

TGF- β 1与慢性乙型肝炎的关系

游晶, 袁丽芳, 陈红英, 唐宝璋, 王辉

游晶, 袁丽芳, 陈红英, 唐宝璋, 王辉, 昆明医学院第一附属医院感染病科 云南省昆明市 650032
通讯作者: 游晶, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院感染病科. jingyoukm@126.com
电话: 0871-5324888
收稿日期: 2006-11-13 接受日期: 2006-12-18

Relationship between transforming growth factor β 1 and chronic hepatitis B

Jing You, Li-Fang Yuan, Hong-Ying Chen, Bao-Zhang Tang, Hui Wang

Jing You, Li-Fang Yuan, Hong-Ying Chen, Bao-Zhang Tang, Hui Wang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Correspondence to: Dr. Jing You, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@126.com
Received: 2006-11-13 Accepted: 2006-12-18

Abstract

Transforming growth factor- β (TGF- β) is a family of related proteins that regulate many cellular processes including growth, differentiation, extracellular matrix formation and breaking down and immunosuppression. TGF- β 1 is considered to play a pivotal role in hepatic stellate cell activation and a confirmed role in liver fibrosis, and its antiproliferative, proapoptotic, and immunosuppressive activities can play important roles in the pathogenesis of viral hepatitis. There is a marked correlation between the concentration and gene polymorphisms of TGF- β 1 and chronic hepatitis B.

Key Words: Transforming growth factor β 1; Hepatitis B; Hepatitis B virus

You J, Yuan LF, Chen HY, Tang BZ, Wang H. Relationship between transforming growth factor β 1 and chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(8):869-872

摘要

转化生长因子 β (transforming growth factor β ,

TGF- β)是一簇功能相似的活性多肽,具有多种生物活性,能调节多种细胞分化、增殖、迁移、及细胞外基质合成与降解,其中最受关注且与肝脏疾病关系最密切的是TGF- β 1, TGF- β 1在体内的水平高低及其基因多肽性都与各种乙型肝炎存在着密切的相关性. 本文就TGF- β 1与各种慢性乙型肝炎的关系作一综述.

关键词: 转化生长因子 β 1; 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒

游晶, 袁丽芳, 陈红英, 唐宝璋, 王辉. TGF- β 1与慢性乙型肝炎的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(8):869-872
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/869.asp>

0 引言

转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)是Tucker *et al*^[1]在1984年发现的一种与多种上皮性肿瘤生长有关的多肽性细胞生长调控因子. 目前发现至少有5种异构体, 分别命名为TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4, TGF- β 5. 各种异构体在许多生物反应中表现出相似的作用, 其中TGF- β 1最为重要. TGF- β 的生物学功能是多方面的, 其对上皮组织、结缔组织的正常细胞或恶性细胞均具有极广泛的多种调节作用. 在不同条件下, 既可刺激细胞的增殖、分化与生长, 又可抑制细胞的增殖、分化与生长. 新近研究表明, TGF- β 1与肝细胞损伤、肝纤维化及肝癌等存在密切关系, 因此, TGF- β 1与慢性乙型肝炎的关系随之成为目前研究热点, 本文就TGF- β 1与各种慢性乙型肝炎的关系作一综述.

1 TGF- β 的结构和生物学特性

TGF- β 的活性结构为25 kDa的二聚体, 由两条相同的多肽链(112个氨基酸)经二硫键相连. 这种由二硫键结构而成的双聚体结构是维持TGF- β 三维空间结构及生物学活性的分子基础. 还原剂可破坏TGF- β 的二聚体结构, 并使之丧失生物学活性, 根据基因克隆和序列分析, 证明细胞最初合成的TGF- β 是由390个氨基酸

■背景资料

TGF- β 是一种多功能的调节因子, 通过自分泌及旁分泌的机制对许多生物过程进行调控, 包括: 细胞生长、迁移、分化, 胚胎的发生, 肿瘤的发生, 伤口愈合, 骨的形成, 免疫调节等. 但是, TGF- β 在各种致病过程中, 可诱导不同的甚至相反的生物效应, 这依赖于细胞类型及细胞外基质. 因此, TGF- β 的作用因各种生物学环境及细胞分化的阶段不同而不同, 其各种异构体在许多生物反应中表现出相似的作用, 其中TGF- β 1最为重要.

