

# 干扰素治疗慢性乙型肝炎的分子机制研究进展

刘汉屈, 秦波

刘汉屈, 秦波, 重庆医科大学附属第一医院感染科 重庆市 400010

秦波, 主任医师, 教授, 擅长各种感染性疾病尤其是病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝和肝硬化等肝病的诊断和治疗。

作者贡献分布: 本文综述由刘汉屈完成; 秦波审核。

通讯作者: 秦波, 教授, 400010, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院感染科. cqinbo@126.com

电话: 023-89012056

收稿日期: 2009-04-28 修回日期: 2009-06-05

接受日期: 2009-06-08 在线出版日期: 2009-06-28

## Advance in molecular mechanism of interferon to treat chronic hepatitis B

Han-Qu Liu, Bo Qin

Han-Qu Liu, Bo Qin, Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Professor Bo Qin, Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. cqinbo@126.com

Received: 2009-04-28 Revised: 2009-06-05

Accepted: 2009-06-08 Published online: 2009-06-28

## Abstract

The antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) therapy for chronic hepatitis B (CHB) is not only related to DNA load and genotype of HBV before treatment, gene mutation of HBV and polymorphism of type II HLA in the host, but also depends on the immunity of CHB patients. Researchers pay more and more attention to the mutant strain of virus and phenotypes of genes. However, the mechanism of interferon to resist HBV and the escape mechanism of HBV against the IFN therapy have not been clarified yet. This paper reviews the mechanism of IFN therapy and the influencing factors at molecular and genetic levels.

**Key Words:** Interferon; Chronic hepatitis B; Therapy; Gene

Liu HQ, Qin B. Advance in molecular mechanism of interferon to treat chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(18): 1803-1808

## 摘要

IFN- $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎的反应不仅与治疗前HBV DNA载量、HBV基因型、HBV基因组的点突变以及宿主II类HLA基因的多态性等因素有关, 而且也与患者免疫状况有关, 病毒突变株及基因表型日益受到关注。IFN抗HBV的作用机制及HBV逃逸IFN治疗的机制尚未完全明确。本文从基因、蛋白质和细胞等方面对相关影响因素及机制进行综述。

**关键词:** 干扰素; 慢性乙型肝炎; 治疗; 基因

刘汉屈, 秦波. 干扰素治疗慢性乙型肝炎的分子机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(18): 1803-1808

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1803.asp>

## 0 引言

据统计, 全球约有4亿人感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV), 每年近100万人死于HBV感染。应用有效的抗病毒药物对于最大限度长期抑制HBV, 减少和防止肝功能失代偿、肝硬化、肝癌等并发症的发生具有重要意义。目前, 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的抗病毒治疗包括IFN- $\alpha$ 治疗和核苷(酸)类似物治疗<sup>[1]</sup>。IFN- $\alpha$ 作为首选抗HBV药物之一, 主要是通过诱导细胞产生抗病毒蛋白和免疫调节来达到抗病毒的作用, JAK-STAT途径是经典的IFN信号转导途径<sup>[2]</sup>。Robeck *et al*<sup>[3]</sup>研究表明, Janus激酶在IFN抗HBV中起主要作用。Zhang *et al*<sup>[4]</sup>亦研究发现, JAK-STAT信号转导途径在介导IFN- $\alpha$ 抗HBV效应中起主要作用, 且ISGF3 (包括STAT1、STAT2、IRF-9)可能是一个关键的因子。

与核苷类似物相比, IFN- $\alpha$ 治疗应答持续更久, 但是IFN- $\alpha$ 治疗CHB有效率仍然较低, 仅为30%-50%<sup>[5]</sup>, 许多因素决定着IFN- $\alpha$ 抗病毒疗效。国内外许多研究表明, 感染HBV的临床表现与宿主及病毒有关, IFN治疗的反应不仅与治疗前HBV DNA载量、HBV基因型、HBV病毒基因组的点突变以及宿主II类HLA基因的多态性等因素有关, 而且也与CHB患者免疫状况如肝炎

