

# 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)

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 Arzumanyan 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, Bernad 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](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

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 $\alpha$ 和 $\beta$ 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<sup>[1-2]</sup>.

### 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



氨基酸水平上有 21-90% 的同源性, 均含有 4 个半胱氨酸残基(Cys)的保守基序, 组成特征性的两个二硫键, (5)其相应的受体属于 G 蛋白偶联受体. 根据多肽链一级结构末端的 4 个 Cys 中第 1、2 两个 Cys 排列的方式, 可将趋化因子超家族分为两个亚族: (1) C-X-C 亚族( $\alpha$  亚族), 除 NAP-4 以外, 这个亚族其余成员分子中 N 端两个 Cys 之间被另一个氨基酸残基所分隔; (2) C-C 亚族( $\beta$  亚族), 第 1、2 两个 Cys 是相连的.

趋化因子 C-X-C 和 C-C 亚族的生物学活性有明显的差别. C-X-C 亚族中, 除  $\gamma$ IP-10、Mig 和 PF-4 外, 其余成员均具有趋化和激活中性粒细胞的活性,  $\gamma$ IP-10 主要趋化单核细胞和 T 细胞. C-C 亚族主要趋化和激活单核细胞和某些 T 细胞亚群. 趋化因子能趋化和激活中性粒细胞、单核细胞或某些 T 细胞亚群, 可趋化嗜酸性粒细胞, 或趋化嗜碱性粒细胞并刺激其释放组织胺; 某些成员还具有刺激造血细胞、成纤维细胞、角化细胞或黑素瘤细胞的生长的功能. 最近研究发现, 部分趋化因子参与肝炎病毒致肝细胞损伤的过程, 下面就 C-X-C 亚族中的白介素-8(IL-8)和生长相关基因  $\alpha$ /黑素瘤生长刺激活性(GRO)以及 C-C 亚族中 MCP-1/MCAF、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-3 $\alpha$  和 RANTES 等与病毒性肝炎发病的关系作一介绍.

## 2 IL-8 与病毒性肝炎

1986 年 Kownatzki et al 首先证实了单核细胞可产生一种中性粒细胞趋化因子, 1988 年 Matsushima 基因克隆成功, 属于 C-X-C 亚族( $\alpha$  亚族)成员, 命名为白介素-8(interleukin-8, IL-8). IL-1、TNF、LPS 和 PMA 均能诱导单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和表皮细胞等合成和分泌 IL-8, PHA 等丝裂原活化的 T 细胞也可产生 IL-8, 人类多种肿瘤细胞均可高表达 IL-8<sup>[3]</sup>. IL-8 能趋化和激活中性粒细胞, 使中性粒细胞外形改变, 促进其脱颗粒, 激活中性粒细胞并使其产生呼吸爆发(respiratory burst)、释放超氧化物( $O_2^-$ 、 $H_2O_2$ )和溶酶体酶, 能诱导中性粒细胞上调 MHC I 抗原(CD11b/CD18)的表达, 促进中性粒细胞黏附到内皮细胞和内皮细胞下的基质蛋白. 趋化嗜碱性粒细胞, 并刺激其释放组织胺, 可能与速发型超敏反应的发生有关. 此外, 还可刺激 GM-CSF 或 IL-5 预先处理的嗜酸性粒细胞的脱颗粒作用. IL-8 还可明显趋化 IL-2 活化的 NK 细胞, 同时还是角化细胞的复合促有丝分裂原(co-mitogen), 也是黑素瘤细胞的自分泌生长因子.

在与病毒性肝炎发病关系的研究中, Mahmood et al<sup>[4]</sup> 对 35 例慢性丙型肝炎(CHC)患者的肝活检标本进行检测, 发现 IL-8 的表达水平在肝纤维化的发展和肝脏炎症活动而增高, 与 IL-2、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-15、TNF- $\alpha$  等变化平行, 推测其可能在 CHC 的病理过程中起着重要作用, 并能上调或诱导上述细胞因子的表达. Girard et al<sup>[5]</sup> 发现 HCV NS5A 在 Huh7 细胞中表达能

