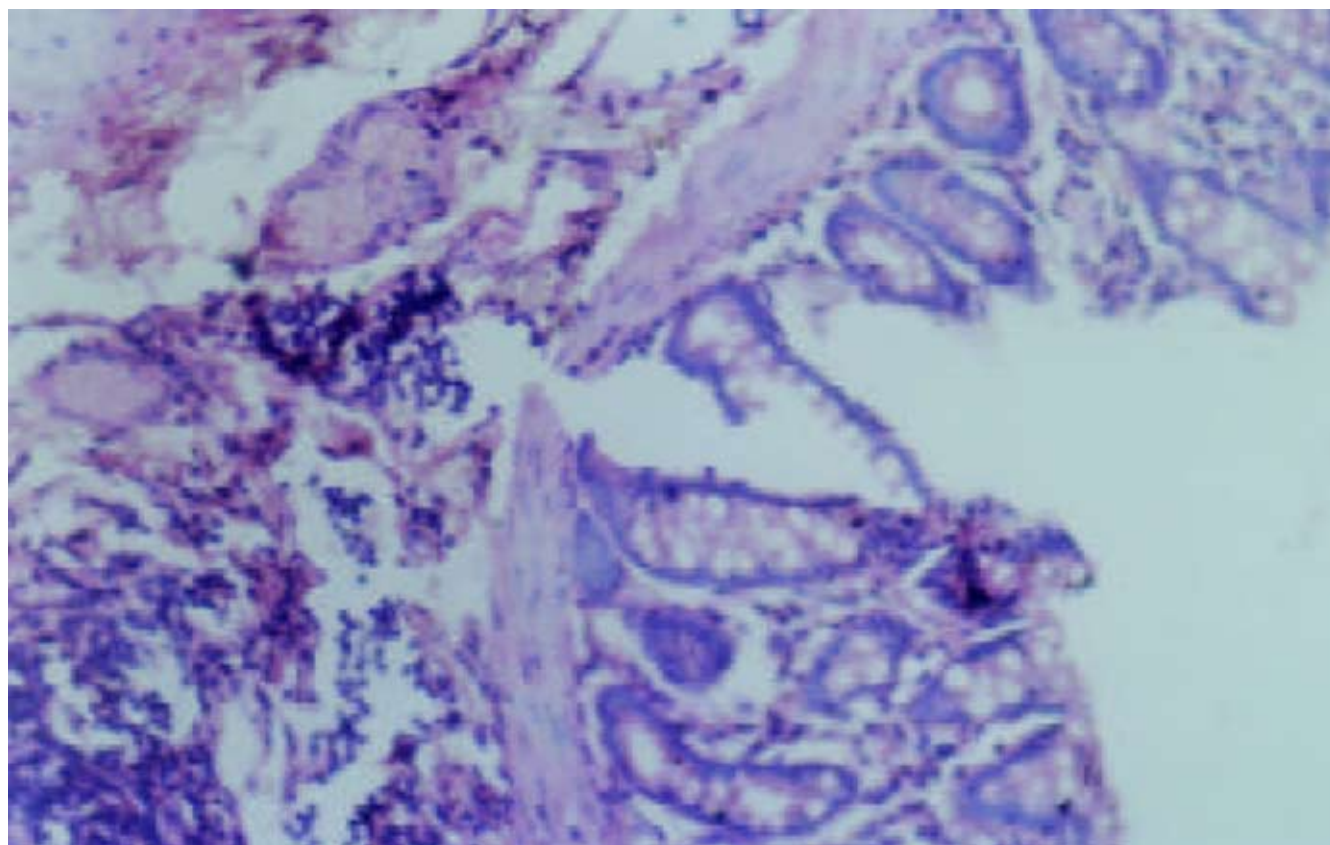


# 世界华人消化杂志

**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/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)

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

王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节. 世界华人消化杂志. 2004;12(2):406-408  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/406.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染是病毒性肝炎的主要病原体, 其感染后引起慢性化的频率较高, 也是慢性病毒性肝炎的主要病原体. 在我国, HBV或HCV的感染也是肝硬化和肝细胞癌(HCC)发病的主要原因. 层粘连蛋白(LN)是以组织特异性方式表达的细胞外基质(ECM)蛋白<sup>[1]</sup>, 通过与细胞表面与整合素受体蛋白的结合, LN可以促进细胞黏附, 对细胞存活、增生和分化发挥重要的调节作用<sup>[2]</sup>. 在肝炎后肝纤维化、肝硬化、HCC患者中, LN水平可发生显著改变, 故常常在慢性肝炎后肝纤维化、肝硬化及肿瘤转移方面有重要的诊断意义.

