

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: wjgd@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

- 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^[1-2].

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^- 形式存在, 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($LO\cdot$ 、 $LOO\cdot$ 、 $LOOH$),

也可经放射线照射生成脂类自由基(L·), 这种在脂类中微量存在的L·, 在氧参与下进行链锁反应, 加速过氧化过程. 过氧化脂质化学性质活泼, 易进一步使脂类分解引起自由基反应, 也可使GSH氧化, 而本身变成较稳定的脂类羟基化合物(LOOH).

近来研究发现, 一氧化氮(NO)自由基在细胞凋亡中也起到相当重要的作用. NO是由一氧化氮合酶(NOS)催化L-精氨酸脱胍基而产生的, 是一种自由基气体, 带不成对电子, 化学性质非常活跃, 能迅速与氧分子、O₂⁻及铁、镁和铜离子反应.

活性氧可以通过脂质过氧化损伤、使蛋白质和酶分子失活及损伤DNA分子等途径造成对细胞的损伤. 大量研究发现, 活性氧升高或耗竭内源性抗氧化剂可导致细胞凋亡; 内源性或外源性抗氧化剂可抑制细胞凋亡; 细胞凋亡与细胞内活性氧水平增加有关; 活性氧相关生物活性递质可诱导细胞凋亡. 以上研究, 为证实氧自由基参与介导细胞凋亡提供了证据. 活性氧诱导细胞凋亡的机制尚未完全阐明, 可能与其活化细胞凋亡程序及调节凋亡相关基因的表达有关^[3-6].

NO是一种具有广泛生物学效应的小分子化合物, 有大量文献报道其能诱导细胞凋亡. 其可能通过直接损伤作用、氧化生成ONOO⁻途径、作用于细胞凋亡的信号通路、与细胞因子协同诱导及干扰能量代谢等环节来诱导细胞凋亡^[7-9].

ROS与ATP的生成和肿瘤的启动、进展有关^[10]. 正常细胞线粒体可摄取机体90%以上的氧, 1-2%用于转化为ROS超氧化物和过氧化物等; 线粒体DNA(mtDNA)的突变可以增加ROS的产生, 而ROS的增多又加重了突变效应, 从而加剧了ROS超氧化物和过氧化物的氧化损伤作用, 影响线粒体基因组的生物发生并激活核基因组^[11]. 肿瘤细胞mtDNA的转录水平(mRNA)常常增高, 而过氧化氢等ROS可以影响mtDNA的表达^[12]. Wang et al^[13]认为mtDNA的转录水平增高, 可以造成细胞凋亡降低, 可能与其致癌有关; 而表达降低可能与衰老更有关.

2 活性氧与肝炎病毒的关系

在慢性丙型肝炎病毒感染过程中有氧化应激的发生. 从衰老的吞噬细胞和活化的巨噬细胞中释放的ROS在肝脏细胞的氧化应激中起到主要作用. 然而, 单核细胞产生的ROS与丙型肝炎病毒蛋白发生应答的能力却知之甚少. 为了观察人单核细胞产生的ROS与几种丙肝病毒蛋白的作用, Bureau et al^[14]将健康志愿人群血单核细胞与HCV的核心、NS3、NS4和NS5蛋白的重组蛋白进行孵育, 通过冷光法测定ROS的产量. 结果发现只有NS3蛋白可以触发单核细胞释放ROS. 产生的ROS主要是阴离子超氧化物. 通过数字显像显微技术发现NS3蛋白可以快速诱导细胞内钙离子的聚集或瞬时升高. 通过利用不同的代谢抑制剂研究发现, ROS的产生需要钙离子内流通道、酪氨酸激酶和蛋白活化应激激酶p38.

对蛋白活化应激激酶p47的磷酸化作用和易位杂交研究发现, NS3蛋白可以激活还原型辅酶II(NADPH), 从而诱导ROS的产生; 另一研究发现, NS3蛋白可以通过(12-)-十四酸佛波酯(-13-)-乙酸盐抑制氧化裂解. 以上结果显示NS3蛋白可以激活还原NADPH和调控ROS的产生, 这可能与丙型肝炎病毒的自然感染过程有关.

