

# 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<br>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<br>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<br>邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南<br>276 肝癌细胞H <sub>22</sub> 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究<br>张娟, 张锦堃, 卓少宏<br>280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达<br>周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊<br>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<br>成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟<br>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<br>成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟<br>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<br>302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因<br>王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花<br>306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因<br>刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花<br>311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因<br>杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林<br>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<br>319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究<br>张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏<br>323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究<br>李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮<br>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<br>成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳<br>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<br>蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭<br>339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析<br>刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻<br>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<br>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<br>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<br/>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<br/>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<br/>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<br/>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<br/>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)

# 乙型肝炎病毒 DNA 整合的机制及后果

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  
国家自然科学基金攻关项目, 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

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)的感染, 与肝细胞癌(HCC)的发生发展密切相关. 关于 HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 之间的整合, 在 HCC 的发病过程中具有十分重要的意义. 经过 30 a 的积累, 形成了一整套研究 HBV DNA 整合有效的研究技术. 参与整合的 HBV DNA 片段大小不等, 主要包括乙型肝炎病毒编码反式调节蛋白的基因区段, 如 X 基因和羧基末端截短的表面抗原中蛋白的编码基因等. 关于 HBV DNA 整合位点也没有明确的特异性位点. HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 整合之后, 引起了肝细胞染色体的不稳定性, 甚至导致染色体的异常转位. 整合的 HBV DNA 可通过调节基因序列启动指导细胞恶性转化的相关基因, 同时 HBV DNA 整合的基因片段编码的反式激活蛋白可激活细胞生长及恶性转化的基因, 导致正常肝细胞的恶性转化. 与 HBV DNA 基因整合相关蛋白的研究还处于初级阶段, 包括 15AB 结合蛋白、小鼠上游结合因子结合蛋白、DNA 结合蛋白 A、整合序列结合蛋白 3 以及转录因子阴和阳 1 蛋白有关. 关于 HBV DNA 整合机制和后果的研究, 必将进一步阐明 HCC 发生的分子生物学机制, 为探索新型的治疗技术和治疗方法奠定基础.

成军. 乙型肝炎病毒 DNA 整合的机制及后果. 世界华人消化杂志 2004;12(2):420-427  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/420.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)是一种 DNA 病毒, 但是在其生活周期中却存在独特的 DNA-RNA-DNA 的复制过程<sup>[1]</sup>. 在 HBV 感染的长期过程中, 从流行病学和临床研究资料, 积累的大量证据表明 HBV 感染与肝细胞癌(HCC)的发生发展有着十分密切的联系<sup>[2-4]</sup>. 在 HCC 肝组织中检测到整合的 HBV DNA 整合子(integrant)的存在, 相信 HBV DNA 与肝细胞基因组之间的整合在 HCC 的发生发展过程中具有重要的作用<sup>[3-5]</sup>. 但是, HBV DNA 与肝细

胞基因组 DNA 整合的规律我们还知之甚少. 关于 HBV DNA 与肝细胞基因组 DNA 之间的整合已经积累了较为丰富的研究资料, 对阐明 HBV 感染与 HCC 之间的关系具有重要的意义<sup>[6]</sup>.

## 1 研究乙型肝炎病毒基因整合的方法学

对于肝组织中整合的 HBV DNA 的研究, 早期阶段多采取的方法是构建 HBV 相关性 HCC 肝组织的基因组 DNA 文库, 然后以 HBV DNA 不同的基因片段作为探针, 进行杂交筛选, 然后对阳性克隆进行序列测定分析<sup>[7-15]</sup>. Tsuei et al<sup>[16]</sup>以 1 例 9 岁 HCC 患者的肝组织 DNA 构建了噬菌体 λ L47.1 为载体的基因文库, 经杂交筛选获得阳性克隆, 之后的序列分析结果表明, 整合的 HBV DNA 序列发生了缺失和重排, 整合序列主要包括表面抗原蛋白编码基因和 X 基因, 这些基因已经发生了反方向的基因重排. 整合的基因序列不包括 HBV 核心蛋白编码基因, 整合的 X 基因编码产物保留了对于异源性启动子的反式激活作用. 构建基因组 DNA 文库的技术比较繁琐, 筛选的工作量也偏大, 对于大多数实验室条件来说不合适, 不能作为常规的 HBV DNA 整合的研究技术推广<sup>[17-25]</sup>.

多聚酶链反应技术(PCR)的建立和发展对于研究 HBV DNA 整合研究来说意义重大. 只要设计合适的 PCR 引物, 可以很容易地进行整合 HBV DNA 序列的检测, 同时也可以对大批量的标本进行处理, 简单有效. 关于 PCR 技术的应用引物设计是关键所在. 因为事先不清楚整合的是 HBV DNA 的哪一段基因, 也不清楚整合位点的细胞基因序列, 因此, 引物设计的质量直接影响 PCR 扩增的效率<sup>[26-32]</sup>. Minami et al<sup>[33]</sup>根据已知基因序列和人 Alu 重复(Alu repeat)序列分别设计引物, 建立克隆整合的 HBV DNA 及其相邻的细胞基因序列的 PCR 技术. 为了避免扩增 Alu 重复序列之间的 DNA 片段, 引物中引入 dUTPs, 并且在 PCR 的 10 个循环之后, 以尿嘧啶 DNA 糖基化酶(uracil DNA glycosylase)进行处理. 应用这一技术在 3 例 HCC 组织中克隆了与 HBV DNA 整合的相邻的细胞基因序列, 是研究 HBV DNA 整合的理想技术途径.

研究 HBV DNA 整合的另一项基于 PCR 扩增的技术就是反向 PCR(IPCR)技术. 反向 PCR 技术在 HBV DNA 整合的研究中也具有重要的意义<sup>[34-42]</sup>. Tsuei et al<sup>[43]</sup>研究发现在 80% 以上 HBV 相关性 HCC 肝组织可以检测到 HBV DNA 的存在, 但目前还不清楚其在 HCC 发生发



展过程中的机制. Tsuei et al<sup>[44]</sup>对受环境因素影响较小的儿童 HCC 肝组织中的 HBV DNA 整合情况进行了研究. 应用顺向重复序列 1(DR1)和顺向重复序列 2(DR2)基因序列设计引物的反向 PCR 技术对于整合 HBV DNA 及其相邻的细胞基因序列进行扩增, 10 例 HCC 有 9 例扩增的 HBV DNA 序列位于 DR1 和 DR2 附近, 而且都属于 I 型整合子. Southern blot 杂交分析结果表明, 5 例中有 2 例男性特有的细胞基因序列, 即与人长散布 DNA 元件(human long interspersed DNA element, LINE-1)同源. 在 1 例 HBV 整合子中发现 HBV DNA 整合到 RNA 结合域 Y 染色体(RNA binding motif Y chromosome, RBMY)基因之中. RBMY 基因表达仅限于男性精子细胞中, 在非 HCC 组织中没有检测到这种基因的表达. HBV DNA 在 RBMY 位点的整合以及对这一基因表达的激活, 可能是儿童 HCC 发生的机制之一.

原位的 PCR 扩增技术在 HBV DNA 的整合研究中也具有重要应用<sup>[45-56]</sup>. Matsui et al<sup>[57]</sup>利用高度敏感的荧光原位 PCR(fluorescence in situ polymerase chain reaction, FISH)技术对 HCC 组织中整合的 HBV DNA 进行检测, 发现亚历山大细胞(Alexander cell)中有较强的荧光存在, 并可以在一定程度上进行定量分析.

## 2 参与整合的乙型肝炎病毒的基因序列

乙型肝炎病毒的基因组结构复杂, 结构基因与调节基因、结构基因之间相互重叠, 反映出 HBV DNA 的高度紧密型的 DNA 结构, 因此一段基因序列的整合, 可能会涉及到多个编码基因的功能, 因此需要对于整合的 HBV DNA 的基因片段进行研究, 以总结 HBV DNA 整合的片段和后果<sup>[58-66]</sup>. 总的来讲, 整合的基因片段多集中在 HBV DNA 的 2 个反式激活的蛋白的编码基因区, 即 HBV 的表面抗原, 特别是羧基末端截短型的表面抗原的基因整合, 以及具有反式激活功能的 X 蛋白编码基因的整合<sup>[67-78]</sup>.