上调 IL-8 的表达, 且其表达的增加可抑制 IFN 的活性, 影响抗病毒治疗效果, Polyak et al 进一步研究发现 CHC 患者血中 IL-8 水平明显高于健康人, 在 IFN 治疗无效的患者血中又明显高于 IFN 治疗有效的患者. Wang et al<sup>[6]</sup> 检测了慢性乙型肝炎患者血清中的 IL-8 及其他细胞因子的水平, 结果发现在重型肝炎患者中 IL-8 的水平明显高于急性肝炎患者, 与血清胆红素水平相关, 随着病情的恶化 IL-8 水平逐渐增高, 当肝损害最严重时达到高峰, 随着病情的好转逐渐下降, 与肝脏的炎症变化呈正相关. Masumoto et al<sup>[7]</sup> 也证实慢性病毒肝炎患者血中 IL-8 水平较正常人明显增高, 其中慢性活动性肝炎患者明显高于慢性迁延性肝炎患者, 病程恶化期间水平明显高于病情恢复期, 在 10 例病毒性肝炎患者肝组织上做免疫组化染色发现 8 例肝窦状隙周围有 IL-8 的表达. Horiguchi et al<sup>[8]</sup> 用镉喂养 IL-8 转基因小鼠 18 h 后, 小鼠血浆 GOT、GPT 水平迅速增加, 外周血白细胞及单核细胞计数增高延迟, 肝脏组织学检测发现肝组织中中性粒细胞移动抑制, 肝细胞坏死增加, 转基因小鼠死亡率明显大于野生小鼠, 推测是由于 IL-8 的过表达引起趋化性缺乏、中性粒细胞表面选择素-1(I-selectin)表达下调, 导致中性粒细胞移动障碍所致. Mahe et al<sup>[9]</sup> 在 HBxAg 转染细胞中发现 IL-8 的表达明显增高, 将 IL-8 调节区域 5' 端缺失的突变子连接氯霉素乙酰转移酶(CAT)基因作为报告子研究, 发现 NF- $\kappa$ B 及 IL-8 基因上游-94 到-71 间增强子结合蛋白类似物顺式作用元件是 HBxAg 诱导 IL-8 表达的重要成分, 证明 HBxAg 能诱导 IL-8 表达, 加重肝损伤.

受病毒蛋白及其他细胞因子的影响, IL-8 的表达水平增高, 加重肝损伤, 影响 IFN 的抗病毒疗效, 因此认为 IL-8 的表达水平能反映病毒性肝病的严重程度及发展阶段, 并对判断预后有一定意义, 抗 IL-8 抗体的应用有望能对病毒性肝炎的治疗起到一定的作用.

## 3 C-C 亚族趋化因子与病毒性肝炎

3.1 MCP-1 MCP-1 能促进单核细胞的移动和活化, 在慢性炎症的发病过程中起关键性作用. T 细胞介导的肝脏疾病与血中 C-C 趋化因子配体-2(CCL-2)/单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)作用紧密相关. Ajuebor et al<sup>[10]</sup> 用刀豆蛋白 A(Con-A)诱导的大鼠肝炎模型中发现, MCP-1 的中和作用显著增加肝损害, MCP-1 中和可减少肝脏 TNF- $\alpha$  及干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )水平, 增加肝脏白介素-4(IL-4)水平, 体外用重组 MCP-1 治疗可减低 IL-4 的产生和刀豆蛋白 A 刺激 CD3(+)NK1.1(+) T 细胞 C-C 趋化因子受体-2(CCR2)的表达, 推测 MCP-1 可能通过直接刺激 CD3(+)NK1.1(+) T 细胞特异性 CCR2 减少其产生 IL-4, 而起抗炎作用. Meng Soo et al<sup>[11]</sup> 发现全长的 HCV-S1 在 HeLa、Huh7、HepG2 中表达可在 mRNA 及蛋白水平诱导 MCP-1 的表达, 含翻译起始位点上游 128 个核苷酸的 MCP-1 启动子是 HCV 与其作用的关键

区域, HCV 的 core 和 NS5A 能增强 MCP-1 启动子的活性. Shin et al<sup>[12]</sup>报道在 HBV 相关的肝肿瘤细胞中, MCP-1 过表达. Marra et al<sup>[13]</sup>报道未受刺激的肝细胞能分泌 MCP-1, 用 IL-1 $\alpha$  或 IFN- $\gamma$  刺激后 MCP-1 的水平增加 2-3 倍, TNF- $\alpha$  刺激后增加 1.6 倍. 上述结果表明 MCP-1 在肝脏炎症时出现过表达, 反馈引起 TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  水平下降, IL-4 水平增加而起抗炎和抑制肿瘤的作用, 并能间接反映肝炎的严重情况.

