

# 乙型肝炎病毒X蛋白与原发肝癌

侯全玲, 唐红, 黄飞骏

**背景资料**  
HBV的感染与HCC的发生密切相关, HBx作为一种多功能蛋白在HBV相关性HCC发生发展过程中可能起至关重要的作用。

侯全玲, 黄飞骏, 四川大学华西基础医学与法医学院法医学病理教研室 四川省成都市 610041  
唐红, 四川大学华西医院感染性疾病中心, 生物治疗国家重点实验室(四川大学)感染病分子生物学研究室 四川省成都市 610041  
国家自然科学基金资助项目, No.30570064  
通讯作者: 黄飞骏, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西基础医学与法医学院法医学病理教研室. fjhuang60123@163.com  
电话: 028-85568478  
收稿日期: 2007-05-08 修回日期: 2007-12-22

## Hepatitis B virus X protein and hepatocellular carcinoma

Quan-Ling Hou, Hong Tang, Fei-Jun Huang

Quan-Ling Hou, Fei-Jun Huang, Department of Forensic Pathology, Medical School of Basic and Forensic Sciences, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Hong Tang, Division of Biotherapy of Infectious Disease, State Key Laboratory of Biotherapy of China and Department of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China.  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30570064.

Correspondence to: Fei-Jun Huang, Department of Forensic Pathology, Medical School of Basic and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. fjhuang60123@163.com  
Received: 2007-05-08 Revised: 2007-12-22

### Abstract

Primary hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the top 10 malignant tumors worldwide, and chronic infection with HBV is one of the major causes of HCC. HBV X protein (HBx) is an important regulatory protein, which plays a crucial role in the pathogenesis of HCC induced by HBV. This review focuses on the role and mechanism of HBx in the pathogenesis of HCC.

**Key Words:** Hepatitis B virus; HBV X protein; Hepatocellular Carcinoma

Hou QL, Tang H, Huang FJ. Hepatitis B virus X protein and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(1): 50-55

### 摘要

原发性肝癌(HCC)是目前世界上十大恶性肿

瘤之一, 而慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致HCC最主要的原因之一。由HBV X基因编码的X蛋白(HBx)是一种重要的调节蛋白, 在HBV诱发HCC过程中扮演重要角色, 因此一直是研究的热点。本文就近年有关HBx在HCC发生中的作用及作用机制作一综述。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; X蛋白; 肝癌

侯全玲, 唐红, 黄飞骏. 乙型肝炎病毒X蛋白与原发肝癌. 世界华人消化杂志 2008; 16(1): 50-55

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/50.asp>

### 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈全球范围广泛流行, 仅HBV慢性携带者就达近4亿。HBV感染不仅可以引起急性、慢性和重型肝炎, 而且与肝硬化、肝癌的发生密切相关。大量流行病学和分子生物学资料已经证实, HBV在原发肝癌(HCC)发生中扮演重要角色, 而HBx在HBV相关性HCC发生发展过程中可能起至关重要的作用<sup>[1-5]</sup>。因此, HBx在HCC发生中的作用及作用机制一直是研究的热点。现有资料显示, HBx是一种多功能蛋白, 对基因转录、信号传递、细胞周期和细胞增生凋亡等均具有调节作用, HBx可能通过这些作用直接或间接地导致肝细胞癌变。

### 1 HBx的结构、功能和定位

HBx由HBV DNA开放读码框架中最小的X基因编码, 由154个氨基酸组成, 分子量16.5 kDa。全长的HBx由N-端1/3负调节区(1-50位氨基酸)和C-端2/3反式激活或共激活区(51-154位氨基酸)两个功能区构成。研究表明, HBx本身不能直接与双链DNA结合, 但他可通过蛋白-蛋白相互作用与反式作用因子如AP-1、NF- $\kappa$ B、TATA结合蛋白及RNA聚合酶II亚单位RPB5等结合, 增强转录因子NF- $\kappa$ B、AP-1和SP-1等的活性, 并反式激活基因启动子如HBV的C启动子, 调节*N-ras*、*c-myc*、*c-jun*等癌基因及*P53*、*P21*和*P19*等抑癌基因的表达。HBx还可激活PI3K、JNKs,

