

# 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 <sup>ras</sup> , 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 <sub>22</sub> 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Ic-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](mailto:isgcon2005@yahoo.co.in)  
[www.isgcon2005.com](http://www.isgcon2005.com)
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course  
November 18-19, 2005  
[www.asge.org/education](http://www.asge.org/education)
- II Latvian Gastroenterology Congress  
November 29, 2005  
[gec@stradini.lv](mailto:gec@stradini.lv)  
[www.gastroenterologs.lv](http://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](mailto:c.chase@imedex.com)  
[www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm](http://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](mailto:isde@sapmea.asn.au)  
[www.isde.net](http://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](mailto: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《医学文摘库/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](http://www.wjgnet.com)

- Chem* 2001;276:8328-8340
- 14 Yano Y, Hayashi Y, Nakaji M, Nagano H, Seo Y, Ninomiya T, Yoon S, Wada A, Hirai M, Kim SR, Yokozaki H, Kasuga M. Different apoptotic regulation of TRAIL-caspase pathway in HBV- and HCV-related hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med* 2003;11:499-504
  - 15 Crowder RJ, Freeman RS. Phosphatidylinositol 3-kinase and Akt protein kinase are necessary and sufficient for the survival of nerve growth factor-dependent sympathetic neurons. *J Neurosci* 1998;18:2933-2943
  - 16 Kulik G, Weber MJ. Akt-dependent and -independent survival signaling pathways utilized by insulin-like growth factor I. *Mol Cell Biol* 1998;18:6711-6718
  - 17 Ryu BR, Ko HW, Jou I, Noh JS, Gwag BJ. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-I. *J Neurobiol* 1999;39:536-546
  - 18 Gottlob K, Fulco M, Levrero M, Graessmann A. The hepatitis B virus HBx protein inhibits caspase 3 activity. *J Biol Chem* 1998;273:33347-33353
  - 19 Lee YI, Kang-Park S, Do SI, Lee YI. The hepatitis B virus-X protein activates a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent survival signaling cascade. *J Biol Chem* 2001;276:16969-16977
  - 20 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区结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:223-225
  - 21 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
  - 22 成军. 慢性丙型肝炎肝脂肪变性的机制及其意义. 世界华人消化杂志 2002;10:999-1003
  - 23 成军, 任进余, 李莉, 陆志耀, 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
  - 24 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
  - 25 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
  - 26 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
  - 27 Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Yoshida H, Goto T, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus core protein inhibits apoptosis via enhanced Bcl-xL expression. *Virology* 2002;296:84-93
  - 28 Rehmann B, Chang KM, McHutchinson J, Kokka R, Houghton M, Rice CM, Chisari FV. Differential cytotoxic T-lymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients. *J Virol* 1996;70:7092-7102
  - 29 Rehmann B, Chang KM, McHutchinson JG, Kokka R, Houghton M, Chisari FV. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 1996;98:1432-1440
  - 30 Hahn CS, Cho YG, Kang BS, Lester IM, Hahn YS. The HCV core protein acts as a positive regulator of fas-mediated apoptosis in a human lymphoblastoid T cell line. *Virology* 2000;276:127-137

成军. 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子 Nur77 的调节. 世界华人消化杂志 2004;12(2):403-406

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/403.asp>

## 0 引言

nur77 又称为神经生长因子诱导的基因 B (nerve growth factor-induced gene B, NGFI-B), 是一种细胞核孤儿受体(orphan nuclear receptor) 转录因子蛋白, 在多种细胞的信号转导、细胞周期、细胞凋亡的调节中具有十分重要的作用. 乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的各种类型的慢性肝脏疾病, 其发病机制主要是通过肝炎病毒蛋白对于细胞内正常的信号转导通路进行干扰, Nur77是肝炎病毒蛋白作用的靶分子之一. 肝炎病毒蛋白对于 Nur77 转录因子蛋白正常调节功能的干扰, 与慢性病毒性肝炎、肝纤维化(LF)、肝细胞癌(HCC)发生发展有密切关系<sup>[1-4]</sup>.