## ■背景资料

据统计, 全球约有4亿人感染乙型肝炎病毒 (HBV), 每年近100万人死于HBV感染。应用有效的抗病毒药物对于最大限度长期抑制HBV, 减少和防止肝功能失代偿、肝硬化、肝癌等并发症的发生具有重要意义。目前, 慢性乙型肝炎 (CHB) 的抗病毒治疗包括IFN- $\alpha$ 治疗和核苷(酸)类似物治疗。与核苷类似物相比, IFN- $\alpha$ 治疗应答持续更久, 但是IFN- $\alpha$ 治疗CHB有效率仍然较低, 仅为30%-50%, 许多因素决定着IFN- $\alpha$ 抗病毒疗效。

## ■同行评议者

唐宽, 副研究员, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所国家级重点实验室; 曹洁, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学微生物学教研室

## ■研发前沿

全球CHB发病率及病死率高, IFN- $\alpha$ 抗HBV治疗应答持续更久, 疗程固定, 但治疗应答率仍较低, IFN抗HBV的作用机制及引起IFN治疗无应答的内在机制尚未完全明确。

活动程度、抗原递呈细胞功能状态、CTL功能及数量乃至遗传背景等有关<sup>[6-7]</sup>, 病毒突变株及基因表型日益受到关注。IFN抗HBV的作用机制及引起IFN治疗无应答的内在机制尚未完全明确, 本文以下从基因水平、蛋白质水平和细胞水平等方面对相关影响因素及机制进行概述, 为探索IFN治疗无应答的分子机制, 寻找预测IFN治疗疗效的指标以及寻求新的治疗方法提供一定的思路。

## 1 基因水平

1.1 宿主Ⅱ类HLA基因的多态性及HBV基因型 宿主Ⅱ类HLA基因的多态性可能影响HBV感染的易感性及对IFN治疗的应答, 与其他HLA-DRB1等位基因比较, HLA-DRB1\*14等位基因对IFN治疗的高应答率有关, HLA-DQB1\*07可能与IFN治疗的低应答率有关<sup>[8]</sup>。

目前发现HBV有8种基因型, 呈地域性分布。研究表明HBV基因型对慢性HBV感染的自然病程、临床结局、抗病毒治疗等具有影响。Halfon *et al*<sup>[9]</sup>, Kao *et al*<sup>[10]</sup>提出: HBV基因型与IFN疗效存在相关性, A基因型与B基因型对于扰素的应答率分别较D基因型与C基因型均更高, 感染A和B型HBV的患者应用IFN- $\alpha$ 的治疗效果要显著好于感染C和D型HBV的患者。

### 1.2 肝细胞及病毒基因谱变化

1.2.1 细胞基因谱: 在IFN治疗无应答相关基因的研究方面, 国内外学者发现HBV感染的细胞系在基因谱的表达上存在差异<sup>[11]</sup>。Xiong *et al*<sup>[12]</sup>研究表明IFN- $\alpha/\gamma$ 不同程度的调节了许多与激酶和信号转导、转录调节、抗原提呈和加工相关的基因, 发现一些IFN差别调节基因, 如MyD88、Diubiquitin抑制HBV的基因表达, 而MyD88已证明可抑制HBV的复制。Wieland *et al*<sup>[13]</sup>研究鉴别了29种与抑制HBV复制紧密相关的基因, 发现Ⅰ型、Ⅱ型IFN极强的诱导了免疫保护、泛素样蛋白的多重组件及许多GTP结合蛋白, 包括具有抗病毒活性的GTP酶、化学增活素、信号分子、与抗原加工相关的多种基因等, 并提出一个或更多相对较小亚型的基因成员可能介导了IFN的抗病毒活性, 且IFN的抗病毒效能呈蛋白酶体依赖。这些差别基因的发现是抗HBV治疗的一个潜在新靶点。

1.2.2 病毒基因突变体: Xu *et al*<sup>[14]</sup>和Lampertico *et al*<sup>[15]</sup>研究发现HBV前C区突变的存在是IFN治疗是否应答的一个决定因素, 前C区突变体

