

丙型肝炎病毒核心蛋白作用研究进展

张莉莉, 冯国和

张莉莉, 冯国和, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

作者贡献分布: 张莉莉与冯国和对此文所作贡献均等; 此研究内容由冯国和设计; 本论文写作由张莉莉完成。

通讯作者: 冯国和, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院感染科. fenggh@cmu2h.com

电话: 024-83955546

收稿日期: 2008-03-17 修回日期: 2008-04-23

Advances in hepatitis C virus core protein

Li-Li Zhang, Guo-He Feng

Li-Li Zhang, Guo-He Feng, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Correspondence to: Guo-He Feng, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. fenggh@cmu2h.com

Received: 2008-03-17 Revised: 2008-04-23

Abstract

Hepatitis C virus (HCV), a blood-borne virus, is one of the leading causes responsible for chronic hepatitis, liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. At present precise mechanism of HCV infection has not been known yet, and no effective treatment and vaccination against HCV are available. However, recent findings show that apart from the function of viral partial package as the nucleocapsid protein, HCV core protein also participates in modulating cell apoptosis, lipid metabolism, transcription and antigen presentation, and has a close relationship with interferon resistance. HCV core protein has intense trans-activation effect and its interaction with the host protein accounts for persistent infection and hepatocellular tumorigenesis. Further cognition and analysis of molecular features of HCV core protein is of significance to elucidate persist HBV infection, mechanism underlying tumorigenesis induced by HCV, as well as impact of HCV on hepatic steatosis and interferon resistance.

Key Words: Hepatitis C virus core protein; Carcinogenesis; Steatosis; Interferon resistance

Zhang LL, Feng GH. Advances in hepatitis C virus core protein. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(18): 2019-2024

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是一种主要经过血液传播的肝炎病毒, 是造成慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌的主要原因之一。目前人们对HCV的致病机制的认识仍不很清楚, 也缺乏针对HCV有效的治疗方法及疫苗预防。近年研究发现HCV核心(Core, C)蛋白除作为核壳体蛋白具有病毒颗粒组装功能外, 还参与调节细胞凋亡、脂代谢、转录以及抗原呈递等作用, 与干扰素抵抗也有密切关系。HCV C蛋白具有广泛的反式激活作用, 与宿主细胞蛋白相互作用, 是导致病毒持续性感染以及肝细胞癌发生的重要原因。深入认知和分析HCV C蛋白分子生物学特性, 对阐明HCV持续性感染与致癌机制以及HCV对肝细胞脂肪变与干扰素疗效的影响等诸多问题具有重要意义。

关键词: 丙型肝炎病毒核心蛋白; 致癌作用; 脂肪变; 干扰素抵抗

张莉莉, 冯国和. 丙型肝炎病毒核心蛋白作用研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(18): 2019-2024

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2019.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)属黄病毒科丙型肝炎病毒属, 为单股正链RNA病毒, 基因组全长9.6 kb, 含有一个开放的编码区, 可编码一个多聚蛋白前体, 由宿主和病毒的信号肽酶剪接成3个结构蛋白(Core、E1、E2)和6个非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。HCV C蛋白由191个氨基酸残基组成, 是HCV基因组中较为保守的结构区域。HCV C蛋白的氨基末端是富含碱性氨基酸残基的结构区, 而羧基末端是一段疏水区, 上述两段结构区之间为一段嗜双性结构区, 在六氨基酸残基重复序列区, 含有亮氨酸和一些疏水性的氨基酸残基, 组成A螺旋结构。这一结构决定了HCV C蛋白分子之间

■背景资料

在我国HCV是继HBV之后造成慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌的又一主要原因。近年发现HCV C蛋白除作为核壳体蛋白具有病毒颗粒组装功能外, 还具有参与调节细胞凋亡、脂代谢、转录以及抗原呈递等作用, 与干扰素抵抗亦密切相关。HCV C蛋白的广泛反式激活作用, 是导致病毒持续性感染以及肝细胞癌发生的重要原因。