Nur77转录因子蛋白属于一个结构序列具有高度同源性的蛋白家族. NGFI-B/Nur77、Nurr1、NOR1等孤儿核受体家族成员, 或者以同二聚体形式, 或者以家族内部成员之间结合形成的异二聚体形式, 与NGFI-B的应答元件(responsive element, NBRE)调节元件结合, 发挥转录调节作用. Xing et al<sup>[5]</sup>在脑皮质cDNA文库中筛选得到大鼠的孤儿核受体cDNA. 这一cDNA长度为2 154 bp, 开放读码框架1 794 bp, 编码产物由598 aa组成, 分子量为65 kD. 氨基酸序列分析表明这一蛋白与小鼠的nurr1和人的NOT1孤儿核受体NGFI-B/nur77/NAK1家组成员具有很高的同源性. 将这一基因命名为大鼠的r-nurr1. Northern blot分析结果表明r-nurr1 mRNA在脑组织中的表达水平最高, 肺组织中的表达水平中等, 大小皆为4.0 kb. 在睾丸组织中存在较小的mRNA, 大小为2.5 kb. r-nurr1在心脏、骨骼肌、肝脏、肾脏和脾脏中的表达水平很低. 原位杂交技术研究结果表明, r-nurr1 mRNA在CNS的各个部位都有持续表达, 在深层组织(IV-VI层)中更是如此.

Scearce et al<sup>[6]</sup>肝脏部分切除以后触发的肝脏再生过程, 是研究发育完成之后, 动物器官有丝分裂的有限的几个模型之一. 即刻早期生长因子基因的表达, 无论是在蛋白合成之前还是蛋白合成之后, 都发挥着十分重要的调节作用. 对肝脏再生的差减文库的筛选, 发现了1种甲状腺/类固醇受体超家族(thyroid/steroid receptor superfamily)的一个新成员, 称为再生肝脏核受体-1(RNR-1, regenerating liver nuclear receptor). 这一基因在静止的肝脏中没有表达活性, 但在肝脏部分切除之后可以快速诱导, 这一基因的表达也是肝脏再生特异性的, 因为肝脏在受到有丝分裂原的刺激之后也没有表达活性. RNR-1在脑组织中也有一定的表达活性. RNR-1蛋白分子量为66 kD, 由597 aa组成, 体外转录和翻译系统的研究结果也证实了这一点. RNR-1与r-NGFI-B/m-Nur77具有很高的同源性, 特别是在其DNA结构域更是如此, 达到94%, 在推测的配体结

## 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子 Nur77 的调节

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  
 国家自然科学基金项目, 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](mailto: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



合域同源性达到59%。应用凝胶阻滞实验证实RNR-1与NGFI-B DNA可特异性结合,形成的复合物大小类似于Nur77复合物,表明RNR-1单体形式就具有结合能力。r-NGFI-B/m-Nur77的A盒式结构区(A box region)的同源性达到100%,是其分子结构中的高度保守区。RNR-1和Nur77对于r-NGFI-B/Nur77结合位点的DNA结构具有显著的反式调节作用,而且二者之间具有相加作用。在肝再生过程中,RNR-1和r-NGFI-B/m-nur77基因表达受到诱导,说明RNR-1可能与r-NGFI-B/m-Nur77一起在肝脏再生早期阶段的晚期发挥调节作用。

Nakai et al<sup>[7]</sup>利用人甲状腺激素受体 $\alpha 2$ 的cDNA片段作为探针,对人胎儿肌肉组织cDNA文库进行筛选,在低严谨度杂交条件下发现了一种微弱的杂交信号,对于这一cDNA片段进行序列分析,长度为2 498 bp,含有一个1 794 bp的开放读码框架(ORF),编码一条由598个氨基酸残基组成的多肽,预测分子量为64 kD。其中的DNA结合域和配体结合域与类固醇和甲状腺激素的受体具有一定的同源性。这一新基因序列与转录因子nur77、NGFI-B的基因具有高度的同源性,这些转录因子基因都属于神经生长因子和其他的血清生长因子所诱导的产物。因此命名为NAK1。对NAK1在细胞生长过程中的表达水平进行研究,结果表明当细胞受到生长因子的刺激后其mRNA的转录水平迅速升高。例如二磷酸腺苷刺激猴肾细胞(BSC-1)、PHA刺激人淋巴细胞、生长阻滞状态的成纤维细胞受到血清的刺激之后,NAK1基因的表达水平迅速升高。NAK1基因在人胚胎肌肉、肝脏、脑、甲状腺等组织中具有表达活性。对于NAK1配体分子的寻找和鉴定,以及对于其调节的靶基因的研究,都将具有十分重要的意义。