Takada et al<sup>[79]</sup>发现整合的 HBV DNA 中 X 基因的表达有时与细胞 DNA 融合, 而且以细胞的多聚腺苷酸信号终止. 整合的 X 基因序列分析结果表明, 常有 X 蛋白羧基末端的 5 个氨基酸残基的缺失, 但是, 其上游在各种嗜肝 DNA 病毒基因序列中高度保守的 7 个氨基酸残基序列却始终存在. Yaginuma et al<sup>[80]</sup>在兄弟 2 人的 HCC 儿童患者肝组织中发现了多个位点的 HBV DNA 整合, 2 例组织中整合的 HBV DNA 基因结构类似, 没有发生重排. Wang et al<sup>[81]</sup>对人 HCC 细胞系 HAGS 2.1 中整合的 HBV DNA 应用 IPCR 技术进行了检测, 以期发现新的整合位点. 整合的 HBV DNA 片段位于 C 基因区的 2 111 nt 到 X 基因区的 1 558 nt. 整合的 HBV DNA 片段长度大约是 2.6 kb, 包括部分 C 基因序列、P 区和 X 基因, 以及完整的 S 基因. 整合的 HBV DNA 基因的侧翼的细胞基因序列与人卫星 III 重复序列有高度的同源性. 这一重复序列的左右两侧, 分别有 43 和 56 个 GGAAT 重复序列. 尽

管在 HAGS 2.1 细胞系中发现的 HBV DNA 整合序列及其周围的细胞序列目前还不能用于解释 HCC 的发病机制, 但本项研究所采用的技术提示可以获得更高的检测阳性率. 相当一部分的 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者存在前 -C 区的基因变异, 但是这种前 -C/C 基因的突变与肿瘤是否有关, 是否是野生型 HBV DNA 与肝细胞基因组发生整合以后的选择结果尚不清楚. Zhong et al<sup>[82]</sup>对 HBV 相关的 HCC 进行研究, Southern blot 杂交分析发现 43/56 例患者的 HCC 组织中存在整合的 HBV DNA, 肿瘤组织基因突变发生率为 65% (26/40), 而非肿瘤组织为 45% (14/31). 使 HBeAg 合成停滞的 1 896 位点的突变在肿瘤组织中为 40% (16/40), 在非肿瘤组织中为 35.4% (11/31). 其他位点例如 1 899、1 898、1 912 和 1 886 位点的突变都可以见到, 但肿瘤和非肿瘤组织中的阳性率没有显著差别. 结果表明在机体免疫压力作用下, 前 -C/C 基因突变逐渐上升, 这种突变可能促进 HBV DNA 的整合以及肿瘤的发生. Urashima et al<sup>[83]</sup>以全长 HBV DNA、X 和前 -S2/S 基因片段作为探针进行 Southern blot 杂交分析, 发现 HBV DNA 整合的比率为 57.1% (16/28), X 基因在 87.5% (14/16) 的患者中存在, 前 -S2/S 基因的阳性率为 37.5% (6/16). Laskus et al<sup>[84]</sup>用 PCR 技术对于慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞(PBMC)中整合的 HBV DNA 进行检测, 整合的序列位于 HBV DNA 的 DR1、DR2 区. 除了在肝细胞中发现整合的 HBV DNA 之外, Tagieva et al<sup>[85]</sup>在神经母细胞瘤细胞中检测到了整合的 HBV DNA, 整合的 HBV DNA 结构完整, 只是存在一段 480 bp 片段的缺失突变. 整合的 HBV DNA 片段包括 C 基因、前 -S 和 S 基因, 以及 3' - 末端截短型的 X 基因. 另外, Wei et al<sup>[86]</sup>对于土拨鼠乙型肝炎病毒(WHBV)的整合情况进行了研究, WHBV DNA 整合片段包括表面抗原基因、病毒增强子序列以及各种类型的截短型 X 蛋白反式激活剂. 整合的 WHBV X 基因编码产物仍然保留了对异源性启动子的反式激活作用.

Goto et al<sup>[87]</sup>对儿童慢性 HBV 感染者肝组织中整合的 HBV DNA 进行研究, 发现存在多个随机整合位点, 说明在 HBV 感染的早期阶段就已经发生了 HBV DNA 的整合. Hino et al<sup>[88]</sup>对于 C3 和 C4 两个单一整合子的序列进行分析, C3 克隆的整合的 HBV DNA 的 5' - 末端位于 HBV DNA 的 1 824 nt 处, 即顺相重复序列 DR1 位点, 或者是 HBV DNA 双链的负链 3' 末端的 6 bp 处. 右侧的 HBV DNA 序列位于 1 762 nt 处, 与整合位点的细胞基因序列有 5 bp 的重叠, 细胞基因序列中在整合位点存在 11 bp 的缺失突变. 克隆 C4 的分析结果表明, 一端位于 1 820 nt 处, 即 HBV DNA 负链的 3' - 末端的 2 bp 处. 因此, HBV DNA 负链的顺相重复序列可能是 HBV DNA 整合的热点序列. Chang et al<sup>[89]</sup>在台湾 5/8 例儿童 HCC 肝组织中检测到了整合的 HBV DNA, 其中 4 例为单一位点整合, 1 例为多位点整合. 进一步研究表明, X 基因和表面抗原基因是最常见的整合序列. 单点整合

可能是因为关键位点的整合造成插入突变的发生,造成生命的早期阶段即发生HCC. Nakamura et al<sup>[89]</sup>检测到包括几乎完整HBV DNA的整合子,整合靶基因在整合位点处有15 bp的缺失,整合的靶基因与病毒基因有相当高的同源性. Zhou et al<sup>[90]</sup>在中国大陆HCC患者的研究中发现,HBV DNA的整合仅仅是1个或2个拷贝的HBV DNA,很少有完整的HBV DNA发生整合,而且没有发现整合的热点序列. HBV S基因总是存在,一般情况下X基因也存在,而很少检测到C基因.

Okubo et al<sup>[91]</sup>对HBV DNA在肝细胞整合的情况进行总结,认为HBV DNA在肝细胞中的整合可以分成I、II、III型. I型整合子属于简单型(simple type),病毒基因组的结构非常简单,部分已经缺失. 病毒的黏性末端序列仅见于1处病毒-细胞DNA连接处,整合位点处的细胞DNA存在小片段的缺失. 这种整合可能是HBV DNA复制的中间产物作为整合的底物. 这一类型的整合是最为常见的. 第二种就是II型整合,称为复杂型(complex type),与I型整合类似,但整合的病毒基因组比较复杂,形成过程与I型相似,但整合底物却是新型DNA(novel form DNA). 在胎儿肝细胞的实验感染研究过程中,感染HBV以后几天时间就可以见到整合的HBV DNA. 其中就发现了第三种整合子,即III型整合子,具有较为简单的病毒基因序列,但却存在较大范围的细胞DNA的缺失. 在整合过程中,不同的HBV DNA形式都参与了整合过程,可以引发大小不等的细胞基因组DNA片段的缺失. 最为常见的就是简单HBV DNA片段的整合,只是引起细胞基因组DNA的小片段的缺失<sup>[92-107]</sup>.

