

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

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 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

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

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: 010-85381901
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, 北京市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: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

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.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

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576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响

成军

成军, 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, 主任医师. 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. 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: 2003-07-12 接受日期: 2003-08-16

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)是引起慢性病毒性肝炎的主要肝炎病毒类型, 而且也是肝细胞癌(HCC)的重要病因. HBV 和 HCV 感染肝细胞之后, 表达出肝炎病毒蛋白, HBV 和 HCV 蛋白通过与转录因子蛋白结合, 或通过对于肝细胞内信号转导通路的影响, 使肝细胞基因组的转录表达产生异常的调节, 从而影响 HCC 的发生.

成军. 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(2):253-257

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/253.asp>

0 引言

HBV 和 HCV 是引起慢性病毒性肝炎的主要肝炎病毒类型, 而且也是肝细胞癌(HCC)的重要病因^[1-2]. 虽然临床研究和流行病学研究资料都显示 HBV、HCV 感染参与 HCC 的形成有关, 但是, 多年来对于这 2 种肝炎病毒参与 HCC 发生、发展的机制一直不十分清楚^[3-4]. 近年来人类基因组计划(HGP)和功能基因组学(functional genomics)研究为阐明肝炎病毒与 HCC 之间的关系, 提供了大量的信息和技术平台, 使得关于肝炎病毒与 HCC 发生之间的关系和机制研究, 进入了一个崭新的阶段^[5-6]. 研究表明, HBV 和 HCV 蛋白对于肝细胞基因组转录调节机制的影响占有十分重要的地位. HBV 和 HCV 感染肝细胞之后, 表达出肝炎病毒蛋白, 这种正常的肝细胞中不存在的蛋白类型, 通过直接或间接的途径, 与转录因子蛋白结合, 或通过对于肝细胞内信号转导通路的影响, 对于肝细胞基因组的转录表达产生异常的调节, 抑癌基因(tumor suppression gene)的

表达水平下降或失活, 以及原癌基因(proto-oncogene)和癌基因(oncogene)的激活、过表达, 都对 HCC 的发生发展产生影响^[7-10].

1 乙型肝炎病毒截短型表面抗原中蛋白对肝细胞基因组转录调节的影响

HBV 表面抗原大蛋白(LHBs)以及 C-末端截短型的表面抗原中蛋白(MHBst)组成了 HBV 前-S2 反式激活蛋白家族. 这一蛋白家族成员的反式激活作用主要取决于前-S2 结构域在细胞质中的定向^[11-12]. Hildt et al^[13]研究发现 MHBst 是蛋白激酶 C(PKC)催化的 Ser28 位点磷酸化修饰依赖性的. 这一磷酸化位点的存在是这一反式激活作用蛋白家族所必须具备的结构条件. MHBst 可以触发 PKC 依赖性的 c-Raf-1/Erk2 信号转导途径的激活, 这也是 MHBst 激活转录因子 AP-1、NF- κ B 的先决条件. 为了研究 MHBst 体内反式激活作用的病理生理学意义, 建立了表达 MHBst 的转基因小鼠模型, 在这一模型的肝脏中观察到了前-S2 依赖性的 c-Raf-1/Erk2 持续激活, 造成肝脏细胞的增生能力提高. 在 15 月龄的小鼠中肝脏肿瘤的发生率显著升高. 这些研究资料表明前-S2 反式激活剂 LHBs、MHBst 具有促进肿瘤形成的作用, 主要机制是通过激活肝细胞增生相关的蛋白酶类.

大规模的流行病学调查研究结果表明, HBV 携带者较非携带者发生 HCC 的危险度提高了 10 倍. 几乎所有的 HBV 相关的 HCC 肿瘤细胞基因组中都有 HBV DNA 的整合. 整合在肝细胞基因组中的 HBV DNA 可能编码 2 种不同反式激活病毒蛋白 HBxAg 和前-S2 反式激活蛋白. 根据肿瘤发生的 2 步学说, 前-S2 反式激活蛋白的作用具有促癌作用蛋白的性质, 主要是通过 PKC/c-Raf-1/MAP2 激酶信号转导系统^[14-16].