在慢性丙型肝炎患者中, 有肿瘤坏死因子 α (TNF α)的增加, 这一细胞因子能通过刺激ROS的产生而激发氧化应激的发生. 细胞对ROS的防御主要有锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD), 其是一种可诱导线粒体的酶. 为研究丙型肝炎病毒感染的细胞防御氧化应激的机制, Larrea et al^[15]从慢性丙型肝炎患者肝细胞和周围血液单核细胞的Mn-SOD mRNA进行分析, 结果发现, 周围血液单核细胞中的Mn-SOD表达显著增加, 经过治疗后, 病毒血症持续应答者Mn-SOD量较阳性者明显减低. 然而, 在慢性丙型肝炎患者肝细胞中, Mn-SOD mRNA的表达并不增高. Mn-SOD mRNA的表达与TNF α mRNA的表达、HCV含量及活动度无明显相关作用. Mn-SOD在慢性丙型肝炎患者周围血液单核细胞中增加, 而在肝细胞中缺如, 表明肝脏组织细胞缺乏抗氧化损伤的保护系统, 从而使氧化应激参与到HCV的致病过程中.

乙型肝炎病毒X蛋白(HBxAg)在病毒复制和肝细胞癌(HCC)的发生中扮演着重要的角色, 但是他的具体功能还不是很清楚^[16-19]. 有资料显示, HBxAg可与p53形成复合体, 从而抑制其DNA共识系列的结合和转录的转式激活活性^[20]. Elmore et al^[21]研究发现HBxAg与p53的C-末端结合, 抑制一些重要p53介导的细胞过程, 包括DNA系列特异的结合、转录的转式激活和凋亡. HBxAg以其远侧C末端(111-154 aa)结合谷胱甘肽S-转移酶(GST), 在HBxAg与p53的相互作用中是关键. HBxAg的C末端区与p53在胞质内复杂连接, 部分防止p53进入胞核内, 抑制引起细胞凋亡的能力.

HBxAg已被证实是通过结合电压依赖阴离子通道(VDAC3)而改变线粒体的跨膜电位的. Waris et al^[22]研究发现, HBxAg与线粒体相结合的结果是不断地诱导转录因子包括STAT-3和NF- κ B因子的激活, 这种诱导激活对N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)和四氢吡咯二硫代氨基甲酸氧化剂敏感, 正如其对Mn-SOD敏感一样. 以上结果提示ROS在最终导致STAT-3和NF- κ B因子激活的过程中起着某种作用. HBxAg诱导激活STAT-3和NF- κ B因子的能力通过从转染了HBxAg的肝癌细胞(HepG2)裂解物的泳动试验和报告基因表达检测得以证实, 这也证实了HBxAg确能诱导ROS的产生. 当HBxAg的C-端99位发生缺失突变时, HBxAg将不能与VDAC3结合, 从而也不能激活STAT-3和NF- κ B因子. 这一研究揭示了HBxAg与线粒体结合所致的氧化应激与HBV感染对肝脏组织损伤的致病机制有关.

肝细胞凋亡发生在肝发育时和成人肝细胞更新时, 是正常细胞现象; 但也可发生在各种病毒、免疫、肿

瘤或药物引起的肝脏疾病. 病毒清除和组织损伤, 主要有细胞毒性T细胞(CTL)或单核巨噬细胞(M)经靶细胞表面分子和细胞内转导途径, 引起细胞凋亡和坏死. 近年来, 关于肝细胞凋亡的研究较多, 但ROS与各型肝炎病毒感染时发生细胞凋亡的关系研究不多, 他们的关系值得我们进一步探索.

