

乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展

龚作炯

■背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝癌细胞癌的最主要原因。近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。

龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的防治研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371789.

作者贡献分布: 本文由龚作炯独立完成。

通讯作者: 龚作炯, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科。zjgong@163.com
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2016-03-01

修回日期: 2016-03-10

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-06-28

Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment

Zuo-Jiong Gong

Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Correspondence to: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zjgong@163.com

Received: 2016-03-01

Revised: 2016-03-10

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-06-28

■同行评议者

卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

Abstract

In recent years, many studies have confirmed that epigenetics and acetylation-dependent regulation play important roles in the pathogenesis of chronic hepatitis and primary hepatocellular carcinoma. This paper systematically introduces the roles and possible mechanisms of acetylation and its related signal pathways in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, which may provide a potential novel strategy for the therapy of chronic HBV infection.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acetylation; Hepatitis B virus; Chronic infection; Antiviral therapy; Immunologic modulation

Gong ZJ. Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2778-2784
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2778>

摘要

近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。本文较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙酰化; 乙型肝炎病毒; 慢性感染; 抗病毒治疗; 免疫调控

核心提示: 研究证实乙酰化调控在乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制。本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

龚作炯. 乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2778-2784 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2778>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝细胞癌的最主要原因。据世界卫生组织报道, 全球约有20亿人曾经感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染者, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[1]。因此, 慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点。积极探索HBV感染的慢性化机制及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点。近来, 研究证实乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制。本综述将较系统地介绍乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

1 HBV持续化感染与免疫

根据感染者对HBV免疫状态, HBV复制情况以及感染者肝细胞的损害情况, 慢性病毒性乙型肝炎自然史可被分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动期和再活动期。免疫耐受期患者血清HBV病毒载量高, 血清HBeAg阳性, 无明显

肝脏损害; 免疫清除期患者血清转氨酶持续或间断升高, 发生HBV清除, 可导致肝功能失代偿、肝纤维化或肝硬化的发生, 最终可致HBeAg发生血清学转换而进入非活动期; 非活动期患者血清HBV阴性, 转氨酶正常, HBeAb阳性; 少数患者可因HBV发生变异, 而导致HBV活动性复制, 转氨酶再次持续或间断升高, 而进入再活动期^[2]。

1.1 HBV的免疫清除 在感染人体之后, HBV是被清除还是呈持续感染状态取决于被感染者的年龄以及免疫状态。研究^[3]显示, HBV慢性感染多发生于受母婴传播或水平传播而感染的儿童以及免疫功能不全的成人。对于大多数成年人来说, HBV感染多呈隐匿性, 缺乏明显的临床症状, 往往于体检之时才被发现曾感染过HBV。由于缺乏大规模的急性感染者的研究资料, HBV在人体内被清除的具体的机制尚不明确。但现有研究资料表明, 固有免疫和适应性免疫均参与了HBV的清除。

NK细胞、NKT细胞以及Kupffer细胞等固有免疫细胞被认为与HBV的清除密切相关。NK细胞广泛存在于肝脏组织中, 其主要通过溶解被病毒感染的细胞, 诱导靶细胞凋亡以及分泌细胞因子[干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白介素(interleukin, IL)-10等]来发挥抗病毒作用^[4]。NKT细胞是一类兼具NK细胞及T细胞特性的T细胞^[5], 研究^[6]证实, 在HBV转基因小鼠中, NKT细胞能够通过分泌IFN- γ 而抑制HBV复制。在注射乙型肝炎疫苗之后, 对疫苗有反应者体内NK细胞及NKT细胞水平明显上升, 而对疫苗无反应者没有相应的表现, 也证实NK细胞和NKT细胞与HBV免疫相关^[7]。Kupffer细胞主要位于肝血窦内, 是肝组织中数量最多的固有免疫细胞^[8]。研究^[9]显示, HBV转基因小鼠感染疟原虫后可致Kupffer细胞激活并分泌炎症因子, 致HBV和疟原虫被同时清除。除此之外, Kupffer细胞还可与树突状细胞作为抗原提呈细胞参与HBV的获得性免疫。

