

# 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](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)

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



成军. 转录因子 C/EBP $\beta$  的生物学功能. 世界华人消化杂志 2004;12(2):408-412  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/408.asp>

## 0 引言

转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein, C/EBP)包括 C/EBP $\alpha$ 、C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$ 、C/EBP $\varepsilon$  等蛋白,在体内的生物学作用各不相同<sup>[1]</sup>. C/EBP $\alpha$  在粒细胞形成中具有重要的调节作用<sup>[2]</sup>. C/EBP $\alpha$  基因缺陷可以导致早期的粒细胞分化障碍<sup>[3]</sup>. C/EBP $\alpha$  功能异常在人急性髓性白血病中十分常见,其特点是髓细胞发育障碍<sup>[4]</sup>. Zhang et al<sup>[5]</sup>从缺失 C/EBP $\alpha$  动物的胎肝中获得细胞,在形态上象未成熟的髓母细胞,早期髓细胞特异性基因如髓过氧化物酶等的 mRNA 表达缺如.向这些细胞导入正常的 C/EBP $\alpha$  基因,可以诱导 C/EBP 家族成员如 C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\varepsilon$  的表达,并且有粒细胞的分化.说明不同的 C/EBP 转录因子蛋白具有截然不同的生物学作用.近年来的研究证实, C/EBP $\beta$  在基因表达调节和信号转导过程中具有十分重要的地位和作用.

## 1 C/EBP $\beta$ 与骨、脂肪代谢

Christakos et al<sup>[6]</sup>观察到 1, 25 (OH) $_2$ D $_3$  诱导肾脏、成骨细胞中的 C/EBP $\beta$  的表达及 24-羟化酶的转录活性.这些研究结果将 C/EBP $\beta$  作为 1, 25(OH) $_2$ D $_3$  作用的一种新的靶基因,提示 C/EBP $\beta$  在 24-羟化酶的基因转录调节中具有十分重要的作用.这一研究结果表明维生素 D 受体(VDR)介导的 24-羟化酶的基因转录,除了受转录因子 YY1、TFIIB、CBP 的调节之外,还要受 C/EBP $\beta$  的调节.初步观察结果表明, 1, 1, 1-三氯-2, 2-双(p-氯酚基)-乙烷, (1, 1, 1-trichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethane, p, p'-DDT)可诱导 3T3-L1 脂肪细胞的分化,而且是一种剂量依赖性的过程. Moreno-Aliaga et al<sup>[7]</sup>研究了 p, p'-DDT 诱导 3T3-L1、3T3-F442A 脂肪细胞分化的机制.已知 3T3-L1 脂肪细胞的分化涉及到转录因子 C/EBP $\beta$ 、过氧化物酶体增生因子激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、C/EBP $\alpha$  的作用,因此研究 p, p'-DDT 的诱导分化作用是否与此有关.发现 p, p'-DDT 处理的 3T3-L1 细胞系细胞核中的 PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  蛋白水平升高. p, p'-DDT 在浓度为 20  $\mu$ mol/l 时并不影响 C/EBP $\beta$  蛋白在细胞分化过程中的蛋白含量.

Antes et al<sup>[8]</sup>在人载脂蛋白B(apoB)基因上游55 kb 处鉴定出一段 315 bp 的肠道增强子(IE)序列,可以指导人 apoB 在转基因小鼠中的表达.同时鉴定出几种结合位点和结合蛋白,包括肝细胞核因子(HNF)-3 $\beta$ 、C/EBP $\beta$  和 HNF-4.对 3 种结合蛋白与 315 bp IE 的结合及其调节功能的相互影响进行研究.利用 HNF-3 $\beta$ 、C/EBP $\beta$  和 HNF-4 表达载体的共转染实验结果表明, HNF-3 $\beta$  与位点 1 结合, C/EBP $\beta$  与位点 2 结合, HNF-4 与位点 3 结合.这些位点在指导肠道 apoB 的表达中具

有协同作用.对于这些结合位点进行逐一的定点突变研究,转染肠道细胞系 CaCo-2,发现 HNF-3 $\beta$ 、HNF-4 的结合位点对于增强子的活性更为重要,其次是 C/EBP $\beta$  的结合位点.这 3 种结合蛋白的共同作用,才能使 apoB IE 的功能处于最佳状态.