MAPK等信号传导系统而参与HCC的发生发展。

目前, HBx的亚细胞定位尚有争议。HBx的分布与其功能密切相关。研究表明, HBx在感染细胞中的定位依赖于HBx的总表达水平。HBx在低表达时完全或绝大部分位于胞核, 而高表达时分布于胞质和胞核, 主要蓄积于胞质。胞质中的HBx又分为线粒体和非线粒体分布, 前者通过影响线粒体的功能, 而参与信号传导通路的活化和细胞凋亡的调控; 后者可能与信号传导及其他细胞器的功能调节相关。而胞核中的HBx通过与转录因子相互作用, 调节基因的转录表达<sup>[6-9]</sup>。

## 2 HBV DNA X基因的整合、突变

HBV DNA在细胞中以游离和整合两种形式存在, 两者可同时存在。在大部分HCC和癌旁组织中可见HBV DNA的整合。整合常发生于HBV DNA链末端的两个直接重复序列(DR1和DR2), 而X基因紧邻DR序列, 因此整合也常发生于X基因及其附近。研究证实, X基因是十分稳定的主要整合基因, 其整合率显著高于S、Pre-S和C等基因。研究还发现, X基因的整合与HBx的表达和HCC的发生有着密切的关系。

**2.1 X基因的整合对原癌基因及抑癌基因的影响** 在表达HBx的HCC和癌旁组织中, 可见*c-myc*和*N-ras*等多个癌基因表达增加的现象。研究也发现, X基因整合的肝癌细胞中P16 mRNA和蛋白水平均受影响, X基因可能通过整合使*P16*基因序列变异, 引起*P16*表达缺陷, 导致其G<sub>1</sub>-S期滞留和抗增殖效应丧失<sup>[10]</sup>。X基因可能通过整合直接激活原癌基因、抑制抑癌基因的表达而参与肝细胞癌变的发生。

**2.2 X基因的整合致HBx序列变异对其功能的影响** 对HCC患者肿瘤组织中整合的HBV DNA和非瘤组织及血清中游离的HBV DNA序列分析发现, 游离的HBV DNA多含全序列X基因, 而整合的HBV DNA序列X基因常出现多种序列变异, 包括核苷酸的缺失和点突变等。其中以X基因3'-端核苷酸的缺失最常见, 130位和131位密码子突变次之。X基因3'-端核苷酸的缺失, 导致HBx出现C-端的缺失。研究发现, 全序列的HBx抑制*ras*和*myc*转化细胞的能力, 而C-端缺失的HBx使*ras*、*myc*转化鼠胚胎纤维母细胞的活性增强。研究还发现, C-端缺失的HBx能加速Huh7细胞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-S期的进程, 并使生长抑制效应结构域丢失。可见C-端缺失的HBx失去全长HBx对细胞增生和转化的抑制作用, 并促进细

胞周期进程在肝癌形成中起重要作用<sup>[11-14]</sup>。整合的X基因还高频率出现130位密码子和131位密码子分别发生AAG-ATG和GTC-ATC突变。研究发现, 这种双重突变的HBx出现新的肝细胞核因子1(HNF-1)结合位点, 虽然野生型和突变型HBx均可与HNF-1结合, 但突变型较野生型HBx与HNF-1结合功能更强, 并激活其转录活性, 调节基因转录。此突变位点接近X基因上反式激活功能至关重要的3个区域(密码子46-52、61-69和132-139)中第3个重要区域, 可能这种双重突变通过影响HBx的反式激活功能, 在致癌过程中起重要作用<sup>[15]</sup>。总之, X基因的整合可能是对HBx生物学结构和功能的修饰, 通过修饰使HBx的一些生物活性减弱甚至丧失, 而使某些生物活性增强或出现一些新的功能, 参与HCC的发生发展。