HBV的获得性免疫由许多复杂的免疫细胞群体构成, 包括抗原提呈细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞以及B细胞等。在感染HBV后, 成功清除了HBV的患者体内存在多种针

■ 研究前沿

慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点。积极探索HBV感染的慢性化机制, 及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点, 可为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

■ 相关报道

近期研究报道, 与共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。另外, HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制。

对HBV的CD4⁺ T细胞, 而慢性HBV感染者CD4⁺ T细胞反应明显降低, 提示CD4⁺ T细胞在清除HBV过程中发挥重要作用^[10]。虽然提前清除CD4⁺ T细胞后可导致HBV的慢性化感染, 但是CD4⁺ T细胞并不直接发挥抗病毒作用, 而是通过辅助其他细胞发挥抗病毒作用, 如CD8⁺ T细胞等^[10]。CD8⁺ T细胞在HBV的清除过程中起关键作用。Thimme等^[11]分别阻断CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞后, 观察了黑猩猩对HBV的反应性, 证实CD8⁺ T细胞在清除HBV的过程中发挥主要作用, 其可通过裂解细胞以及分泌细胞因子两种方式清除病毒。B细胞介导的体液免疫对清除病毒以及预防HBV感染至关重要, 成功清除HBV的患者体内, CD4⁺ T细胞可辅助B细胞产生HBsAb、HBeAb以及HBcAb^[12]。

1.2 HBV感染的慢性化机制 HBV感染慢性化的确切机制尚不明确, 许多因素被认为与HBV的持续性感染相关, 主要包括宿主因素和病毒因素两个方面。宿主对HBV免疫状态的异常与HBV的持续感染密切相关。研究^[13]显示, 免疫耐受期患者体内NK细胞的数量较免疫清除期患者明显升高, 提示免疫耐受期患者NK细胞对HBV缺乏反应能力。而慢性乙型肝炎患者体内树突状细胞激活T细胞以及产生IL-12的能力也被证实是降低的^[14]。除此之外, 慢性乙型肝炎患者体内HBV特异性的CD4⁺ T细胞以及CD8⁺ T细胞的反应性也被证实是降低的^[15,16]。尽管CD8⁺ T细胞拥有较低的反应性, 但是同样被证实能够导致肝脏的炎症反应, 只是不能有效清除HBV^[15]。CD4⁺CD25⁺Treg在体外主要通过细胞-细胞接触依赖的方式抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞功能^[17], 我们之前的研究^[18]结果显示, 普通慢性乙型肝炎患者Treg的比率水平明显高于健康人, 提示CD4⁺CD25⁺Treg也参与了HBV的慢性化。

病毒本身的因素也参与了HBV的慢性化。研究显示, HBeAg可以诱导HBeAg和HBcAg特异性Th1 CD4⁺ T细胞的凋亡, 而导致HBV的持续性感染^[19]。HBV X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)也可以通过调节核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号通路而调节免疫反应而参与HBV的慢性化^[20]。另外, cccDNA作为HBV的转录模板, 在维持HBV的持续性感染过程中发挥着重要作用^[21]。

2 HBV持续性感染与抗病毒治疗

纵观慢性病毒性乙型肝炎自然史, 可发现进入免疫清除期后, HBV的复制与慢性乙型肝炎病情的进展密切相关, 因此抗病毒治疗成为了控制病情进展, 改善疾病预后的一个非常重要的措施。目前应用于临床的抗HBV药物可分为IFN- α 与核苷类似物两类, 前者包括普通IFN和聚乙二醇IFN, 后者包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定以及替诺福韦酯等^[22]。