■研发前沿

TGF- β 具有至少5种异构体, 分别命名为TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4, TGF- β 5. 各种异构体在许多生物反应中表现出相似的作用, 其中TGF- β 1最为重要. 新近研究表明, TGF- β 1与肝细胞损伤、肝纤维化及肝癌等存在密切关系, 因此, TGF- β 1与慢性乙型肝炎的关系随之成为目前研究热点.

■相关报道

肝纤维化或肝硬化是由于胶原或其他细胞外基质的合成降解失衡导致在肝内过量沉积, TGF- β 1与肝纤维化的关系主要涉及其促进细胞外基质的产生并抑制其降解、抑制肝细胞的再生, 其基因多态性与肝纤维化也存在一定的关系. TGF- β 1是控制肝脏细胞生长和增殖的重要细胞因子, 但发现在肝细胞癌患者肝组织中, TGF- β 1的表达不是减弱而是增强.

■应用要点

TGF- β 1与肝细胞损伤、肝硬化的发生、肝癌的发生都有密切的相关性, 因此临床上监测血清和肝组织中的TGF- β 1水平对肝损伤、纤维化、及肝癌的动态及预后观察具有非常重要的意义.

组成的无活性前体蛋白, 这种前体蛋白N端经酶解可获得2个成熟肽单体, 各含有112个氨基酸, 已知非活化型TGF- β 在体外被酸、碱、尿素、SDS、蛋白酶等处理后可转化为25 kDa的活化型TGF- β . 只有活性的TGF- β 才能发挥生物学功能. 活化后的TGF- β 包括一组密切相关的高二聚体, 目前已鉴定出5种异构体, 其中3种(TGF- β 1, β 2, β 3)已从人体细胞中分离出来. 哺乳动物中, 成熟的、有生物活性的TGF- β 也都由二聚体组成, 两条相同的112个氨基酸的多肽为亚单位, 通过二硫键相连, 形成25 kDa的TGF- β 分子. TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3同源性很好, 且不同哺乳动物来源的成熟TGF- β 具有高度保守性.

TGF- β 通过自分泌及旁分泌的机制对许多生物过程进行调控, 包括: 细胞生长、迁移、分化^[2], 胚胎的发生^[3-4], 肿瘤的发生^[5], 伤口愈合^[6-7], 骨的形成^[8], 免疫调节^[9]等. TGF- β 在各种致病过程中, 可诱导不同的甚至相反的生物学效应, 这依赖于细胞类型及细胞外基质. 因此, TGF- β 的作用因各种生物学环境及细胞分化的阶段不同而不同. 各种异构体在许多生物反应中表现出相似的作用, 其中TGF- β 1最为重要. TGF- β 1对间叶组织来源的细胞有促进其生长的作用如纤维原细胞、造骨细胞, 对上皮组织、神经外胚层来源的细胞则有抑制其生长的作用, 如破骨细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、肝细胞等^[10-11]. TGF- β 1是极强的免疫调节剂, 可以抑制免疫球蛋白的分泌, 抑制大多数T、B细胞系在体外的增殖和分化. 拮抗IL-1 β , TNF- α , IFN- γ 等细胞因子的效应, 抑制IL-1 β 和IL-2受体的表达, 阻止巨噬细胞产生过氧化物及NO, 抑制中性粒细胞和T细胞黏附于内皮细胞, 从而限制了炎症细胞补充到损伤部位. Ito *et al*^[12]报道, 肝脏巨大血管瘤患者因上皮细胞对TGF- β 1 mRNA过度表达使血浆TGF- β 1明显升高, 同时伴有免疫功能下降, 随着血管瘤的切除, 血浆TGF- β 1水平明显下降, 且免疫功能恢复正常.