■同行评议者

范小玲, 主任医师, 北京地坛医院综合科

■ 研发前沿

HCV持续感染机制尚不清楚,其中HCV C蛋白对宿主肝细胞的多层面损伤及对于干扰素抵抗等问题是目前研究热点之一,阐明HCV C蛋白分子生物学特性,对探讨HCV持续性感染与致癌机制等诸多问题具有重要意义。

可以相互结合,形成不同的蛋白复合物。在HCV C蛋白氨基末端序列中的第26-85氨基酸位点存在一个反式抑制因子位点并具有反式抑制作用。HCV C蛋白的表达包括P21和P23两种形式。P23就是由191个氨基酸残基组成的完整HCV C蛋白分子,他只是一种前体蛋白形式,在细胞内进一步加工,形成成熟的C蛋白形式P21,后者则是1-174氨基酸残基序列组成的多肽片段。本文重点将HCV C蛋白在致癌性、肝细胞脂肪变及干扰素抵抗等方面的研究进展综述如下。

1 HCV C蛋白的致癌作用

HCV感染后导致肝癌发生是一个长期演变过程,是HCV基因复制与表达造成肝细胞病变、宿主针对HCV感染所产生的肝细胞免疫性损伤等多重因素综合作用的结果。其中HCV C蛋白在细胞癌变过程中的作用主要包括:

1.1 影响细胞周期 HCV C蛋白在能够在HepG2和Hela细胞中抑制细胞周期抑制基因*p21*的启动子活性,导致细胞增殖失调。Jung *et al*^[1]证实HCV C蛋白通过蛋白激酶A磷酸化而抑制*p21*启动子的活性,具有剂量依赖性,其中HCV C蛋白抑制区主要存在于第84-191氨基酸位点。Ruggieri *et al*^[2]报道在稳定表达HCV C蛋白的HepG2细胞系中,C蛋白通过上调c-Myc蛋白而促进细胞周期进程。Ohkawa *et al*^[3]发现HCV C蛋白是通过与CDK活化激酶(CDK-activating kinase, CAK)相互作用而抑制了E2F介导的转录、RP的磷酸化及CDK4和CDK2的活性等诸多环节,最终抑制了细胞从G₁期到S期的进程,导致细胞周期进程发生阻滞。Tsutsumi *et al*^[4]还发现HCV 1a和3型的C蛋白可直接激活MAP激酶与Raf21激酶,引起细胞延长对促有丝分裂因子刺激的反应,也是促进HCV感染细胞向肿瘤细胞转化一个参考因素。Lee *et al*^[5]报道HCV C蛋白激活了胰岛素样生长因子II(insulin-like growth factor II, IGF-II)基因的转录。IGF-II基因在包括肝癌等的许多肿瘤中被激活,发现core蛋白通过与反式作用元件Sp1和Egr1作用,刺激后两者磷酸化使之同其靶DNA序列结合而激活转录,IGF-II的表达可能促进了癌变的肝细胞的生长存活和分化。

1.2 影响细胞凋亡 细胞凋亡的途径主要有两条:一是通过胞外信号激活细胞内的凋亡酶:即含半胱氨酸的天冬氨酸酶(cysteine containing aspartate specific protease, Caspase);一是通过线粒体释放凋亡酶激活因子激活Caspase。Caspase是引起细胞凋亡的关键酶,一旦被信号途径激活,即可将

细胞内蛋白质降解,致使细胞不可逆的走向死亡。大量研究表明HCV C蛋白能够与介导细胞凋亡相关的诸多信号分子相互作用,诱导或抑制细胞的凋亡。具体包括HCV C蛋白与TNF- α 受体^[6-8]、Fas抗原^[9-12]、淋巴毒素 β 受体^[13]以及凋亡相关蛋白P53^[14-17]等信号分子相互作用。此外HCV C蛋白还可通过损伤胞质线粒体而诱发细胞凋亡^[18-19],其中Suzuki *et al*^[20]发现HCV C蛋白的112-152个氨基酸与内质网和线粒体损伤有关。但是,在Giannini *et al*^[11]报道中却显示在B淋巴细胞中,HCV C蛋白对细胞的增殖和凋亡无明显影响。