## 1 Nur77的转录调节作用

凝血酶原激活剂抑制物(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)是一种主要的纤维裂解抑制剂,如果血浆中的浓度偏高,则可能会引起血管疾病。一些炎性细胞因子通过一些未知的途径调节PAI-1的表达。Gruber et al<sup>[8]</sup>应用报告基因表达系统证实,在PAI-1基因启动子序列中存在着一段基因序列,决定其基础表达活性以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )诱导内皮细胞的PAI-1基因表达活性。以这一段基因序列作为诱饵,筛选DNA结合蛋白,发现Nur77(NAK-1、TR3、NR4A1)是这一段基因的结合蛋白。Nur77指导PAI-1的基因表达,通过NBRE,说明这种转录因子蛋白的单体结构具有结合活性,是一种配体非依赖性过程。Nur77的自身表达水平受到TNF $\alpha$ 的诱导时显著升高。高水平的Nur77表达,与PAI-1共同分布在动脉粥样硬化组织中,说明体内Nur77调节PAI-1的机制是存在的。

血清应答因子(SRF)是一种转录因子蛋白,可以结合启动子DNA序列中的血清应答元件(SRE),调节一系列基因的表达,包括即刻早期基因的表达,如c-fos、

fosB、junB、egr-1、egr-2,以及神经元基因nurr1、nur77,肌肉基因如肌动蛋白、肌球蛋白基因等。Chai et al<sup>[9]</sup>通过对于这些基因表达的调节研究,阐明了SRF调控细胞的生长和分化,神经细胞的信号转导,肌肉的发育的功能。许多因素可以激活转录因子SRF,包括血清、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、脂多糖(LPS)、12-O-四葵酰佛波-13-乙酸盐(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)、细胞因子、TNF $\alpha$ 、提高细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的试剂、病毒基因编码的激活蛋白,如乙型肝炎病毒X抗原(HBxAg)可以激活癌基因、原癌基因。外源刺激如紫外线(UV)刺激也产生同样的效果。SRF自身也受到细胞内信号转导的调节,与其他的转录因子如Sp1、ATF6以及成肌调节因子有关。其功能在心肌形成过程中得到了很好的反映。特异性心肌的SRF的转基因表明小鼠肥厚性心肌病中SRF过表达,出生以后6 mo死于心力衰竭。其他的转基因研究资料表明SRF在胚胎发育和形成过程中发挥重要作用。因为SRF对肌肉和神经细胞生长、分化过程中几种基因表达起调节,因此SRF在组织损伤和溃疡修复,例如为肠道溃疡修复中具有十分重要的作用。

## 2 细胞凋亡调节

即刻早期基因Nur77编码一种孤生核受体,当细胞受到各种应激刺激之后,如细胞受到TNF $\alpha$ 的刺激后,Nur77的表达立即受到诱导。Nur77的表达调节在T淋巴细胞和肿瘤细胞的细胞凋亡调节中具有十分重要的作用。Suzuki et al发现Nur77可以拮抗TNF $\alpha$ 介导的细胞凋亡信号转导。TNF $\alpha$ 对于Nur77的表达具有很强的诱导作用。与其他类型的细胞凋亡拮抗因素不同,TNF $\alpha$ 诱导Nur77的表达不依赖于NF- $\kappa$ B。异位表达Nur77可以保护野生型细胞、TRAF2(-/-)、RelA(-/-)的细胞TNF $\alpha$ 的细胞凋亡。Nur77显负性突变体(DN-Nur77)可加快TNF $\alpha$ 诱导的突变细胞凋亡。在小鼠的胚胎成纤维细胞中即使受到TNF $\alpha$ 的诱导,Nur77也保持在细胞核中的分布,没有发生向线粒体中的细胞内转位。这些研究结果表明,在TNF $\alpha$ 诱导的细胞凋亡的信号转导过程中,Nur77是促进细胞生存的因素<sup>[8]</sup>。