与IFN的持续应答及未经IFN治疗的HBV携带者血清由HBeAg自行转换成HBeAb有关。Wang *et al*用野生型HBV及含有前C区突变体的HBV转染Huh7细胞研究发现, 前C区突变的HBV存在IFN- $\alpha$ 治疗抵抗, C区双突变的HBV具有较野生型HBV更强的病毒复制能力及对IFN- $\alpha$ 的更低的治疗应答率<sup>[16-17]</sup>。HBV基因组C区在转录水平调节HBeAg分泌, C区的基因突变与HBeAg阴性的CHB有关, HBeAg阴性的CHB对IFN治疗的持续应答率较低。王卫峰 *et al*<sup>[18]</sup>体外研究IFN- $\alpha$ -2b作用下HBV突变机制, 发现在rhIFN- $\alpha$ -2b高剂量条件选择下, 能检测到HepG2.2.15 HBV前C/C基因插入或缺失突变株, 突变株与优势株相比基因序列同源性平均在97%以上。

1.2.3 单个核苷酸多态性: King *et al*<sup>[19]</sup>收集IFN治疗CHB有应答者46例和无应答者36例, 对IFN信号传导途径中的22个单个核苷酸多态性(single nucleotides polymorphism, SNP)进行分析, 发现真核细胞翻译起始因子2(eIF-2 $\alpha$ )调节区SNP杂合子(A/G)在IFN应答组占22%, 而IFN无应答组仅占2%, 而MxA 88为G/T杂合子在IFN应答组中占43%, 而无应答组为19%, 杂合子率有应答组高于无应答组。目前国内一些单位开始利用SNP分型来预测IFN的疗效, 但是其预测IFN疗效的阴性预测值和阳性预测值有待进一步评定。

## 2 蛋白质分子水平

2.1 MxA蛋白 MxA蛋白是Ⅰ型IFN(IFN- $\alpha/\gamma$ )诱导产生的分布于细胞质中的蛋白质, 具有广谱的抗病毒活性。多种研究证明GTP酶的活性在MxA蛋白抗RNA病毒中起关键作用, 最近研究表明MxA能够抑制HBV的复制。Gordien *et al*研究发现, 经IFN- $\alpha$ 刺激后, MxA应答在CHB患者中明显低于健康对照, 而且HBV DNA滴度高的患者MxA的应答更弱; HBcAg在胞质中的表达能够导致IFN抵抗, 其能够直接与MxA启动子区第2和第3个ISRE直接结合, 抑制MxA的表达, 这也是HBV逃避IFN- $\alpha$ 诱导的免疫清除方式<sup>[20-21]</sup>。通过研究MxA对HBV复制的直接抑制作用, 发现MxA能够抑制HBsAg和HBcAg的表达, 并且提示MxA对HBV复制的抑制是通过减少HBV RNA从细胞核至细胞质的转运实现的, 目前MxA对HBV转录后调控的具体机制尚不明确。而Yu *et al*<sup>[22]</sup>研究发现, GTP酶的缺失突变体(K83A、T103A、L612K)能下调细胞外HBsAg和HBeAg, 并且其在HepG2细胞中降低细胞内外

## ■相关报道

国内外许多研究表明, 感染HBV的临床表现与宿主及病毒有关, IFN治疗的反应不仅与治疗前HBV DNA载量、HBV基因型、HBV病毒基因组的点突变以及宿主Ⅱ类HLA基因的多态性等因素有关, 而且也与CHB患者免疫状况如肝炎活动程度、抗原递呈细胞功能状态、CTL功能及数量乃至遗传背景等有关, 病毒突变株及基因表型日益受到关注。