2 TGF- β 1与肝细胞损伤的关系

正常细胞极少或不存在TGF- β 1, 而在慢性乙型肝炎, 病毒对肝细胞的直接作用或其介导的免疫病理损伤, 导致肝细胞变性坏死, Kupffer细胞大量浸润^[12], Kupffer细胞激活后合成分泌大量的TGF- β 1, 另外受损的肝细胞、内皮细胞使血小板凝聚释放更多

的TGF- β 1^[13]. 孙樱 *et al*^[14]对103例慢性乙型肝炎、肝硬化患者血清中TGF- β 1研究发现, 血清TGF- β 1水平与TBiL呈正相关, 与PTA、BALB呈负相关, 表明血清TGF- β 1与CHB的病变程度和肝损的严重程度一致. Flisiak *et al*^[15]对21例慢性活动型肝炎及40例肝硬化患者进行研究, TGF- β 1在患者中的平均水平($36.9 \pm 2.8 \mu\text{g/L}$)是正常对照组($18.3 \pm 1.6 \mu\text{g/L}$)的两倍, 且随肝损程度的加重, 其水平逐渐增高. 郭光惠 *et al*^[16]对48例急性和慢性乙型肝炎患者检测血清TGF- β 1(分别为 $23.6 \pm 7.7 \mu\text{g/L}$ 和 $19.7 \pm 8.9 \mu\text{g/L}$), 均明显高于正常对照组($8.0 \pm 3.4 \mu\text{g/L}$). 刘芳 *et al*^[13]检测76例CHB、LC患者TGF- β 1, ALT, SB结果显示, CHB中TGF- β 1水平明显高于对照组, ALT>2667.2 nkat/L组、SB>85.5 $\mu\text{mol/L}$ 组血清TGF- β 1水平明显高于肝功能正常组, 与上述研究者得出相同的结论: TGF- β 1含量可反映肝损害程度, 血清TGF- β 1的测定对慢性乙型肝炎病情及预后判断有重要意义.

3 TGF- β 1与肝纤维化的关系

肝纤维化或肝硬化是由于胶原或其他细胞外基质的合成降解失衡导致在肝内过量沉积^[17], TGF- β 1与肝纤维化的关系主要涉及其促进细胞外基质的产生并抑制其降解、抑制肝细胞的再生, 其基因多态性与肝纤维化也存在一定的关系.

3.1 促进细胞外基质的产生并抑制其降解 在肝纤维化中, 储脂细胞是细胞外基质产生的主要细胞, TGF- β 1是储脂细胞和纤维化母细胞的生长因子, 在TGF- β 1作用下, 储脂细胞被激活或转化为纤维母细胞, TGF- β 1能刺激这些细胞向损伤部位迁移、增值和产生胶原, 并自分泌TGF- β 1, 导致细胞外基质循环不断的产生, 形成肝纤维化的基础条件^[18]. TGF- β 1本身又促进毛细血管生成作用, 使肝窦出现毛细血管化和胶原化, 形成肝纤维化程度不断加重最早期的组织病理学改变^[19]. 细胞外基质的代谢是通过多种水解酶实现, 其中主要包括金属蛋白酶、胶原酶、明胶酶等. TGF- β 1通过调节这些酶的产生和活性来干扰细胞外基质的代谢, TGF- β 1能在转录水平上促进 α 2巨球蛋白表达, 而金属蛋白酶与后者结合后功能受到抑制^[20]. TGF- β 1的生物学活性还包括促进黏合素分子、纤维连接素及其受体的表达, 增加了细胞与基质的黏附性^[21]. Si *et al*^[19]将TGF- β 1皮下注射于小鼠, 72 h

后注射部位有明显纤维原细胞增生及炎性细胞浸润, 对照组并未发生此改变. 黄芬 *et al*^[22]研究表明, 慢性乙型肝炎患者血清TGF- β 1与纤维黏连蛋白水平呈正相关, 血清TGF- β 1与ALT成正相关, 血清纤维黏连蛋白水平与肝脏炎症活动度及纤维化程度密切相关.