3 参考文献

- 1 成军, 黄海长. 程序性细胞死亡与疾病. 第1版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997:145-147
- 2 姜泊, 谭小华, 许岸高, 朴英杰, 杨冬华. 细胞凋亡基础与临床. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1999:104-112
- 3 Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q, Umeda T, Nakaji S, Sugawara K. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils. *J Clin Laser Med Surg* 2003;21:165-170
- 4 Peterszegi G, Robert AM, Robert L. Protection by L-fucose and fucose-rich polysaccharides against ROS-produced cell death in presence of ascorbate. *Biomed Pharmacother* 2003;57:130-133
- 5 Tzeng HP, Yang RS, Ueng TH, Lin-Shiau SY, Liu SH. Motor-cycle exhaust particulates enhance vasoconstriction in organ culture of rat aortas involve reactive oxygen species. *Toxicol Sci* 2003;75:66-73
- 6 Alonso MM, Asumendi A, Villar J, Gil MJ, Martinez-Merino V, Encio JJ, Migliaccio M. New benzo(b)thiophenesulphonamide 1,1-dioxide derivatives induce a reactive oxygen species-mediated process of apoptosis in tumour cells. *Oncogene* 2003;22:3759-3769
- 7 Machova J, Stefek M, Kukan M, Sinsky M, Ondrias K, Rackova L, Navarova J, Bauer V. Involvement of L-Arginine-Nitric oxide system in the response of isolated trachea to reactive oxygen species. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003;25:287-296
- 8 Venkatraman A, Shiva S, Davis AJ, Bailey SM, Brookes PS, Darley-Usmar VM. Chronic alcohol consumption increases the sensitivity of rat liver mitochondrial respiration to inhibition by nitric oxide. *Hepatology* 2003;38:141-147
- 9 Arzumani V, Stankevicius E, Laukeviciene A, Kevelaitis E. Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:535-541
- 10 Toyokuni S, Sagripanti JL. Iron chelators modulate the production of DNA strand breaks and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Free Radic Res* 1999;31:123-128
- 11 Wallace DC. Mouse models for mitochondrial disease. *Am J Med Genet* 2001;106:71-93
- 12 Li JM, Cai Q, Zhou H, Xiao GX. Effects of hydrogen peroxide on mitochondrial gene expression of intestinal epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:1117-1122
- 13 Wang J, Silva JP, Gustafsson CM, Rustin P, Larsson NG. Increased *in vivo* apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4038-4043
- 14 Bureau C, Bernard J, Chaouche N, Orfila C, Beraud M, Gonindard C, Alric L, Vinel JP, Pipy B. Nonstructural 3 protein of hepatitis C virus triggers an oxidative burst in human monocytes via activation of NADPH oxidase. *J Biol Chem* 2001;276:23077-23083
- 15 Larrea E, Belouqui O, Munoz-Navas MA, Civeira MP, Prieto J. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med* 1998;24:1235-1241
- 16 Bontron S, Lin-Marq N, Strubin M. Hepatitis B virus X protein associated with UV-DDB1 induces cell death in the nucleus and is functionally antagonized by UV-DDB2. *J Biol Chem* 2002;277:38847-38854
- 17 Forgues M, Marrogi AJ, Spillare EA, Wu CG, Yang Q, Yoshida M, Wang XW. Interaction of the hepatitis B virus X protein with the Crm1-dependent nuclear export pathway. *J Biol Chem* 2001;276:22797-22803
- 18 Weil R, Sirma H, Giannini C, Kremsdorf D, Bessia C, Dargemont C, Brechot C, Israel A. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *Mol Cell Biol* 1999;19:6345-6354
- 19 Becker SA, Lee TH, Butel JS, Slagle BL. Hepatitis B virus X protein interferes with cellular DNA repair. *J Virol* 1998;72:266-272
- 20 Wang XW, Gibson MK, Vermeulen W, Yeh H, Forrester K, Sturzbecher HW, Hoeijmakers JH, Harris CC. Abrogation of p53-induced apoptosis by the hepatitis B virus X gene. *Cancer Res* 1995;55:6012-6016
- 21 Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, Wang XW, Chang S, Callahan CP, Geller DA, Will H, Harris CC. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14707-14712
- 22 Waris G, Huh KW, Siddiqui A. Mitochondrially associated hepatitis B virus X protein constitutively activates transcription factors STAT-3 and NF-kappa B via oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2001;21:7721-7730

趋化因子与病毒性肝炎的关系

陆荫英, 成军, 张玲霞

陆荫英, 成军, 张玲霞, 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
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-07-12 接受日期: 2003-08-16

陆荫英, 成军, 张玲霞. 趋化因子与病毒性肝炎的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(2):414-417

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/414.asp>

0 引言

趋化因子(Chemokines)是一类结构相似的糖蛋白, 具有较强的白细胞激活和趋化活性, 包含有70-90个氨基酸, 相对分子质量8-10 kD, 带有4个半胱氨酸残基, 根据其末端的2个半胱氨酸残基是直接相连或是被一个氨基酸分开而分为 α 和 β 两大家族、19个成员, 具有趋化和激活中性粒细胞、单核细胞或某些T细胞亚群、趋化嗜酸性粒细胞、趋化嗜碱性粒细胞并刺激其释放组织胺及刺激造血细胞、成纤维细胞、角化细胞或黑素瘤细胞的生长等作用, 近年来研究发现, Chemokines在病毒性肝炎的发病过程中也起着重要的作用^[1-2].

1 概述

1986年以来, 陆续发现了一类主要由免疫细胞产生的、具有趋化白细胞作用的细胞因子, 在1992年第3届国际趋化因子研讨会上, 将其定义为chemoattractant (chemotactic) cytokine 简称为chemokines, 译为趋化因子, 目前至少发现有19个成员. 他们具有以下共同的特点: (1)来自同一个祖先基因; (2)成熟分子为分子量8-10kD的小分子多肽; (3)具有可诱导性; (4)不同成员在氨



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