C-末端截短 167 个氨基酸残基 MHBst(MHBst167)对于 HBV 基因组的复制和表达也具有重要的调节作用. 在 Chang 或 HepG2 细胞的瞬时转染实验研究中发现, MHBst167 可以促进 HBV 增强子 I 指导的氯霉素乙酰化酶(CAT)的表达, 但是对于 HBV 其他的调节基因序列如 X 启动子序列、表面抗原基因启动子 I、II, 以及增强子 II 和核心基因启动子等没有显著影响. 目前还没有 MHBst167 与 DNA 之间直接相互作用的证据, Caselmann et al^[17]推测 MHBst167 的这种调节作用主要是通过对于肝细胞信号转导影响. 另外的研究还发现转录因子蛋白 Sp1、

AP1、NF- κ B 可以介导 MHBst167 的反式激活作用. 但是其他的转录因子如 CREB、NF1、C/EBP 等与 MHBst167 的反式激活作用无关. 这些研究结果表明 MHBst167 是一种具有多种生物学活性的反式调节蛋白.

2 乙型肝炎病毒X蛋白对肝细胞基因组转录调节的影响
HBxAg 是一种具有多种生物学活性的反式激活作用蛋白^[18-20]. 为了阐明 HBxAg 在 HCC 发生发展中的作用, Wu et al^[21]利用表达 HBxAg 的腺病毒载体感染的新鲜的肝癌细胞进行基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE), 获得了 19 501 个表达序列标签, 代表了 1 443 个独立的基因, 是 HBxAg 反式激活作用的较为完整的表达谱研究. SAGE 的结果也经过杂交分析证实, 其中 57 个基因的表达水平上调, 46 个基因的表达水平下调, 表达水平的变化都在 5 倍以上. 上调的基因类型包括 3 种: 核糖体蛋白、具有锌指结构的转录因子蛋白, 以及与蛋白降解途径有关的蛋白类型. 因此认为 HBxAg 是一种具有多种生物学活性的调节蛋白, 包括蛋白的合成、基因表达的调节和蛋白的降解等.

Tarn et al^[22]对 HBxAg 在肝细胞癌发生发展中的作用进行了研究. 选择的细胞系为来源于 AML12 的分化细胞系 3pX-1 以及去分化细胞系 4pX-1, 在转染 HBxAg 之后分别发生恶性转化、不发生恶性转化. HBxAg 表达载体转染之后只有 4pX-1 细胞中的 Stat3 信号被激活, 说明 Stat3 信号的激活与 HBxAg 的恶性转化作用无关. 最大程度的 Stat3 的激活过程需要其 Ser727 位点的磷酸化修饰, 主要是有丝分裂原刺激信号介导的过程. 以显负性突变体或者有丝分裂原信号系统的抑制剂也可以抑制 Stat3 信号转导系统的激活. 如应用 p38/MAPK 的特异性抑制剂 SB203580 即可以抑制 HBxAg 依赖性的 Stat3 信号转导系统的激活. HBxAg 只对 4pX-1 细胞中的 p38/MAPK 和 Stat3 具有激活作用, 而且 p38/MAPK 的激活过程是 Ca_2^+ 、c-Src 依赖性的. HBxAg 依赖性的 p38/MAPK 激活对于 Cdc25C 有磷酸化修饰和灭活作用, 磷酸化修饰的位点是 Ser216, 因此激活的时机是 G2/M 检验点, 导致 4pX-1 细胞生长阻滞. 在低分化的肝细胞 4pX-1 中表达 HBxAg 可以激活在肝再生过程中活跃的信号转导系统. 这一研究结果表明, HBxAg 在肝细胞中的表达, 影响不同的信号转导途径, 主要取决于肝细胞本身的分化状态^[23-26].

Carretero et al^[27]报道 HBxAg 可以激活转录因子蛋白激活 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NF-AT)这种免疫系统中重要的转录因子蛋白. 这一激活过程是钙/钙神经素(calcineurin)依赖性过程, 与这一转录因子蛋白的去磷酸化修饰以及细胞核内的转位过程有关. HBxAg 与钙协同刺激 NF-AT 依赖性的转录过程, 说明 HBxAg 激活 NF-AT 还可能另有途径. 另外还发现 HBxAg 可激活 NF-AT1 转录因子蛋白的 N-末端转录激活结构域(N-terminal transcription activation domain,

TAD), 具体机制是通过蛋白-蛋白之间的相互作用. 将 HBxAg 定位在细胞核中表达, 并不影响其激活 NF-AT1 的功能. 但是, HBxAg 分子中蛋白结合结构域的缺失突变则严重影响 HBxAg 对 NF-AT1 的反式激活作用^[28-30].