## 2 C/EBP $\beta$ 与信号转导

Fas 介导的肝细胞的细胞凋亡在肝脏疾病过程中的肝细胞损伤和肝脏的再生调节中都具有重要的地位和作用. C/EBP $\beta$  作为 CCAAT 增强子结合蛋白家族的 bZIP 转录因子蛋白家族成员,在肝脏再生和肝细胞凋亡过程中都有重要作用,因此可能是肝细胞凋亡过程中重要的调节因素. Mukherjee et al<sup>[9]</sup>对 C/EBP $\beta$  基因敲除小鼠的肝细胞在抗-Fas 抗体诱导的细胞凋亡中的作用进行了研究.发现 C/EBP $\beta$ -/- 肝脏中的凋亡相对较轻,是 C/EBP $\beta$  野生型小鼠的肝细胞凋亡的 1/20,同时注意到胱冬肽酶 3 的表达水平降低.抗凋亡蛋白 bcl-xL 的表达水平在 C/EBP $\beta$ -/- 小鼠模型中上升 10 倍,部分揭示了对于 Fas 信号系统介导的肝细胞凋亡的抑制作用.但是注意到 bcl-xL mRNA 转录水平并没有显著的改变.这些研究结果表明, C/EBP $\beta$  在 Fas 诱导的肝细胞凋亡过程具有十分重要的作用,主要的机制可能是通过 bcl-xL 的翻译后调节来实现的.

McNeel et al<sup>[3]</sup>对于猪基质血管细胞分化过程中 C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\alpha$  等的表达水平的变化进行研究,从出生到 7 周龄, C/EBP $\beta$  表达水平持续上升.出生当日 C/EBP $\alpha$  的水平是出生第 9 d 时的 20%.在组织中, C/EBP $\beta$  在出生时水平已经达到相当高的水平,出生之后逐渐上升. C/EBP $\alpha$  出生时水平相对较低,出生后的第 17 d 开始上升.

PGG-葡聚糖是一种可溶性的  $\beta$ -葡聚糖免疫调节剂,可以提高多种白细胞的杀菌活性,但不刺激炎症细胞因子的表达.细胞膜上可能存在不同的可溶性的  $\beta$ -葡聚糖分子的受体,但这种可溶性的配体分子所介导的信号转导目前还不清楚. PGG-葡聚糖处理小鼠巨噬细胞 BMC2.3 细胞系,可以激活含有 p65(rel-A)蛋白的 NF- $\kappa$ B 转录因子复合物.此后, Adams et al<sup>[10]</sup>发现 C/EBP $\beta$  相关的分子量为 48 kD 的蛋白参与 NF- $\kappa$ B 转录因子复合物的形成,这一蛋白类型显然与先前鉴定的 C/EBP $\beta$ p34 不同. C/EBP $\beta$  是 bZIP 家族的成员之一,其成员先前即被证实与 rel 蛋白家族的成员进行结合. PGG-葡聚糖激活的 rel/bZIP 蛋白异二聚体与脂多糖(LPS)激活的 p65/p50 rel/rel 复合物不同,这些结果证实了 PGG-葡聚糖与 LPS 的信号转导有所不同. rel/bZIP 蛋白异二聚体还通过 PKC 和蛋白酪氨酸激酶(PTK)途径进行信号转导,但是与丝裂原蛋白激活激酶(p38/MAPK)的信号转导通路无关. I $\kappa$ B $\alpha$  与此异二聚体有关, PGG-葡聚糖处理之后这种结合作用下降.