1.3 染色体损伤及基因突变 HCV致癌机制可能采用突变积累的机制。Machida *et al*^[21]报道HCV感染可导致B细胞系、外周血淋巴细胞以及HCC细胞中免疫球蛋白重链基因、BCL26、p53和连环蛋白基因 β -catenin突变频率增加5-10倍,促进了dGdC碱基对的突变。Li *et al*^[22]发现HCV C蛋白能与染色体转位蛋白(translin)相互作用,translin是DNA末端结合蛋白,能特异性结合许多染色体易位情况中的断点连接区,致使染色体发生易位。朱德强 *et al*^[23]也发现HCV C蛋白可以引起肝细胞DNA的损伤,DNA损伤后引发机体一系列的反应,包括损伤信号转导,损伤修复和P53介导的细胞凋亡。最终DNA损伤的累积而导致细胞的恶性转化。另外,van Pelt *et al*^[24]的研究表明在稳定表达HCV C蛋白的HepG2细胞中DNA损伤修复的能力大大下降,使细胞对获得性突变更加敏感,进而增加了HCV感染细胞癌性转变的可能。

1.4 影响转录因子 核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路是一条经典的信号通路,在调控机体的炎症反应、免疫应答及影响细胞凋亡和增殖的过程中具有重要作用。苏剑东 *et al*^[25]研究表明HCV C蛋白能激活或上调NF- κ B的活性,NF- κ B与细胞凋亡的关系密切,参与多种凋亡相关基因的转录调控,具有抑制细胞凋亡作用而导致细胞癌变。HCV C蛋白也可以和诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)结合。De lucas *et al*^[26]通过RT-PCR技术证实HCV C蛋白可以通过反式激活NF- κ B信号通路而促进iNOS启动子活动,造成NO的过度表达而对肝细胞产生毒性。Sato *et al*^[27]的研究还表明:HCV C蛋白可以和NF- κ B结合并使其活化,上调转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)的转录,由此活化细胞分裂素活化蛋白激酶或细胞外信号相关蛋白激酶(mitogen-activated protein

kinase or extracellular signal-related protein kinase, MAPK/ERK)通路, 延长感染细胞的存在, 有利于病毒的持续复制和扩散, 促进人类肝脏肿瘤细胞的增殖。

1.5 对其他因子的影响 Tanaka *et al*^[28]研究表明在稳定表达HCV C蛋白的转基因鼠中, HCV C蛋白能够诱导自发的, 持续的, 年龄依赖的异质性的过氧化物酶体增生物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)的活化, 这也许能部分解释由HCV C蛋白介导的年龄依赖的多中心的肝细胞癌变的原因。Giambartolomei *et al*^[29]研究表明在体外培养时, CORE能激活肝癌细胞的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达, VEGF的表达对血管形成具有一定的促进作用, 进而影响肝癌生长。赵一鸣 *et al*^[30]也认为血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和肿瘤(包括肝癌)的生长、转移、侵袭有密切关系。各种抑制VEGFR产生和效应的方法都可以有效地抑制肿瘤的血管生成, 从而抑制肿瘤的生长和转移。

HCV C蛋白可通过影响细胞周期, 介导凋亡, 影响染色体损伤及基因突变和转录因子及线粒体等多个环节而导致肝细胞发生恶性转化, 从而形成恶性肿瘤, 但其具体的分子机制还有待于进一步的研究, 这也将为HCV感染所致的肝细胞癌基因治疗和新药研发提供新的理论基础。

2 HCV C蛋白与肝细胞脂肪变性

Koike *et al*^[31]研究发现稳定表达HCV核心蛋白的转基因小鼠出生2 mo后, 肝细胞的胞质中可见空泡样损伤, 经苏丹III染色表明为肝细胞脂肪变性。脂肪变性随小鼠的生长逐渐严重, 6-9 mo时脂肪变性程度最高, 而非转基因鼠并无此组织学改变。研究还发现两组小鼠血中总胆固醇和甘油三酯水平间无明显差异, 提示转基因鼠发生肝脂肪变性不是血中过多脂质吸收的结果, 提示核心蛋白对诱发肝脂肪变性具有直接作用。张锦前 *et al*^[32]也认为HCV是通过核心蛋白引起肝脏脂肪变性, 而脂肪变性是慢性丙型肝炎致肝脏损伤进展的主要因素, 并与代谢综合征(metabolic syndrome)有极大的相关性, 也是进展到肝纤维化的危险因素。目前研究认为HCV C蛋白通过以下机制引起肝细胞的脂肪变。