Lee et al^[31]构建了 HBxAg 的表达载体, 转染 Chang X-34 细胞系, 以 Northern、Western blot 方法检测白介素-18(IL-18)的表达. 应用流式细胞学技术对于细胞膜上的 FasL 表达水平进行检测. 发现 HBxAg 表达可以诱导 IL-18 的表达水平, FasL 表达水平也相应升高. 如果以抗-IL-18 的抗体阻断 IL-18 的活性, 则可以阻断 HBxAg 表达载体转染的肝细胞的 FasL 的表达, 说明 HBxAg 对于 FasL 的表达上调是通过 IL-18 实现的. 在 HBxAg 转基因小鼠的肝细胞中也检测到了 IL-18 的表达^[32-34].

3 丙型肝炎病毒核心蛋白对肝细胞中转录因子蛋白活性的影响

HCV 核心蛋白的序列相对保守, 在其分子结构中具有核定位信号(NLS), 在功能上不仅参与 HCV 病毒颗粒的形成, 而且具有多种生物学功能, 在 HCV 感染的肝细胞的细胞周期、细胞凋亡、信号转导等过程中, 都有十分重要的调节作用. Shrivastava et al 研究了 HCV 核心蛋白的表达对细胞核转录因子的异常调节作用. 先前的研究发现肿瘤坏死因子 α (TNF α)可以激活肝细胞中的转录因子 NF- κ B, 但是转染 HCV 核心蛋白的表达载体后, HCV 核心蛋白的表达, 可以抑制 TNF α 对转录因子 NF- κ B 的诱导能力. 转录因子 NF- κ B 的诱导因素很多, 除了 TNF α 之外, 过氧化氢(H_2O_2)和美洲商陆(PMA)等都能诱导 NF- κ B 的活性, 但是 HCV 核心蛋白的表达对由这些因素诱导的 NF- κ B 的活性升高均具有显著的抑制作用^[35-40]. 转录因子 NF- κ B 向细胞核内的转位, 发生在 I κ B α 磷酸化修饰和蛋白降解之后, 因此, 对 HCV 核心蛋白的表达对 TNF α 诱导的 I κ B α 蛋白降解的影响也进行了研究. 正常情况下, TNF α 诱导的 I κ B α 蛋白降解一般在 10-15 min, 在 30 min 时重新出现. 在表达 HCV 核心蛋白的细胞中几乎见不到 I κ B α 蛋白降解现象. 因此, HCV 核心蛋白可显著抑制 TNF α 诱导的 I κ B α 蛋白降解, 可以解释 HCV 核心蛋白对于 TNF α 对转录因子 NF- κ B 的诱导能力进行抑制的机制. I κ B α 蛋白降解过程, 需要有其蛋白分子中丝氨酸残基位点的磷酸化修饰, 因此, 推测 HCV 核心蛋白对于 I κ B α 蛋白降解的抑制和 TNF α 对转录因子 NF- κ B 的诱导能力的抑制, 可能是通过对于这一步蛋白磷酸化修饰来实现的^[41-45].

肝细胞核中的另外一个转录因子蛋白就是 AP-1, Shrivastava et al 研究结果表明, HCV 核心蛋白对 AP-1 具有激活作用. 已知 TNF α 对 AP-1 转录因子也具有激活作用, 因此研究了 HCV 蛋白表达对不同剂量的 TNF α 对于 AP-1 转录因子活性的诱导作用的影响. 在时效研

究中发现, 受到 $\text{TNF}\alpha$ 的刺激之后, MCF-1 细胞中的 AP-1 转录因子活性 30 min 开始出现, 并在 2 h 内达到高峰. 凝胶阻滞实验(EMSA)研究结果也证实了这一研究结果的 AP-1 转录因子的特异性. HCV 核心蛋白表达时, MCF-1 细胞中 AP-1 转录因子活性即已达到高峰, 受到 $\text{TNF}\alpha$ 的刺激之后不再升高. 为了排除 HCV 核心蛋白表达对 AP-1 转录因子激活的细胞特异性, 对于 HeLa、NIH3T3 细胞系的研究结果也说明了同样的趋势^[46-48].