乙醇可以抑制肝脏的再生,在酒精性肝病中具有

重要作用. Chen et al<sup>[11]</sup>研究了乙醇对肝细胞中 JAK-STAT 信号转导的影响. 新鲜分离的大鼠肝细胞以 10-100 mmol/l 的乙醇进行处理时, 在 3 min 之内就抑制白介素-6(IL-6)诱导的 STAT3 蛋白的激活、酪氨酸与丝氨酸的磷酸化修饰、以及 IL-6 诱导的 C/EBP $\alpha$ 、 $\beta$ mRNA 的转录表达. Western blot 分析结果表明, 体外的细胞标记表明, 这种抑制作用并不是抑制其上游的 JAK1、JAK2、Tyk2 的激活. 相反, 急性乙醇刺激, 可以显著刺激 IL-6 诱导的体内和体外的 JAK1 的自身磷酸化. 以非选择性的酪氨酸磷酸酶抑制剂钒酸钠、或 MG132、或蛋白体抑制剂进行预处理, 并不能阻断乙醇抑制 IL-6 诱导的 STAT3 激活. 表明蛋白酪氨酸磷酸酶或泛素在蛋白-蛋白酶体途径并没有涉及到. 鉴于 IL-6 信号转导在肝再生中的重要作用, 乙醇可以显著抑制 IL-6 诱导的 STAT3 的磷酸化可能是酒精性肝病发生的重要机制.

2/3 肝切除之后, 正常条件下处于静止状态的肝细胞又重新被刺激进入细胞周期的循环之中, 肝细胞的增生一直到恢复肝脏原来的大小. Bzip 转录因子蛋白 C/EBP $\beta$  在肝细胞再生过程中的表达水平上升, C/EBP 蛋白表达水平显著上升的机制目前还不十分清楚. 为了研究 C/EBP $\beta$  在肝细胞再生中的作用, Greenbaum et al<sup>[12]</sup>对 C/EBP $\beta$  基因敲除小鼠肝再生过程进行了研究. 肝脏部分切除之后, C/EBP $\beta$ -/- 小鼠的肝细胞的 DNA 合成与正常小鼠相比较下降到正常小鼠的 25%. 肝脏再生时间的延长, 与 C/EBP $\alpha$  蛋白、糖异生基因的表达无关. 在肝脏部分切除之后早期 C/EBP $\beta$ -/- 的肝脏即可出现生长调节基因表达水平下降, 包括 Egr-1 转录因子、MAPK 蛋白酪氨酸磷酸酶(MKP-1)、mRNA 剪切相关蛋白 HRS 等. 细胞周期素 B、E 基因的表达在 C/EBP $\beta$ -/- 的肝脏中也显著下降, 但细胞周期素 D1 的表达水平正常. C/EBP $\beta$ -/- 和 IL-6 -/- 小鼠肝脏中早期即刻基因表达的异常特点是不同的. 因此 C/EBP $\beta$  与正常的肝脏再生过程有关.

乙酰辅酶 A 脱羧酶(ACC)基因含有 2 个不同的基因启动子序列, 分别称为 PI、PII. PI 指导 I 型 ACC mRNA 的转录, 具有组织特异性; PII 指导 II 型 ACC mRNA 的转录, 可以持续表达. 前脂肪细胞 30A5 进行分化时, 2 种启动子活性都能激活. Tae et al<sup>[13]</sup>的研究结果表明 cAMP 的激活作用涉及到 C/EBP $\beta$  以及 PI 启动子的激活. 启动子 PI 控制的报告基因转录在 30A5 细胞受到 cAMP 的类似物刺激之后的 3 h 开始, 同时有 C/EBP $\beta$  mRNA、蛋白的表达. 蛋白激酶抑制剂 H8 存在时可以阻断这一调控, 也可以阻断 cAMP 对 PI 的激活过程. 但 TNF $\alpha$  不能阻断 cAMP 对 C/EBP $\beta$  mRNA 转录的诱导. C/EBP $\beta$  的过表达可以提高其与 DNA 的结合能力, 激活 PI 启动子. CAMP 不影响与 DNA 结合的 C/EBP $\beta$  的蛋白量, 但能促进 C/EBP $\beta$  蛋白的磷酸化和激活启动子 PI.