2.1 HCV C蛋白对微粒体甘油三酯转移蛋白(microsome triglyceride transfer protein, MTP)活

性的抑制作用 MTP是一种限速酶, 在极低密度脂蛋白(VLDL)的组装和分泌过程中起重要作用, 他的失活可能直接造成非分泌型甘油三酯(TG)的沉积, 从而导致脂肪化。MTP以异源二聚体形式存在于肝细胞内质网, 由一个97 kDa的亚单元和一个58 kDa的亚单元蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)组成^[33-34], 在体外MTP可将脂质从提供脂滴的不同位置运送至受体位点, 在体内MTP对载脂蛋白B(Apo B)运送至内质网及在脂质的定位有重要作用并阻止Apo B的降解^[35], Apo B是肝脏合成和分泌富含TG的VLDL所必需的载脂蛋白, 参与VLDL的合成、装配和分泌。Perlemuter *et al*^[36]通过表达核心蛋白转基因鼠模型的研究表明, HCV C蛋白的表达虽可降低MTP的活性和肝内新生的VLDL颗粒的大小, 但不影响MTP和PDI的积聚, 即可在体外抑制MTP介导的TG从供体转运至受体囊泡, 也可在体内抑制VLDL分泌, 致使大量TG堆积并导致脂肪化。

2.2 核心蛋白与载脂蛋白的作用研究 人载脂蛋白A II(Apo A II)是高密度脂蛋白的一种主要成分, 分泌后组装入高密度脂蛋白颗粒^[37], Moriya *et al*^[38]通过酵母双杂交, 免疫沉淀共聚焦发现Apo A II可与核心蛋白结合, Perlemuter *et al*^[36]的研究还发现, 同时表达核心和载脂蛋白的转基因鼠, 由于HCV核心蛋白与Apo A II相结合, 使HCV核心蛋白对MTP与TG的结合及VLDL的分泌无影响。尽管Escolà-Gil *et al*^[39]报道称Apo A II的表达可诱导Apo E缺乏小鼠VLDL分泌的增加, 但Perlemuter的研究并未发现Apo A II转基因鼠和非转基因鼠VLDL分泌的不同。因而, 其认为可能有特殊机制参与了Apo A II结合核心蛋白后对核心蛋白作用的保护效应, 还需进一步研究。Petit *et al*^[40]的研究却发现Apo A II不是防止HCV脂肪化的保护因子而能促进HCV感染者的肝细胞脂肪变性。

2.3 HCV C蛋白对其他调节脂质代谢物质的作用 Yamaguchi *et al*^[34]在表达HCV C蛋白转基因鼠的细胞中发现, 过氧化物酶体增生物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- α 、多向性抗药蛋白(multidrug resistance, MDR)3及MTP等在转染后48 h均下调, 而肝TG含量和肝疏巴比妥酸反应物质(TBARS)增加, HCV C蛋白还可下调脂类代谢相关的基因表达, 包括Mdr2、CPT、AOX以及PPAR- α 等。Tsutsumi *et al*^[41]报道C蛋白与视黄醇类X受

■创新盘点

本文从细胞周期与凋亡、染色体损伤与基因修复以及转录与其他因子等多方面阐述了HCV C蛋白致癌机制。

■应用要点

本文从多层面阐述了HCV C蛋白的作用及致病机制,为HCV治疗方法及疫苗预防的研究提供理论依据。

体 α (retinol X receptor, RXR- α)具有相互作用。RXR- α 是一种转录调节因子,可控制细胞增殖、分化和脂质代谢等。C蛋白可与RXR- α 的DNA结合域结合并激活该受体,诱导脂肪酸合成增加,致使HCV C蛋白转基因鼠晚期均发生肝脂肪变性。应用细胞视黄醇结合蛋白II(CRBP II)和脂酰辅酶A氧化酶作为指示器,发现C蛋白的表达增强了RXR- α 同质二聚体及与PPAR- α 形成有关的异源二聚体转录活性。HCV C蛋白转基因鼠肝CRBP II基因的表达有所上调。上述结果提示C蛋白引起的RXR- α 控制的基因表达改变参与了肝脂肪变性的发生机制。Jhaveri *et al*^[42]研究认为基因三型的HCV C蛋白的多态性使细胞内的脂质水平升高,从而引起一系列的脂质代谢和转运方面的障碍,从而导致脂肪化。