### 3 整合位点的细胞基因序列

对于HBV DNA在肝细胞整合的位点进行分析,虽然发现了一些有倾向的整合热点,但是,总的来讲,HBV DNA整合的位点还是随机的<sup>[108-115]</sup>. Chen et al<sup>[116]</sup>应用IPCR技术对于HCC组织中整合的HBV DNA及其邻接的细胞DNA序列进行分析,发现整合位点其中之一就是人28S rRNA的编码基因. Quade et al<sup>[117]</sup>对1例日本HCC患者肝组织中整合的HBV DNA及其周围的序列进行分析,获得了一段3125 nt的基因片段,包括未经重排的HBV DNA序列和相邻的细胞基因序列. HBV DNA属于adr亚型,相当于HBV DNA的1970-1886 nt之间的序列. 在右侧病毒与细胞基因的连接点有7 bp(TGTAGGC)序列的重复,还有2 bp的颠换. 整合的HBV DNA包括完整的核心基因、前-S、S、多聚酶和3'-截短的X基因. 大部分前-C区基因缺失. 整合位点是病毒基因组的热点突变区,在细胞中则是位于 $\beta$ -珠蛋白基因组DNA 3'-末端的半重复序列. Huang et al<sup>[6]</sup>对于HBV DNA在精子细胞中的整合情况进行了研究,利用生物素标记的全长的HBV DNA作为探针的FISH技术对精子细胞中整合的HBV DNA进行检测,在1例慢性迁延型乙型肝炎患者的精子细胞中检测到了整合的HBV

DNA,说明HBV DNA可以整合到人精子细胞的染色体中. Kuo et al<sup>[118]</sup>在HBV DNA整合位点发现ATP合酶6(ATP synthase 6)和细胞色素C氧化酶III(cytochrome C oxidase III),但是这些序列都是异常地连接在一起. 因为HBV的感染可能造成细胞能量代谢的异常,这两种线粒体酶的异常可以部分解释HCC的形成过程.

Pineau et al<sup>[119]</sup>对2例朝鲜患者单一的整合位点的基因序列进行分析,发现都有反向的病毒基因或相邻的细胞基因的双拷贝化,整合的位点位于富含AT的拓扑异构酶I和II裂解的靶序列位点,以及有重组倾向的序列位点. 整合位点定位于8q13和10q22,这两个基因区段都含有肿瘤相关基因. 对于指导整合子表达的顺式作用序列(cis-activating sequence)利用HepG2细胞系的瞬时转染技术进行研究,整合的基因序列对于异源型的启动子具有反式激活作用,但是对于相邻报告基因的激活没有或者仅有较弱的抑制作用. Chen et al<sup>[120]</sup>研究了1例台湾HCC患者肝癌组织建立的细胞系HCC36中HBV DNA的整合情况,发现至少存在4个整合位点. 以HCC36细胞的DNA建立了基因组DNA文库,获得含有HBV DNA片段的两个噬菌体克隆 $\lambda$  36A和 $\lambda$  36B,前者HBV DNA序列相当保守,后者存在有效范围的缺失或插入,两个克隆的HBV DNA序列只有4个核苷酸位点的差异.  $\lambda$  36A克隆插入序列为人Alu重复序列,而克隆 $\lambda$  36B的插入位点是卫星DNA序列.

Yamamoto et al<sup>[121]</sup>分离到HBV DNA整合的HCC细胞系来源的基因克隆DA2-6,证实该整合的基因克隆包括3.7 kb侧翼细胞序列和2.8 kb的HBV DNA序列,包括前-S、S和3'-末端截短型X基因. 利用氯霉素乙酰转移酶(CAT)作为报告基因对于整合的HBV DNA基因片段编码产物的反式激活作用进行研究,证实具有明确的、广泛的反式激活作用. Zhang et al<sup>[122]</sup>在HCC肝组织中发现了HBV DNA整合位点在癌基因erb B附近,序列分析结果表明,整合的HBV DNA基因位于细胞的表皮生长因子(EGF)和其他细胞受体的酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase)催化位点的附近. Berger et al<sup>[123]</sup>对PLC/PRF/5细胞(Alexander细胞)进行研究,在2个HBV DNA整合克隆AL-14和AL-26中没有发现细胞DNA的重排,只有较小片段的缺失. 在克隆AL-14中有2 kb的缺失,在克隆AL-26中仅有17 bp的缺失. AL-26克隆的右侧有182 bp基因序列,以前相信是来源于细胞的基因序列,但经过研究证实这一序列是一种不寻常的HBV DNA片段. 令人惊奇的是这一段HBV DNA序列与WHBV DNA高度同源. 在AL-14和AL-26克隆中都含有小卫星样重复序列(minisatellite-like repetitive sequence). 因此认为人基因组DNA中的重复序列可能是HBV DNA整合的热点之一<sup>[124-131]</sup>.

### 4 乙型肝炎病毒基因整合的细胞遗传学异常

乙型肝炎病毒DNA在细胞中的整合,首先注意到的是

在染色体上的位点和染色体的异常转位(translocation), 这些细胞遗传学上的异常, 是 HBV DNA 整合, 引起肝细胞肿瘤的重要机制所在. Simon et al<sup>[132]</sup>在 HCC 组织和肝癌细胞系 Hep 40 细胞中发现了整合的 HBV DNA, 在 HCC 组织中发现 1p36 染色体位点的异常, 在正常肝组织中这种染色体的异常是不存在的. Livezey et al<sup>[133]</sup>研究证实 Hep G2215 较母本细胞 Hep G2 的生长速度减慢. HBV 转染的细胞系可以在裸鼠体内缓慢形成肿瘤, 但是母本细胞却不能在裸鼠体内形成肿瘤. Hep G2T14.1 细胞系在裸鼠体内形成的肿瘤组织中, HBV 状态没有发生改变. 但在 Hep G2215 形成的肿瘤组织中检测到了一个新的整合位点. 在 Hep G2215 细胞系形成的肿瘤组织中仍然存在 HBV 的复制, 在 Hep G2T14.1 细胞系形成的肿瘤组织中仍然没有 HBV 的复制. Hep G2215 细胞系中检测到几处染色体重排和肿瘤抑制基因 p53 位点的杂合子丢失(loss of heterozygosity, LOH). Western blot 杂交分析结果表明, 肿瘤抑制蛋白 p21/Waf1 表达上调. Su et al<sup>[134]</sup>从一株肝癌细胞系 Hep3B 中克隆到整合的 HBV DNA, 病毒细胞基因序列结合点分析, 属于 I 型整合, 表面抗原主蛋白的开放读码框架(ORF)保持完整, 而前-S1 和 C 区基因发生重排, X 蛋白在羧基末端截短, 但仍然保留了对于 SV40 增强子/启动子的反式激活作用. S1 核酸酶作图分析结果表明, 4.0、2.9、2.2 kb 的 HBV RNA 在 Hep3B 细胞中都存在, 这一整合子的转录在前-S2/S 启动子的指导下进行. 利用体细胞杂合作图分析(somatic-cell hybrid mapping), 左右两侧的细胞基因序列分属于 13 和 4 号染色体. 提示 HBV DNA 的整合造成染色体 DNA 的结构重排, 羧基末端截短型 X 的反式激活作用在 HCC 的形成过程中也具有重要意义.

Tokino et al<sup>[135]</sup>在 HBV DNA 整合的肝组织中发现了大片段的染色体基因组 DNA 的缺失现象, 分别为 25、12、11 kb. 每一个整合子都含有很小的病毒基因片段. Tokino et al<sup>[136]</sup>对于整合的 HBV DNA 的随机克隆进行序列分析, 只发现 11 号和 17 号染色体是 HBV DNA 整合发生的高频率染色体, 但是没有发现特异性 HBV DNA 整合位点. Slagle et al<sup>[137]</sup>认为 HCC 发生的原因可能很多, 其中之一便是整合位点的 HBV DNA 激活了重要基因的表达. 在 1 例患者中发现在 17p11.2-12 位点存在 HBV DNA 整合, 而且在整合位点的细胞基因序列成双拷贝化. 以这一基因片段作为探针, 对于中国 HCC 患者的肝组织进行检测, 发现这一基因片段的异常决不鲜见. Hatada et al<sup>[138]</sup>在一个具有 4 个整合位点的 HCC 组织中, 鉴定出 11 q13.3 号染色体上的 hst-1 是一种转化基因, 另外一个整合子位于 hst-1 基因附近. 转化基因 hst-1 与整合的 HBV DNA 有共扩增现象, 共扩增的范围也是十分有限的. 说明 HBV DNA 的整合、扩增与癌基因的激活可能是 HBV 相关的 HCC 发生的重要的分子生物学机制. Henderson et al<sup>[139]</sup>发现整合的 HBV DNA 左侧序列是位于 18q11.1-q11.2 的基因序列, 右侧序列是 4

号染色体末端的基因序列, 提示 HBV 相关的 HCC 可能与染色体的异常转位有关.