3.2 诱导肝细胞凋亡、抑制肝细胞再生
TGF- β 1主要生物活性之一是抑制肝细胞再生, 抑制肝细胞DNA合成而诱导肝细胞凋亡. Si *et al*^[19]将TGF- β 1皮下注射于小鼠, 72 h后观察肝细胞, 结果显示TGF- β 1作用过的肝细胞显示明显的凋亡形态学改变, 包括核固缩, 碎片状、环状、月牙状细胞核, 泡沫状胞质, 细胞质与细胞核的浓染, 其凋亡率明显高于对照组. Sugiyama *et al*^[23]研究表明, TGF- β 1可能通过调节cyclinA及p21来抑制肝细胞生长, 组织肝细胞从G1到S期转化, 组织DNA合成. Akpolat *et al*^[24]对30名CHB及30名健康者进行研究, 表明血清TGF- β 1水平在CHB中比对照组高出很多, 与纤维化有明显的相关性, 李兵顺 *et al*^[25]随机选取92例慢性病毒性肝炎患者, 检测TGF- β 1血清水平, 其中31例行肝组织活检, 左胶原纤维染色, 分析两者关系, 结果显示: 按肝组织、纤维化程度(S)分组, 除S2与S1比较外, TGF- β 1随纤维化分期的加重而表达增加, 肝组织TGF- β 1水平与肝组织胶原含量正相关, 与肝纤维化程度密切相关. 其他研究者得到相同结论^[14,26].

3.3 TGF- β 1基因多态性与肝硬化的关系
TGF- β 1基因调控区存在多个单核苷酸多态性, 其中包括-509位点和codon10位点, 这两个位点的基因多态性与肝硬化的发生密切相关. 杨再兴 *et al*^[27]测定了92名健康对照者和134例肝硬化患者TGF- β 1基因-509位点和codon10位点, 结果显示: 把肝硬化患者按Child-pugh分级分为A, B, C 3组, -509CC基因型在肝硬化C组中的分布频率明显高于TT基因型; codonTT基因型及等位基因T在肝硬化中的分布频率明显高于对照组, 因此得出结论-509位点多态性与肝硬化进展成正相关, 而codon10位点多态性与肝硬化的发生明显相关.

4 TGF- β 1与肝细胞癌的关系

TGF- β 1是控制肝脏细胞生长和增殖的重要细胞因子, 但发现在肝细胞癌(HCC)患者肝组织中, TGF- β 1的表达不是减弱而是增强. 许佳平

et al^[28]测定了119例急、慢性肝炎、肝硬化、肝癌患者TGF- β 1的含量, 结果显示肝癌患者TGF- β 1水平明显高于其他各组, 5例肝癌患者经治疗后1 mo内TGF- β 1水平较治疗前有明显降低.

TGF- β 1可控制C-myc基因表达及Rb磷酸化诱导细胞凋亡, 当TGF- β 1介导的Smad7上调, 引起抗凋亡因子NF-KB活化, 信号通路的组成成分发生变化, 导致细胞对TGF- β 1耐受, C-myc过表达, Rb的抑制作用降解, 从而使细胞无限制增殖, 导致肿瘤的发生^[29-30]. 此外HBxAg可以激活核因子(NF-KB), 控制蛋白激酶抑制TGF- β 1所诱导的细胞凋亡, 使致癌基因Ras或Raf诱导的肝细胞发生转化, 最终导致细胞癌变^[31-32]. 邹黎 *et al*^[33]检测30例HCC癌灶组及其自身对照非癌组TGF- β 1的表达, 结果显示, TGF- β 1在肝癌癌灶及非癌组表达存在显著差别, 其阳性率分别为83.8%和43.3%; HCC癌灶组中TGF- β 1阳性表达与肿瘤分化程度显著相关, 高分化肿瘤组织中TGF- β 1的表达较弱, 低分化肿瘤组织中TGF- β 1的表达增强, TGF- β 1的表达随肿瘤细胞分化程度降低而呈逐渐增强的趋势, 提示TGF- β 1有可能做为HCC早期诊断, 预测HCC的预后指标. Kim *et al*^[34]发现, -509T>C基因多态性与韩国人群慢性乙型肝炎后的肝细胞癌的发生密切相关, 他们发现在慢性乙型肝炎患者中C-509T位点TT或CT基因型发生肝细胞癌的危险性显著低于CC基因型.