激活诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)在巨噬细胞中也是存在的,但是具体机制还不清楚。AICD在很大程度上不依赖于胱冬肽酶的活性。巨噬细胞的AICD可以由胱冬肽酶通用抑制剂(benzoyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp-fluoromethyl ketone, zVAD)来诱导。Kim et al<sup>[10]</sup>研究证实这种类型的巨噬细胞凋亡可以发生在感染性小鼠模型中,而且toll样受体(toll-like receptor, TLR)-2、TLR4的信号转导系统与此有关。推测Nur77在巨噬细胞的细胞凋亡中具有重要作用,因为Nur77缺陷性巨噬细胞不发生细胞凋亡。TLR2、TLR4下游的细胞外信号调节的激酶途径、zVAD上调的肌细胞特异性的增强子结合因子2(myocyte-specific enhancer binding factor 2,

MEF2)的转录因子活性都是Nur77诱导的巨噬细胞凋亡的必需因素. 报告基因研究结果表明 Nur77 基因启动子的 Nap、Ets、Rce、Sp1 位点受 TLR4 信号的调节, 而 MEF2 位点则受到 zVAD 的调节. MEF2 转录因子具有持续表达的活性, 在巨噬细胞中降解, zVAD 增加转录因子 MEF2 的活性, 主要是通过抑制 MEF2 转录因子蛋白的裂解和降解. 这一研究结果表明巨噬细胞的细胞凋亡是通过 Nur77 的 2 条信号途径实现的, 与胱冬肽酶的活性无关.

Dequiedt et al<sup>[11]</sup>报道 CD4(+)CD8(+) 双阳性的胸腺细胞具有高水平的 II 型组蛋白去乙酰酶 HDAC7 的表达, HDAC7 抑制 Nur77 的表达, Nur77 这种孤生核受体分子对转录因子 MEF2D 的活性在胸腺细胞的细胞凋亡和负选择过程中具有十分重要的作用. T 细胞受体(TCR)激活之后, HDAC7 在 T 细胞核中输出, 导致 Nur77 的表达水平升高. 3 个位点 (S155A、S318A、S448A) 发生突变的 HDAC7 分子在 TCR 激活之后不能从细胞核中外输, 可抑制 TCR 诱导的细胞凋亡. HDAC7 与 VP16 的融合蛋白可以激活 Nur77 的表达. 以 RNA 干扰技术抑制 HDAC7 的表达, 可促进由 TCR 激活而诱导的细胞凋亡. 这一结果证实 HDAC7 作为 Nur77 的调节因子, 对胸腺细胞发育过程中的细胞凋亡产生显著的调节作用.

尽管知道 Nur77 这种孤生核受体与某些调节基因相结合, 并调节这些基因的表达, 并进一步调节细胞周期和细胞凋亡, 但是 Nur77 的具体作用机制目前还不十分清楚. 特别是发现 Nur77 在细胞周期和细胞凋亡的调节中具有细胞类型特异性的特征的机制更是不清楚. Wu et al<sup>[12]</sup>认为 Nur77 调节细胞凋亡的机制, 主要是通过基因表达和细胞内转位, 而不是通过其反式激活作用. Nur77 在 BGC-823 细胞系中持续表达, TPA 不仅可以上调 Nur77 mRNA 的转录水平, 而且可以促进 Nur77 蛋白从细胞核到细胞线粒体的细胞内转位, 引起细胞内细胞色素 C 的释放. TPA 诱导的 Nur77 细胞内转位伴随着细胞凋亡的发生. 尽管全反视黄酸(all-trans retinoic acid, ATRA)不能诱导 BGC-823 细胞发生细胞凋亡, 但是细胞核中 Nur77 的表达活性却是 ATRA 抑制作用所必需的. Nur77 的反义 RNA 表达载体转染 BGC-823 细胞系, 可以获得耐受 ATRA 抑制作用状态. 在 TPA 诱导的细胞凋亡中, Nur77 是通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的信号转导途径实现的. MAPK、PI3K 信号转导途径与 Nur77 mRNA 转录表达的调节有关.