## 5 乙型肝炎病毒整合的分子遗传学异常

Minami et al<sup>[33]</sup>在 3 例 HCC 组织中克隆了与 HBV DNA 整合的相邻的细胞基因序列, 是研究 HBV DNA 整合的理想技术途径. Zhou et al<sup>[140]</sup>从上海的 1 例 HCC 肝组织中分离到 9 kb 的整合子基因序列, 序列中包括反向的病毒和细胞的基因序列, 其中病毒的基因序列包括核心基因、前-S 区和部分的 X、S 基因. 整合子中包括 3 kb 的细胞基因序列, 整合位点位于 HBV DNA 的 DR1 区的第 11 nt 处, 与之邻接的是 HBV 的 X 基因, 包括黏性重叠区. 这一段细胞基因位于染色体的 17p11.2-17p12 之间, 与 p53 基因很近. 对相邻的细胞基因序列进行分析, 发现有一 70 bp 的基因片段, 在多个染色体位点上都有存在, 其中包括人自主复制序列 1(ARS1). Meyer et al<sup>[141]</sup>在人 HCC 组织中分离的整合的 HBV DNA 序列, 包括 2 个拷贝的 X 基因及其启动子和增强子序列(717-1 796 nt) 和 3' - 末端截短型的前-S/S 基因(2 703-2 423 nt). 由于整个前-C/C 基因片段的缺失, 导致 X 基因的 3' - 末端与前-S 基因融合, 表明 HBV DNA 的整合过程, 包括 HBV DNA 的插入整合, 以及整合 HBV DNA 基因序列之间的重组等 2 个步骤, 才最终形成目前从 HCC 组织中所发现的 HBV DNA 整合子. 位于整合位点的 5' - 和 3' - 末端的细胞基因序列包括 17 号染色体上的  $\alpha$  卫星 DNA 序列, 以及 14 号染色体上的短臂序列 p14-pter, 说明 HBV DNA 的整合引发了异常的染色体转位. 不少研究结果报道 17 号染色体是 HBV DNA 整合的热点区, 相信包括携带 p53 基因的这一染色体结构区的 HBV DNA 整合, 在 HCC 的发生发展过程中具有重要意义. Dandri et al<sup>[142]</sup>以 Southern blot 杂交技术对 HepG2 2.2.15 细胞系中整合的 HBV DNA 进行了分析, 大约 10% 的 HepG2 2.2.15 中有 HBV DNA 的整合. 以过氧化氢处理细胞以增加细胞中 DNA 的不稳定性, 可以将有 HBV DNA 的细胞的比率提高到 50%, 抑制 DNA 修复的多聚(ADP-核糖基化)-1(PARP-1)同样可以使 HBV DNA 整合的比率提高到 50%. 说明氧化应激造成的细胞 DNA 的不稳定, 可以促进 HBV DNA 的整合. PARP-1 的活性可能是 HBV DNA 整合的关键酶类.

HBV DNA 整合除了造成细胞基因组的插入激活, 还造成了基因重排, 激活癌基因的表达, 造成肝细胞的恶性转化. Pineau et al<sup>[143]</sup>发现在 HBV 相关性 HCC 组织中存在 t(3;8) 的染色体转位现象. 一边是 8p23 整合位点, 位于羧基肽酶 N(carboxypeptidase N)编码基因的附近, 在肝组织中这种酶的转录水平很高, 在 HCC 和其他表皮细胞肿瘤组织中经常出现缺失突变. 另一边是 3q27-29, 这是一个多种肿瘤类型如大细胞型淋巴瘤等都能见到的多发性染色体转位位点. 本研究结果为 HBV 诱导的染色体转位, 进而为引发 HCC 的理论提供了直接的证据.



## 6 乙型肝炎病毒基因整合的相关蛋白

Wang et al<sup>[144]</sup>在HBV DNA整合位点的研究中发现HBV DNA可以在细胞周期素A的内含子序列中整合,从HCC的cDNA文库中筛选到几个HBV-细胞周期素A的杂合体,编码HBV-细胞周期素A的融合蛋白,在细胞周期素A的N-末端有缺失,包括细胞周期素A的信号肽序列和细胞周期素降解有关的结构序列,而代之以以前-S2/S基因序列,整个融合蛋白的表达在前-S2/S启动子的指导下进行.这种融合蛋白与天然的细胞周期素A蛋白相比较,是高水平表达的,表达方式是持续的,而且这种融合蛋白由于缺失突变的原因还不易被降解,因此细胞周期素A的作用显著加强.这种不易被降解的细胞周期素A蛋白的持续高水平的表达,是HBV DNA基因整合与HCC发生有关的主要机制之一. Kajino et al<sup>[145]</sup>在体外HBV DNA整合的研究中发现亚基因组15AB (1 855-1 914 nt)片段的整合较为常见,而且还有15AB结合蛋白的存在.这种蛋白的存在可能是HBV DNA与肝细胞基因组整合的相关蛋白造成肝细胞基因组不稳定、肝细胞癌发生的主要因素.利用Southwestern筛选技术,鉴定出小鼠上游结合因子(upstream binding factor, UBF)和DNA结合蛋白A(DNA binding protein A, dbpA),其中UBF属于含有HMG结构域的蛋白家族成员,而dbpA则属于Y盒结合蛋白家族的成员(Y box binding protein).与15AB的结合似乎是保守的DNA结构域与这一家族蛋白之间的结合来介导的.因为HMG1和YB-1等这一家族的成员也可以与15AB结合.因此考虑这些家族成员的蛋白成分可能与HBV DNA与细胞基因组之间的重组过程有关.

Nakanishi-Matsui et al<sup>[146]</sup>的研究结果表明HBV DNA与细胞基因组整合的邻接位点,即HBV DNA的整合序列(integrated sequence, IS)总有一段与顺相重复序列1相邻的25 bp的基因片段.从HepG2细胞中分离纯化到一种与IS序列相结合的蛋白,称为IS结合蛋白3(IS binding protein 3, ISBP3).对于ISBP3进行序列分析,证实与转录因子阴和阳1(YY1)是同一种蛋白.针对YY1羧基末端的单克隆抗体也可以在Western blot杂交分析和电泳迁移率分析(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)中识别ISBP3.另外,ISBP3还可以与YY1的结合蛋白Y3这种促进多瘤病毒分子内重组的蛋白结合.尽管目前的研究证实YY1是一种转录因子蛋白,但IS却从未表现出与前-C和前基因组RNA的转录有关.因此,考虑YY1与线性复制的HBV DNA分子内部的重组有关.研究表明,YY1在HBV DNA与细胞基因组DNA之间的整合过程中具有重要作用. Yamamoto et al<sup>[147]</sup>在HBV DNA顺式转染的HepG2细胞系中,发现整合的HBV DNA编码的反式激活蛋白可反式激活原癌基因c-fos等的表达. Dejean et al<sup>[148]</sup>对于单一整合位点的HBV DNA整合基因进行序列分析比较,发现HBV DNA整合发生的位点是甲状腺/类固醇激素受体DNA结合位点的编码基因的