HBV DNA的表达水平于野生型MxA相似, 提出GTP酶的活性在MxA抑制HBV的复制中是非必须的, 且或许MxA对HBV在细胞核复制周期中仅有极少的影响。

**2.2 Toll样受体** Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)在先天性免疫反应中起着关键作用。Isogawa *et al*<sup>[23]</sup>给转基因小鼠静脉单一注射了TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9的特殊配体, 发现除TLR2外的所有这些配体均以IFN- $\alpha/\gamma$ 依赖的方式在肝脏中非细胞损伤的抑制HBV的复制, 提出TLRs的激活为HBV慢性感染的治疗提供了新的有力的治疗策略。Xia *et al*<sup>[24]</sup>在肝细胞模型中发现TLRs的激活明显的诱导了IFN- $\alpha/\gamma$ 抗病毒细胞因子的产生, 并抑制了HBV的复制, 指出TLRs在肝细胞中的表达可能与肝脏组织的局部免疫状态及病毒性肝炎的预后有关。Wu *et al*<sup>[25-26]</sup>研究发现鼠类肝脏非实质细胞中激活的TLRs能抑制HBV的复制, 亦通过类似的细胞实验证实HBV能够抵抗肝脏组织中TLRs所诱导的抗HBV效能, 这对研究HBV与机体免疫系统间的相互作用有重要意义。

**2.3 髓样分化因子(MyD88)** IFN- $\alpha$ 诱导的髓样分化因子(MyD88)是TLRs介导的信号级联放大途径中的一个重要的组件。Xiong *et al*<sup>[27]</sup>研究发现表达MyD88细胞的HBV蛋白和HBV复制中间体水平降低, 同时细胞中总的及胞质的HBV RNAs明显降低, 而核因子NF- $\kappa$ B活性有所增强。该研究表明被IFN- $\alpha$ 经由MyD88蛋白表达而抑制的HBV复制包括核因子NF- $\kappa$ B信号通路的激活及病毒转录的负性调节, 存在一种新的IFN- $\alpha$ 抗HBV机制。Wu *et al*<sup>[28]</sup>实验研究提出HBV多聚酶(HBV-polymerase)通过一种剂量依赖方式抑制MyD88启动子活性, 其中HBV多聚酶的末端蛋白(TP)区域对该抑制活动起关键作用。HBV多聚酶蛋白表达区域含有STAT1结合位点, HBV多聚酶蛋白抑制IFN- $\alpha$ 诱导的STAT1核转位, 但没有导致STAT1的降解及干扰他的磷酸化。此外, HBV多聚酶可以抑制ISRE启动子的转录活性和IFN刺激基因(ISGs)如STAT1和ISG15的表达。HBV多聚酶是IFN信号的主要抑制器, 他能通过阻断Stat1核转运抑制MyD88启动子的活性从而抑制IFN诱导的MyD88的表达。

**2.4 蛋白质磷酸酶2A(PP2A)** 从HBV对IFN诱导信号转导途径的干扰作用来说, Christen *et al*<sup>[17]</sup>发现HBV可引起蛋白质磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)的表达明显增强。PP2A是一种

异源三聚体蛋白质磷酸酶, 在所有的细胞表型中均表达, 且在HBV转基因小鼠及CHB患者的肝脏组织中表达水平较高。PP2A也具有丝氨酸/苏氨酸磷酸化酶的活性, 参与细胞周期调控及细胞增殖等多种细胞活动过程。HBV感染可引起PP2A超表达使STAT1第31位精氨酸残基甲基化过程受损, 而非或低甲基化的STAT1与PIAS1(STAT1的抑制剂)亲和力较高。所以PP2A的超表达导致STAT1与PIAS1结合, 从而抑制STAT1与ISGs的结合, 使HBV复制得以继续。另外, HCV的非结构蛋白3(nonstructural protein 3, NS3)也可增强PP2A的活性, 从而抑制IFN诱导的信号转导途径<sup>[29]</sup>。

Pan *et al*<sup>[30]</sup>研究表明: NS5A在HCV复制及抑制宿主免疫反应中起关键作用, NS5A增强了HBV-S蛋白及HBV-E蛋白的表达, 提出HCV NS5A在HCV与HBV同时感染时增强了HBV的复制及对IFN的抵抗。