## 3 HBx对肝细胞增生的影响

细胞的无限增生是肿瘤发生的前提, HBx可通过多种机制刺激肝细胞增生, 参与肝细胞癌变的发生。

**3.1 HBx与信号传导通路** HBx可通过受体酪氨酸蛋白激酶途径、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径及非受体酪氨酸蛋白激酶途径等多种信号传导通路参与肝细胞增生的调节: (1)促胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)和表皮生长因子受体(EGFR)等高表达, 激活Src家族激酶, 活化Jak1-STAT或与*P53*结合使*P53*下游对PI3K/AKT的负性调节作用的靶基因PTEN表达下调, 激活PI3K/Akt/Bad信号通路。HBx也可直接与PI3K的催化亚基p110结合激活PI3K, 或使Akt和(或)Bad磷酸化激活PI3K信号通路<sup>[16-18]</sup>。(2)通过促IGF、IGFR的高表达进而活化受体酪氨酸激酶(RTK), 或通过触发内质网Ca<sup>2+</sup>的释放活化酪氨酸激酶-2激酶(Pyk2)/src酪氨酸激酶, 进而激活RAS/RAF/MAPK信号通路。(3)促进Jaks和/或STATs的酪氨酸磷酸化, 活化Jaks-STATs信号通路, 促进STAT依赖性基因转录<sup>[19]</sup>。(4)与MEKK1, SEK1, SAPK和14-3-3蛋白形成胞质复合物, 上调SAPK/JNK通路<sup>[20]</sup>。HBx通过激活以上各信号传导通路参与肝细胞生长、增生和转化的调节。

**3.2 HBx与端粒酶** 端粒酶的激活与肿瘤细胞的增生密切相关, 85%以上人类恶性肿瘤组织、细胞可以检测到端粒酶活性升高, 端粒酶的激活被认为是肿瘤发生的重要事件。人端粒酶逆转录酶(hTERT)是端粒酶的一个亚单位, 且是调节

**研发前沿** HBx在HBV相关性HCC发生中的作用及致病机制一直是研究的热点。本文重点就HBx在HCC发病中的几种重要的作用机制包括细胞增生、凋亡及癌细胞浸润等方面可能的调控作用作一总结。

**相关报道** HBx作为一种多功能蛋白, 目前研究发现其对基因转录、信号传递、细胞周期和细胞增生凋亡等均具有调节作用。

### 创新盘点

近年对HBx的功能及其在HBV相关性HCC发病过程中的作用的研究和认识取得了重大进展,本文综述了几种可能的致病机制,为今后HBV相关性HCC的防治提供理论依据。

端粒酶的一个限速决定因素, hTERT的表达与端粒酶的活性密切相关。在HBV相关性HCC中HBx阳性肝癌细胞hTERT mRNA水平明显高于HBx阴性肝癌细胞。TERT基因的启动子序列上含有AP-2和Sp1结合位点, HBx有可能通过AP-2和Sp1调节TERT的转录, 激活端粒酶的表达<sup>[21-23]</sup>。

**3.3 HBx与蛋白酶体** 蛋白酶体是一类与多数真核细胞非溶酶体蛋白降解有关的复合物。他不仅能降解变形的、异常的蛋白质, 而且能降解转录因子、c-Jun和c-Fos等天然蛋白质。在细胞分化、细胞周期调控、DNA修复及凋亡等过程中具有重要的作用。蛋白酶体功能上的改变可以导致细胞的高度增生和恶性转化, 在细胞的癌变过程中具有不可忽视的作用。HBx可通过与26S蛋白酶体的19S及20S的亚单位相互作用导致蛋白酶体功能改变, 从而逆转蛋白酶体对一些转录因子的降解, 使这些因子半衰期延长, 增强基因的转录, 参与HCC的发生发展<sup>[24]</sup>。