### 1 层粘连蛋白在细胞内作用的分子生物学机制

1979年, Timpl et al<sup>[3]</sup>从鼠Engkebreth-Holm-Swarm(EHS)肉瘤中分离出了一种非胶原成分-层粘连蛋白. 随后的研究表明, LN主要由基底膜中的上皮细胞和内皮细胞合成, 以不溶的形式广泛分布于正常组织的血管基底膜透明层中, 并与IV型胶原相结合构成基底膜的骨架成分. LN是组织特异性方式表达的ECM蛋白, 通过与细胞表面整合素的结合, LN可以促进细胞黏附, 对细胞存活、增生和分化发挥重要的影响作用. LN对细胞的影响作用可能与其与细胞内信号整合并参与其信号转导活性有关<sup>[4-6]</sup>. 然而, 这种整合信号如何通过细胞膜最终影响基因表达的机制还不是很清楚.  $\alpha 6 \beta 4$ 整合素是各种LN亚型的受体<sup>[7-9]</sup>, 根据其配体结合特异性,  $\alpha 6 \beta 4$ 在体内富含与细胞间质LN相互作用的细胞特别是上皮细胞、内皮细胞和施旺(Schwann)细胞中表达. 近年的研究发现 $\alpha 6 \beta 4$ 与细胞质的酪氨酸蛋白激酶相关, 并且通过一系列包含SH2-和SH3-的连接分子与ras信号转导途径相连<sup>[10]</sup>. 故推测LN与细胞内信号转导机制相关.

2 层粘连蛋白的表达与慢性病毒性肝炎及肝炎后肝硬化 HCV和HBV感染后常进展为慢性病毒性肝炎, 其中HCV感染后慢性化的几率更高. 慢性肝病尤其是活动性病变, 由于致病因素的持续作用和机体免疫功能失调, 以致肝细胞持续受损, 纤维组织不断增生而导致肝硬化. 肝纤维化的主要病理特点是胶原蛋白及LN等多种ECM在肝内过度沉积. LN是肝脏ECM中的一种糖蛋白, 在肝脏受损时, 肝细胞合成LN增加, 并释放入血, 使血清LN水平增加, 因而LN可作为肝脏损害及肝纤维化的指标之一. 在HBV携带者及急性肝炎患者中, 血清LN及胶原IV水平与正常人比较差异无显著性, 是因为此类患者无明显肝脏病理损害或损伤只局限于小叶内, 无纤维修复过程参与. 而慢性肝炎患者血

清LN及IV型胶原水平明显升高, 血清IV-C, LN浓度的增加表示肝纤维化形成处于活动状态, 提示肝纤维化有进行性的发展<sup>[11]</sup>, 尤以慢性中度、重度及肝硬化患者更为显著. 在慢性肝病患者的修复过程中, 位于狄氏(Disse)间隙的肝星形细胞被激活, 狄氏腔内的ECM改变, 层粘连蛋白及IV型胶原大量合成, 细胞相互紧密连接, 形成真正的基底膜, 导致肝纤维化<sup>[12]</sup>. 所以慢性肝炎及肝硬化患者LN及胶原IV合成增加, 导致其降解入血增多, 从而表现为血清LN及IV型胶原高水平. 研究还表明, LN与 $\gamma$ -球蛋白及A/G比值有明显相关性, 即 $\gamma$ -球蛋白增高时LN也增高, 而A/G比值降低时, LN却增高, 表明LN与肝功能部分指标有相关性. 肝病患者血清LN含量变化是一项较客观的肝纤维化指标, 对各型肝炎均具有较好的检测价值, 特别对慢性肝病的诊断优于透明脂酸(HA)、PⅢP等其他生化指标. 对于HCV感染患者, 其诊断意义较HBV感染更大<sup>[13]</sup>.

