大小的蛋白, 说明这一抗体识别不同的抗原表位. 这一研究发现细胞周期素A是肝脏和非肝脏自身免疫性疾病时产生的自身抗体识别的靶抗原. 进一步的研究将阐明这一自身抗体的产生所具有的生物学和临床医学意义. 细胞周期素A自身抗体的存在, 说明这一细胞周期调节因子的生物学活性还有其他类型的调节途径.

Blanc et al<sup>[17]</sup>对于人肝细胞受到表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 $\alpha$ (TGF $\alpha$ )、爆发型肝炎患者血清等刺激时的应答及其机制。人肝细胞在包被胶原的培养板上培养。铺板12 h之后,分别以EGF(1-100 ng/mL)、TGF $\alpha$ (1-100 ng/mL)或血清(1-100 ml/L)刺激0-96 h。以<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶核苷掺入测定DNA的合成。同时测定细胞周期素A表达水平和DNA含量,对于细胞进行计数。DNA高峰在刺激之后的48 h,细胞在受到20 ng/mL的EGF、40 ng/mL的TGF $\alpha$ 或50-100 ml/L的爆发性肝炎患者的血清刺激之后,与未刺激的细胞相比较,其生长指数分别提高4.35、5.4和4-6倍。细胞周期素A表达的最高水平也是DNA合成的最高时间点。72 h之后,DNA合成水平降低75-100%,细胞数目降低50%。这些研究结果表明成人肝细胞对于有丝分裂原的刺激具有明显的应答潜力。

利巴韦林是一种鸟嘌呤核苷类似物,与干扰素联合治疗慢性丙型肝炎可以显著改善慢性丙型肝炎患者肝组织的病理改变,降低血清转氨酶的水平,即使单独使用利巴韦林时也能取得一定的治疗效果。利用体外培养的原代人和大鼠的肝细胞,Ilyin et al<sup>[18]</sup>研究了利巴韦林对于肝细胞的作用。在10-60  $\mu$ mol/L的浓度条件下,利巴韦林可以抑制蛋白的合成与分泌,而且这种抑制作用是时间和剂量依赖性的特点,这些作用通过对血清白蛋白和肝脏球蛋白的测定得到证实。<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶掺入实验结果表明,利巴韦林对于HGF、EGF刺激的效应具有显著的抑制作用。利巴韦林对于DNA合成的抑制,造成细胞进入细胞周期的S期进展缓慢。这些结果以流式细胞学技术得到证实。细胞周期素A和cdc2等在细胞周期S期表达的蛋白的水平也受到抑制<sup>[19-25]</sup>。50  $\mu$ mol/L的利巴韦林对于DNA合成的抑制,当加入80  $\mu$ mol/L鸟嘌呤时就可以得到逆转。这些研究结果表明,接近治疗剂量的利巴韦林,在体外就可以影响肝细胞的功能,因此必须考虑应用补充鸟嘌呤的办法拯救利巴韦林带来的肝细胞抑制作用。