## 4 HBx对肝细胞凋亡的影响

细胞凋亡在肿瘤发生发展中具有重要作用。研究发现, HBx对肝细胞凋亡具有调节作用, 提示HBx有可能通过对肝细胞凋亡的调节而起到致HCC的作用。HBx对凋亡既有抑制作用又有激活作用, 可能抑制凋亡利于肝细胞的无限增生, 而激活凋亡则利于HBV的复制和扩散。

**4.1 HBx与信号传导通路** HBx可通过以下信号传导通路参与肝细胞凋亡的调节: (1)通过增强早期生长应答元件(Egr)与其辅助因子结合, 促进IL-18及Nur77表达, 促FasL/Fas信号通路的激活而诱导凋亡<sup>[25-27]</sup>。但也有报道, HBx可与P53结合而下调FasL/Fas信号通路增强凋亡抵抗。(2)经RAS/RAF/MAPK通路促NF- $\kappa$ B的激活, 激活NF- $\kappa$ B抑制物I $\kappa$ B激酶(IKK)使I $\kappa$ B失活, 并I $\kappa$ B降解、或直接与I $\kappa$ B结合干扰I $\kappa$ B对NF- $\kappa$ B的抑制作用, 而激活NF- $\kappa$ B对抗由Fas及TNF- $\alpha$ 及TNF- $\beta$ 引起的凋亡<sup>[28-29]</sup>。

**4.2 HBx与线粒体** 线粒体的形态和功能的改变往往是细胞凋亡的先兆信号。HBx通过抑制线粒体膜上死亡配体Bid表达而抑制细胞色素C(ctyC)从线粒体释放或者直接阻止ctyC从线粒体释放, 降低caspase-8和caspase-3的活性而抑制凋亡。相反, HBx也可结合于线粒体电压依赖性阴离子通道3(HVDAC3)降低跨膜电压, 使ctyC从线粒体释放, 或结合于线粒体渗透性转换通道(PTP), 而不改变ctyC和凋亡相关因子的重新

分布, 诱导凋亡<sup>[8,30]</sup>。由上可见, HBx既可诱导细胞凋亡, 又可抑制凋亡。产生如此截然相反效应的原因可能是: (1)使用了不同的细胞系和表达系统; (2)同一细胞系中, 细胞分化状态不同; (3)HBx发生序列变异; (4)感染时期不同, HBx的作用不同。肝细胞在凋亡不断的激活与抑制过程中出现恶性转化。因此, 对HBx如何通过影响细胞凋亡而致HCC的发生尚需进行进一步的深入研究。

## 5 HBx对细胞周期的影响

HBx对细胞周期的影响也有许多报道。细胞周期的控制主要由cyclins-cyclin依赖性蛋白激酶(CDK)及cyclin依赖性蛋白激酶抑制剂(CDKI)形成一个级联网络控制, 各种原因引起这一网络中某一环节失调, 将导致细胞的生长失控及肿瘤的形成。HBx可通过对cyclins、CDKs和CDKI的活性及细胞周期校验点的调节而影响细胞周期进程, 参与对细胞周期的调节。研究发现, HBx促进转化的肝细胞中cyclinD1、A和B1的活化, CDK2, 促进了G<sub>1</sub>、S和G<sub>2</sub>/M进程。而对非转化的肝细胞, HBx促细胞进入G<sub>1</sub>和S期, 接着出现S期暂停, 并诱导CDKI-p21cip1表达, 抑制CDK2的活性, 但HBx通过下调G<sub>2</sub>/M校验点使细胞并不停滞于G<sub>2</sub>/M期, 促进细胞周期进程<sup>[31-32]</sup>。可见, HBx可通过不同的方式促进不同分化状态的细胞周期进程, 促细胞分裂、增生。