JNK 信号通路在肝细胞中也具有十分重要的地位和作用. $\text{TNF}\alpha$ 对于 JNK 信号通路也具有显著的激活作用, 研究 HCV 核心蛋白表达影响 $\text{TNF}\alpha$ 对 JNK 信号通路的激活作用时发现, MCF-1 细胞受到 $\text{TNF}\alpha$ 的刺激之后 10-15 min, JNK 转录因子活性开始升高, 但是表达 HCV 核心蛋白的细胞本身就具有较高的 c-Jun 激酶活性, 再受到 $\text{TNF}\alpha$ 的刺激之后, c-Jun 激酶活性没有进一步的升高. 说明 HCV 核心蛋白表达激活了 c-Jun 激酶活性, 类似 HCV 核心蛋白诱导 AP-1 转录因子活性一样^[49-50].

丝裂原激活蛋白激酶激酶(MAPKK)在激酶信号转导链中位于 JNK 激活的上游. 如果 MAPKK 缺陷, 其下游的 JNK 和 AP-1 转录因子活性就缺失. 已知 $\text{TNF}\alpha$ 可诱导 MAPKK 蛋白激酶活性. 因此, Shrivastava et al 也研究了 HCV 核心蛋白的表达对 MAPKK 蛋白激酶活性的影响. 细胞受到 $\text{TNF}\alpha$ 的刺激后 30-60 min, MAPKK 激酶活性开始出现. 表达 HCV 核心蛋白的细胞系, 已经具备了较高的基础水平的 MAPKK 蛋白激酶活性, 再用 $\text{TNF}\alpha$ 进行诱导之后, MAPKK 激酶活性没有进一步的升高. 说明 HCV 核心蛋白的表达对于 MAPKK 激酶活性具有显著的激活作用^[51-54].

上述 HCV 核心蛋白对于转录因子的活性调节具有十分重要的意义, 因为 NF- κ B、AP-1、JNK 和 MAPKK 在肝细胞中具有十分广泛而且重要的调节作用. 因此, HCV 核心蛋白的表达对于上述 4 种转录因子蛋白或蛋白激酶活性具有调节作用, 说明 HCV 核心蛋白的表达可以通过对于这些调节因子的作用, 对于 HCV 感染的肝细胞产生十分广泛的作用^[55-56].

HCV 核心蛋白对肝细胞中 2', 5' - 寡腺苷酸合成酶(2', 5' - AS)基因转录水平具有激活作用. 病原体侵入人体之后, 通过其自身的一些成分, 抑制宿主细胞中的防御机制和抗病原体的机制, 有利于感染的形成和病原体的持续存在, 这是人与病原体长期共存形成的一种机制, 几乎是一个普遍的规律. 虽然 2', 5' - AS 是干扰素 α ($\text{IFN}\alpha$)诱导的主要的抗病毒蛋白类型, 但是发现 HCV 核心蛋白对于 2', 5' - AS 的基因转录活性具有显著的诱导作用. 在报告基因表达载体的构建和肝细胞转染实验研究中, Naganuma et al 发现 HCV 核心蛋白的表达对干扰素刺激的应答元件(ISRE)信号转导途径具有显著的影响. 不同基因型的 HCV 核心蛋白对于 2', 5' - AS 基因启动子的转录活性均具有显著的激

活作用, 但是 HCV 的 E1、E2、NS5A 等结构和非结构蛋白对于肝细胞中的 2', 5' - AS 基因启动子转录活性没有显著影响. 在 PH5CH8 细胞系受到 500 U/ML 的 $\text{IFN}\alpha$ 的刺激之后, 2', 5' - AS 基因启动子转录活性提高约 6 倍, 当 $\text{IFN}\alpha$ 的剂量达到 1000 U/ML 时, PH5CH8 细胞不再生长, 而且出现形态学改变. $\text{IFN}\alpha$ 的刺激 2', 5' - AS 基因启动子转录活性的作用在 6-12 h 出现. 在其他类型的肝癌细胞系如 HepG2、PLC/PRF/5 中也得到了相似的结果. HCV 核心蛋白编码基因的反义 RNA 表达载体的共转染实验研究表明, 反义 RNA 可以抑制 HCV 核心蛋白基因诱导的 2', 5' - AS 基因启动子转录活性^[57-60].