### 3 层粘连蛋白的表达与病毒性肝炎相关性肝细胞癌

HBV或HCV的感染也常常是肝细胞癌发病的诱因之一. 有证据表明HBx蛋白和HCV非结构蛋白5A(NS5A)和核心蛋白等参与病毒感染后肿瘤的形成. Tarn et al<sup>[14]</sup>的结果证实HBxAg引起的肝细胞的恶性转化过程与RAS-RAF-MAPK和JNK信号转导途径有关. 在HepG2细胞中, 核心蛋白激活人c-myc基因、RSV LTR和SV40早期启动子<sup>[15]</sup>; 核心蛋白还能抑制或增强p53基因启动子功能<sup>[16]</sup>, 这些证据表明核心蛋白具有潜在的致癌作用. Ghosh et al<sup>[17]</sup>研究发现, NS5A蛋白能够抑制细胞周期调节基因p21<sup>WAF1</sup>, 激活人肝癌细胞中增生的细胞核抗原基因(PCNA), 从而调节细胞凋亡, 促进细胞增生. NS5A cDNA能够使转染的小鼠成纤维细胞NIH 3T3具有转化特性, 且转化细胞移植入裸鼠体内可形成纤维肉瘤灶, 这一证据直接证明了HCV NS5A蛋白的恶性转化潜能.

LN主要由基底膜中的上皮细胞和内皮细胞合成, 以不溶的形式广泛分布于正常组织的血管基底膜透明层中, 并与IV型胶原相结合构成基底膜的骨架成分. 所以, 人们很容易将其与肿瘤的侵袭和转移联系起来. 早先的研究表明, 癌组织基底膜中LN减少及排列紊乱是肿瘤转移的基础<sup>[18]</sup>. 对HCC癌组织中LN形态测量的研究表明, HCC转移组织中LN表达较未转移组少, 二者具有显著性差异, 提示LN减少导致基底膜不完整, 使肿瘤细胞侵袭转移过程中的屏障削弱, 确实为肿瘤转移提供了可能性. 肿瘤组织中的这种变化主要是由于IV型胶原酶的合成增加, 导致IV型胶原水解, 组织中LN随着基底膜的崩解而减少. 但是, 这种变化并不意味着组织中LN的合成减少. 部分癌细胞胞质中存在LN染色, 由于此时无肝窦结构, 所以LN系由肿瘤细胞合成<sup>[19]</sup>. 癌细胞的这种合成LN的能力可能在侵袭和转移过程中

具有意义. Fridman et al<sup>[20]</sup>将 LN 与瘤细胞一起培养时发现肿瘤细胞表现出明显的过度增生现象. 小鼠纤维肉瘤细胞表面 LN 的表达使其转移潜能大大增加. Bonkhoff et al<sup>[21]</sup>的研究发现前列腺癌转移的组织, 如淋巴结、骨、肺和肝组织中 LN 呈强阳性表达. 所以, LN 在肿瘤转移过程中可能具有双重作用: 当 LN 与 IV 型胶原构成基底膜时, 他可作为屏障阻止肿瘤细胞的转移, 而在肿瘤细胞穿越基底膜后则可介导其运动, 促进转移的形成. 另外, HCC 组织特别是有转移的组织中 LN 可排列成窦状结构, 此系肿瘤组织中新生长毛细血管网络的基底膜成分. 组织中的 LN 除能够参与构成基底膜外, 还能对内皮细胞有趋化作用, 并促进其分化<sup>[22]</sup>. 他还能刺激细胞分泌血管生长因子促进肿瘤血管的生成<sup>[23]</sup>, 这些作用均能促进肿瘤细胞发生转移. 由于 LN 在肿瘤转移中的重要作用, 人们试图寻求将其作为肿瘤转移的标志物. 基质的降解以及肿瘤细胞合成 LN 均可导致机体 LN 水平增高, 所以检测血清 LN 的含量有助于了解机体的 LN 水平. 有人通过在对骨及软组织肿瘤患者血清 LN 水平研究发现, 血清 LN 含量升高与肿瘤的转移密切相关, 特别是部分患者的组织在镜下还不能找到转移灶时, 其血清 LN 已有升高<sup>[24]</sup>, 所以认为血清 LN 是早期诊断肿瘤转移的指标之一.

总之, LN 作为一种 ECM, 是肝脏 ECM 中的一种糖蛋白, 在肝脏受损时, 血清 LN 水平增加, 可作为肝脏损害及肝纤维化的指标之一, 对于早期诊断肿瘤转移也有一定的意义.