外显子.从中克隆的HBV DNA整合的靶基因hap编码视黄酸受体.因为视黄酸调节细胞生长与分化基因的表达,因此认为HBV DNA的整合造成在正常情况下表达水平较低的hap基因表达水平显著升高,造成正常肝细胞的恶性转化. Hsu et al<sup>[149]</sup>对33份由WHV感染引起的HCC组织中病毒DNA的整合进行了检测,发现整合的病毒基因序列包括增强子基因序列,还检测到不同的癌基因的表达,如c-myc、N-myc、c-fos、c-jun和jun-B等.有2份标本中见到c-myc表达激活是由于WHV DNA在c-myc编码区附近整合而引起的.说明病毒基因整合对于c-myc的激活也是HCC发生的重要机制. Takada et al<sup>[150]</sup>以Southern blot杂交技术对整合HBV DNA进行检测,在15/16组织标本中,发现了随机位点的HBV DNA整合,对于3份标本中19个整合子进行序列分析,发现整合的HBV DNA反向双拷贝化,或者转位到细胞重要基因附近.因此,HBV DNA的基因重排或者对于整合位点附近的细胞DNA表达的影响,就是HBV相关的HCC发生的重要的分子生物学机制.但是对于整合位点的细胞DNA进行分析,除了发现小片段的缺失之外,并没有显著的结构异常.提示HBV DNA反向重排或双拷贝化在整合之前就发生了.对于病毒-病毒相邻序列的分析,提出了HBV DNA与HCC相关的反向双拷贝化机制. Wang et al<sup>[151]</sup>在早期HCC组织中单一HBV DNA整合位点发现了细胞的整合位点基因序列,这一基因序列转录1.8 kb和2.7 kb的mRNA,编码产物为432 aa的蛋白,相对分子量为48 536,与人细胞周期素A蛋白同源. HBV DNA整合的位点位于细胞周期素A的内含子(intron)区,因为细胞周期素A是细胞周期的重要调节蛋白<sup>[152-153]</sup>,部分揭示了HBV相关性HCC的形成过程.

## 7 参考文献

- 1 成军, 杨守纯. 现代肝炎病毒分子生物学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1997:37-42
- 2 成军. 决定乙肝病毒嗜肝特性的分子机制. 国外医学·病毒学分册 1995;2:78-81
- 3 董菁, 成军, 王勤环, 刘友昭, 王刚, 施双双, 夏小兵, 邵清, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究. 中华内科杂志 2000;39:838-839
- 4 刘妍, 成军, 陆荫英, 李克. 乙型肝炎病毒蛋白反式激活基因的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:217-219
- 5 陆荫英, 刘妍, 李克, 成军, 王琳, 张玲霞. 乙型及丙型肝炎病毒受体的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:211-213
- 6 Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Qiu JW. Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes. *Asian J Androl* 2002; 4:209-212
- 7 Kawai S, Yokosuka O, Imazeki F, Maru Y, Saisho H. State of HBV DNA in HBsAg-negative, anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma: existence of HBV DNA possibly as nonintegrated form with analysis by Alu-HBV DNA PCR and conventional HBV PCR. *J Med Virol* 2001;64:410-418
- 8 成军, 斯崇文. 转导肝细胞基因治疗研究进展. 中华内科杂志 1993;32:195-197
- 9 成军, 斯崇文. 抗病毒基因治疗研究进展. 中华实验和临床病毒学杂志 1993;7:436-439
- 10 赵鸿, 成军, 斯崇文. 乙型肝炎病毒S基因单独和联合白介素-12免疫小鼠诱生的特异性体液和细胞免疫应答. 中华传染病杂志 2000;18:190-191
- 11 柯亨宁, 斯崇文, 成军, 于敏, 刘丹, 田秀兰. 表面抗原DNA疫苗