**2.5 UBP43与ISG15蛋白** UBP43具有UBP(ubiquitin specific protease)酶家族的特征, 是目前所知唯一的ISG15去结合酶。研究发现, ISG15以及蛋白质的ISG15共价修饰对刺激细胞增殖、增强细胞毒作用、促进白细胞趋化作用等先天免疫功能以及在IFN调控的过程中有着重要的作用。用IFN刺激UBP43缺失细胞, 可以观察到STAT1磷酸化增强, 但并没有观察到他自身ISG15共价修饰水平的增加。JAK1及STAT1的ISG15共价修饰有可能与UBP43缺失细胞中IFN信号的增强没有直接关系。Kim *et al*<sup>[31]</sup>研究发现, 尽管在ISG15激活酶E1(UBE1L)中ISG15结合缺失, 但并不影响HBV的复制, 而HBV在UBP43表达降低时能更快清除, 提出HBV的复制不受ISG15的影响, 但在UBP43表达降低时HBV水平明显降低。因此, 调整UBP43的水平在治疗对IFN敏感的HBV的感染方面是一个潜在的治疗策略。

**2.6 胞嘧啶脱氨酶(APOBEC3s)** 细胞固有免疫成分APOBEC3(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like protein 3)是近年发现的具有抗病毒活性的一个蛋白家族。Turelli *et al*<sup>[32]</sup>首先报道了hA3G对Huh7细胞中的HBV复制有抑制作用, Turelli的结论被Bonvin *et al*<sup>[33]</sup>后来的研究者证实。胞嘧啶脱氨酶APOBEC3能够作用于逆转录病毒细胞内复制过程中, 使其胞嘧啶脱氨形成尿嘧啶, 导致不成熟逆转录病毒cDNA降解, 或者产生没有功能的高突变前病毒。CHB患者HBV序列中存在G-A超突变, 提

#### ■创新盘点

本文从基因水平、蛋白质水平和细胞水平对IFN治疗CHB的分子机制研究进展进行综述, 重点突出分子机制。



## ■应用要点

本文为探索IFN治疗无应答的分子机制,寻找预测IFN治疗疗效的指标以及寻求新的治疗方法提供一定的思路。

示APOBEC3参与HBV产生负链cDNA的过程。IFN能够诱导APOBEC3 A3G, A3F, A3BL的表达,他们能在细胞质内与HBV直接结合,抑制病毒复制,导致HBV G-A超突变的发生<sup>[34]</sup>。然而, Turelli *et al*<sup>[35]</sup>和Jost *et al*<sup>[36]</sup>最近研究发现通过结合RNA干扰及人免疫缺陷病毒转染敲除APOBEC3并不能取消IFN对HBV的抑制,提出APOBEC3在IFN抗HBV中是非必需因子。APOBEC3蛋白对体内HBV变异有无影响以及如何利用他们治疗乙型肝炎都是进一步深入研究探讨的方向。

## 3 细胞水平

**3.1 树突状细胞** 树突状细胞(dendritic cells, DCs)在免疫反应起着关键作用,最近研究显示: DCs与CHB的发展在一定程度上相关,并且更多的研究关注于DCs与CHB之间的联系。

Yu *et al*<sup>[37]</sup>学者研究发现, CD1 $\alpha$ DCs在体内能被IFN- $\alpha$ 诱导,并且HLA-DR、CD80和ICAM-1等相关免疫分子在一定程度上增加,这或许是IFN- $\alpha$ 治疗CHB的一个重要免疫相关分子机制。

HBV复制过程中产生dsRNA可以与TLR3结合,然后激活其下游信号传导途径,通过IFN调节因子(IRF)3、7的协同激活,在转录水平对IFN- $\beta$ 的表达进行调节,启动抗病毒免疫。安宝燕 *et al*<sup>[38]</sup>研究发现CHB患者IRF3表达异常,阻断了抗病毒的信号传导,引起IFN分泌异常,单核细胞来源的树突状细胞(monocyte dendritic cell, MoDC)不能分化成熟、抗原递呈功能受损,从而不能有效的诱导天然免疫、激活特异性抗病毒免疫反应,使HBV感染后出现免疫耐受或者免疫清除障碍,最终导致HBV持续感染。