4 丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 对肝细胞基因组转录调节的影响

HCV 持续感染的形成有赖于 HCV 对于机体的免疫防御系统的抑制作用. Foy et al^[61]的研究发现 HCV NS3/4A 丝氨酸蛋白酶对于干扰素调节因子-3(interferon regulatory factor-3, IRF-3)的磷酸化和功能的影响. NS3/4A 蛋白酶结构位点的突变或者应用其蛋白酶活性的抑制剂即可以逆转其对于 IRF-3 的抑制作用. 另外, IRF-3 的显负性突变体或者具有持续表达活性的 IRF-3 突变体, 分别具有增强或抑制 HCV RNA 复制的作用. 因此, NS3/4A 蛋白酶代表了一种重要的抗 HCV NS3 蛋白酶的重要的治疗靶点. 重新恢复 IRF-3 的表达活性可能是控制 HCV 感染的重要途径之一.

He et al^[62]研究了羧基末端截短型 NS3 蛋白突变体在肝细胞肿瘤形成过程中的作用. 以这种截短型 NS3 蛋白的表达载体转染 QSG7701 细胞系, 以 G418 进行筛选之后, 以免疫细胞化学技术和聚合酶链反应(PCR)技术证实 NS3 基因的表达. 对于转染之后的细胞的增生能力、非接触式生长能力以及在裸小鼠体内形成肿瘤的能力进行研究. 发现在转染的细胞质中有高水平的 HCV NS3 蛋白的表达, 发现转染细胞的生长能力显著提高, 不仅可以称非接触式生长, 而且在接种裸小鼠之后的第 15 d 可以形成肿瘤. 肿瘤组织中的 c-myc 蛋白表达水平也显著增多. 认为羧基末端截短型的 HCV NS3 具有显著的恶性转化作用, 而且这种转化作用可能与 c-myc 的表达水平升高有关^[63-65].

HCV NS3 蛋白在细胞增生和细胞凋亡的调节中也具有十分重要的作用. 但是, 长期以来这种调节作用的具体机制不十分清楚. Kwun et al^[66]发现 NS3 蛋白特异性抑制肿瘤抑制基因 p21 基因启动子的转录表达活性, 而且是剂量依赖性的特点. NS3 蛋白的这一特点不是细胞类型特异性的, 而且与核心蛋白之间也没有协同作用. NS3 蛋白的这种抑制作用是 p53 依赖性的, 因为当 p21 基因启动子序列中的 p53 结合位点缺失突变之后, NS3 蛋白对于 p21 启动子转录活性的抑制作用完全消失. 另外, p21 启动子序列中的 p53 结合位点足以介导

NS3 对于 p21 启动子转录活性的抑制作用. 表明 NS3 抑制 p21 启动子转录活性主要是通过对 p53 活性的调节实现的. NS3 蛋白对于 p21 启动子转录活性的抑制作用的结构位点位于蛋白酶活性位点, 但是 NS3 蛋白的酶学活性并不是其抑制 p21 启动子转录活性所必需的. NS3 蛋白对于 p53 基因的转录水平和蛋白的稳定性没有影响, 表明 NS3 蛋白通过与 p53 蛋白之间的相互作用机制来抑制 p21 的启动子转录活性. 表达 NS3 的细胞的生长速度是母本细胞的 2 倍, 说明 NS3 蛋白对于 p21 启动子转录活性的抑制结果造成了细胞增生速度的加快^[67-68].