Nur77(NGFI-B)在 T 细胞的 AICD 中具有重要作用. 视黄酸(retinoic acid, RA)具有很强的免疫调节作用, 可以抑制未成熟胸腺细胞以及 T 细胞杂交瘤细胞的细胞凋亡. 对于这一抑制作用的机制进行研究, Kang et al<sup>[13]</sup>发现视黄酸对于 Nur77 的表达和功能具有显著的反式调节作用. 全反视黄酸显著抑制 Nur77 的 DNA 结合和转录调节作用. 对于 2 种潜在调节 Nur77 基因转录活性的转录因子 AP-1、相关的血清应答因子(related serum response

factor, RSRF)进行研究发现, 全反视黄酸抑制 AP-1 的 DNA 结合活性, 但对于 RSRF 则没有影响, 表明这种抑制作用可能是 AP-1 介导的. Nur77 转录后调节机制的研究结果表明, Nur77 与 RAR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  进行共转染时其活性受到显著的抑制. 酵母细胞或哺乳动物细胞双杂交技术证实 Nur77 结合 RAR $\alpha$ 、RXR $\alpha$ , 表明这些受体蛋白之间存在着直接的蛋白-蛋白相互作用, 可能与其抑制作用有关. RA 对于 Nur77 功能的抑制是通过多个途径实现的.

### 3 肝炎病毒蛋白对于 Nur77 的调节

HBxAg 在 HBV 相关的 HCC 的发生发展过程中具有十分重要的作用. 最近 Lee et al<sup>[14]</sup>发现 HBxAg 诱导 FasL 的表达, 可能是 HBxAg 帮助 HCC 逃避机体的免疫监视功能的重要机制之一. 对于 HBxAg 诱导 Nur77 表达以及在调节 FasL 表达中的作用进行研究, 发现 Chang X-34 细胞表达 HBxAg 时, 可显著诱导 Nur77. 应用反义技术或者显负性突变体阻断 HBxAg 对于 Nur77 的诱导, 则可以显著抑制 FasL 的表达, 表明 Nur77 在调节 FasL 表达的过程中具有十分重要的作用. 在 HCC 细胞中表达 HBxAg 时, 不仅能够提高 Nur77 的表达水平, 而且还可以显著提高这种转录因子蛋白与靶 DNA 序列之间的结合. 这些研究结果表明转录因子蛋白 Nur77 在 HBxAg 诱导的 Fas/FasL 信号转导系统, 以及帮助肝癌细胞逃避表达 Fas 的淋巴细胞的免疫监视中具有十分重要的作用<sup>[15-21]</sup>.

Nur 相关因子 1(Nur-related factor 1, Nurr1)在部分肝切除后的肝再生过程中具有十分重要的作用. Ohkubo et al<sup>[22]</sup>推测 NGFI-B 家族成员在肝脏的缺血再灌注损伤中具有高水平的表达. 利用半定量的逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术对大鼠和人肝脏中 NGFI-B 家族成员的表达水平进行研究. 利用原位杂交技术对于 NGFI-B 基因在肝脏中的表达位置进行研究. 因为 NGFI-B 基因家族成员的启动子序列中含有 CRE 序列, 应用 Western blot 杂交和凝胶阻滞实验对于磷-Ser-133-特异性的环腺苷-3':5'-单磷酸盐应答元件结合蛋白进行了研究. 大鼠肝脏缺血损伤 30 min 后出现 NGFI-B 家族基因的表达活性, 注射环磷酸胺之后这些基因的表达水平进一步升高. 在人的肝脏标本中, NGFI-B 家族基因的表达水平较缺血损伤之前表达水平也明显升高. 在灌注之后的 15 min 出现 pCREB 蛋白的表达. 凝胶阻滞实验结果表明 CREB 可与大鼠肝细胞的神经元衍生的孤生受体相结合. 因此认为 NGFI-B 家族基因在缺血灌注损伤的早期阶段就有显著的诱导, 而且这一诱导过程与 CREB 的调节作用有关.