3.2 IP-10 Narumi et al<sup>[14-15]</sup>发现在慢性肝炎患者肝脏中, 被单核细胞浸润包围的肝细胞能受 TNF- $\alpha$  诱导产生干扰素诱生蛋白-10(IP-10), 与慢性肝炎小叶内单核细胞浸润有关, 慢性活动性肝炎患者血中 IP-10 和 MCP-1 水平明显高于正常人, IFN 治疗完全应答患者 IP-10 水平降至正常, MCP-1 水平仅轻度下降, IFN 治疗无应答患者上述二者无明显变化, 血中 IP-10 水平较低和 MCP-1 水平较高的患者 IFN 治疗效果良好; 原位杂交检测发现 IP-10 的 mRNA 主要出现在小叶内及汇管区坏死灶周围的肝细胞中, MCP-1 则在窦状隙细胞中, 结果提示 IP-10 在小叶内单核细胞的聚集及肝细胞死亡中起着特殊作用, 能间接反映 IFN 抗病毒治疗效果.

3.3 MIP MIP-3 $\alpha$  是 CC 趋化因子中的一员, 具有趋化未成熟树突状细胞(DC)和淋巴细胞的功能, 在炎症和肿瘤发生中起重要作用. Yamauchi et al<sup>[16]</sup>检测 40 例慢性病毒性肝炎患者血中 MIP-3 $\alpha$  含量, 发现肝炎患者 MIP-3 $\alpha$  水平明显高于正常对照, 重度和中度肝炎患者 MIP-3 $\alpha$  水平较轻度患者高, MIP-3 $\alpha$  的变化与 ALT、AST 水平、肝脏炎症活动度正相关, 用 IFN 治疗有效的丙型肝炎患者 2 wk 后 MIP-3 $\alpha$  水平开始升高, IFN 治疗无应答者无变化. Shimizu et al<sup>[17]</sup>报道, 肝脏内 MIP-3 $\alpha$  主要由汇管区周围的 DC 发生坏死性炎症反应后产生, 从而导致活化的 T 淋巴细胞进入肝组织, 这一过程引起了各种肝脏疾病的局部免疫反应的扩大, 炎症加重. Flesch et al<sup>[18]</sup>也报道 MIP-1 $\alpha$  在体外能增加 DC 的存活时间, 激发对外源性 HBsAg 的 CTL 效应. 推测 MIP-3 $\alpha$  可能通过介导和扩大 CTL 效应而引起或/和加重肝细胞损伤, 并有助于判断 IFN 抗病毒疗效.

3.4 RANTES 最初认为 RANTES 只由 T 细胞产生, 以后发现其与凝血酶刺激人血小板所释放的嗜酸性粒细胞趋化物质是同一种分子. 除 T 细胞(CD4 $^{+}$  和 CD8 $^{+}$ )和血小板外, 肾小管上皮细胞、肾小球膜细胞、肾脏、肝脏等也可表达 RANTES. 人 RANTES 的前体是高度碱性的蛋白, 与 MIP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\beta$  有较高同源性. RANTES 对多种白细胞具有趋化或/和刺激作用: (1)趋化单核细胞; (2)趋化未刺激的 CD4 $^{+}$ CD45RO $^{+}$  记忆 T 细胞以及活化后的 CD4 $^{+}$  和 CD8 $^{+}$ T 细胞; (3)趋化嗜酸性粒细胞并刺激其脱颗粒和呼吸爆发; (4)是嗜碱性粒细胞较强的趋化剂, 但刺激其组织胺等递质释放的作用较弱; (5)RANTES 预处理 T 细胞可增加其与 IL-1 $\alpha$  刺激内皮细胞的黏附能力. Promrat et al<sup>[19]</sup>发现带有 RANTES -403-A 基因的

HCV 阳性白种人较没有该基因的人发生严重肝脏炎症的几率小, 推测 RANTES 的表达对于慢性肝炎患者肝脏炎症反应的调节和 IFN 应答具有重要作用. 有报道 HCV-S1 的 core 和 NS5A 能增强 RANTES 启动子的活性, 促进 RANTES 在 HeLa, Huh7 及 HepG2 细胞中的表达. Kusano et al<sup>[20]</sup>原位杂交结果显示 RANTES-mRNA 主要出现在汇管区和碎屑样坏死灶, 与 T 淋巴细胞出现的位置一致, 其水平还与 ALT 变化正相关, 提示 RANTES 通过将 T 淋巴细胞趋化到汇管区和汇管周围区而参与肝脏免疫损伤.