### 3 C/EBP $\beta$ 炎症反应

许多类型具有自身免疫倾向的小鼠其细胞因子的产生

发生异常. Liu et al<sup>[14]</sup>对于白介素-12(IL-12)产生异常小鼠的机制进行研究, 发现 Rel 家族的蛋白与 p40 基因启动子的 NF- $\kappa$ B 位点之间进行结合, 这一位点通常是 Ets、C/EBP $\beta$  的结合位点. IL-12 产生水平的升高与 NOD M(phi)小鼠 p50/c-Rel (p65)反式激活蛋白复合物水平相对于 p50/p50 同二聚体复合物激活作用升高有关. 在 IL-12 产生水平低下的 NZB/W、MRL/+ M(phi)小鼠中, 主要是由 p50/p50 调节, p50/c-Rel(p65) 结合居于次要地位.

大鼠暴露于 10 ml/l 氧气条件下 4 d 诱导肺高压, 同时诱导肺组织中的 iNOS 和 C/EBP $\beta$  的表达. Teng et al<sup>[15]</sup>的研究结果表明, 凝胶阻滞实验(EMSA)的研究结果表明, 暴露于 10 ml/l O<sub>2</sub> 的环境条件还可以引起肺微血管平滑肌细胞中 C/EBP $\beta$  的表达. 为了证实 C/EBP $\beta$  参与低氧条件下的 iNOS 调节, 对于 iNOS 基因启动子上游 910 bp 的 C/EBP 位点进行定点突变研究, 10 ml/l O<sub>2</sub> 的 24 h 条件下可以显著提高 iNOS 基因启动子的活性. 低氧条件下的上调作用由于 C/EBP 位点的突变而完全消失. 因此认为 C/EBP $\beta$  至少是部分参与了低氧条件下 iNOS 的诱导表达.

前列腺素是巨噬细胞功能激活的重要的介导因子, 可以诱导 COX-2 的表达. Caivano et al<sup>[16]</sup>以小鼠巨噬细胞系 RAW264 以及 C/EBP $\beta$  缺陷小鼠的永生细胞系研究了激活的巨噬细胞中 COX-2 的诱导. LPS 诱导 COX-2 mRNA 的表达具有双相特点. 第一相是新蛋白合成非依赖性的过程, 与 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)的激活有关, 可被 CREB 磷酸化因子或降低 NF- $\kappa$ B 介导的基因的表达激活因素所抑制, 而且需要有 C/EBP $\beta$  的参与. 2 个时相的 COX-2 的诱导在 C/EBP $\beta$ -/- 的巨噬细胞中都是缺陷的. C/EBP 水平同 COX-2 一样在被 LPS 刺激诱导后可以升高. 也可被 MAPK、SAPK2/p38 级联反应抑制剂所抑制. 综合上述研究结果, REB、NF- $\kappa$ B 以及 C/EBP $\beta$ 、 $\delta$  的协调调节作用决定了小鼠激活的巨噬细胞的 COX-2 启动子的转录活性.

分泌型磷脂酶 A2(PLA2)在花生四烯酸的释放过程中具有重要作用, 在软骨细胞中含量很高, 类风湿性关节炎患者的关节滑膜液中有大量 PLA2 的分泌. Massaad et al<sup>[17]</sup>的细胞转染实验研究结果表明, IL-1 $\beta$  刺激 PLA2 基因启动子区(-1614; +20 nt), 促进其转录活性达到 6-7 倍, 而位于(-210; -176 nt)区的核苷酸序列对于这一刺激起关键作用. C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$  转录因子可与此位点结合. IL-1 $\beta$  提高 C/EBP $\delta$  mRNA 的转录水平, 从刺激后的 2 h 到 24 h, 对于 C/EBP $\beta$  没有影响.