尽管应用于抗HBV的药物有干扰素和核苷类似物两大类, 但是目前抗病毒治疗始终不能彻底清除HBV, 而且抗病毒药物还有各自的弊端。虽然IFN- α 能够高效抑制HBV的复制并且维持病毒学应答, 但是其只对少部分患者有效; 而核苷类似物虽然也能够高效抑制HBV复制, 但是容易导致HBV的变异而产生耐药, 而且缺乏明确的停药标准, 贸然停药可能会导致病毒反弹, 加速病情的发展。

3 乙酰化调控

组蛋白的乙酰化调节由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同完成^[23]。正常情况下组蛋白带正电, 与带负电荷的DNA紧密结合。HATs可将乙酰辅酶A上的一个乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸残基的 ϵ -氨基上^[24], 中和组蛋白上的部分正电荷, 使紧密结合的DNA-组蛋白结构出现松散, 有利于转录因子转入发挥转录效应。HDACs则具有相反的作用。总的说来, 组蛋白的超乙酰化与基因转录的高活性有关, 而组蛋白的去乙酰化与基因转录的抑制有关^[25-27]。虽然被命名为组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶, 但是HATs和HDACs的作用靶点并不仅限于组蛋白。有超过60种转录因子及其他蛋白被证实能够被乙酰化修饰, 其作用涉及到了DNA修复和复制、物质代谢、细胞骨架、细胞凋亡、蛋白折叠、细胞信号转导等^[28,29]。

4 HDACs、HATs及抑制剂

HDACs共18个成员包括两大家族, 可分为四类。第I类包括HDAC1、2、3和8, 与酵母转录因子Rpd3同系。第II类包括HDAC4、5、6、7、9和10, 与酵母Hda1同系。第III类包

括SIRT1-SIRT7, 是酵母sirt2蛋白的同系物。而HDAC11由于同时具有Rpd3及Hda1的保守结构, 因此被定义为第IV类^[30]。与HDACs相比, HATs的分类目前还不十分清楚。由于HATs在结构和功能上的多样性^[31], 不像HDACs那样容易被分类。HATs大致可以被分为两类: A类HATs和B类HATs。A类HATs可进一步分为GNAT, MYST, P300/CBP, basal/general转录因子和核受体共刺激因子五个家族^[32]。

根据结构的不同, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂可分为四类, 即羟肟酸盐类(hydroxamates), 苯酰胺类(benzamides), 短链脂肪酸类(short-chain fatty acids)和环多肽类(cyclic peptides)^[33]。与HDAC抑制剂相比, HAT抑制剂相对匮乏, 目前报道的HAT抑制剂主要有天然产物和人工合成物两类, 前者包括漆树酸、姜黄素、山竹醇等, 后者包括PU139、PU141、CTK7A等^[34]。

5 乙酰化调控与免疫

越来越多的研究证实, 乙酰化修饰从各个方面参与了免疫系统的调节。在固有免疫方面, Baek等^[35]研究发现, 从单核细胞分化至巨噬细胞的过程中, HDAC5的表达量增加。而HDAC抑制剂被证实能够调节Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)及其所介导的炎症因子的表达^[36,37]。IRF家族成员主要参与介导TLR信号途径被激活后I型IFN的产生^[38], HDAC抑制剂被证实可以调节人树突细胞中IRF7的表达以及IRF3和IRF8的核移位^[39,40]。IRF7 DNA结合区的第92位赖氨酸可以被乙酰化而导致其结合DNA的能力受损^[41]。除对TLR信号途径具有调节作用外, 乙酰化调控还参与了对IFN信号通路的调节。研究证实, 与配体结合后, I型IFN受体可被乙酰化, 并导致后续的干扰素刺激基因因子的募集和乙酰化^[42]。乙酰化调控对IFN诱导的基因表达以及机体的抗病毒反应至关重要^[43]。