2.4 HCV C蛋白对线粒体的损伤 C蛋白在线粒体中的表达可破坏线粒体正常的脂质双层膜结构,通过与参与脂质代谢的酶及载脂蛋白相结合而损伤脂肪酸氧化能力,导致氧化应激并加剧脂质代谢紊乱,从而与其他因素一起促进脂肪变性和坏死。Korenagad *et al*^[43]研究表明HCV C蛋白和线粒体外膜相互作用,增加线粒体Ca²⁺的摄入,诱发谷光苷肽的氧化,线粒体中氧化还原状态的这种改变抑制了复合物I的活性,进一步增加了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生并能够产生正反馈效应。线粒体中还原型谷光苷肽的氧化和缺失加重了酒精性、病毒性和炎症反应性肝脏疾病的肝损伤。所以谷光苷肽的氧化和复合物I的抑制也许是慢性丙型肝炎氧化应激的重要原因。

3 核心蛋白与干扰素抵抗

IFN是目前针对HCV感染的唯一抗病毒治疗药物,IFN由大多数细胞在对病毒感染的免疫应答中产生,其活性由酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT),即Jak/STAT信号途径所介导。IFN通过和靶细胞的受体结合后, Jak1和Jak2以及IFN调节因子9组成异源三聚体复合物,即干扰素刺激因子3(IFN-stimulated gene factor, ISGF3)。ISGF3转到细胞核内并与干扰素刺激反应元件结合,从而上调许多干扰素刺激基因的表达^[44]。由IFN激活细胞基因编码的抗病毒蛋白包括2'-5'寡聚腺苷酸合成酶、Mx蛋白、蛋白激酶以及磷酸二酯酶。目前研究较多的 α -干扰素诱导的抗病毒蛋白是双链RNA激活的蛋白激酶PKR(double-strand RNA-activated

protein kinase, PKR)。PKR在双链RNA存在下产生自身磷酸化而被激活,活化的PKR能够识别真核细胞蛋白质合成的翻译起始因子-2(eukaryotic initiation factor-2, eIF-2),并使eIF-2的A亚基51位丝氨酸磷酸化,从而阻止病毒复制和蛋白合成。目前研究认为他是病毒发生变异逃避PKR抗病毒作用使其抵抗干扰素治疗的主要机制之一。HCV C蛋白在干扰素抵抗作用中起了一定的作用^[45]。

HCV C蛋白的表达对于IFN- α 诱导的STAT1表达具有显著的下调作用。这是由于表达HCV C蛋白的细胞受到IFN- α 刺激后,反式激活因子ISGF3的形成显著降低,导致STAT1蛋白表达水平下降。HCV C蛋白的表达还可阻止IFN诱导的磷酸化STAT1进入细胞核。Melén *et al*^[46]利用高水平表达HCV C蛋白的人骨肉瘤系研究发现, C蛋白可以完全阻止干扰素诱导的STAT1在细胞核内聚集,部分阻止STAT2在细胞核内聚集。De lucas *et al*^[47]检测IFN- α 处理后的稳定表达C蛋白的HepG2细胞中MxA蛋白, PKR, 2'-5' OASr的mRNA表达时发现,转染细胞通过下调MxA启动子使MxA基因mRNA表达水平降低, HCV核心蛋白可减少ISGF3与干扰素刺激反应元件(ISRE)的结合, IFN处理后细胞内STAT1和STAT2分布没有改变。HCV核心蛋白的表达也可以诱导SOCS3和SOCS1的表达,通过阻断Jak/STAT信号通路来拮抗IFN- α 的作用^[48]。还有研究发现:在慢性HCV感染个体的肝组织中,对于干扰素无反应者的SOCS3水平要明显高于有反应者^[49]。