在成熟的 B 淋巴细胞中, 锌指转录因子早期生长应答 1(early growth response 1, Egr-1)属于 B 细胞抗原受体受到刺激之后许多即刻早期基因之一. 但是其在淋巴系统发育早期阶段的作用目前还不十分清楚. 对骨髓中

B 细胞亚群进行分析, Katagiri et al<sup>[23]</sup>发现 Egr-1 在原 / 前-B 细胞和未成熟的B 淋巴细胞中有转录表达活性. 在基质细胞瘤细胞作为饲养细胞, 含有白介素 -7(IL-7) 的细胞培养基中生长的原 / 前 -B-I 细胞中有 Egr-1 蛋白. 在重组酶激活基因-2(recombinase-activating gene 2, RAG-2)缺陷、Egr-1 过表达的小鼠的 B 淋巴细胞系原 / 前 -B-I 细胞可以通过 B220(low)BP-1(-)发育阶段而继续发育, 一直到 B220(low)BP-1(+)期的前 -B-I 细胞阶段, 但是不能继续发育到前 -B-II 细胞的B220(low) BP-1(+)CD25(+)阶段. 因此, 在B 淋巴细胞的早期发育阶段, 从 B220(low)BP-1(-)IL-2R- 原 / 前 -B-I 阶段发育到 B220(low)BP-1(+)IL-2R+ 前 -B-II 阶段, 至少包括 2 个不同的步骤. 第 1 步 B220 (low)BP-1(+)前 -B-I 细胞如果受到 Egr-1 过表达的刺激就能完成. Egr-1 转基因小鼠 分泌成熟的免疫球蛋白的 B 淋巴细胞(Ig)M+ B220 (high)的比率上升, 未成熟型的 IgM+ B220(low)的骨髓 B 淋巴细胞的比率降低. 因为转基因小鼠和正常的小鼠祖 B 细胞的生长状态、Egr-1 的表达水平相当, 而且进入到成熟的 B 细胞阶段. 对于 Egr-1 潜在的调节基因进行研究, 发现 Egr-1 可以提高前 -B 细胞和未成熟 B 细胞中的 氨基肽酶(aminopeptidase) BP-1/6C3 的表达, 而且可以上调 IgM+ B 淋巴细胞中的 nur77 的表达.