## 6 HBx对染色体稳定性的影响

HBV相关性肝癌细胞遗传信息的不稳定可能与肝癌的发生密切相关。研究发现, HBx可影响肝细胞染色体结构的完整性、抑制损伤DNA修复, 使HBV感染细胞出现遗传信息的不稳定, 细胞发生恶性转化。

**6.1 HBx影响染色体结构的完整性** 研究发现, HBx在胞质可与NF- $\kappa$ B从核内运输到核外的核输出受体-Crml结合, 使Crml在胞质滞留, NF- $\kappa$ B滞留于胞核, 引起过量中心体和多极纺锤体的形成, 引起细胞有丝分裂失常<sup>[33-34]</sup>。研究还发现, 转染X基因的HepG2细胞出现了3、18、20号染色体重组, 而未转染X基因的HepG2细胞染色体没有此变化, 同时转染X基因的HepG2细胞微核数量是未转染X基因细胞的3倍<sup>[35]</sup>。HBx可能影响正常染色体结构的完整性参与HCC的发生。

**6.2 HBx抑制损伤DNA修复及其在致HCC中的作用** 在核内, HBx可与损伤DNA结合蛋白DDB

的两个亚基DDB1和DDB2结合形成HBx-DDB1-DDB2复合物干扰DDB1-DDB2复合物的形成及与损伤DNA的结合而干扰损伤DNA的修复<sup>[36-37]</sup>。HBx也可通过与P53的结合, 干扰P53与TFII H最重要的两个亚单位XPB、XPD结合形成核苷转录外切修复复合体, 或者通过与Sp1结合, 使Sp1对XPB、XPD启动子的激活作用减弱, 抑制了XPB和XPD的内源性表达<sup>[38-39]</sup>, 通过影响核苷酸切除修复(NER)而抑制损伤DNA修复, 使环境致癌因素如黄曲霉毒素B1、UV射线和二乙基亚硝基胺(DEN)引起的DNA损伤累积, 遗传信息不稳定导致细胞发生恶性转化。

## 7 HBx对肿瘤细胞的浸润和转移的影响

HBx通过影响肿瘤细胞之间的分离、细胞外基质(ECM)的降解和肿瘤细胞入侵血管或淋巴管等步骤而参与调节肿瘤细胞的浸润、转移。

**7.1 HBx与肿瘤细胞的相互分离** HBx表达细胞中CD44呈极性分布并诱导细胞骨架重排、伪足的伸出及 $\beta$ -整合素亚单位被重新分布到细胞的伪足尖上, 增强细胞的运动能力。HBx也可通过降低E-纤维素的表达或激活Src激酶磷酸化 $\beta$ -整合素使细胞间肌动蛋白骨架和钙黏蛋白复合物间的连接断裂, 促进肿瘤细胞的分离、扩散<sup>[40-43]</sup>。

**7.2 HBx与ECM的降解** 多种肿瘤组织中均可检测到环氧化酶-2(COX-2)的表达, COX-2与肿瘤的发生与发展密切相关。HBx促COX-2的表达, 进而促其靶基因MMP1的表达, 并激活MMP-2; HBx还可经MAPK等信号传导通路提高细胞中MMP-9和MMP-3的水平。MMPs通过降解ECM及血管基底膜, 促进肿瘤细胞的浸润转移<sup>[44-47]</sup>。

**7.3 HBx与新生血管形成** 研究显示, 转染X基因的肿瘤组织血管内皮生长因子(VEGF)的表达较未转染者明显增高, 肿瘤组织的生长速度增快<sup>[48-49]</sup>。VEGF是新生血管形成的中心调控因子, 为缺氧诱导因子1(HIF-1)的重要靶基因。HBx激活HIF-1的转录表达, 并增加HIF-1的稳定性而减少其降解, 增强HIF-1对VEGF的激活作用<sup>[50-51]</sup>, 促新生血管形成, 不仅使肿瘤细胞获得充足的养分, 也是转移的基础。