### 4 C/EBP $\beta$ 与记忆

长期记忆的形成过程包括多个阶段. 一种新的记忆是脆弱的, 容易被各种因素或事件所破坏. 新的记忆转换成永久记忆的过程称为加强. Taubenfeld et al<sup>[18]</sup>研究结果表明, 新基因的永久化需要有大脑皮层的 C/EBP $\beta$  的

表达参与, 而且这一过程不需要有新蛋白的合成. C/EBP $\beta$  的表达在新基因的永久化过程中具有重要作用. Taubenfeld et al<sup>[19]</sup> 的研究认为 CREB 是物种进化过程中高度保守的转录因子蛋白, 与长期记忆的形成有关, 但是 CREB 激活以后, 目前还不清楚下游的信号转导是否也是高度保守. CAMP 依赖性长期记忆的形成需要 C/EBP 基因表达的诱导. 在大鼠的研究中发现 C/EBP $\beta$ 、C/EBP  $\delta$  在 2 个不同的时间段内被诱导, 而且在大脑皮质中与磷酸化的 CREB 结合.

## 5 C/EBP $\beta$ 病毒感染

Hoshino et al<sup>[20]</sup> 研究结果表明, 合并肺结核时人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)在肺巨噬细胞(AM)中的复制水平显著升高, 与 C/EBP $\beta$  的转录抑制作用的丢失和 NF- $\kappa$ B 的激活作用有关. 因为 TB 引起的免疫应答过程需要淋巴细胞-巨噬细胞之间的相互作用, 因此建立了 2 种细胞相互作用的研究系统. 淋巴细胞与 AM 接触后的确降低了 C/EBP $\beta$  的抑制作用, 激活 NF- $\kappa$ B, 增强 HIV-1 的复制. 如果没有淋巴细胞与巨噬细胞之间的接触, C/EBP $\beta$  表达及其抑制作用可以维持, HIV-1 的长末端重复序列(LTR)虽然受到 NF- $\kappa$ B 的激活, 但是达不到最高水平. 应用抗体技术交联巨噬细胞膜上的 B-7 血管细胞黏附因子、CD40 等模拟淋巴细胞的接触, 只有当 3 种抗体同时进行交联时才可以抑制 C/EBP $\beta$  的表达和作用. 然而, 此时的 HIV-1 LTR 表达水平并没有达到最高, NF- $\kappa$ B 也没有被激活. HIV-1 LTR 最高水平的转录还需要淋巴细胞分泌的可溶性细胞因子的参与. 当上述分子应用抗体进行交联, 同时巨噬细胞体系中加入 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\beta$  时 HIV-1 LTR 的活性才达到最高水平. 激活的淋巴细胞与巨噬细胞之间的接触, 可以下调 C/EBP $\beta$  的抑制作用, 因此抑制 HIV-1 LTR 的表达活性. 淋巴细胞来源的细胞因子可以激活 NF- $\kappa$ B, 进一步增强 HIV-1 LTR 的活性水平.

p53 是一种转录因子, 在基因毒性应激时被激活, 介导细胞周期的阻滞和细胞凋亡. Kubicka et al<sup>[21]</sup> 以缺失 E1/E3 的重组腺病毒感染小鼠的肝细胞, 可以导致 p53 蛋白的激活, 下调白蛋白的基因表达. 体外转录实验结果表明, 白蛋白启动子的转录活性在受到腺病毒的感染时受到抑制. 肝细胞中白蛋白基因的持续表达受到肝细胞特异性转录因子如 C/EBP $\alpha$ 、C/EBP $\beta$  等调节. 野生型 p53 以及来源于肿瘤的 p53 突变体抑制 C/EBP 介导的白蛋白基因启动子的转录激活. C/EBP $\alpha$  或  $\beta$  与白蛋白基因启动子区的结合不受 p53 蛋白的影响. 启动子序列的缺失突变研究结果表明, C/EBP $\beta$  介导的转录激活依赖于 p53 蛋白的氨基末端结构、亮氨酸拉链结构、以及 C/EBP $\beta$  的抑制性位点 II (163-191 aa). 这一结果表明 p53 蛋白介导的病毒感染后肝细胞特异性基因下调的分子生物学机制. 在未分化的肝细胞肿瘤中经常见到突变的 p53 过表达现象.