#### 4 参考文献

- Engvall E. Laminin variants: why, where and when? *Kidney Int* 1993;43:2-6
- Mercurio AM, Bachelier RE, Chung J, O'Connor KL, Rabinovitz I, Shaw LM, Tani T. Integrin laminin receptors and breast carcinoma progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6:299-309
- Timpl R, Rohde H, Robey PG, Rennard SI, Foidart JM, Martin GR. Laminin-a glycoprotein from basement membranes. *J Biol Chem* 1979;254:9933-9937
- Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995;268:233-239
- Giancotti FG, Stepp MA, Suzuki S, Engvall E, Ruoslahti E. Proteolytic processing of endogenous and recombinant beta 4 integrin subunit. *J Cell Biol* 1992;118:951-959
- Schwartz MA, Ginsberg MH. Networks and crosstalk: integrin signalling spreads. *Nat Cell Biol* 2002;4:E65-E68
- Lee EC, Lotz MM, Steele GD Jr, Mercurio AM. The integrin alpha 6 beta 4 is a laminin receptor. *J Cell Biol* 1992;117:671-678
- Niessen CM, Hogervorst F, Jaspars LH, de Melker AA, Delwel GO, Hulsman EH, Kuikman I, Sonnenberg A. The alpha 6 beta 4 integrin is a receptor for both laminin and kalinin. *Exp Cell Res* 1994;211:360-367
- Spinardi L, Einheber S, Cullen T, Milner TA, Giancotti FG. A recombinant tail-less integrin beta 4 subunit disrupts hemidesmosomes, but does not suppress alpha 6 beta 4 mediated cell adhesion to laminins. *J Cell Biol* 1995;129:473-487
- Mainiero F, Pepe A, Wary KK, Spinardi L, Mohammadi M, Schlessinger J, Giancotti FG. Signal transduction by the alpha 6 beta 4 integrin: distinct beta 4 subunit sites mediate recruitment of Shc/Grb2 and association with the cytoskeleton of hemidesmosomes. *EMBO J* 1995;14:4470-4481
- Yokoya Y, Iwata K, Muragaki Y, Shiota C, Morimoto Y, Inoue

- M, Itoh H, Nishioka S, Ooshima A. Concentration of serum laminin and type IV collagen in liver diseases assayed by a sandwich enzyme-immunoassay using monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* 1992;210:109-118
- Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397-416
- Kozłowska J, Loch T, Jabłonska J, Cianciara J. Biochemical markers of fibrosis in chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral origin. *Przegl Epidemiol* 2001;55:451-458
- Tarn C, Zou L, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein activates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in dedifferentiated hepatocytes. *J Virol* 2002;76:9763-9772
- Chang J, Yang SH, Cho YG, Hwang SB, Hahn YS, Sung YC. Hepatitis C virus core from two different genotypes has an oncogenic potential but is not sufficient for transforming primary rat embryo fibroblasts in cooperation with the H-ras oncogene. *J Virol* 1998;72:3060-3065
- Ray RB, Steele R, Meyer K, Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1997;272:10983-10986
- Ghosh AK, Steele R, Meyer K, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus NS5A protein modulates cell cycle regulatory genes and promotes cell growth. *J Gen Virol* 1999;80(Pt 5):1179-1183
- Liotta LA. Tumor invasion and metastases-role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res* 1986;46:1-7
- Grigioni WF, Garbisa S, D'Errico A, Baccarini P, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Mancini AM. Evaluation of hepatocellular carcinoma aggressiveness by a panel of extracellular matrix antigens. *Am J Pathol* 1991;138:647-654
- Fridman R, Kibbey MC, Royce LS, Zain M, Sweeney M, Jicha DL, Yannelli JR, Martin GR, Kleinman HK. Enhanced tumor growth of both primary and established human and murine tumor cells in athymic mice after coinjection with Matrigel. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:769-774
- Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum Pathol* 1992;23:934-939
- Kramer RH, Cheng YF, Clyman R. Human microvascular endothelial cells use beta 1 and beta 3 integrin receptor complexes to attach to laminin. *J Cell Biol* 1990;111:1233-1243
- Bonfil RD, Vinyals A, Bustuabad OD, Llorens A, Benavides FJ, Gonzalez-Garrigues M, Fabra A. Stimulation of angiogenesis as an explanation of Matrigel-enhanced tumorigenicity. *Int J Cancer* 1994;58:233-239
- Yudoh K, Matsui H, Kanamori M, Ohmori K, Tsuji H, Tatezaki S. Serum levels of laminin, type IV collagen and type III procollagen peptide as markers for detection of metastasis. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:1263-1269

## 转录因子 C/EBP $\beta$ 的生物学功能

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. 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



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