- 诱导小鼠体液免疫及抑制转基因鼠表面抗原的产生. 中华内科杂志 2000;39:319-322
- 12 成军, 钟彦伟, 施双双, 倪勤, 夏小兵, 董菁, 王刚, 刘友昭, 王琳, 刘妍, 杨继珍, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒表面抗原人源单链可变区抗体基因的克隆与鉴定. 肝脏 2000;5:130-132
  - 13 成军. 病毒基因组的反式调控及其在抗病毒基因治疗方案设计中的应用. 国外医学·流行病学传染病学分册 1994;21:241-244
  - 14 成军, 斯崇文. 肝脏疾病基因治疗研究进展. 临床肝胆病杂志 1995;11:1-4
  - 15 成军, 斯崇文, 王勤环, 于敏. 人白介素 - 2 基因表达载体的构建及抗乙型肝炎病毒作用. 中华肝病杂志 1995;3:67-70
  - 16 Tsuei DJ, Hsu TY, Chen JY, Chang MH, Hsu HC, Yang CS. Analysis of integrated hepatitis B virus DNA and flanking cellular sequences in a childhood hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 1994;42:287-293
  - 17 Schluter V, Meyer M, Hofschneider PH, Koshy R, Caselmann WH. Integrated hepatitis B virus X and 3' truncated preS/S sequences derived from human hepatomas encode functionally active transactivators. *Oncogene* 1994;9:3335-3344
  - 18 Mabit H, Dubanchet S, Capel F, Dauge C, Petit MA. *In vitro* infection of human hepatoma cells (HepG2) with hepatitis B virus (HBV): spontaneous selection of a stable HBV surface antigen-producing HepG2 cell line containing integrated HBV DNA sequences. *J Gen Virol* 1994;75:2681-2689
  - 19 Dong J, Cheng J, Wang QH, Liu Y, Wang G, Shi SS, Xia XB, Shao Q, Si CW. The preliminary study on hepatitis B virus (HBV) quasispecies in patients with chronic HBV infection. *Chin J Infect Dis* 2001;19:199-203
  - 20 成军, 斯崇文, 王勤环, 于敏. 人白介素 - 2 基因转移表达及抗乙型肝炎病毒和诱导 LAK 细胞活性的研究. 中华医学杂志 1995;75:388-391
  - 21 赵鸿, 成军, 斯崇文. 乙肝病毒 S 基因单独与白介素 - 12 基因联合免疫小鼠诱生的体液免疫应答. 传染病信息 1999;12:69-71
  - 22 董菁, 成军, 王勤环, 皇甫竞坤, 施双双, 张国庆, 洪源, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 DNA 序列异质性及准种特点的研究. 中华医学杂志 2002;82:81-85
  - 23 Cheng J. Progress in gene therapy for liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(Suppl):A261-A262
  - 24 刘妍, 成军. HBV 截短的表面抗原蛋白 MHBs 的反式激活作用. 国外医学·病毒学分册 2000;7:190-193
  - 25 董菁, 成军, 王勤环, 王刚, 施双双, 夏小兵, 斯崇文. 外周血中乙型肝炎病毒截短型囊膜中蛋白基因的克隆化与分析. 中华肝病杂志 2001;9:163-165
  - 26 Graef E, Caselmann WH, Wells J, Koshy R. Insertional activation of mevalonate kinase by hepatitis B virus DNA in a human hepatoma cell line. *Oncogene* 1994;9:81-87
  - 27 Yasui H, Hino O, Ohtake K, Machinami R, Kitagawa T. Clonal growth of hepatitis B virus-integrated hepatocytes in cirrhotic liver nodules. *Cancer Res* 1992;52:6810-6814
  - 28 刘妍, 成军, 董菁, 夏小兵, 李克, 杨继珍. 截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的初步研究. 肝脏 2001;6:8-10
  - 29 钟彦伟, 成军, 施双双, 董菁, 夏小兵, 刘妍, 李克, 杨继珍. 抗HBsAg 人源单链抗体的筛选与可溶性抗体的表达. 中国病毒学 2001;16:105-108
  - 30 柯亨亨, 斯崇文, 成军, 于敏, 刘丹. HBsAg 及其与小鼠白介素 - 18 融合蛋白表达质粒的构建和 DNA 免疫. 中华传染病杂志 2001;19:77-80
  - 31 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 皇甫竞坤, 王刚, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒逆转录酶基因序列准种与变异特点的研究. 病毒学报 2001;17:270-272
  - 32 刘妍, 董菁, 成军, 夏小兵, 李克, 王琳, 施双双, 段惠娟, 杨继珍. 乙肝病毒 X 基因在真核细胞中的表达及反式激活 SV40 病毒早期启动子的研究. 解放军医学杂志 2001;26:404-406
  - 33 Minami M, Poussin K, Brechot C, Paterlini P. A novel PCR technique using Alu-specific primers to identify unknown flanking sequences from the human genome. *Genomics* 1995;29:403-408
  - 34 Georgi-Geisberger P, Berns H, Loncarevic IF, Yu ZY, Tang ZY, Zentgraf H, Schroder CH. Mutations on free and integrated hepatitis B virus DNA in a hepatocellular carcinoma: footprints of homologous recombination. *Oncology* 1992;49:386-395
  - 35 成军, 李莉. 胸腺素  $\alpha$  1 在慢性病毒性肝炎治疗中的应用. 国外医学·病毒学分册 2001;8:55-59
  - 36 成军. 乙型肝炎病毒准种研究的意义. 中华传染病杂志 2001;19:5-6
  - 37 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 皇甫竞坤, 王刚, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒逆转录酶基因序列准种与变异研究. 解放军医学杂志 2001;26:823-825
  - 38 成军. 病毒性肝炎的分子发病机制. 临床肝胆病杂志 2001;17:(增刊):31-35
  - 39 成军, 李莉. 阿地福韦在慢性乙型肝炎治疗中的应用. 国外医学·病毒学分册 2001;8:85-91
  - 40 洪源, 成军. 乙型肝炎病毒 mRNA 转录后剪接的研究进展. 国外医学·病毒学分册 2001;8:115-119
  - 41 皇甫竞坤, 董菁, 邓红, 成军, 施双双, 洪源, 任喜民, 李莉. 乙型肝炎病毒核心基因启动子序列突变及准种. 世界华人消化杂志 2001;9:1323-1325
  - 42 成军, 朱传琳. 肝炎病毒对双链 RNA 激酶 PKR 的调节作用. 国外医学·微生物学分册 2000;23:1-3
  - 43 Tsuei DJ, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Yang CS, Chen JY, Hsu TY. Inverse polymerase chain reaction for cloning cellular sequences adjacent to integrated hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinomas. *J Virol Methods* 1994;49:269-284
  - 44 Tsuei DJ, Chang MH, Chen PJ, Hsu TY, Ni YH. Characterization of integration patterns and flanking cellular sequences of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinomas. *J Med Virol* 2002;68:513-521
  - 45 甘人宝, 储美瑾, 沈绿萍. 克隆的亚型乙型肝炎病毒(Padr-1) DNA 的全序列. 中国科学(B 辑) 1986;1:55-65
  - 46 成军, 董菁. 乙型肝炎病毒前基因组启动子的结构与调节机制. 中华医学研究杂志 2001;1:122-125
  - 47 Zhao H, Cheng J, Si CW. Effects of IL-12 on the immune response in mice inoculated with nucleic acid vaccine expressing S protein of hepatitis B virus. *Chin Med J* 2001;114:47-52
  - 48 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 皇甫竞坤, 王刚, 洪源, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒前 C/C 基因准种与变异特点的研究. 解放军医学杂志 2002;27:122-123
  - 49 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. 世界华人消化杂志 2002;10:73-76
  - 50 董菁, 成军, 王勤环, 王刚, 施双双, 刘妍, 夏小兵, 李莉, 张国庆, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 C 基因启动子区准种与变异特点的研究. 中华实验与临床病毒学杂志 2002;16:264-266
  - 51 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 段惠娟, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 基因酵母表达载体的构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:15-18
  - 52 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 X 基因准种特点的研究. 中国病毒学 2002;17:22-26
  - 53 夏小兵, 成军, 杨继珍, 钟彦伟, 王刚, 方洪清, 刘妍, 李克, 董菁. 抗 HBsAg 单链抗体靶向干扰素的构建及原核表达. 中华肝病杂志 2002;10:28-30
  - 54 钟彦伟, 成军, 王刚, 田小军, 陈新华, 李莉, 陈菊梅, 张玲霞. 乙型肝炎病毒核心抗原人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 中国公共卫生 2002;18:153-154
  - 55 成军. 乙型肝炎病毒基因异质性及准种特点研究的临床意义. 解放军医学杂志 2002;27:112-115
  - 56 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 洪源, 王业东, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒基因组准种与变异特点的研究. 解放军医学杂志 2002;27:116-118
  - 57 Matsui H, Shiba R, Matsuzaki Y, Asaoka H, Hosoi S, Doi M, Ohno T, Tanaka N, Muto H. Direct detection of hepatitis B virus gene integrated in the Alexander cell using fluorescence *in situ* polymerase chain reaction. *Cancer Lett* 1997;116:259-264
  - 58 Schoub BD, Johnson S, McAnerney JM, Blackburn N, Kew MC, McCutcheon JP, Carlier ND. Integration of hepatitis B vaccination into rural African primary health care programmes. *BMJ* 1991;302:313-316
  - 59 Chang MH, Chen PJ, Chen JY, Lai MY, Hsu HC, Lian DC, Liu YG, Chen DS. Hepatitis B virus integration in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in childhood. *Hepatology* 1991;13:316-320
  - 60 刘妍, 董菁, 皇甫竞坤, 成军, 王刚, 王琳, 李莉. 乙型肝炎病毒 X 基因异质性及对其反式激活功能的影响. 解放军医学杂志 2002;27:125-127
  - 61 刘妍, 董菁, 皇甫竞坤, 成军, 韩萍, 牟劲松, 李克, 钟彦伟. 乙型肝炎病毒核心启动子区基因异质性及对其转录活性的影响. 解放军医学杂志 2002;27:128-130
  - 62 成军, 董菁. 乙型肝炎病毒前基因组启动子的调节机制. 国外医学·流行病学传染病学分册 2002;29:15-18
  - 63 董菁, 成军, 皇甫竞坤, 洪源, 王刚, 陈国凤, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅.