在适应性免疫方面, 乙酰化调控同样发挥着作用。DC的主要作用是摄取抗原并提呈给T细胞而激活后者, HDAC抑制剂可通过调节树突状细胞的功能而调节免疫功能^[44]。HDAC抑制剂还可以使炎症基因位点去乙酰化导致炎症因子的释放而促进CD4⁺T细胞的早期激

活^[45]。最近研究^[46]显示, HDAC抑制剂可以增加Treg细胞的数量并增强其免疫抑制作用。HDAC1和HDAC2被证实在B细胞的分化、增殖以及对炎症因子的反应过程中发挥重要作用^[47]。

6 乙酰化调控与病毒感染

由于乙酰化调控的免疫调节作用, 其在病毒感染过程中的作用也逐渐为人们所关注, 尤其是他在HIV持续感染过程中所发挥的作用。潜伏性感染在HIV的持续感染过程中十分重要, HDAC可以通过直接调节HIV基因整合位点的乙酰化以及间接调节非组蛋白的乙酰化来介导HIV的潜伏性感染^[48]。许多体内、外实验均证实, HDAC抑制剂可以使潜伏感染的HIV病毒重新出现复制, 这为减少或消除潜伏感染细胞, 彻底清除HIV病毒提供了可能^[49]。cccDNA是在HBV的复制过程中, 病毒DNA进入宿主细胞核, 在DNA聚合酶的作用下, 两条链的缺口均被补齐, 形成超螺旋的共价、闭合、环状DNA分子, 他在HBV的持续性感染、抗病毒治疗后HBV的反弹以及HBV的耐药过程中发挥重要作用^[50]。研究^[51]显示, 与cccDNA结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, HDAC抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制^[52]。

7 结论

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因, 从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程, 乙酰化调控均参与其中, 但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确。因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用, 为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制, 寻求新的治疗策略提供理论基础。

8 参考文献

- 1 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 1-18
- 2 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under

■创新盘点

本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 可为致力于HBV慢性化感染机制及其干预治疗研究的学者提供新的思路。

应用要点

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因,从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程,乙酰化调控均参与其中,但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确.因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用,为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制,寻求新的治疗策略提供理论基础.

- 3 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 4 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/ni1582]
- 5 Seaman WE. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1204-1217 [PMID: 10857779 DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43]
- 6 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-930 [PMID: 11015434 DOI: 10.1084/jem.192.7.921]
- 7 Albarran B, Goncalves L, Salmen S, Borges L, Fields H, Soyano A, Montes H, Berrueta L. Profiles of NK, NKT cell activation and cytokine production following vaccination against hepatitis B. *APMIS* 2005; 113: 526-535 [PMID: 16086823 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_191.x]
- 8 Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 52-62 [PMID: 15805056 DOI: 10.1080/01926230590522365]
- 9 Pasquetto V, Guidotti LG, Kakimi K, Tsuji M, Chisari FV. Host-virus interactions during malaria infection in hepatitis B virus transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 192: 529-536 [PMID: 10952722 DOI: 10.1084/jem.192.4.529]
- 10 Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 77-85 [PMID: 23013042 DOI: 10.1042/CS20120169]
- 11 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76 [PMID: 12477811 DOI: 10.1128/JVI.77.1.68-76.2003]
- 12 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23 [PMID: 17130898 DOI: 10.1038/sj.icb.7100009]
- 13 Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, Hansen B, Niesters HG, Schalm SW, Janssen HL. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2006; 78: 561-568 [PMID: 16555293 DOI: 10.1002/jmv.20576]
- 14 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109: 487-495 [PMID: 12871214 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01699.x]
- 15 Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, Ayres A, Kent SJ, Sasadeusz J, Lewin SR. Reduced hepatitis B virus (HBV)-specific CD4+ T-cell treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
- 16 Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertolotti A. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269-1280 [PMID: 10770795 DOI: 10.1084/jem.191.8.1269]
- 17 Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10398-10403 [PMID: 15235129 DOI: 10.1073/pnas.0403342101]
- 18 Hong J, Gong ZJ. Human plasmacytoid dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection induce the generation of a higher proportion of CD4(+) and CD25(+) regulatory T cells compared with healthy patients. *Hepatol Res* 2008; 38: 362-373 [PMID: 18021229 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00279.x]
- 19 Milich DR, Chen MK, Hughes JL, Jones JE. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol* 1998; 160: 2013-2021 [PMID: 9469465]
- 20 Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660 [PMID: 11686474 DOI: 10.1007/s005350170027]
- 21 Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- 22 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 23 Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005; 40: 1-13 [PMID: 15642405 DOI: 10.1016/j.ejmech.2004.10.001]
- 24 Spange S, Wagner T, Heinzel T, Krämer OH. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 185-198 [PMID: 18804549 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.08.027]
- 25 Wade PA. Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 693-698 [PMID: 11257101 DOI: 10.1093/hmg/10.7.693]
- 26 Forsberg EC, Bresnick EH. Histone acetylation beyond promoters: long-range acetylation patterns in the chromatin world. *Bioessays* 2001; 23: 820-830 [PMID: 11536294 DOI: 10.1002/bies.1117]
- 27 Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV-coinfected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy. *J Virol* 2005; 79: 3038-3051 [PMID: 15709024 DOI: 10.1128/JVI.79.5.3038-3051.2005]

- acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891-6903 [PMID: 10958685 DOI: 10.1128/MC.B.20.18.6891-6903.2000]
- 28 Yang XJ, Grégoire S. Metabolism, cytoskeleton and cellular signalling in the grip of protein Nepsilon - and O-acetylation. *EMBO Rep* 2007; 8: 556-562 [PMID: 17545996 DOI: 10.1038/sj.embor.7400977]
- 29 Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 435-459 [PMID: 10839822 DOI: 10.1128/MMBR.64.2.435-459.2000]
- 30 de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/bj20021321]
- 31 Yang XJ. The diverse superfamily of lysine acetyltransferases and their roles in leukemia and other diseases. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 959-976 [PMID: 14960713 DOI: 10.1093/nar/gkh252]
- 32 Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 155-161 [PMID: 11250138 DOI: 10.1016/S0959-437X(00)00173-8]
- 33 Walkinshaw DR, Yang XJ. Histone deacetylase inhibitors as novel anticancer therapeutics. *Curr Oncol* 2008; 15: 237-243 [PMID: 19008999]
- 34 Gajer JM, Furdas SD, Gründer A, Gothwal M, Heinicke U, Keller K, Colland F, Fulda S, Pahl HL, Fichtner I, Sippl W, Jung M. Histone acetyltransferase inhibitors block neuroblastoma cell growth in vivo. *Oncogenesis* 2015; 4: e137 [PMID: 25664930 DOI: 10.1038/oncsis.2014.51]
- 35 Baek YS, Haas S, Hackstein H, Bein G, Hernandez-Santana M, Lehrach H, Sauer S, Seitz H. Identification of novel transcriptional regulators involved in macrophage differentiation and activation in U937 cells. *BMC Immunol* 2009; 10: 18 [PMID: 19341462 DOI: 10.1186/1471-2172-10-18]
- 36 Halili MA, Andrews MR, Labzin LI, Schroder K, Matthias G, Cao C, Lovelace E, Reid RC, Le GT, Hume DA, Irvine KM, Matthias P, Fairlie DP, Sweet MJ. Differential effects of selective HDAC inhibitors on macrophage inflammatory responses to the Toll-like receptor 4 agonist LPS. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 1103-1114 [PMID: 20200406 DOI: 10.1189/jlb.0509363]
- 37 Aung HT, Schroder K, Himes SR, Brion K, van Zuylen W, Trieu A, Suzuki H, Hayashizaki Y, Hume DA, Sweet MJ, Ravasi T. LPS regulates proinflammatory gene expression in macrophages by altering histone deacetylase expression. *FASEB J* 2006; 20: 1315-1327 [PMID: 16816106 DOI: 10.1096/fj.05-5360com]
- 38 Sweeney SE, Corr M, Kimbler TB. Role of interferon regulatory factor 7 in serum-transfer arthritis: regulation of interferon- β production. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1046-1056 [PMID: 22076939 DOI: 10.1002/art.33454]
- 39 Salvi V, Bosio D, Mitola S, Andreoli L, Tincani A, Sozzani S. Trichostatin A blocks type I interferon production by activated plasmacytoid dendritic cells. *Immunobiology* 2010; 215: 756-761 [PMID: 20573419 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.05.023]
- 40 Nencioni A, Beck J, Werth D, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, Brossart P. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3933-3941 [PMID: 17606727 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2903]