Zhang *et al*<sup>[39]</sup>对儿童CHB患者接受普通IFN治疗后外周血pDCs数量及功能进行了研究,结果认为: pDCs可能参与到IFN清除HBV的过程,治疗过程中pDCs数量和功能的恢复,是疗效较好的标志,可以作为一项预测因素。

**3.2 T淋巴细胞** Th1型细胞因子在IFN疗效中起重要的作用。Rico *et al*<sup>[40]</sup>报道IFN治疗有应答的患者其外周血和肝脏HBcAg、HBeAg特异性增殖Th细胞的数量明显高于IFN治疗无应答者。无应答者HBV反应细胞产生以Th2为主的免疫反应,肝脏内淋巴细胞在IFN有应答者表现为HBV抗原刺激后IFN- $\gamma$ 和IL-12增加,而无应答者表现相反,并伴有IL-10的升高。

Genel *et al*<sup>[41]</sup>调查了40例HBeAg阳性的CHB患者,分析治疗前临床特征、组织学活动指数和免疫学参数对IFN- $\alpha$ 治疗应答的预测价值,发现由外周血CD8<sup>+</sup>升高引起的CD4/CD8降低与治疗应答有显著相关性。Tang *et al*<sup>[42]</sup>发现IFN治疗有应答组,肝内CD8<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T细胞明显高于IFN治疗无应答组, CD8 GrB<sup>+</sup> T细胞较无应答组轻微升高治疗前肝组织内CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞计数高是IFN- $\alpha$ 治疗应答率高的预测因素。

## 4 结论

IFN治疗CHB的疗效由宿主与病毒相互间的作用决定。CHB患者肝脏病变的状态反映了宿主本身清除病毒的反应和病毒对机体造成的间接或直接的损伤; IFN强烈诱导IFN抗病毒蛋白的表达和特异性免疫反应增强,两者可以抑制HBV的复制。患者的遗传背景的差异可以导致抗病毒蛋白和免疫应答的不同。此外, HBV表达的病毒蛋白可以抑制IFN的治疗性作用,逃避宿主清除的压力。目前对IFN抗HBV的作用机制虽有一些研究报告,但IFN治疗乙型肝炎患者表现为持续性的抗病毒免疫反应及无应答的具体机制还有待从细胞因子、基因表达谱等方面作进一步研究阐明。

## 5 参考文献

- 1 Lok AS, McMahon BJ. [AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update of therapeutic guidelines] *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 150-154
- 2 Brierley MM, Fish EN. Stats: multifaceted regulators of transcription. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25: 733-744
- 3 Robek MD, Boyd BS, Wieland SF, Chisari FV. Signal transduction pathways that inhibit hepatitis B virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1743-1747
- 4 Zhang Q, Wang Y, Wei L, Jiang D, Wang JH, Rao HY, Zhu L, Chen H, Fei R, Cong X. Role of ISGF3 in modulating the anti-hepatitis B virus activity of interferon-alpha in vitro. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1747-1761
- 5 Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-1667
- 6 Simon K, Rotter K, Zalewska M, Gładysz A. HBV-DNA level in blood serum as a predictor of good response to therapy with interferon-alpha-2b of patients with chronic hepatitis B. *Med Sci Monit* 2000; 6: 971-975
- 7 Xing TJ, Luo KX, Hou JL. Preliminary identification and analysis of point mutations correlated with response to interferon-alpha in hepatitis B virus post-transcriptional regulatory elements. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 56-61
- 8 Han YN, Yang JL, Zheng SG, Tang Q, Zhu W.