总之, TGF- β 1与肝细胞损伤、肝硬化的发生、肝癌的发生都有密切的相关性, 因此临床上监测血清和肝组织中的TGF- β 1水平对肝损伤、纤维化、及肝癌的动态及预后观察具有非常重要的意义.

5 参考文献

- 1 Tucker RF, Shipley GD, Moses HL, Holley RW. Growth inhibitor from BSC-1 cells closely related to platelet type beta transforming growth factor. *Science* 1984; 226: 705-707
- 2 Massague J, Attisano L, Wrana JL. The TGF-beta family and its composite receptors. *Trends Cell Biol* 1994; 4: 172-178
- 3 Faure S, Lee MA, Keller T, ten Dijke P, Whitman M. Endogenous patterns of TGFbeta superfamily signaling during early *Xenopus* development. *Development* 2000; 127: 2917-2931
- 4 Dunker N, Kriegelstein K. Targeted mutations of transforming growth factor-beta genes reveal important roles in mouse development and adult

■名词解释

转化生长因子- β : Toker *et al*在1984年发现的一种与多种上皮性肿瘤生长有关的多肽性细胞生长调控因子. 目前发现至少有5种异构体, 分别命名为TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4, TGF- β 5. 各种异构体在许多生物反应中表现出相似的作用, 其中TGF- β 1最为重要.