## 8 结论

HBx在HCC发生发展中的作用机制是多方面的, 他可通过基因转录调控和多种信号途径影响细胞增生和凋亡、抑制损伤DNA的修复、影响细胞周期进程并促肿瘤细胞浸润和转移等。虽然

HBx许多功能的作用机制尚不明确, 甚至还存在一些相反的研究报道, 但其生物学功能在HBV相关性HCC发生发展中具有重要作用是毋庸置疑的, 其确切作用机制尚需进一步深入研究。

## 9 参考文献

- 1 Arbutnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 77-100
- 2 Murakami S. Hepatitis B virus X protein: structure, function and biology. *Intervirology* 1999; 42: 81-99
- 3 Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660
- 4 Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci* 2006; 97: 977-983
- 5 Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med* 2006; 147: 58-66
- 6 Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, King IA. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. *J Gen Virol* 2001; 82: 871-882
- 7 Hoare J, Henkler F, Dowling JJ, Errington W, Goldin RD, Fish D, McGarvey MJ. Subcellular localisation of the X protein in HBV infected hepatocytes. *J Med Virol* 2001; 64: 419-426
- 8 Lee YI, Hwang JM, Im JH, Lee YI, Kim NS, Kim DG, Yu DY, Moon HB, Park SK. Human hepatitis B virus-X protein alters mitochondrial function and physiology in human liver cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 15460-15471
- 9 Nomura T, Lin Y, Dorjsuren D, Ohno S, Yamashita T, Murakami S. Human hepatitis B virus X protein is detectable in nuclei of transfected cells, and is active for transactivation. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1453: 330-340
- 10 Wang ZW, Peng ZH, Li K, Qiu GQ, Zhang Y, Gu W. Effect of p16 gene on carcinogenesis of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25: 356-358
- 11 Liu XH, Lin J, Cao XZ, Zheng JM, Chen Y, Zhu MH. Biological impact of the COOH-terminal 40 amino acid deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 825-830
- 12 Liu XH, Zhu MH, Cao XZ, Zheng JM, Chen Y. Biological effects of COOH-terminal amino acid deletions of hepatitis B virus X protein on hepatocellular carcinoma cell line Huh7. *Ai Zheng* 2005; 24: 1213-1219
- 13 Tu H, Bonura C, Giannini C, Mouly H, Soussan P, Kew M, Paterlini-Br  chot P, Br  chot C, KKremsdorf D. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res* 2001; 61: 7803-7810
- 14 Lin J, Zhu MH, Qu JH, Ni CR, Li FM. Hepatitis B virus and deletion of its COOH-terminal forty amino acids: proliferative impact on hepatoma cell line SMMC-7721. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2005; 34: 592-595
- 15 Li J, Xu Z, Zheng Y, Johnson DL, Ou JH. Regulation of hepatocyte nuclear factor 1 activity by wild-

**应用要点**  
本文通过阐述HBx的可能调控作用, 为HBV感染及HCC预防、分子治疗研究等提供理论依据以及可能靶点。

## 名词解释

MMPs: 基质金属蛋白酶, 几乎能降解细胞外基质(ECM)中的各种蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用, 被认为是该过程中主要的蛋白水解酶。