5 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 对肝细胞基因组转录调节的影响

HCV NS5A 蛋白的生物学功能目前还不十分清楚, 但是近几年来发现 HCV NS5A 蛋白与 HCV 感染后的 IFN α 抗性机制有关. 甚至在 NS5A 的编码基因区还鉴定出一段所谓的 IFN α 敏感决定区(ISDR), 近年来分子生物学机制的研究表明, NS5A 蛋白与 IFN α 抗性有关的分子生物学机制, 可能是 NS5A 对于双链 RNA 激活蛋白激酶(PKR)的活性调节有关. 利用酵母双杂交技术发现 NS5A 蛋白与 PKR 蛋白结合, NS5A 蛋白与 PKR 结合的位点恰好位于 PKR 的二聚体形成的位点, 即 244-296 aa 序列结构. 因此, NS5A 蛋白对于 PKR 蛋白激酶活性的干扰机制, 至少部分是通过干扰 PKR 二聚体的形成来实现的. 也是通过酵母双杂交技术证实, 与 PKR 结合的 NS5A 结构, 与 ISDR 区相重叠. 但是也注意到, NS5A 的 ISDR 区是 NS5A 蛋白与 PKR 结合的先决条件, 但不是全部条件. 临床上注意到 HCV 对于 IFN α 疗效的差别, 而且部分患者归结于 NS5A 蛋白序列的差别. 研究结果表明, 来源于 IFN α 不同敏感性的患者的 HCV NS5A 的 ISDR 序列不同, 这种序列的差别, 也影响到相应的 NS5A 蛋白与 PKR 蛋白之间的结合能力. 如果能够与 PKR 蛋白结合的 NS5A 蛋白的 ISDR 区发生突变, 那么就会严重影响 NS5A-PKR 蛋白之间的结合能力. 不只是与 PKR 蛋白之间的结合能力受到影响, NS5A 蛋白的 ISDR 区的序列改变, 可以导致 NS5A 蛋白的生物学功能的丧失. 野生型的 NS5A 蛋白与 PKR 结合以后, PKR 功能受到影响, 表现在 eIF-2 α 磷酸化水平的降低, 从而导致蛋白合成水平升高, 细胞生长能力增加. 在 ISDR 区进行多个位点的基因突变之后, 严重影响其与 PKR 蛋白之间的结合, 并导致功能的丧失. 在酵母细胞中如此, 在哺乳动物细胞中的研究结果也是如此^[69-72].

HCV NS5A 蛋白对于肝细胞中的信号转导的影响, 还包括改变细胞内钙离子的浓度、诱导氧化应激、激活转录因子 Stat3 和 NF- κ B 等. Gong et al 利用 EMSA 技术, 研究了 NS5A 蛋白对于细胞转录调节的影响. 研究的对象包括 NF- κ B、AP-1、Stat-3 和 Oct-1 等. 结果表明 NS5A 蛋白的表达可以激活 NF- κ B、Stat-3. NS5A 蛋白对于 Stat-3 的激活作用具有不寻常的意义, 因为一般

情况下是白介素-6(IL-6)、表皮生长因子(EGF)等生长因子能激活 Stat-3 的转录. 对于表达 NS5A 蛋白的细胞中的 Stat-3 蛋白的酪氨酸磷酸化状态进行研究, 发现 NS5A 蛋白可以激活 Stat-3. 但是 NS5A 的缺失突变体却不具备这样的功能. Gong et al 用 NF- κ B 识别的保守序列的串联启动子的报告基因表达载体的构建和细胞转染技术, 研究了 NS5A 蛋白对于 NF- κ B 依赖性的转录调节机制^[72-74].

6 参考文献

- 1 夏小兵, 成军, 王刚, 杨继珍, 刘妍, 董菁, 王琳, 李克. 人肝再生增强因子在毕赤酵母中的表达. 世界华人消化杂志 2001;9:743-746
- 2 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接种. 世界华人消化杂志 2001;9:1323-1325
- 3 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
- 4 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 张玲霞, 李莉, 刘妍, 段惠娟. 丙型肝炎病毒 NS2 基因酵母双杂交“饵”载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:129-132
- 5 陆荫英, 王琳, 成军, 李克, 刘妍, 张玲霞. 酵母双杂交技术筛选 HBcAg 肝细胞结合蛋白基因. 世界华人消化杂志 2003;11:426-429
- 6 陆荫英, 王琳, 李克, 刘妍, 成军, 张玲霞. HBcAg 肝细胞结合蛋白基因的筛选与克隆. 世界华人消化杂志 2003;11:422-425
- 7 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
- 8 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 丙型肝炎病毒蛋白结合蛋白. 世界华人消化杂志 2002;10:215-217
- 9 成军, 李克, 陆荫英, 董菁, 李莉, 王琳, 钟彦伟. 丙型肝炎病毒调节基因结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:223-225
- 10 洪源, 成军. 肝炎病毒 DNA 疫苗的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:221-223
- 11 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
- 12 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
- 13 Hildt E, Munz B, Saher G, Reifenberg K, Hofschneider PH. The PreS2 activator MHBs(t) of hepatitis B virus activates c-raf-1/Erk2 signaling in transgenic mice. *EMBO J* 2002;21:525-535
- 14 Hildt E, Hofschneider PH. The PreS2 activators of the hepatitis B virus: activators of tumour promoter pathways. *Recent Results Cancer Res* 1998;154:315-329
- 15 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
- 16 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 王刚, 刘妍, 钟彦伟, 段惠娟, 洪源. 筛选与克隆肝再生增强因子结合蛋白的基因. 世界华人消化杂志 2002;10:161-164
- 17 Caselmann WH, Renner M, Schluter V, Hofschneider PH, Koshy R, Meyer M. The hepatitis B virus MHBst167 protein is a pleiotropic transactivator mediating its effect via ubiquitous cellular transcription factors. *J Gen Virol* 1997;78(Pt 6):1487-1495
- 18 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进展. 世界华人消化杂志 2002;10:211-213
- 19 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒接种研究的临床意义. 世界华人消化杂志 2002;10:209-211
- 20 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
- 21 Wu CG, Forgues M, Siddique S, Farnsworth J, Valerie K, Wang XW. SAGE transcript profiles of normal primary human hepatocytes expressing oncogenic hepatitis B virus X protein. *FASEB J* 2002;16:1665-1667
- 22 Tarn C, Zou L, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein activates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in differentiated hepatocytes. *J Virol* 2002;76:9763-9772
- 23 钟彦伟, 成军, 陈新华, 王刚, 洪源, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 应用噬菌体表面展示技术筛选丙型肝炎病毒 NS5A 抗原模拟表位. 世界华人消化杂志 2002;10:133-136

