

丙型肝炎病毒蛋白在转基因模型中的作用机制研究进展

焦健, 王江滨, 赵平

■背景资料

自HCV被发现以来,人们一直在对HCV如何逃避宿主免疫反应的慢性化机制进行探索。由于HCV通常只在人和高级灵长类动物中形成自然感染,因此极少有研究建立HCV长期感染的实验室模型,转基因技术为研究人类疾病的分子机制提供了方法,在此基础上开展的转基因细胞系,嵌合体和转基因动物模型在感染性疾病研究中的价值已得到证实。

焦健, 王江滨, 赵平, 吉林大学中日联谊医院 吉林省长春市 130033

吉林省科技厅基金资助项目, No. 20080745

长春市科技局基金资助项目, No. 08SF02

作者贡献分布: 本文综述由焦健与赵平完成, 王江滨审校。

通讯作者: 焦健, 副主任医师, 130033, 吉林省长春市, 吉林大学

中日联谊医院. jjian@jlu.edu.cn

电话: 0431-84995850

收稿日期: 2009-12-15 修回日期: 2010-02-10

接受日期: 2010-02-23 在线出版日期: 2010-04-08

Advances in understanding the role of HCV proteins in the pathogenesis of HCV-induced liver diseases in animal models

Jian Jiao, Jiang-Bin Wang, Ping Zhao

Jian Jiao, Jiang-Bin Wang, Ping Zhao, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China

Supported by: the Research Foundation of Jilin Provincial Science & Technology Department, No. 20080745; and the Research Foundation of the Science & Technology Bureau of Changchun City, No. 08SF02

Correspondence to: Jian Jiao, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China. jjian@jlu.edu.cn

Received: 2009-12-15 Revised: 2010-02-10

Accepted: 2010-02-23 Published online: 2010-04-08

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) is closely associated with the occurrence of hepatitis, cirrhosis and liver cancer. As HCV naturally infects only humans and higher primates, few animal models of HCV infection have been established. As a result, limited knowledge on the pathophysiology of and host immune responses to HCV infection is obtained. Gene transfer approaches have been used to establish relevant animal models to investigate the molecular basis of HCV-induced liver diseases. This paper focuses on providing an overview of the recent advances in understanding the role of HCV proteins in the pathogenesis of HCV-induced liver diseases in animal models.

Key Words: Hepatitis C virus; Gene transfer; Model

Jiao J, Wang JB, Zhao P. Advances in understanding the role of HCV proteins in the pathogenesis of HCV-induced

liver diseases in animal models. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 1016-1020

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)与肝炎、肝硬化和肝癌的发生密切相关。由于HCV通常只在人和高级灵长类动物中形成自然感染,因此极少有研究建立HCV长期感染的实验室模型, HCV感染的病理生理学变化及其与宿主相互作用的相关研究也因此受到限制。近年来,转基因技术为研究人类疾病的分子机制提供了方法,在此基础上开展的转基因细胞系,嵌合体和转基因动物模型在感染性疾病研究中的价值已得到证实。本文综述了近年来HCV转基因模型中HCV蛋白相关的可能致病机制。

关键词: 丙型肝炎病毒; 转基因; 模型

焦健, 王江滨, 赵平. 丙型肝炎病毒蛋白在转基因模型中的作用机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(10): 1016-1020

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1016.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是单股正链RNA病毒,与肝炎、肝硬化和肝癌的发生密切相关。由于HCV严格的嗜肝性,且只在人和高级灵长类动物(如猩猩)中形成自然感染,目前尚缺少HCV长期感染的实验室模型, HCV感染的病理生理学变化及其与宿主相互作用的相关研究也因此受到限制。近年来,转基因技术为研究人类疾病的分子机制提供了方法,在此基础上开展的转基因细胞系,嵌合体和转基因动物模型在感染性疾病研究中的价值已得到证实。本文综述目前HCV转基因模型研究中所发现的HCV蛋白相关的可能致病机制。