#### 4 参考文献

- Dinkel A, Warnatz K, Ledermann B, Rolink A, Zipfel PF, Burki K, Eibel H. The transcription factor early growth response 1 (Egr-1) advances differentiation of pre-B and immature B cells. *J Exp Med* 1998;188:2215-2224
- Maira M, Martens C, Batsche E, Gauthier Y, Drouin J. Dimer-specific potentiation of NGFI-B (Nur77) transcriptional activity by the protein kinase A pathway and AF-1-dependent coactivator recruitment. *Mol Cell Biol* 2003;23:763-776
- Kovalovsky D, Refojo D, Liberman AC, Hochbaum D, Pereda MP, Coso OA, Stalla GK, Holsboer F, Arzt E. Activation and induction of NUR77/NURR1 in corticotrophs by CRH/cAMP: involvement of calcium, protein kinase A, and MAPK pathways. *Mol Endocrinol* 2002;16:1638-1651
- Wansa KD, Harris JM, Muscat GE. The activation function-1 domain of Nur77/NR4A1 mediates trans-activation, cell specificity, and coactivator recruitment. *J Biol Chem* 2002; 277:33001-33011
- Xing G, Zhang L, Zhang L, Heynen T, Li XL, Smith MA, Weiss SR, Feldman AN, Detera-Wadleigh S, Chuang DM, Post RM. Rat nurrl1 is prominently expressed in perirhinal cortex, and differentially induced in the hippocampal dentate gyrus by electroconvulsive vs. kindled seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;47:251-261
- Searce LM, Laz TM, Hazel TG, Lau LF, Taub R. RNR-1, a nuclear receptor in the NGFI-B/Nur77 family that is rapidly induced in regenerating liver. *J Biol Chem* 1993;268:8855-8861
- Nakai A, Kartha S, Sakurai A, Toback FG, DeGroot LJ. A human early response gene homologous to murine nur77 and rat NGFI-B, and related to the nuclear receptor superfamily. *Mol Endocrinol* 1990;4:1438-1443
- Gruber F, Hufnagl P, Hofer-Warbinek R, Schmid JA, Breuss JM, Huber-Beckmann R, Lucerna M, Papac N, Harant H, Lindley I, de Martin R, Binder BR. Direct binding of Nur77/ NAK-1 to the plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1) promoter regulates TNF alpha -induced PAI-1 expression. *Blood* 2003;101:3042-3048
- Chai J, Tarnawski AS. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:147-157
- Kim SO, Ono K, Tobias PS, Han J. Orphan nuclear receptor Nur77 is involved in caspase-independent macrophage cell death. *J Exp Med* 2003;197:1441-1452
- Dequiedt F, Kasler H, Fischle W, Kiermer V, Weinstein M, Herndier BG, Verdin E. HDAC7, a thymus-specific class II histone deacetylase, regulates Nur77 transcription and TCR-mediated apoptosis. *Immunity* 2003;18:687-698
- Wu Q, Liu S, Ye XF, Huang ZW, Su WJ. Dual roles of Nur77 in selective regulation of apoptosis and cell cycle by TPA and ATRA in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2002;23:1583-1592
- Kang HJ, Song MR, Lee SK, Shin EC, Choi YH, Kim SJ, Lee JW, Lee MO. Retinoic acid and its receptors repress the expression and transactivation functions of Nur77: a possible mechanism for the inhibition of apoptosis by retinoic acid. *Exp Cell Res* 2000;256:545-554
- 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
- Lee JM, Lee KH, Weidner M, Osborne BA, Hayward SD. Epstein-Barr virus EBNA2 blocks Nur77-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11878-11883
- Song KH, Lee K, Choi HS. Endocrine disruptor bisphenol A induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and steroidogenesis in mouse testicular Leydig cells. *Endocrinology* 2002;143:2208-2215
- Slagsvold HH, Ostvold AC, Fallgren AB, Paulsen RE. Nuclear receptor and apoptosis initiator NGFI-B is a substrate for kinase ERK2. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:1146-1150
- Stocco CO, Lau LF, Gibori G. A calcium/calmodulin-dependent activation of ERK1/2 mediates JunD phosphorylation and induction of nur77 and 20alpha-hsd genes by prostaglandin F2alpha in ovarian cells. *J Biol Chem* 2002;277:3293-3302
- Masuyama N, Oishi K, Mori Y, Ueno T, Takahama Y, Gotoh Y. Akt inhibits the orphan nuclear receptor Nur77 and T-cell apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:32799-32805
- Pekarsky Y, Hallas C, Palamarchuk A, Koval A, Bullrich F, Hirata Y, Bichi R, Letofsky J, Croce CM. Akt phosphorylates and regulates the orphan nuclear receptor Nur77. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3690-3694
- Stocco CO, Zhong L, Sugimoto Y, Ichikawa A, Lau LF, Gibori G. Prostaglandin F2alpha-induced expression of 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase involves the transcription factor NUR77. *J Biol Chem* 2000;275:37202-37211
- Ohkubo T, Sugawara Y, Sasaki K, Maruyama K, Ohkura N, Makuuchi M. Early induction of nerve growth factor-induced genes after liver resection-reperfusion injury. *J Hepatol* 2002; 36:210-217
- Katagiri Y, Takeda K, Yu ZX, Ferrans VJ, Ozato K, Guroff G. Modulation of retinoid signalling through NGF-induced nuclear export of NGFI-B. *Nat Cell Biol* 2000;2:435-440

## 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

王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花. 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重点实验室北京市 100039  
国家自然科学基金项目, No. C39970674, No. C03011402, No. C39900130, 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





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