趋化因子家族中众多的成员各自具有相似但不完全相同的功能, 在病毒性肝炎的免疫学发病机制、IFN 治疗效果、病情预后等方面起重要的作用, 进一步明确具体功能及作用机制, 并针对其间的靶点进行阻断, 有望在寻找病毒性肝炎更有效的防治手段方面取得可喜的进展.

#### 4 参考文献

- Shin EC, Choi YH, Kim JS, Kim SJ, Park JHS. Expression patterns of cytokines and chemokines genes in human hepatoma cells. *Yonsei Med J* 2002;43:657-664
- Promrat K, McDermott DH, Gonzalez CM, Kleiner DE, Koziol DE, Lessie M, Merrell M, Soza A, Heller T, Ghany M, Park Y, Alter HJ, Hoofnagle JH, Murphy PM, Liang TJ. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:352-360
- Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Asano T, Nozawa Y, Moriwaki H, Nakashima S. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes. *Infect Immun* 2002;70:6294-6301
- Mahmood S, Sho M, Yasuhara Y, Kawanaka M, Niiyama G, Togawa K, Ito T, Takahashi N, Kinoshita M, Yamada G. Clinical significance of intrahepatic interleukin-8 in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2002;24:413-419
- Girard S, Shalhoub P, Lescure P, Sabile A, Misek DE, Hanash S, Brechot C, Beretta L. An altered cellular response to interferon and up-regulation of interleukin-8 induced by the hepatitis C viral protein NS5A uncovered by microarray analysis. *Virology* 2002;295:272-283
- Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1999;5:38-40
- Masumoto T, Ohkubo K, Yamamoto K, Ninomiya T, Abe M, Akbar SM, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1630-1634
- Horiguchi H, Harada A, Oguma E, Sato M, Homma Y, Kayama F, Fukushima M, Matsushima K. Cadmium-induced acute hepatic injury is exacerbated in human interleukin-8 transgenic mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;163:231-239
- Mahe Y, Mukaida N, Kuno K, Akiyama M, Ikeda N, Matsushima K, Murakami S. Hepatitis B virus X protein transactivates human interleukin-8 gene through acting on nuclear factor kB and CCAAT/enhancer-binding protein-like cis-elements. *J Biol Chem* 1991;266:13759-13763
- Ajuebor MN, Hogaboam CM, Le T, Swain MG. C-C chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 directly inhibits NKT cell IL-4 production and is hepatoprotective in t cell-mediated hepatitis in the mouse. *J Immunol* 2003;170:5252-5259
- Meng Soo H, Garzino-Demo A, Hong W, Hwee T Y, Joo TY, Goh PY, Gee LS, Pheng LS. Expression of a full-length hepatitis C virus cDNA up-regulates the expression of CC chemokines MCP-1 and RANTES. *Virology* 2002;303:253-277

- 12 Shin EC, Choi YH, Kim JS, Kim SJ, Park JH. Expression patterns of cytokines and chemokines genes in human hepatoma cells. *Yonsei Med J* 2002;43:657-664
- 13 Marra F, DeFranco R, Grappone C, Milani S, Pastacaldi S, Pinzani M, Romanelli RG, Laffi G, Gentilini P. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration. *Am J Pathol* 1998;152:423-430
- 14 Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M, Shimai S, Okumura H, Nishioji K, Itoh Y, Okanoue T. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *J Immunol* 1997;158:5536-5544
- 15 Narumi S, Yoneyama H, Inadera H, Nishioji K, Itoh Y, Okanoue T, Matsushima K. TNF-alpha is a potent inducer for IFN-inducible protein-10 in hepatocytes and unaffected by GM-CSF in vivo, in contrast to IL-1beta and IFN-gamma. *Cytokine* 2000;12:1007-1016
- 16 Yamauchi K, Akbar SM, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Increased serum levels of macrophage inflammatory protein-3alpha in hepatocellular carcinoma: Relationship with clinical factors and prognostic importance during therapy. *Int J Mol Med* 2003;11:601-605
- 17 Shimizu Y, Murata H, Kashii Y, Hirano K, Kunitani H, Higuchi K, Watanabe A. CC-chemokine receptor 6 and its ligand macrophage inflammatory protein 3alpha might be involved in the amplification of local necroinflammatory response in the liver. *Hepatology* 2001;34:311-319
- 18 Flesch IE, Stober D, Schirmbeck R, Reimann J. Monocyte inflammatory protein-1 alpha facilitates priming of CD8(+) T cell responses to exogenous viral antigen. *Int Immunol* 2000;12:1365-1370
- 19 Promrat K, McDermott DH, Gonzalez CM, Kleiner DE, Koziol DE, Lessie M, Merrell M, Soza A, Heller T, Ghany M, Park Y, Alter HJ, Hoofnagle JH, Murphy PM, Liang TJ. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:352-360
- 20 Kusano F, Tanaka Y, Marumo F, Sato C. Expression of C-C chemokines is associated with portal and periportal inflammation in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Lab Invest* 2000;80:415-422