- 24 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
- 25 王刚, 刘妍, 牟劲松, 洪源, 邵得志, 张耀新, 李莉, 成军. 大鼠肝再生相关基因 LRRP1 的克隆化. 世界华人消化杂志 2002;10:165-168
- 26 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基因治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:765-769
- 27 Carretero M, Gomez-Gonzalo M, Lara-Pezzi E, Benedicto I, Aramburu J, Martinez-Martinez S, Redondo J, Lopez-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein binds to and activates the NH(2)-terminal trans-activation domain of nuclear factor of activated T cells-1. *Virology* 2002;299:288-300
- 28 成军. 慢性丙型肝炎病毒肝脂肪变的机制及其意义. 世界华人消化杂志 2002;10:999-1003
- 29 钟彦伟, 成军, 蔡炯, 王刚, 洪源, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 丙型肝炎病毒包膜蛋白 E2 抗独特型人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 世界华人消化杂志 2002;10:897-901
- 30 李莉, 成军, 李梵, 王建军, 张健, 吴勤, 韩萍, 陈国凤, 纪冬, 李克. 慢性丙型肝炎肝脂肪变的临床与病理学特点. 世界华人消化杂志 2002;10:1009-1013
- 31 Lee MO, Choi YH, Shin EC, Kang HJ, Kim YM, Jeong SY, Seong JK, Yu DY, Cho H, Park JH, Kim SJ. Hepatitis B virus X protein induced expression of interleukin 18 (IL-18): a potential mechanism for liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *J Hepatol* 2002;37:380-386
- 32 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 段惠娟, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 基因酵母表达载体的构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:15-18
- 33 张健, 成军, 李莉, 刘爱兵, 吴勤, 李克, 董菁, 王琳, 陆荫英. 丙型肝炎病毒感染者血清载脂蛋白 AI 和 AII 水平的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1014-1017
- 34 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健, 洪源, 刘妍, 王刚, 钟彦伟, 段惠娟, 芮莉莉. 丙型肝炎病毒核心蛋白与载脂蛋白 AI 结合的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1018-1021
- 35 成军, 任进余, 李莉, 陆志檬, 李克, 洪源, 陆荫英, 王刚, 刘妍, 张玲霞, 陈菊梅. 丙型肝炎病毒结构基因转基因小鼠引起肝脂肪变. 世界华人消化杂志 2002;10:1022-1026
- 36 陆荫英, 成军, 李克, 刘妍, 王琳, 张玲霞. 丙型肝炎病毒进入肝细胞机制的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1028-1029
- 37 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健. 丙型肝炎病毒蛋白与脂蛋白之间的相互作用. 世界华人消化杂志 2002;10:1030-1032
- 38 洪源, 成军, 李莉. 丙型肝炎病毒转基因小鼠模型的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1032-1034
- 39 董菁, 成军. 脂肪肝形成的分子机制的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1035-1037
- 40 吴勤, 成军, 李莉. 酒精性脂肪肝的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1037-1038
- 41 韩萍, 成军, 李莉. 非酒精性脂肪肝的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1038-1040
- 42 陈国凤, 成军, 李莉. 脂肪肝的诊断研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1040-1042
- 43 李莉, 成军, 陈国凤. 脂肪肝的治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1042-1044
- 44 Li K, Wang L, Cheng J, Lu YY, Zhang LX, Mu JS, Hong Y, Liu Y, Duan HJ, Wang G, Li L, Chen JM. Interaction between hepatitis C virus core protein and translin protein-a possible molecular mechanism for hepatocellular carcinoma and lymphoma caused by hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2003;9:300-303
- 45 成军. 新基因结构与功能研究的策略. 世界华人消化杂志 2003;11:373-377
- 46 成军, 李克, 陆荫英, 王琳, 刘妍. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因和蛋白的生物信息学分析. 世界华人消化杂志 2003;11:378-384
- 47 钟彦伟, 成军, 张忠东, 孙敏, 李强, 李克, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 噬菌体表面展示技术筛选 HCBP6 人源单链可变区抗体. 世界华人消化杂志 2003;11:389-393