Lin *et al*^[50]研究显示HCV C蛋白N末端1-23位氨基酸与STAT1C末端SH2区域577-684位氨基酸是二者相互作用的位点,磷酸化STAT1的减少和IFN信号转导的抑制也与HCV核心蛋白N末端1-23位氨基酸有关。SH2区域对STAT1异二聚体和同二聚体的形成十分关键。因此他们提出,有可能是HCV核心蛋白与STAT1结合导致磷酸化STAT减少,阻止了STAT1与STAT2异二聚体的形成,因此减少了ISGF3与DNA的结合,从而干扰了IFN刺激基因的转录。

4 结论

HCV感染所致的慢性肝病过程是HCV C蛋白对宿主肝细胞的多层面损伤及对干扰素抵抗等诸多因素作用的结果,深入开展对HCV C蛋白作用研究将有助于探讨HCV感染慢性化机制以及寻求HCV感染治疗新方法。

■ 名词解释

代谢综合征:是多种病态组合现象的一个名称。随着生活方式和生活结构的明显变化,主要是人体摄入能量过多,脂肪摄入比例增大,活动量减少,致使肥胖或超重、血脂紊乱、血糖量异常及高血压的患病率显著增加。这些成为一种因果关系的综合体现,被称为代谢综合征。

■同行评价

本文较全面的回顾了HCV核心蛋白的生物学作用,特别是与肝脏疾病的关系有较详细的阐述,具有一定的临床意义。

- in response to EGF in stable cell lines expressing the Hepatitis C Virus (HCV) core protein. *Oncogene* 2001; 20: 2606-2610
- 30 赵一鸣, 王鲁. 血管内皮生长因子受体与肝细胞癌血管生成关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 596-600
- 31 Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-336
- 32 张锦前, 范小玲. 慢性丙型肝炎与代谢综合征. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3482-3486
- 33 Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, Chayama K. Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1361-1371
- 34 Slight I, Bendayan M, Malo C, Delvin E, Lambert M, Levy E. Identification of microsomal triglyceride transfer protein in intestinal brush-border membrane. *Exp Cell Res* 2004; 300: 11-22
- 35 Shoulders CC, Shelness GS. Current biology of MTP: implications for selective inhibition. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 283-300
- 36 Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, Bréchot 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
- 37 Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, Sahoo D, Neville TA, Sparks DL. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res* 2004; 45: 849-858
- 38 Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Todoroki T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 4365-4370
- 39 Escolà-Gil JC, Julve J, Marzal-Casacuberta A, Ordóñez-Llanos J, González-Sastre F, Blanco-Vaca F. Expression of human apolipoprotein A-II in apolipoprotein E-deficient mice induces features of familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2000; 41: 1328-1338
- 40 Petit JM, Jooste V, Duvillard L, Minello A, Texier V, Galland F, Gambert P, Verges B, Hillon P. Apolipoprotein-AII concentrations are associated with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3431-3434
- 41 Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Suzuki R, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 2002; 35: 937-946
- 42 Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis* 2008; 197: 283-291
- 43 Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, Weinman SA. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem* 2005; 280: 37481-37488
- 44 Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285: 1-24
- 45 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355
- 46 Melén K, Fagerlund R, Nyqvist M, Keskinen P, Julkunen I. Expression of hepatitis C virus core protein inhibits interferon-induced nuclear import of STATs. *J Med Virol* 2004; 73: 536-547
- 47 de Lucas S, Bartolome J, Carreno V. Hepatitis C virus core protein down-regulates transcription of interferon-induced antiviral genes. *J Infect Dis* 2005; 191: 93-99
- 48 Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 23-38
- 49 Zhu H, Nelson DR, Crawford JM, Liu C. Defective Jak-Stat activation in hepatoma cells is associated with hepatitis C viral IFN-alpha resistance. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25: 528-539
- 50 Lin W, Kim SS, Yeung E, Kamegaya Y, Blackard JT, Kim KA, Holtzman MJ, Chung RT. Hepatitis C virus core protein blocks interferon signaling by interaction with the STAT1 SH2 domain. *J Virol* 2006; 80: 9226-9235

编辑 李军亮 电编 何基才

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

• 消息 •

世界华人消化杂志栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-06-28)