- 乙型肝炎病毒序列个体化变异的初步观察. 解放军医学杂志 2002;27:119-121
- 64 钟彦伟, 成军, 王刚, 陈新华, 李克, 李莉, 陈菊梅. 乙肝病毒核心蛋白人源单抗抗体在大肠杆菌中的表达. 免疫学杂志 2002;18:85-88
  - 65 韩萍, 刘妍, 成军, 王刚, 陆荫英, 李克, 李莉. 截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白上调 c-myc 基因表达的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:141-144
  - 66 洪源, 成军. 肝炎病毒DNA疫苗的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:221-222
  - 67 Fujise K, Nagamori S, Hasumura S, Homma S, Sujino H, Matsuura T, Shimizu K, Niiya M, Kameda H, Fujita K. Integration of hepatitis B virus DNA into cells of six established human hepatocellular carcinoma cell lines. *Hepatogastroenterology* 1990;37:457-460
  - 68 Hsu TY, Fourel G, Etienne J, Tiollais P, Buendia MA. Integration of hepatitis virus DNA near c-myc in woodchuck hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 1990;25(Suppl 2):43-48
  - 69 Lee HS, Kim ST, Kim CY. Identification of integrated hepatitis B virus DNA sequences in human hepatocellular carcinomas in Korea. *J Korean Med Sci* 1990;5:145-148
  - 70 Matsubara K, Tokino T. Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis. *Mol Biol Med* 1990;7:243-260
  - 71 Tay N, Chan SH, Ren EC. Detection of integrated hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma cell lines by nonradioactive in situ hybridization. *J Med Virol* 1990;30:266-271
  - 72 Caselmann WH, Meyer M, Kekule AS, Lauer U, Hofschneider PH, Koshy R. A trans-activator function is generated by integration of hepatitis B virus preS/S sequences in human hepatocellular carcinoma DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2970-2974
  - 73 Takada S, Gotoh Y, Hayashi S, Yoshida M, Koike K. Structural rearrangement of integrated hepatitis B virus DNA as well as cellular flanking DNA is present in chronically infected hepatic tissues. *J Virol* 1990;64:822-828
  - 74 董菁, 成军, 王勤环, 刘友昭, 王刚, 施双双, 夏小兵, 邵清, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究. 临床肝胆病杂志 2002;18:17-19
  - 75 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒蛋白结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:213-215
  - 76 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒准种研究的临床意义. 世界华人消化杂志 2002;10:209-211
  - 77 洪源, 成军, 董菁, 李克, 王琳, 王刚, 刘妍. 乙型肝炎病毒 HBsAg 重组疫苗与表面抗原 DNA 疫苗诱导 H-2<sup>b</sup> 小鼠免疫应答的实验研究. 世界华人消化杂志 2002;10:137-140
  - 78 皇甫竞坤, 董菁, 邓红, 成军, 施双双, 洪源, 任喜民, 李莉. 乙型肝炎病毒前 S2 基因序列异质性的研究. 中华内科杂志 2002;41:1-4
  - 79 Takada S, Gotoh Y, Hayashi S, Kobayashi M, Koike K. Integrated structures of HBV DNA in chronic hepatitis and hepatoma tissues. *Gastroenterol Jpn* 1990;25(Suppl 2):31-37
  - 80 Yaginuma K, Kobayashi H, Kobayashi M, Morishima T, Matsuyama K, Koike K. Multiple integration site of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma and chronic active hepatitis tissues from children. *J Virol* 1987;61:1808-1813
  - 81 Wang PC, Hui EK, Chiu JH, Lo SJ. Analysis of integrated hepatitis B virus DNA and flanking cellular sequence by inverse polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2001;92:83-90
  - 82 Zhong S, Chan JY, Yeo W, Tam JS, Johnson PJ. Frequent integration of precore/core mutants of hepatitis B virus in human hepatocellular carcinoma tissues. *J Viral Hepat* 2000;7:115-123
  - 83 Urashima T, Saigo K, Kobayashi S, Imaseki H, Matsubara H, Koide Y, Asano T, Kondo Y, Koike K, Isono K. Identification of hepatitis B virus integration in hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma tissues. *J Hepatol* 1997;26:771-778
  - 84 Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Nowicki M, Rakela J. Detection and sequence analysis of hepatitis B virus integration in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol* 1999;73:1235-1238
  - 85 Tagieva NE, Gizatullin RZ, Zakharyev VM, Kisselev LL. A genome-integrated hepatitis B virus DNA in human neuroblastoma. *Gene* 1995;152:277-278
  - 86 Wei Y, Etienne J, Fourel G, Vitvitski-Trepo L, Buendia MA. Hepadna virus integration generates virus-cell cotranscripts carrying 3' truncated X genes in human and woodchuck liver tumors. *J Med Virol* 1995;45:82-90
  - 87 Goto Y, Yoshida J, Kuzushima K, Terashima M, Morishima T. Patterns of hepatitis B virus DNA integration in liver tissue of children with chronic infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:70-74
  - 88 Hino O, Ohtake K, Rogler CE. Features of two hepatitis B virus (HBV) DNA integrations suggest mechanisms of HBV integration. *J Virol* 1989;63:2638-2643
  - 89 Nakamura T, Tokino T, Nagaya T, Matsubara K. Microdeletion associated with the integration process of hepatitis B virus DNA. *Nucleic Acids Res* 1988;16:4865-4873
  - 90 Zhou YZ, Slagle BL, Donehower LA, vanTuinen P, Ledbetter DH, Butel JS. Structural analysis of a hepatitis B virus genome integrated into chromosome 17p of a human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 1988;62:4224-4231
  - 91 Okubo K, Nakamura T, Tokino T, Matsubara K. Different type of hepatitis B virus (HBV) DNA integrants that may reflect the integration process. *Gastroenterol Jpn* 1990;25(Suppl 2):23-30
  - 92 Ding JJ, Saito H, Morizane T, Kagawa T, Matsumoto S, Iwabuchi N, Tsuchiya M, Watanabe T, Kumagai N, Tsuchimoto K. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinomas and their adjacent non-neoplastic liver tissues. *Keio J Med* 1989;38:443-453
  - 93 Sherman M. Complexities of HBV DNA integration. *Hepatology* 1989;9:514-515
  - 94 Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Frequent integration of hepatitis B virus DNA in noncancerous liver tissue from hepatocellular carcinoma patients. *J Med Virol* 1988;26:7-14
  - 95 Rivkina MB, Lunin VG, Mahov AM, Tikchonenko TI, Kukain RA. Nucleotide sequence of integrated hepatitis B virus DNA and human flanking regions in the genome of the PLC/PRF/5 cell line. *Gene* 1988;64:285-296
  - 96 成军, 李莉. 拉米夫定在肝脏移植患者乙肝病毒再感染预防与治疗中的应用 - 第36届欧洲肝病年会巡礼. 国外医学·病毒学分册 2001;8:185-189
  - 97 Cheng J. Molecular pathogenesis of viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;16(Suppl):A185
  - 98 成军, 李莉. 恩替卡韦及其抗 HBV 效果. 国外医学·流行病学传染病学分册 2002;29:12-14
  - 99 董菁, 施双双, 王业东, 皇甫竞坤, 洪源, 李莉, 张玲霞, 成军. cDNA 文库噬菌体展示法的建立及乙型肝炎病毒前 S1 蛋白结合蛋白筛选. 解放军医学杂志 2002;27:321-322
  - 100 成军, 李莉. 新型抗乙肝病毒药物氟胞苷的作用及机制. 世界感染杂志 2002;2:1-4
  - 101 董菁, 施双双, 张国庆, 皇甫竞坤, 洪源, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 C 基因启动子区异质性检测的初步研究. 临床检验杂志 2002;20:72-74
  - 102 Lu YY, Li K, Cheng J, Wang L, Liu Y, Zhang LX. Cloning and expression of pre-S1 gene of hepatitis B virus in yeast. *Hepatobil Pancreat Dis Int* 2002;1:238-242
  - 103 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒前 -S1 基因酵母表达载体的构建及表达. 解放军医学杂志 2002;27:341-342
  - 104 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒前 C/C 基因准种与变异特点的研究. 中华微生物学与免疫学杂志 2002;22:27
  - 105 董菁, 成军, 王勤环, 刘妍, 王刚, 施双双, 夏小兵, 李克, 邵得志, 斯崇文. 乙型肝炎病毒囊膜中蛋白与白介素 - 18 联合基因免疫的实验研究. 中华传染病杂志 2002;20:148-151
  - 106 陆荫英, 刘妍, 成军, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 蛋白的功能研究进展. 国外医学·病毒学分册 2002;9:33-36
  - 107 王琳, 陆荫英, 成军, 于敏, 李克, 刘妍. 白介素 - 18 逆转录病毒载体的构建及抗乙型肝炎病毒的研究. 解放军医学杂志 2002;27:699-701
  - 108 Imai M, Hoshi Y, Okamoto H, Matsui T, Tsurimoto T, Matsubara K, Miyakawa Y, Mayumi M. Free and integrated forms of hepatitis B virus DNA in human hepatocellular carcinoma cells (PLC/342) propagated in nude mice. *J Virol* 1987;61:3555-3560
  - 109 Shih C, Burke K, Chou MJ, Zeldis JB, Yang CS, Lee CS, Isselbacher KJ, Wands JR, Goodman HM. Tight clustering of human hepatitis B virus integration sites in hepatomas near a triple-stranded region. *J Virol* 1987;61:3491-3498
  - 110 Togawa K, Arima T, Nagashima H. Subgenomic studies on hepatitis B virus DNA integrated into the genome of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:621-626
  - 111 Sninsky JJ, Siddiqui A, Robinson WS, Cohen SN. Cloning and endonuclease mapping of the hepatitis B viral genome. *Nature*