- Relationship of human leukocyte antigen class II genes with the susceptibility to hepatitis B virus infection and the response to interferon in HBV-infected patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5721-5724
- 9 Halfon P, Bourlière M, Pol S, Benhamou Y, Ouzan D, Rotily M, Khiri H, Renou C, Pénaranda G, Saadoun D, Thibault V, Serpaggi J, Varastet M, Tainturier MH, Poynard T, Cacoub P. Multicentre study of hepatitis B virus genotypes in France: correlation with liver fibrosis and hepatitis B e antigen status. *J Viral Hepat* 2006; 13: 329-335
  - 10 Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology* 2003; 46: 400-407
  - 11 Wang X, Yuan ZH, Zheng LJ, Yu F, Xiong W, Liu JX, Hu GX, Li Y. Gene expression profiles in an hepatitis B virus transfected hepatoblastoma cell line and differentially regulated gene expression by interferon- $\alpha$ . *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1740-1745
  - 12 Xiong W, Wang X, Liu XY, Xiang L, Zheng LJ, Liu JX, Yuan ZH. Analysis of gene expression in hepatitis B virus transfected cell line induced by interferon. *Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Xuebao* (Shanghai) 2003; 35: 1053-1060
  - 13 Wieland SF, Vega RG, Müller R, Evans CF, Hilbush B, Guidotti LG, Sutcliffe JG, Schultz PG, Chisari FV. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *J Virol* 2003; 77: 1227-1236
  - 14 Xu J, Brown D, Harrison T, Lin Y, Dusheiko G. Absence of hepatitis B virus precore mutants in patients with chronic hepatitis B responding to interferon- $\alpha$ . *Hepatology* 1992; 15: 1002-1006
  - 15 Lampertico P, Manzin A, Rumi MG, Paolucci S, Del Ninno E, Clementi M, Colombo M. Hepatitis B virus precore mutants in HBeAg carriers with chronic hepatitis treated with interferon. *J Viral Hepat* 1995; 2: 251-256
  - 16 Wang Y, Wei L, Jiang D, Cong X, Fei R, Chen H, Xiao J, Wang Y. In vitro resistance to interferon- $\alpha$  of hepatitis B virus with basic core promoter double mutation. *Antiviral Res* 2007; 75: 139-145
  - 17 Christen V, Duong F, Bernsmeier C, Sun D, Nassal M, Heim MH. Inhibition of alpha interferon signaling by hepatitis B virus. *J Virol* 2007; 81: 159-165
  - 18 王卫峰, 周晓东. 干扰素作用下乙型肝炎病毒的变异机制. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 724-728
  - 19 King JK, Yeh SH, Lin MW, Liu CJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS, Chen PJ. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 1416-1424
  - 20 Gordien E, Rosmorduc O, Peltekian C, Garreau F, Bréchet C, Kremsdorf D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J Virol* 2001; 75: 2684-2691
  - 21 Peltekian C, Gordien E, Garreau F, Meas-Yedid V, Soussan P, Williams V, Chaix ML, Olivo-Marin JC, Bréchet C, Kremsdorf D. Human MxA protein participates to the interferon-related inhibition of hepatitis B virus replication in female transgenic mice. *J Hepatol* 2005; 43: 965-972
  - 22 Yu Z, Wang Z, Chen J, Li H, Lin Z, Zhang F, Zhou Y, Hou J. GTPase activity is not essential for the interferon-inducible MxA protein to inhibit the replication of hepatitis B virus. *Arch Virol* 2008; 153: 1677-1684
  - 23 Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol* 2005; 79: 7269-7272
  - 24 Xia C, Lu M, Zhang Z, Meng Z, Zhang Z, Shi C. TLRs antiviral effect on hepatitis B virus in HepG2 cells. *J Appl Microbiol* 2008; 105: 1720-1727
  - 25 Wu J, Lu M, Meng Z, Trippler M, Broering R, Szczeponek A, Krux F, Dittmer U, Roggendorf M, Gerken G, Schlaak JF. Toll-like receptor-mediated control of HBV replication by nonparenchymal liver cells in mice. *Hepatology* 2007; 46: 1769-1778
  - 26 Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Broering R, Bucchi A, Sowa JP, Dittmer U, Yang D, Roggendorf M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 2009; 49: 1132-1140
  - 27 Xiong W, Wang X, Liu X, Xiang L, Zheng L, Yuan Z. Interferon-inducible MyD88 protein inhibits hepatitis B virus replication. *Virology* 2004; 319: 306-314
  - 28 Wu M, Xu Y, Lin S, Zhang X, Xiang L, Yuan Z. Hepatitis B virus polymerase inhibits the interferon-inducible MyD88 promoter by blocking nuclear translocation of Stat1. *J Gen Virol* 2007; 88: 3260-3269
  - 29 Duong FH, Christen V, Berke JM, Penna SH, Moradpour D, Heim MH. Upregulation of protein phosphatase 2Ac by hepatitis C virus modulates NS3 helicase activity through inhibition of protein arginine methyltransferase 1. *J Virol* 2005; 79: 15342-15350
  - 30 Pan Y, Wei W, Kang L, Wang Z, Fang J, Zhu Y, Wu J. NS5A protein of HCV enhances HBV replication and resistance to interferon response. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 70-75
  - 31 Kim JH, Luo JK, Zhang DE. The level of hepatitis B virus replication is not affected by protein ISG15 modification but is reduced by inhibition of UBP43 (USP18) expression. *J Immunol* 2008; 181: 6467-6472
  - 32 Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 2004; 303: 1829
  - 33 Bonvin M, Achermann F, Greeve I, Stroka D, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Greeve J. APOBEC-mediated interference with hepadnavirus production. *Hepatology* 2005; 42: 301-309
  - 34 Bonvin M, Achermann F, Greeve I, Stroka D, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Greeve J. Interferon-inducible expression of APOBEC3 editing enzymes in human hepatocytes and inhibition of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 2006; 43: 1364-1374
  - 35 Turelli P, Liagre-Quazzola A, Mangeat B, Verp S, Jost S, Trono D. APOBEC3-independent interferon-induced viral clearance in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2008; 82: 6585-6590
  - 36 Jost S, Turelli P, Mangeat B, Protzer U, Trono D. Induction of antiviral cytidine deaminases does not explain the inhibition of hepatitis B virus replication by interferons. *J Virol* 2007; 81: 10588-10596
  - 37 Yu YS, Tang ZH, Han JC, Xi M, Feng J, Zang GQ. Expression of ICAM-1, HLA-DR, and CD80 on peripheral circulating CD1 alpha DCs induced in vivo by IFN- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis

# ■ 名词解释

干扰素治疗无应答: CHB患者接受IFN- $\alpha$ 标准治疗3 mo后HBV DNA滴度仅轻度降低和/或不伴有HBeAg阴转及ALT的改善。

## ■同行评价

目前IFN抗HBV的作用机制及HBV逃逸IFN治疗的机制尚未完全明确,本文从分子及基因水平对其机制进行综述,内容较新颖,文章层次分明,能反应该领域的最新进展。

- B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1447-1451
- 38 安宝燕, 谢青, 王晖, 贾妮娜, 沈怀诚, 蔡伟, 俞红, 郭清. 干扰素调节因子3在慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1873-1879
- 39 Zhang Z, Zhang H, Chen D, Yao J, Fu J, Jin L, Wang FS. Response to interferon-alpha treatment correlates with recovery of blood plasmacytoid dendritic cells in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2007; 47: 751-759
- 40 Rico MA, Quiroga JA, Subirá D, Castañón S, Esteban JM, Pardo M, Carreño V. Hepatitis B virus-specific T-cell proliferation and cytokine secretion in chronic hepatitis B e antibody-positive patients treated with ribavirin and interferon alpha. *Hepatology* 2001; 33: 295-300
- 41 Genel F, Unal F, Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu S, Kutukculer N, Yagci RV. Decreased ratio of CD4/CD8 lymphocytes might be predictive for successful interferon alpha and lamivudine combined therapy in childhood chronic hepatitis B infection: A preliminary study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 645-650
- 42 Tang TJ, Kwekkeboom J, Mancham S, Binda RS, de Man RA, Schalm SW, Kusters JG, Janssen HL. Intrahepatic CD8+ T-lymphocyte response is important for therapy-induced viral clearance in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2005; 43: 45-52

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t=4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5)致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2009-06-28)