- 41 Caillaud A, Prakash A, Smith E, Masumi A, Hovanessian AG, Levy DE, Marié I. Acetylation of interferon regulatory factor-7 by p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor (PCAF) impairs its DNA binding. *J Biol Chem* 2002; 277: 49417-49421 [PMID: 12374802 DOI: 10.1074/jbc.M207484200]
- 42 Tang X, Gao JS, Guan YJ, McLane KE, Yuan ZL, Ramratnam B, Chin YE. Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell* 2007; 131: 93-105 [PMID: 17923090 DOI: 10.1016/j.cell.2007.07.034]
- 43 Chang HM, Paulson M, Holko M, Rice CM, Williams BR, Marié I, Levy DE. Induction of interferon-stimulated gene expression and antiviral responses require protein deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9578-9583 [PMID: 15210966 DOI: 10.1073/pnas.0400567101]
- 44 Frikeche J, Peric Z, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of HDAC inhibitors on dendritic cell functions. *Exp Hematol* 2012; 40: 783-791 [PMID: 22728031 DOI: 10.1016/j.exphem.2012.06.008]
- 45 Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. *Blood* 2012; 119: 2443-2451 [PMID: 22246031 DOI: 10.1182/blood-2011-10-292003]
- 46 Tao R, de Zoeten EF, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett PM, Li B, Turka LA, Olson EN, Greene MI, Wells AD, Hancock WW. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007; 13: 1299-1307 [PMID: 17922010 DOI: 10.1038/nm1652]
- 47 Yamaguchi T, Cubizolles F, Zhang Y, Reichert N, Kohler H, Seiser C, Matthias P. Histone deacetylases 1 and 2 act in concert to promote the G1-to-S progression. *Genes Dev* 2010; 24: 455-469 [PMID: 20194438 DOI: 10.1101/gad.552310]
- 48 Shirakawa K, Chavez L, Hakre S, Calvanese V, Verdin E. Reactivation of latent HIV by histone deacetylase inhibitors. *Trends Microbiol* 2013; 21: 277-285 [PMID: 23517573 DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.005]
- 49 Wightman F, Ellenberg P, Churchill M, Lewin SR. HDAC inhibitors in HIV. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 47-54 [PMID: 22083528 DOI: 10.1038/icb.2011.95]
- 50 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-308 [PMID: 15710212 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.015]
- 51 Pollicino T, Belloni L, Raffa G, Pediconi N, Squadrito G, Raimondo G, Levrero M. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 2006; 130: 823-837 [PMID: 16530522 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.001]

同行评价

本文结合我国防治乙型肝炎工作大局,紧密结合临床实践,针对乙酰化治疗的方案进行了严谨深入的分析探讨。本文水平较高,论点正确,中心突出,具有防治乙型肝炎的一些新观点、新疗法。

52 Luo L, Chen S, Gong Q, Luo N, Lei Y, Guo J, He S. Hepatitis B virus X protein modulates remodelling of minichromosomes related to

hepatitis B virus replication in HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2013; 31: 197-204 [PMID: 23128981 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1165]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