1 HCV转基因模型

近年来, HCV组织培养模型和动物模型的研究都取得了重要进展。组织培养模型主要以复制子系统为基础,其为病毒在细胞内以及细胞培

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

养物中有效复制提供了方法,让我们得以在体外模拟完整的病毒生活循环周期,也为进一步的体内研究提供了线索^[1]。啮齿类动物因为其繁殖周期短,体型小,价格便宜从而最常用于动物模型研究。采用不同启动子构建的多种小鼠模型为探讨HCV蛋白在HCV感染及致病机制中的作用提供了大量研究结果^[2,3]。最常见的转基因鼠模型是通过采用显微注射技术构建的,即将HCV全长或部分基因组及某个特定的启动子基因引入小鼠卵细胞,从而产生一个稳定表达HCV蛋白的小鼠系。但此种转基因模型中,病毒蛋白被认为是小鼠的自身抗原,其表达对小鼠的免疫系统并不造成影响,因此体内也不存在抗HCV抗体。为了观察机体对HCV感染所产生的免疫学反应,Kohara等采用Cre/loxP技术,构建了携带HCV核心蛋白、E1、E2蛋白和NS2蛋白cDNA的转基因小鼠,通过感染Cre重组表达的腺病毒来表达这些蛋白以模拟HCV急性感染,这种小鼠模型为探讨HCV引起的免疫反应和HCV感染发病机制提供了有力的工具^[4]。为改善转基因鼠HCV蛋白在肝中的表达过低的局限性,近年来出现的非遗传的转基因方法[如尾静脉高压注射法,即将质粒DNA表达载体或小干扰RNA(iRNA)通过高压注射的方法引入小鼠体内进行表达],为探讨HCV相关的抗体产生、调节因子(regulatory elements)表达及评价基因治疗的效果提供了有效途径^[5]。

其他转基因方法,如尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen, uPA)转基因小鼠^[6],以及通过致死量辐射去除正常免疫系统的小鼠与严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠的骨髓细胞重构后,将体外感染HCV的人肝细胞移植到小鼠体内形成的三聚体小鼠模型^[7,8]等都为探讨HCV蛋白的致病作用奠定了基础。

2 HCV蛋白在转基因模型中的作用

2.1 核心蛋白 目前有关HCV转基因模型的研究多集中在探讨HCV结构蛋白,尤其是核心蛋白的作用。胰岛素抵抗,影响极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)代谢已经被证实与HCV核心蛋白导致的肝脂肪变性,纤维化和IFN抵抗密切相关。Koike等采用核心蛋白转基因鼠进行了糖耐受实验的研究,结果显示,转基因鼠比非转基因鼠具有更高的血糖值,从而提示胰岛素降低血糖水平的能力在HCV核心蛋白

转基因鼠中明显减弱,这与慢性丙型肝炎患者中早已被观察到的胰岛素抵抗情况类似。该研究还推测,HCV核心蛋白引起的SOCS3(细胞因子信号3抑制子)促进了蛋白酶体IRS1和IRS2(胰岛素受体底物1和2)通过泛化素机制的降解,以及HCV核心蛋白促进TNF产生可能与胰岛素抵抗的机制相关^[9-11]。

此外,还有报道提出,HCV核心蛋白可能通过影响脂蛋白代谢中的某些特殊途径而引起肝脏脂肪变。Perlemuter等通过转基因鼠体内模型的研究证实,在小鼠肝脏过度表达HCV核心蛋白可干扰VLDL的装配和分泌^[12]。微粒体三酰甘油转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)在肝脏脂蛋白装配和分泌中起重要作用,有研究发现,HCV核心蛋白转基因鼠中MTP的表达受到抑制,可能与HCV相关的肝脂肪变相关^[13]。

值得提出的是,在人类,HCV引起的脂肪变性的发展和纤维化进展可能是基因型依赖的。有研究报道,1型HCV感染者脂肪变的出现可能与HCV和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的共存有关,且与BMI升高有一定的关联^[14]。而另一个研究提示,脂肪变可能由病毒直接导致并可能与3型HCV感染相关^[15,16]。但目前在转基因鼠中没有发现相关的结果,主要原因是目前研究所采用的转基因鼠几乎都是应用1b型HCV的基因序列。

HCV核心蛋白在肝癌进展中的作用已被转基因小鼠模型证实。核心蛋白引起的肝细胞脂肪变,过氧化压力以及其他信号途径的改变都可能最终导致肝细胞癌(hepato cellular carcinoma, HCC)的发生。总结起来,HCV导致肝癌可能主要通过2种途径。(1)核心蛋白影响线粒体功能导致的过氧化压力可能出现细胞生长相关基因的异常。(2)调节细胞基因表达,影响细胞间信号传导(如MAPK途径),从而导致转录因子活化和出现异常的细胞周期等^[17]。