■同行评价

本文详细的总结了TGF- β 1与慢性乙型肝炎各个时期的密切关系。文章条理性强,文字尚简洁,论点明确,有一定的先进性,结论可靠,参考文献适中。

- 5 homeostasis. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6982-6988
- 6 黄耀煌, 张桂霞, 吕民生, 范公忍, 陈乃玲, 邬光惠. 转化生长因子- β 1在肝细胞性肝癌中表达增强. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 150-152
- 7 Crowe MJ, Doetschman T, Greenhalgh DG. Delayed wound healing in immunodeficient TGF- β 1 knockout mice. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 3-11
- 8 Iwasawa M. Accelerated maturation in prefabricated flaps by transforming growth factor- β 1: an experimental study in the rabbit. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 72-75
- 9 Tatakis DN, Wikesjo UM, Razi SS, Sigurdsson TJ, Lee MB, Nguyen T, Ongpipattanakul B, Hardwick R. Periodontal repair in dogs: effect of transforming growth factor- β 1 on alveolar bone and cementum regeneration. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 698-704
- 10 Sasaki H, Pollard RB, Schmitt D, Suzuki F. Transforming growth factor- β 1 in the regulation of the immune response. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 1-9
- 11 Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor- β 1 in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992; 90: 1-7
- 12 Krummel TM, Michna BA, Thomas BL, Sporn MB, Nelson JM, Salzberg AM, Cohen IK, Diegelmann RF. Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 647-652
- 13 Ito N, Kawata S, Tsushima H, Tamura S, Kiso S, Takami S, Igura T, Monnden M, Matsuzawa Y. Increased circulating transforming growth factor β 1 in a patient with giant hepatic hemangioma: possible contribution to an impaired immune function. *Hepatology* 1997; 25: 93-96
- 14 刘芳, 刘金星, 曹治宸, 李兵顺, 裴琬, 王麟士, 张进贵. 转化生长因子 β 1在慢性乙型肝炎患者肝细胞损伤和肝纤维化形成中的意义. *中华传染病杂志* 1999; 17: 241-244
- 15 孙樱, 宣世英, 辛永宁, 吕维红, 初蕾蕾, 李宁, 张健, 张梅. 慢性乙型肝炎患者血清TGF- β 1与肝组织纤维化及肝功能相关性的研究. *中华肝病杂志* 2002; 10: 221-222
- 16 Flisiak R, Prokopowicz D. Transforming growth factor- β 1 as a surrogate marker of hepatic dysfunction in chronic liver diseases. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1129-1131
- 17 邬光惠, 黄耀煌, 范公忍, 张桂霞. 乙型肝炎患者血中转化生长因子 β 1. *世界华人消化杂志* 1998; 6: 505-506
- 18 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835
- 19 Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor- β 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 1992; 140: 1375-1388
- 20 Si XH, Yang LJ. Extraction and purification of TGF β 1 and its effect on the induction of apoptosis of hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 527-531
- 21 Rieder H, Armbrust T, Meyer zum Buschenfelde KH, Ramadori G. Contribution of sinusoidal endothelial liver cells to liver fibrosis: expression of transforming growth factor- β 1 receptors and modulation of plasmin-generating enzymes by transforming growth factor- β 1. *Hepatology* 1993; 18: 937-944
- 22 Schonherr E, Hausser HJ. Extracellular matrix and cytokines: a functional unit. *Dev Immunol* 2000; 7: 89-101
- 23 黄芬, 李智伟, 董亚珩. 慢性乙型肝炎血清TGF β 1 FN与肝纤维化的关系. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2246-2247
- 24 Sugiyama A, Nagaki M, Shidoji Y, Moriwaki H, Muto Y. Regulation of cell cycle-related genes in rat hepatocytes by transforming growth factor β 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 539-543
- 25 Akpolat N, Yahsi S, Godekmerdan A, Demirbag K, Yalniz M. Relationship between serum cytokine levels and histopathological changes of liver in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3260-3263
- 26 李兵顺, 阎文昭, 刘金星, 甄真, 孔丽, 刘芳. 肝组织与血清转化生长因子 β 1表达水平与病毒性肝炎患者肝纤维化的关系. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 271-273
- 27 李惠珍, 周晓萍, 李爱月, 陈林芬, 韩梅英, 李向霞. 慢性乙型肝炎患者肝组织、血清中TGF- β 1、TNF- α 含量与肝纤维化程度的关系探讨. *中华肝脏病杂志* 2001; 7: 88-89
- 28 杨再兴, 王皓, 万谟彬, 王晓今, 徐玲玲, 赵文静, 高春芳. TGF- β 1基因多态性对乙型肝炎肝纤维化的影响. *第二军医大学学报* 2004; 25: 1288-1291
- 29 许佳平, 白宪光. 肝炎、肝硬化、肝癌患者外周血TGF- β 1的检测. *中华试验和临床病毒学杂志* 2002; 16: 235
- 30 Flanders KC, Burmester JK. Medical applications of transforming growth factor- β 1. *Clin Med Res* 2003; 1: 13-20
- 31 Arsur M, Panta GR, Bilyeu JD, Cavin LG, Sovak MA, Oliver AA, Factor V, Heuchel R, Mercurio F, Thorgeirsson SS, Sonenshein GE. Transient activation of NF- κ B through a TAK1/IKK kinase pathway by TGF- β 1 inhibits AP-1/SMAD signaling and apoptosis: implications in liver tumor formation. *Oncogene* 2003; 22: 412-425
- 32 Miyazaki M, Sakaguchi M, Akiyama I, Sakaguchi Y, Nagamori S, Huh NH. Involvement of interferon regulatory factor 1 and S100C/A11 in growth inhibition by transforming growth factor β 1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 4155-4161
- 33 Pan J, Duan LX, Sun BS, Feitelson MA. Hepatitis B virus X protein protects against anti-Fas-mediated apoptosis in human liver cells by inducing NF- κ B. *J Gen Virol* 2001; 82: 171-182
- 34 邹黎, 姚登福, 邵伯军, 章建国, 吴信华, 邱历伟, 吴玮, 苏小琴. 肝癌组织TGF- β 1异常表达与HBV复制的病理学关系分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2005; 14: 552-555
- 35 Kim YJ, Lee HS, Im JP, Min BH, Kim HD, Jeong JB, Yoon JH, Kim CY, Kim MS, Kim JY, Jung JH, Kim LH, Park BL, Shin HD. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003; 35: 196-202