- type and mutant hepatitis B virus X proteins. *J Virol* 2002; 76: 5875-5881
- 16 Shih WL, Kuo ML, Chuang SE, Cheng AL, Doong SL. Hepatitis B virus X protein inhibits transforming growth factor-beta-induced apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 25858-25864
- 17 Shih WL, Kuo ML, Chuang SE, Cheng AL, Doong SL. Hepatitis B virus X protein activates a survival signaling by linking SRC to phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 2003; 278: 31807-31813
- 18 Lee YI, Kang-Park S, Do SI, Lee YI. The hepatitis B virus-X protein activates a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent survival signaling cascade. *J Biol Chem* 2001; 276: 16969-16977
- 19 Lee YH, Yun Y. HBx protein of hepatitis B virus activates Jak1-STAT signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 25510-25515
- 20 Diao J, Khine AA, Sarangi F, Hsu E, Iorio C, Tibbles LA, Woodgett JR, Penninger J, Richardson CD. X protein of hepatitis B virus inhibits Fas-mediated apoptosis and is associated with up-regulation of the SAPK/JNK pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 8328-8340
- 21 Zhang X, Dong N, Zhang H, You J, Wang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on human telomerase reverse transcriptase expression and activity in hepatoma cells. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 98-104
- 22 Qu ZL, Zou SQ, Cui NQ, Wu XZ, Qin MF, Kong D, Zhou ZL. Upregulation of human telomerase reverse transcriptase mRNA expression by in vitro transfection of hepatitis B virus X gene into human hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5627-5632
- 23 Qu ZL, Zou SQ, Wang X. The effect of hepatitis B virus X gene transfection on expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in human bile duct carcinoma cell lines. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2004; 42: 1254-1257
- 24 Zhang Z, Torii N, Furusaka A, Malayaman N, Hu Z, Liang TJ. Structural and functional characterization of interaction between hepatitis B virus X protein and the proteasome complex. *J Biol Chem* 2000; 275: 15157-15165
- 25 Yoo YG, Lee MO. Hepatitis B virus X protein induces expression of Fas ligand gene through enhancing transcriptional activity of early growth response factor. *J Biol Chem* 2004; 279: 36242-36249
- 26 Lee MO, Kang HJ, Cho H, Shin EC, Park JH, Kim SJ. Hepatitis B virus X protein induced expression of the Nur77 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1162-1168
- 27 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-kappa B. *J Gen Virol* 2001; 82: 171-182
- 28 Um HR, Lim WC, Chae SY, Park S, Park JH, Cho H. Raf-1 and protein kinase B regulate cell survival through the activation of NF-kappaB in hepatitis B virus X-expressing cells. *Virus Res* 2007; 125: 1-8
- 29 Wei W, Huang W, Pan Y, Zhu F, Wu J. Functional switch of viral protein HBx on cell apoptosis, transformation, and tumorigenesis in association with oncoprotein Ras. *Cancer Lett* 2006; 244: 119-128
- 30 Shirakata Y, Koike K. Hepatitis B virus X protein induces cell death by causing loss of mitochondrial membrane potential. *J Biol Chem* 2003; 278: 22071-22078
- 31 Lee S, Tarn C, Wang WH, Chen S, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein differentially regulates cell cycle progression in X-transforming versus nontransforming hepatocyte (AML12) cell lines. *J Biol Chem* 2002; 277: 8730-8740
- 32 Park US, Park SK, Lee YI, Park JG, Lee YI. Hepatitis B virus-X protein upregulates the expression of p21waf1/cip1 and prolongs G1->S transition via a p53-independent pathway in human hepatoma cells. *Oncogene* 2000; 19: 3384-3394
- 33 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
- 34 Forgues M, Difilippantonio MJ, Linke SP, Ried T, Nagashima K, Feden J, Valerie K, Fukasawa K, Wang XW. Involvement of Crm1 in hepatitis B virus X protein-induced aberrant centriole replication and abnormal mitotic spindles. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5282-5292
- 35 Livezey KW, Negorev D, Simon D. Increased chromosomal alterations and micronuclei formation in human hepatoma HepG2 cells transfected with the hepatitis B virus HBX gene. *Mutat Res* 2002; 505: 63-74
- 36 Bergametti F, Sitterlin D, Transy C. Turnover of hepatitis B virus X protein is regulated by damaged DNA-binding complex. *J Virol* 2002; 76: 6495-6501
- 37 Becker SA, Lee TH, Butel JS, Slagle BL. Hepatitis B virus X protein interferes with cellular DNA repair. *J Virol* 1998; 72: 266-272
- 38 Jaitovich-Groisman I, Benlimame N, Slagle BL, Perez MH, Alpert L, Song DJ, Fotouhi-Ardakani N, Galipeau J, Alaoui-Jamali MA. Transcriptional regulation of the TFIIH transcription repair components XPB and XPD by the hepatitis B virus x protein in liver cells and transgenic liver tissue. *J Biol Chem* 2001; 276: 14124-14132
- 39 Jia L, Wang XW, Harris CC. Hepatitis B virus X protein inhibits nucleotide excision repair. *Int J Cancer* 1999; 80: 875-879
- 40 Lara-Pezzi E, Serrador JM, Montoya MC, Zamora D, Yáñez-Mó M, Carretero M, Furthmayr H, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein (HBx) induces a migratory phenotype in a CD44-dependent manner: possible role of HBx in invasion and metastasis. *Hepatology* 2001; 33: 1270-1281
- 41 Liu J, Lian Z, Han S, Waye MM, Wang H, Wu MC, Wu K, Ding J, Arbuthnot P, Kew M, Fan D, Feitelson MA. Downregulation of E-cadherin by hepatitis B virus X antigen in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 1008-1017
- 42 Lee JO, Kwun HJ, Jung JK, Choi KH, Min DS, Jang KL. Hepatitis B virus X protein represses E-cadherin expression via activation of DNA methyltransferase 1. *Oncogene* 2005; 24: 6617-6625
- 43 Lara-Pezzi E, Roche S, Andrisani OM, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. The hepatitis B virus HBx protein induces adherens junction disruption in a src-dependent manner. *Oncogene* 2001; 20: 3323-3331
- 44 Lara-Pezzi E, Gómez-Gavero MV, Gálvez BG, Mira E, Iñiguez MA, Fresno M, Martínez-A C, Arroyo