2.2 E1和E2蛋白 在目前HCV转基因鼠的研究中,多数学者采用HCV E1、E2蛋白与核心蛋白同时表达以研究HCV相关的损伤。仅有2个研究单独采用了包膜蛋白E1、E2转基因鼠(Koike等用E1和E2蛋白^[18],Pasquienlli用E2蛋白^[19]),但并没有在转基因鼠中发现肝损伤。值得关注的是,有一项研究发现,E1和E2蛋白转基因鼠可出现HCV蛋白在肝外的表达并出现唾液腺和泪腺等腺体淋巴细胞浸润以及纤维组织增生的病理改

■研究前沿

HCV如何逃避宿主免疫反应而使感染持续存在,并最终导致肝病恶化的机制一直是研究者们努力探索而尚未解决的问题。探讨HCV对干扰素治疗的抵抗机制,寻找更理想的抗HCV治疗方案是丙型肝炎领域另一亟待解决的关键问题。

■相关报道

2005年, Etienne等在*Nature*上发表文章提出, RIG-I分子系通过与一种被称为Cardif(card adaptor inducing IFN- β)的受体蛋白相互作用而引起NF- κ B和IRF3的活化, 并进一步引起抗病毒免疫反应的。Cardif可以被HCV NS3/4A蛋白酶特异性切割, 从而改变IRF3和NF- κ B传导途径, 影响机体的抗病毒免疫应答。

变^[20]。这个现象和HCV感染者Sjogren's综合征的发生非常类似。

2.3 非结构蛋白 如前所述, 目前HCV转基因鼠的研究多集中在探讨HCV核心蛋白的作用, 直到最近几年才出现了表达HCV非结构蛋白的转基因鼠, 在这些转基因鼠中均未发现肝脏的损伤性改变, 但都发现了转基因小鼠对致死量TNF介导的肝损伤的抵抗。

Majumder等于2002年采用肝特异性apoE启动子或鼠MUP启动子引入HCV NS5A基因片段构建了转基因FVB小鼠, 结果显示, 这些转基因鼠的表型与其他正常的同窝出生的小鼠相类似, 并没有明显的肝脏组织学改变, 该研究一直观察到24周龄。但研究发现表达NS5A蛋白的转基因鼠对注射致死量TNF引起的肝细胞凋亡有明显的抵抗作用, 给这些转基因鼠注射抗Fas抗体却并不影响肝细胞的凋亡, 这就提示NS5A可能通过非Fas介导的机制影响肝细胞的凋亡过程^[21]。

2006年, Frelin等构建了能够在肝细胞稳定表达HCVNS3/4A蛋白的小鼠模型以研究HCVNS3/4A蛋白在体内的作用。结果显示, 在肝脏表达HCVNS3/4A蛋白并不引起自发的肝脏疾病, 但能够改变肝内的免疫细胞亚群并对致死量TNF诱导的肝损伤具有保护作用, 而这种TNF抵抗作用能够被p38MAPK抑制剂逆转^[22]。

3 HCV蛋白对细胞信号传导的影响

3.1 IFN途径 转基因鼠的体内实验证实, 全长HCV蛋白的表达和核心蛋白的表达均能够抑制IFN的信号传导, 其机制可能是通过上调蛋白磷酸酶2A和STAT的去甲基化, 使STAT转录因子与干扰素刺激基因(interferon stimulating gene, ISG)启动子的结合被抑制^[23]。

Kawamura等发现HCV核心蛋白能够通过抑制STAT1和刺激STAT3活化来保护感染的肝细胞免于细胞介导的免疫损伤并促进肝细胞的增殖^[24]。Yoshida等认为, STAT3活化的机制可能是HCV核心蛋白通过酪氨酸位点的磷酸化直接与STAT3作用, 导致Bcl-xL, cyclin D1上调, 进而出现不依赖支持物生长(anchorage-independent growth, 非停泊性生长)的现象, 从而与肿瘤形成有关^[25]。此外, Miyoshi等2005年还报道, SOCS基因的衰减与IFN γ 抵抗的产生与有关^[26]。