Honda et al<sup>[22]</sup> 先前的研究证实, HIV-1 在非炎症性肺脏中的复制过程是受到抑制的, 但当合并 TB 时 HIV-1 复制活性升高. 体外实验发现 THP-1 巨噬细胞中的 HIV-1 复制受到抑制, 但感染结核分支杆菌后期复制水平显著上升. 这些细胞中的 HIV-1 复制受到抑制, 可能与 HIV-1 LTR 受到抑制, 以及 ISGF-3 这种 I 型 IFN 特异性转录因子的表达有关. 对于 HIV-1 LTR 的抑制需要有完整的 C/EBP 结合位点的存在. THP-1 巨噬细胞感染结核分支杆菌以后, 以 LPS、IFN $\beta$  诱导 16 kD 具有抑制性的 C/EBP $\beta$  分子的表达, 共同抑制 HIV-1 LTR 的转录. C/EBP $\beta$  是 C/EBP 蛋白家族中的主要成员, 在 THP-1 巨噬细胞中的表达对于 HIV-1 LTR 的活性具有抑制作用. 体内非炎症性肺脏来源的肺巨噬细胞表达高水平的 16 kD C/EBP $\beta$ , 但是感染 TB 后, C/EBP $\beta$  表达基本消失, 同时诱导一种新型 C/EBP DNA 结合蛋白的表达. 因此, 体外炎症刺激产生 IFN 应答, 诱导 C/EBP $\beta$  的表达, 抑制转录活性. THP-1 巨噬细胞受 I 型 IFN 刺激后, 即象无炎症的肺脏一样. 但是活动的 TB 感染却阻断了这种天然的免疫应答, C/EBP 表达水平的消失与高水平的病毒复制有关.

洪源 et al 应用酵母单杂交技术, 从肝细胞 cDNA 文库中筛选得到了乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I (SP I) 的结合蛋白新基因, 命名为 SBP1, 序列分析结果表明, 这是 C/EBP $\beta$  转录因子蛋白家族的一个新成员. 利用报告基因表达载体构建及细胞共转染技术证实, SBP1 蛋白的表达对于 SP I 启动子的转录活性具有显著抑制作用. 为研究 SP I 的调节机制, 开辟了新的研究方向.

## 6 参考文献

- 1 Conze D, Weiss L, Regen PS, Bhushan A, Weaver D, Johnson P, Rincon M. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:8851-8858
- 2 Wang CY, Lei HJ, Huang CY, Zhang Z, Mukherjee AB, Yuan CJ. Induction of cyclooxygenase-2 by staurosporine through the activation of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) and activator protein 2 (AP2) in an osteoblast-like cell line. *Biochem Pharmacol* 2002;64:177-184
- 3 McNeel RL, Ding ST, Smith EO, Mersmann HJ. Expression of porcine adipocyte transcripts during differentiation *in vitro* and *in vivo*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2000;126:291-302
- 4 Taubenfeld SM, Stevens KA, Pollonini G, Ruggiero J, Alberini CM. Profound molecular changes following hippocampal slice preparation: loss of AMPA receptor subunits and uncoupled mRNA/protein expression. *J Neurochem* 2002;81:1348-1360
- 5 Zhang P, Nelson E, Radomska HS, Iwasaki-Arai J, Akashi K, Friedman AD, Tenen DG. Induction of granulocytic differentiation by 2 pathways. *Blood* 2002;99:4406-4412
- 6 Christakos S, Barletta F, Huening M, Dhawan P, Liu Y, Porta A, Peng X. Vitamin D target proteins: Function and regulation. *J Cell Biochem* 2003;88:238-244
- 7 Moreno-Aliaga MJ, Matsumura F. Effects of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (p,p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochem Pharmacol* 2002;63:997-1007
- 8 Antes TJ, Levy-Wilson B. HNF-3 beta, C/EBP beta, and HNF-4 act in synergy to enhance transcription of the human apolipoprotein B gene in intestinal cells. *DNA Cell Biol* 2001;20:67-74
- 9 Mukherjee D, Kaestner KH, Kovalovich KK, Greenbaum LE. Fas-induced apoptosis in mouse hepatocytes is dependent on C/EBPbeta. *Hepatology* 2001;33:1166-1172
- 10 Adams DS, Nathans R, Pero SC, Sen A, Wakshull E. Activation of a rel-A/CBP-beta-related transcription factor