- AG, López-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 2002; 110: 1831-1838
- 45 Ou DP, Tao YM, Tang FQ, Yang LY. The hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma metastasis by upregulation of matrix metalloproteinases. *Int J Cancer* 2007; 120: 1208-1214
- 46 Yu FL, Liu HJ, Lee JW, Liao MH, Shih WL. Hepatitis B virus X protein promotes cell migration by inducing matrix metalloproteinase-3. *J Hepatol* 2005; 42: 520-527
- 47 Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: involvement of invasive potential. *FASEB J* 2004; 18: 1123-1125
- 48 Li DH, Chen XP, Zhang WG, Qiu FZ. HBx can facilitate the expression of vascular endothelial growth factor in human hepatoma tissue of nude mice. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2004; 12: 440
- 49 Wang HP, Chen XP, Ding L, He SQ, Ali M, Li DH, Zhang WG. Hepatitis B x protein activated vascular endothelial growth factor expression through hypoxia inducible factor-1 pathway. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25: 433-436
- 50 Yoo YG, Cho S, Park S, Lee MO. The carboxy-terminus of the hepatitis B virus X protein is necessary and sufficient for the activation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *FEBS Lett* 2004; 577: 121-126
- 51 Yoo YG, Oh SH, Park ES, Cho H, Lee N, Park H, Kim DK, Yu DY, Seong JK, Lee MO. Hepatitis B virus X protein enhances transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1alpha through activation of mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2003; 278: 39076-39084

同行评价  
本文阐述全面, 行文流畅, 内容充实, 具有一定的理论价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 中国科技期刊引证报告(核心版)发布 世界华人消化杂志 2006 年影响因子 0.373

本刊讯 2006年世界华人消化杂志的总被引频次为1855, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第104位, 内科医学类28种期刊的第7位. 2006年世界华人消化杂志的影响因子为0.373, 内科医学类28种期刊的第21位. 即年指标0.134, 他引率0.71, 地区数27, 基金论文比0.42, 海外论文比0.02, 学科影响指标 0.50. (总编辑: 马连生 2007-11-15)