## 病毒性肝炎发病机制中环氧化酶的作用

刘 敏, 成 军, 张树林

刘敏, 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  
张树林, 西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061  
刘敏, 西安交通大学2000年内科 陕西省西安市 710061  
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

刘敏, 成军, 张树林. 病毒性肝炎发病机制中环氧化酶的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(2):417-419

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/417.asp>

## 0 引言

肝细胞癌(HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 常是慢性肝炎和肝纤维化的终末并发症. 对于HCC的治疗仅是姑息性的, 长期存活很少. 肝内转移是肿瘤切除后复发和预后差的主要原因. 慢性HBV、HCV感染常发展成肝硬化、HCC. 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)在维持组织内环境稳定, 促进细胞生长, 抑制凋亡等多种生命活动中发挥重要作用. 近年研究表明, COX在慢性乙型肝炎(HBV)、丙型肝炎(HCV)感染发展成肝硬化、HCC及肿瘤转移的发生中有重要作用.

## 1 COX的研究背景

COX是在前列腺素合成中起催化作用的限制性内切酶, 故又称为前列腺素H合酶(prostaglandin H synthase, PGHS). 一般认为COX有两个亚型, COX-1和COX-2, 将内质网及核膜的花生四烯酸转化成前列腺素 $H_2$ , 再进一步变形为地诺前列酮E2(PGE $_2$ ), PGF $_{2\alpha}$ , PGD $_2$ 及其他类花生酸类物质. 人体大多数细胞均可形成前列腺素. 前列腺素不是储存在机体内的, 而是当有机体创伤或特有的细胞因子、生长因子和其他刺激时合成的<sup>[1-3]</sup>. 各种前列腺素以细胞型特有方式产生, 通过信号穿透G蛋白连接膜受体诱导细胞功能, 或通过核受体过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)发挥作用<sup>[3]</sup>.

COX-1在许多组织是组成型表达, 在维持组织内环境稳定中有重要作用. COX-2是可诱导的同功酶, 生长因子、细胞因子和肿瘤启动子可刺激其在许多种细胞和组织表达. 在许多细胞和动物模型研究中, 诱导COX-2可促进细胞生长, 抑制凋亡, 增加细胞运动性和附着力. COX-2利用花生四烯酸扰乱细胞内游离花生四烯酸水平从而影响细胞功能. 尽管这两个亚型结构相似, 但他们的表达调节及在组织生物学、疾病中的作用有本质的不同. 非甾体抗炎药可选择性抑制COX-1、COX-2<sup>[1-5]</sup>.

2002年, Chandrasekharan et al<sup>[6]</sup>报道分离出COX-1的另一同功酶称为COX-3, 是在细胞中以可诱导的方式表达. 人类COX-3 mRNA作为约5.2 kb的转录子表达, 且大量存在于脑皮质和心脏. COX-1有10个内含子, COX-2有9个内含子. COX-1比COX-2多出内含子1. 哺乳动物COX-1的内含子1长度和序列高度保守. 这个内含子有一开放读码框, 引导插入的一个30-34 aa的疏水性信号多肽可介导COX-1进入内质网膜腔和核膜. COX-3保留有内含子1. COX-3具有糖基化依赖的环氧化酶活性. 不同的非甾体抗炎药可选择性抑制COX-3, 其中扑热息痛高度敏感. COX-3的作用还有待进一步研究和认同.

## 2 COX与病毒性肝炎的关系

Cheng et al<sup>[7]</sup>报道用免疫组化、western杂交、图像分析方法显示COX-2存在于肝细胞胞质, 进展性肝纤维化患者COX-2信号强度明显增强, COX-2与透明质酸酶有明显相关性(P<0.01). 推测COX-2与肝纤维化有关.





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