#### 4 参考文献

- Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990;343:555-557
- Wang J, Zindy F, Chenivresse X, Lamas E, Henglein B, Brechot C. Modification of cyclin A expression by hepatitis B virus DNA integration in a hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1992;7:1653-1656
- De Mitri MS, Pisi E, Brechot C, Paterlini P. Low frequency of allelic loss in the cyclin A gene in human hepatocellular carcinomas: a study based on PCR. *Liver* 1993;13:259-261
- 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
- Masaki T, Shiratori Y, Rengifo W, Igarashi K, Matsumoto K, Nishioka M, Hatanaka Y, Omata M. Hepatocellular carcinoma cell cycle: study of Long-Evans cinnamon rats. *Hepatology* 2000;32:711-720
- Werling K, Szepesi A, Szentirmay Z, Schaff Z, Tulassay Z, Szalay F. Effect of hepatitis C virus on hepatocyte proliferation and DNA ploidy in patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2001;38:553-558
- Chao Y, Shih YL, Chiu JH, Chau GY, Lui WY, Yang WK, Lee SD, Huang TS. Overexpression of cyclin A but not Skp 2 correlates with the tumor relapse of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:985-990
- Paterlini P, Flejou JF, De Mitri MS, Pisi E, Franco D, Brechot C. Structure and expression of the cyclin A gene in human primary liver cancer. Correlation with flow cytometric parameters. *J Hepatol* 1995;23:47-52
- Romeo R, Pol S, Demeret C, Thiers V, Kremsdorf D, Cuillierier E, Berthelot P, Brechot C. Evidence of non-A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by polymerase chain reaction testing for hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1995;22:125-129
- Faivre J, Frank-Vaillant M, Poulhe R, Mouly H, Jessus C, Brechot C, Sobczak-Thépot J. Centrosome overduplication, increased ploidy and transformation in cells expressing endoplasmic reticulum-associated cyclin A2. *Oncogene* 2002;21:1493-1500
- Tarn C, Lee S, Hu Y, Ashendel C, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein differentially activates RAS-RAF-MAPK and JNK pathways in X-transforming versus non-transforming AML12 hepatocytes. *J Biol Chem* 2001;276:34671-34680
- Bouchard M, Giannakopoulos S, Wang EH, Tanese N, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activation of cyclin A-cyclin-dependent kinase 2 complexes and G1 transit via a Src kinase pathway. *J Virol* 2001;75:4247-4257
- Berasain C, Patil D, Perara E, Huang SM, Mouly H, Brechot C. Oncogenic activation of a human cyclin A2 targeted to the endoplasmic reticulum upon hepatitis B virus genome insertion. *Oncogene* 1998;16:1277-1288
- Haviv I, Matza Y, Shaul Y. pX, the HBV-encoded coactivator, suppresses the phenotypes of TBP and TAFII250 mutants. *Genes Dev* 1998;12:1217-1226
- Wolowiec D, French M. Cyclins A and B: redundancy and specificity. *Pathol Biol (Paris)* 1993;41:547-553
- Strassburg CP, Alex B, Zindy F, Gerken G, Luttig B, Meyer zum Buschenfelde KH, Brechot C, Manns MP. Identification of cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non-hepatic autoimmune diseases. *J Hepatol* 1996;25:859-866
- Blanc P, Etienne H, Daujat M, Fabre I, Zindy F, Domergue J, Astre C, Saint Aubert B, Michel H, Maurel P. Mitotic responsiveness of cultured adult human hepatocytes to epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, and human serum. *Gastroenterology* 1992;102:1340-1350
- Ilyin GP, Langouet S, Rissel M, Delcros JG, Guillouzo A, Guguen-Guillouzo C. Ribavirin inhibits protein synthesis and cell proliferation induced by mitogenic factors in primary human and rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;27:1687-1694
- Lee S, Tarn C, Wang WH, Chen S, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein differentially regulates cell cycle progression in X-transforming versus nontransforming hepatocyte (AML12) cell lines. *J Biol Chem* 2002;277:8730-8740
- Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 1999;19:235-242
- D'Errico A, Fiorentino M, Ponzetto A, Daikuhara Y, Tsubouchi H, Brechot C, Scoazec JY, Grigioni WF. Liver hepatocyte growth factor does not always correlate with hepatocellular proliferation in human liver lesions: its specific receptor c-met does. *Hepatology* 1996;24:60-64
- Brechot C. Oncogenic activation of cyclin A. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3:11-18
- Wolowiec D, French M. Mitotic cyclins-new possibilities for examining mechanisms of neoplasm growth. *Postepy Hig Med Dosw* 1993;47:183-191
- Pagano M, Pepperkok R, Verde F, Ansorge W, Draetta G. Cyclin A is required at two points in the human cell cycle. *EMBO J* 1992;11:961-971
- Blanquet V, Wang JA, Chenivresse X, Henglein B, Garreau F, Brechot C, Turleau C. Assignment of a human cyclin A gene to 4q26-q27. *Genomics* 1990;8:595-597





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