3.2 凋亡传导途径 Yang等2002年报道, Fas介导的p38活化在表达核心蛋白的HepG2细胞系以及转基因鼠的肝细胞中均受抑制^[27]。核心蛋白可阻

断ASK1(凋亡信号调节激酶1)的活化, 而ASK1是一个p38途径中MAPKKK的上游的主要分子, p38和ASK活化是细胞抵抗Fas介导的凋亡而生存所必需的信号分子, 因此HCV核心蛋白转基因鼠中肝脏Fas介导细胞凋亡加速。Machida等采用HCV core-E1-E2-NS2转基因鼠则有不同的发现, 这些转基因小鼠对Fas抗体刺激导致的致死性具有抵抗作用, 提示HCV持续感染可能是Fas介导的细胞凋亡受抑制的结果^[28]。体外实验还发现, HCV NS5A具有使胞质内P53升高, 下调P21蛋白, 活化STAT3和抑制TNF- α 介导的凋亡等作用, 但上述结果在体内实验中还未被证实^[29]。

3.3 过氧化和脂肪变相关信号研究 研究发现, 过氧化酶体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α)蛋白活化引起的某些蛋白质表达, 包括脂肪酸代谢酶和细胞循环调节子, 在HCV核心蛋白转基因鼠中明显升高^[30]。这就提示, PPAR α 活化可能与HCV核心蛋白介导的肝脏脂肪变和肝癌形成有关。细胞间信号级联的改变, 如MAPK/cyclin D1-CDK4信号转导通路的活化也被认为与核心蛋白的表达相关。Koike等2007年报道, 过氧化压力的增加和清道夫系统(scavenger system)的活化与脂类和糖代谢的改变相关, 并可能与HCV持续感染及随后HCC的发展有关^[31]。

另外, 一氧化氮(nitric oxide, NO)可引起线粒体损伤并导致双链DNA的崩解和DNA的氧化损伤。Machida等报道, 在体外HCV感染细胞中, HCV感染可引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生并降低线粒体的膜转运能力, HCV感染细胞线粒体损伤和双链DNA的崩解是由NO和ROS介导的。在HCV蛋白中, 核心蛋白, E1和NS3蛋白都是潜在的ROS诱生物, 他们的表达导致DNA损伤和STAT3的活化, 因此, 核心蛋白转基因鼠显示出高水平的脂质过氧化和DNA的过氧化损伤^[32]。

4 结论

尽管目前有关HCV蛋白致病机制的研究已经取得了许多进展, 但通过HCV转基因模型, 人们不仅获得了更多的体内研究结果, 而且有关HCV与宿主相互作用以及对宿主信号传导的影响也得到了很多突破性进展。但什么种类的模型最接近于人类的真实感染? 哪些研究结果最符合人类HCV感染的真实状况? 很多问题都需要更深入的, 尤其是人类和小鼠的平行研究以进一步明确。