- 1979;279:346-348
- 112 刘妍, 成军, 张跃新, 段惠娟, 牟劲松, 韩萍, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 截短型 HBsAg 中蛋白反式激活基因的克隆. 中华传染病杂志 2002;20:218-221
- 113 董菁, 施双双, 张国庆, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉. 乙型肝炎病毒表面抗原 / 抗体同时阳性患者体内 S 基因序列的分析研究. 中国公共卫生 2002;18:535-537
- 114 董菁, 刘妍, 皇甫竞坤, 施双双, 王刚, 洪源, 陈国凤, 李莉, 陈菊梅, 成军. 乙型肝炎病毒表面抗原基因多态性的初步研究. 胃肠病学和肝病杂志 2002;11:130-135
- 115 陆荫英, 成军, 张玲霞. 分子伴侣及其与乙型肝炎病毒的关系. 胃肠病学和肝病杂志 2002;11:177-180
- 116 Chen JY, Harrison TJ, Tsuei DJ, Hsu TY, Zuckerman AJ, Chan TS, Yang CS. Analysis of integrated hepatitis B virus DNA and flanking cellular sequences in the hepatocellular carcinoma cell line HCC36. *Intervirology* 1994;37:41-46
- 117 Quade K, Saldanha J, Thomas H, Monjardino J. Integration of hepatitis B virus DNA through a mutational hot spot within the cohesive region in a case of hepatocellular carcinoma. *J Gen Virol* 1992;73:179-182
- 118 Kuo KW, Yang PY, Huang YS, Shieh DZ. Variations in gene expression and genomic stability of human hepatoma cells integrated with hepatitis B virus DNA. *Biochem Mol Biol Int* 1998;44:1133-1140
- 119 Pineau P, Marchio A, Mattei MG, Kim WH, Youn JK, Tiollais P, Dejean A. Extensive analysis of duplicated-inverted hepatitis B virus integrations in human hepatocellular carcinoma. *J Gen Virol* 1998;79:591-600
- 120 Chen WN, Oon CJ, Leong AL, Koh S, Teng SW. Expression of integrated hepatitis B virus X variants in human hepatocellular carcinomas and its significance. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:885-892
- 121 Yamamoto S, Mita E, Nakatake H, Takimoto M, Koshy R, Matsubara K. Transactivating function of integrated hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1209-1215
- 122 Zhang XK, Egan JO, Huang D, Sun ZL, Chien VK, Chiu JF. Hepatitis B virus DNA integration and expression of an erb B-like gene in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:344-351
- 123 Berger I, Shaul Y. Integration of hepatitis B virus: analysis of unoccupied sites. *J Virol* 1987;61:1180-1186
- 124 成军, 李莉. 抗肝炎病毒序贯治疗方案的研究进展. 国外医学病毒学分册 2002;9:75-79
- 125 陆荫英, 王琳, 刘妍, 于敏, 李克, 王业东, 张玲霞, 成军. 乙肝病毒核心抗原单抗抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:765-769
- 126 刘妍, 成军, 董菁, 王琳, 王刚, 夏小兵. HBV X 蛋白与 HCV 核心蛋白协同反式激活 SV40 病毒早期启动子 / 增强子的研究. 中华实验与临床病毒学杂志 2002;16:39-41
- 127 Deng H, Dong J, Cheng J, Huangfu JK, Shi SS, Hong Y, Ren XM, Li L. Quasispecies groups in the core promoter region of hepatitis B virus. *Hepatobil Pancreatic Dis Int* 2002;1:392-396
- 128 钟彦伟, 成军, 施双双, 赵景民, 王刚, 夏小兵, 田小军, 李莉, 张玲霞. HBsAg 人源噬菌体单抗抗体的筛选及其在临床治疗和诊断中的应用. 中华实验和临床病毒学杂志 2002;16:223-225
- 129 董菁, 成军, 王勤环, 施双双, 洪源, 郎振为, 皇甫竞坤, 李莉, 斯崇文. HBsAg 中蛋白与 IL-18 联合核酸免疫 HBsAg 转基因小鼠的实验研究. 中华微生物与免疫学杂志 2002;22:518-519
- 130 刘妍, 成军, 王刚, 李克, 段惠娟, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. HCV 核心蛋白与截短型 HBV 表面抗原中蛋白协同反式激活功能的研究. 中华肝脏病杂志 2002;10:354-357
- 131 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒前 - S2 基因酵母表达载体的构建及表达. 胃肠病学和肝病杂志 2002;11:222-224
- 132 Simon D, Carr BI. Integration of hepatitis B virus and alteration of the 1p36 region found in cancerous tissue of primary hepatocellular carcinoma with viral replication evidenced only in noncancerous, cirrhotic tissue. *Hepatology* 1995;22:1393-1398
- 133 Livezey KW, Negorev D, Simon D. Hepatitis B virus-transfected Hep G2 cells demonstrate genetic alterations and de novo viral integration in cells replicating HBV. *Mutat Res* 2000;452:163-178
- 134 Su TS, Hwang WL, Yauk YK. Characterization of hepatitis B virus integrant that results in chromosomal rearrangement. *DNA Cell Biol* 1998;17:415-425
- 135 Tokino T, Tamura H, Hori N, Matsubara K. Chromosome deletions associated with hepatitis B virus integration. *Virology* 1991;185:879-882
- 136 Tokino T, Matsubara K. Chromosomal sites for hepatitis B virus integration in human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 1991;65:6761-6764
- 137 Slagle BL, Zhou YZ, Butel JS. Hepatitis B virus integration event in human chromosome 17p near the p53 gene identifies the region of the chromosome commonly deleted in virus-positive hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:49-54
- 138 Hatada I, Tokino T, Ochiya T, Matsubara K. Co-amplification of integrated hepatitis B virus DNA and transforming gene hst-1 in a hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1988;3:537-540
- 139 Henderson AS, Ripley S, Hino O, Rogler CE. Identification of a chromosomal aberration associated with a hepatitis B DNA integration site in human cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;30:269-275
- 140 Zhou YZ, Butel JS, Li PJ, Finegold MJ, Melnick JL. Integrated state of subgenomic fragments of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma from mainland China. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:223-231
- 141 Meyer M, Wiedorn KH, Hofschneider PH, Koshy R, Caselmann WH. A chromosome 17:7 translocation is associated with a hepatitis B virus DNA integration in human hepatocellular carcinoma DNA. *Hepatology* 1992;15:665-671
- 142 Dandri M, Burda MR, Burkle A, Zuckerman DM, Will H, Rogler CE, Greten H, Petersen J. Increase in de novo HBV DNA integrations in response to oxidative DNA damage or inhibition of poly(ADP-ribosylation). *Hepatology* 2002;35:217-223
- 143 Pineau P, Marchio A, Terris B, Mattei MG, Tu ZX, Tiollais P, Dejean A. T (3;8) chromosomal translocation associated with hepatitis B virus intergration involves the carboxypeptidase N locus. *J Virol* 1996;70:7280-7284
- 144 Wang J, Zindy F, Chenivresse X, Lamas E, Henglein B, Brechot C. Modification of cyclin A expression by hepatitis B virus DNA integration in a hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1992;7:1653-1656
- 145 Kajino K, Yamamoto T, Hayashi J, Umeda T, Takahara T, Hino O. Recombination hot spot of hepatitis B virus genome binds to members of the HMG domain protein family and the Y box binding protein family; implication of these proteins in genomic instability. *Intervirology* 2001;44:311-316
- 146 Nakanishi-Matsui M, Hayashi Y, Kitamura Y, Koike K. Integrated hepatitis B virus DNA preserves the binding sequence of transcription factor Yin and Yang 1 at the virus-cell junction. *J Virol* 2000;74:5562-5568
- 147 Yamamoto S, Nakatake H, Kawamoto S, Takimoto M, Koshy R, Matsubara K. Transactivation of cellular promoters by an integrated hepatitis B virus DNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:111-118
- 148 Dejean A, de The H. Hepatitis B virus as an insertional mutagen in a human hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Med* 1990;7:213-222
- 149 Hsu IC, Tokiwa T, Bennett W, Metcalf RA, Welsh JA, Sun T, Harris CC. P53 gene mutation and integrated hepatitis B viral DNA sequences in human liver cancer cell lines. *Carcinogenesis* 1993;14:987-992
- 150 Takada S, Koike K. Trans-activation function of a 3' truncated X gene-cell fusion product from integrated hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5628-5632
- 151 Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990;343:555-557
- 152 陆荫英, 王琳, 刘妍, 于敏, 李克, 张玲霞, 王业东, 成军. 乙肝病毒表面抗原单抗抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. 军医进修学院学报 2003;24:49-51
- 153 吴欣, 黄祖瑚, 成军, 吴兴柳, 董菁, 陆北川. 白介素 - 12 和白介素 - 18 质粒对 HBcAg DNA 疫苗诱导小鼠 (H-2d) 体液免疫应答的影响. 南京医科大学学报(自然科学版) 2002;22:284-287



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