- 48 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健, 陈天艳, 洪源, 刘妍, 王刚, 钟彦伟. 酵母双杂交技术筛选 Hcbp6 结合的肝细胞蛋白编码基因. 世界华人消化杂志 2003;11:385-388
- 49 牟劲松, 刘妍, 王刚, 成军, 段惠娟, 李克, 陆荫英, 王琳, 王惠芬. 应用抑制性消减杂交技术克隆丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS3 反式激活的相关基因. 世界华人消化杂志 2003;11:399-403
- 50 刘妍, 成军, 李克, 杨倩, 陆荫英, 王琳, 王建军. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析. 世界华人消化杂志 2003;11:394-398
- 51 陈天艳, 成军, 张树林. 酵母双杂交系统的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:451-455
- 52 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林. 抑制性消减杂交技术原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:456-458
- 53 张忠东, 成军, 张树林. 噬菌体展示技术的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:459-461
- 54 马守东, 洪源, 成军. 酵母单杂交技术的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:450-451
- 55 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 生物信息技术与新基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:474-477
- 56 刘妍, 成军, 王建军, 杨倩, 陆荫英. 基因芯片技术在肝炎病毒研究中的应用. 世界华人消化杂志 2003;11:461-463
- 57 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:472-474
- 58 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 肿瘤抑制因子 p21/waf1 与肝炎病毒复制与表达的调节研究. 世界华人消化杂志 2003;11:469-471
- 59 李克, 王琳, 成军, 张玲霞, 段惠娟, 陆荫英, 杨继珍, 刘妍, 洪源, 夏小兵, 王刚, 董菁, 李莉, 钟彦伟, 陈菊梅. 酵母双杂交技术筛选克隆 HCV 核心蛋白结合蛋白基因 1. 世界华人消化杂志 2001;9:1379-1383
- 60 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 丙型肝炎病毒与 MAPK 信号转导系统. 世界华人消化杂志 2003;11:466-469
- 61 Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R Jr, Ikeda M, Lemon SM, Gale M Jr. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003;300:1145-1148
- 62 He QQ, Cheng RX, Sun Y, Feng DY, Chen ZC, Zheng H. Hepatocyte transformation and tumor development induced by hepatitis C virus NS3 c-terminal deleted protein. *World J Gastroenterol* 2003;9:474-478
- 63 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统. 世界华人消化杂志 2003;11:464-466
- 64 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究. 世界华人消化杂志 2003;11:935-938
- 65 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩. 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因. 世界华人消化杂志 2003;11:920-924
- 66 Kwun HJ, Jung EY, Ahn JY, Lee MN, Jang KL. p53-dependent transcriptional repression of p21(waf1) by hepatitis C virus NS3. *J Gen Virol* 2001;82:2235-2241
- 67 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩. 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因. 世界华人消化杂志 2003;11:930-934
- 68 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚. 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究. 世界华人消化杂志 2003;11:925-929
- 69 成军. 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制. 世界华人消化杂志 2003;11:888-896
- 70 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军. 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:943-946
- 71 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军. 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:939-942
- 72 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究. 世界华人消化杂志 2003;11:951-954
- 73 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究. 世界华人消化杂志 2003;11:947-950
- 74 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘连蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:955-958



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