5 参考文献

- 1 Brass V, Moradpour D, Blum HE. Hepatitis C virus infection: in vivo and in vitro models. *J Viral Hepat* 2007; 14 Suppl 1: 64-67
- 2 Kremsdorf D, Brezillon N. New animal models for hepatitis C viral infection and pathogenesis studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2427-2435
- 3 Ilan E, Eren R, Lubin I, Nussbaum O, Zauberman A, Dagan S. The Trimer mouse: a system for generating human monoclonal antibodies and modeling human diseases. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 102-109
- 4 Wakita T, Katsume A, Kato J, Taya C, Yonekawa H, Kanegae Y, Saito I, Hayashi Y, Koike K, Miyamoto M, Hiasa Y, Kohara M. Possible role of cytotoxic T cells in acute liver injury in hepatitis C virus cDNA transgenic mice mediated by Cre/loxP system. *J Med Virol* 2000; 62: 308-317
- 5 Herweijer H, Wolff JA. Gene therapy progress and prospects: hydrodynamic gene delivery. *Gene Ther* 2007; 14: 99-107
- 6 Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator. *Cell* 1990; 62: 447-456
- 7 Zhu Q, Oei Y, Mendel DB, Garrett EN, Patawaran MB, Hollenbach PW, Aukerman SL, Weiner AJ. Novel robust hepatitis C virus mouse efficacy model. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3260-3268
- 8 Ilan E, Arazi J, Nussbaum O, Zauberman A, Eren R, Lubin I, Neville L, Ben-Moshe O, Kischitzky A, Litchi A, Margalit I, Gopher J, Mounir S, Cai W, Daudi N, Eid A, Jurim O, Czerniak A, Galun E, Dagan S. The hepatitis C virus (HCV)-Trimer mouse: a model for evaluation of agents against HCV. *J Infect Dis* 2002; 185: 153-161
- 9 Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840-848
- 10 Koike K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol* 2006; 49: 51-57
- 11 Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-1508
- 12 Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, Bréchet C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16: 185-194
- 13 Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, Marcolongo M, Vario A, Datz C, Hussain MM, Alberti A. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1661-1669
- 14 Bosques-Padilla F. [Hepatitis-C infection and hepatic steatosis] *Gac Med Mex* 2004; 140 Suppl 2: S73-S76
- 15 Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, Bringman D, Martin LM, Assmann J, Gramlich T, Mullen KD, O'Shea R, Carey WD, Ferguson R. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 705-709
- 16 Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res* 2003; 60: 125-127
- 17 Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S132-S135
- 18 Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Matsuura Y, Suzuki T, Saito I, Iino S, Kurokawa K, Miyamura T. Expression of hepatitis C virus envelope proteins in transgenic mice. *J Gen Virol* 1995; 76 (Pt 12): 3031-3038
- 19 Pasquinnelli C, Shoenberger JM, Chung J, Chang KM, Guidotti LG, Selby M, Berger K, Lesniewski R, Houghton M, Chisari FV. Hepatitis C virus core and E2 protein expression in transgenic mice. *Hepatology* 1997; 25: 719-727
- 20 Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Kurokawa K, Matsuura Y, Miyamura T. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 233-236
- 21 Majumder M, Ghosh AK, Steele R, Zhou XY, Phillips NJ, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus NS5A protein impairs TNF-mediated hepatic apoptosis, but not by an anti-FAS antibody, in transgenic mice. *Virology* 2002; 294: 94-105
- 22 Frelin L, Brenndörfer ED, Ahlén G, Weiland M, Hultgren C, Alheim M, Glaumann H, Rozell B, Milich DR, Bode JG, Sällberg M. The hepatitis C virus and immune evasion: non-structural 3/4A transgenic mice are resistant to lethal tumour necrosis factor alpha mediated liver disease. *Gut* 2006; 55: 1475-1483
- 23 Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, Stutvoet ST, Wang X, Terracciano L, Moradpour D, Blum HE, Alonzi T, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Expression of hepatitis c virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1465-1475
- 24 Kawamura H, Govindarajan S, Aswad F, Machida K, Lai MM, Sung VM, Dennert G. HCV core expression in hepatocytes protects against autoimmune liver injury and promotes liver regeneration in mice. *Hepatology* 2006; 44: 936-944
- 25 Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, Yoshimura A. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* 2002; 196: 641-653
- 26 Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 2005; 43: 757-763
- 27 Yang SH, Lee CG, Lee CW, Choi EJ, Yoon SK, Ahn KS, Sung YC. Hepatitis C virus core inhibits the Fas-mediated p38 mitogen activated kinase signaling pathway in hepatocytes. *Mol Cells* 2002;

■应用要点

通过HCV转基因模型,人们不仅获得了更多的体内研究结果,而且有关HCV与宿主相互作用以及对宿主信号传导的影响也得到了很多突破性进展。但很多问题需要更深入的,尤其是人类和小鼠的平行研究以进一步明确。

■同行评价

本文综述了近年来HCV转基因模型中HCV蛋白相关的可能致病机制,资料较详细,内容反映了HCV蛋白在的研究现状,文章有一定的可读性。

- 13: 452-462
- 28 Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E, Toné S, Shibasaki F, Shimizu M, Takahashi H, Hayashi Y, Funata N, Taya C, Yonekawa H, Kohara M. Inhibition of cytochrome c release in Fas-mediated signaling pathway in transgenic mice induced to express hepatitis C viral proteins. *J Biol Chem* 2001; 276: 12140-12146
- 29 Majumder M, Steele R, Ghosh AK, Zhou XY, Thornburg L, Ray R, Phillips NJ, Ray RB. Expression of hepatitis C virus non-structural 5A protein in the liver of transgenic mice. *FEBS Lett* 2003; 555: 528-532
- 30 Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 683-694
- 31 Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: Dual-pass carcinogenesis through activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatology Res* 2007; 37 Suppl 2: S115-S120
- 32 Machida K, Cheng KT, Lai CK, Jeng KS, Sung VM, Lai MM. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J Virol* 2006; 80: 7199-7207

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益,本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审阅过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。