- heteromer by PGG-glucan in a murine monocytic cell line. *J Cell Bio Chem* 2000;77:221-233
- 11 Chen J, Kunos G, Gao B. Ethanol rapidly inhibits IL-6-activated STAT3 and C/EBP mRNA expression in freshly isolated rat hepatocytes. *FEBS Lett* 1999;457:162-168
  - 12 Greenbaum LE, Li W, Cressman DE, Peng Y, Ciliberto G, Poli V, Taub R. CCAAT enhancer-binding protein beta is required for normal hepatocyte proliferation in mice after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 1998;102:996-1007
  - 13 Tae HJ, Zhang S, Kim KH. cAMP activation of CAAT enhancer-binding protein-beta gene expression and promoter I of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 1995;270:21487-21494
  - 14 Liu J, Beller D. Aberrant production of IL-12 by macrophages from several autoimmune-prone mouse strains is characterized by intrinsic and unique patterns of NF-kappa B expression and binding to the IL-12 p40 promoter. *J Immunol* 2002;169:581-586
  - 15 Teng X, Li D, Catravas JD, Johns RA. C/EBP-beta mediates iNOS induction by hypoxia in rat pulmonary microvascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2002;90:125-127
  - 16 Caivano M, Gorgoni B, Cohen P, Poli V. The induction of cyclooxygenase-2 mRNA in macrophages is biphasic and requires both CCAAT enhancer-binding protein beta (C/EBP beta) and C/EBP delta transcription factors. *J Biol Chem* 2001;276:48693-48701
  - 17 Massaad C, Paradon M, Jacques C, Salvat C, Bereziat G, Berenbaum F, Olivier JL. Induction of secreted type IIA phospholipase A2 gene transcription by interleukin-1beta. Role of C/EBP factors. *J Biol Chem* 2000;275:22686-22694
  - 18 Taubenfeld SM, Wiig KA, Monti B, Dolan B, Pollonini G, Alberini CM. Fornix-dependent induction of hippocampal CCAAT enhancer-binding protein [beta] and [delta] Co-localizes with phosphorylated cAMP response element-binding protein and accompanies long-term memory consolidation. *J Neurosci* 2001;21:84-91
  - 19 Taubenfeld SM, Milekic MH, Monti B, Alberini CM. The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBPbeta. *Nat Neurosci* 2001;4:813-818
  - 20 Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, Honda Y, Tse DB, Shioda T, Rom WN, Weiden M. Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines. *J Exp Med* 2002;195:495-505
  - 21 Kubicka S, Kuhnel F, Zender L, Rudolph KL, Plumpe J, Manns M, Trautwein C. p53 represses CAAT enhancer-binding protein (C/EBP)-dependent transcription of the albumin gene. A molecular mechanism involved in viral liver infection with implications for hepatocarcinogenesis. *J Biol Chem* 1999;274:32137-32144
  - 22 Honda Y, Rogers L, Nakata K, Zhao BY, Pine R, Nakai Y, Kurosu K, Rom WN, Weiden M. Type I interferon induces inhibitory 16-kD CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) beta, repressing the HIV-1 long terminal repeat in macrophages: pulmonary tuberculosis alters C/EBP expression, enhancing HIV-1 replication. *J Exp Med* 1998;188:1255-1265

## 活性氧簇与肝炎病毒的关系

梁耀东, 成 军, 吴 君, 程明亮

梁耀东, 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, 全军病毒性肝炎研究重点实验室 北京市 100039  
 吴君, 程明亮, 贵阳医学院第一附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004  
 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  
 电话: 010-66933391 传真: 010-63801283  
 收稿日期: 2003-07-12 接受日期: 2003-08-16

梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮. 活性氧簇与肝炎病毒的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(2):412-414

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/412.asp>

### 0 引言

细胞凋亡(apoptosis)是多细胞有机体为调控机体发育, 维护内环境稳定, 由基因控制的细胞主动死亡过程, 有多种生理病理因子如炎症递质和细胞因子等的参与, 其中, 氧应激(oxygen stress)造成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生及其继发性细胞损伤过程在细胞凋亡过程中起重要作用. 近年来, 由于实验模型和检测方法的完善, 细胞凋亡的研究突飞猛进, 获得了重大突破. 肝炎病毒严重危害着人类的健康, 研究ROS与肝炎病毒的关系, 将了解肝炎病毒尤其是乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的致病机制提供新的线索<sup>[1-2]</sup>.

### 1 活性氧的性质及功能

ROS是指氧的某些代谢产物和一些反应的含氧产物. 主要有超氧化物自由基( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、单线态分子氧( $^1O_2$ )、氢氧自由基( $\cdot OH$ )及过氧化脂质( $LOOH$ )等, 其活性较大, 这种活性氧的毒害作用称为氧的毒性. 其中, 超氧化物自由基( $O_2^-$ )也可以  $HO_2$  形式存在, 大部分以  $O_2^-$  形成存在,  $O_2^-$  是  $O_2$  被一个电子还原生成的,  $O_2^-$  是造成氧毒性的主要物质,  $O_2^-$  既可起氧化作用, 也可作为还原剂,  $O_2^-$  的消除主要经超氧化物歧化酶(SOD)催化生成  $O_2$  和  $H_2O_2$ . 过氧化氢( $H_2O_2$ )可由  $O_2^-$  的歧化反应生成, 在 D- 氨基酸氧化酶、L- 氨基酸氧化酶、葡萄糖氧化酶及亚硫酸盐氧化酶等作用下, 把  $O_2$  作为电子受体, 经两个电子还原生成  $H_2O_2$ , 在线粒体中也能直接生成  $H_2O_2$ .  $H_2O$  经放射线照射, 一次生成  $\cdot OH$ , 再生成  $H_2O_2$ .  $H_2O_2$  较稳定, 反应性低, 在体内浓度也比较低(大鼠肝脏中为  $10^{-9}$  mol/L), 对机体几乎无毒性,  $H_2O_2$  可与铁离子生成反应性非常高的氢氧自由基( $\cdot OH$ ).  $H_2O_2$  的消除依赖于两种酶, 一是过氧化氢酶, 催化  $H_2O_2$  歧化反应; 二是谷胱甘肽(GSH)过氧化物酶. 在 GSH 参与下使  $H_2O_2$  分解, GSH 则变成氧化型谷胱甘肽. 这 2 种酶可消除体内  $H_2O_2$  及过氧化物, 防止血红蛋白及肝细胞膜部分被氧化破坏的可能. 体内  $\cdot OH$  从  $O_2$  直接生成, 但反应尚不清楚, 机体可由  $O_2^-$  生成系与  $H_2O_2$  生成系共同形成  $\cdot OH$  自由基. 水经放射线照射后的一级反应产物是  $\cdot OH$ , 由于  $\cdot OH$  氧化能力很强, 因此对机体毒性很大. 单线态分子氧( $^1O_2$ )是一个强的亲电子性的氧化剂, 可用化学方法生成, 也可由  $H_2O_2$  经氧化生成, 即  $H_2O_2$  由次氯酸氧化生成  $^1O_2$ . 其可与芳香族碳氢化合物进行一系列的反应. 人体内的过氧化脂类物质主要有亚油酸、亚麻酸及花生四烯酸, 多以磷脂形式存在于质膜等生物膜中. 这些不饱和脂肪酸可受  $^1O_2$  氧化, 也可经  $\cdot OH$  氧化生成过氧化脂质, 生物膜上脂类既可在  $O_2^-$  作用下生成过氧化脂质( $LO\cdot$ 、 $LOO\cdot$ 、 $LOOH$ ),



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

