

戊型肝炎病毒感染免疫研究进展

耿彦生, 王佑春

耿彦生, 王佑春, 北京协和医学院研究生院 中国药品生物制品检定所细胞室 北京市 100050

国家高技术研究发展计划(863)基金资助项目, No. 2006AA02Z453

作者贡献分布: 本文综述由耿彦生完成, 王佑春审校。

通讯作者: 王佑春, 研究员, 100050, 北京市崇文区天坛西里2号, 北京协和医学院研究生院, 中国药品生物制品检定所细胞室. wychun3@yahoo.com

电话: 010-67095488

收稿日期: 2009-12-22 修回日期: 2010-02-03

接受日期: 2010-02-09 在线出版日期: 2010-03-28

Advances in immunology of hepatitis E virus infection

Yan-Sheng Geng, You-Chun Wang

Yan-Sheng Geng, You-Chun Wang, Graduate School of Peking Union Medical College; Department of Cellular Biology, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China

Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02Z453

Correspondence to: Professor You-Chun Wang, Graduate School of Peking Union Medical College; Department of Cellular Biology, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, 2 Tiantanxili, Chongwen District, Beijing 100050, China. wychun3@yahoo.com

Received: 2009-12-22 Revised: 2010-02-03

Accepted: 2010-02-09 Published online: 2010-03-28

Abstract

Hepatitis E virus (HEV) is the cause of human hepatitis E. Hepatitis E is endemic in many developing countries, including China, and represents a major public health problem. In this article, we will review the current knowledge on humoral and cellular immune responses and mechanisms of immunologic injury in HEV infection as well as the development of HEV vaccines.

Key Words: Hepatitis E virus; Infectious immunity; Vaccine

Geng YS, Wang YC. Advances in immunology of hepatitis E virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(9): 897-901

摘要

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)是引起

戊型肝炎的病原体. 在发展中国家戊型肝炎是一个重要的公共卫生问题, 我国是HEV的流行区. 本文就近期HEV感染后的体液免疫反应、细胞免疫反应、免疫损伤机制的研究以及HEV疫苗研制的进展进行综述.

关键词: 戊型肝炎病毒; 感染免疫; 疫苗

耿彦生, 王佑春. 戊型肝炎病毒感染免疫研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(9): 897-901

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/897.asp>

0 引言

戊型肝炎(hepatitis E)是由戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)引起的急性病毒性肝炎, 主要流行于亚洲、非洲和中美洲的发展中国家, 即可呈散发, 也可引起暴发流行. 戊型肝炎的临床表现与甲型肝炎类似, 以感染青壮年为主, 表现为急性、自限性, 病死率小于0.1%. 然而孕妇感染HEV常出现严重的肝脏衰竭, 病死率较高, 可达20%^[1]. 最近研究又发现, 接受器官移植者、免疫功能低下的患者以及老年人HEV感染后, 能够转为慢性感染^[2,3]. 我国是戊型肝炎的流行区, 戊型肝炎严重危害我国人民的健康, 是一个重要的公共卫生问题. 研究HEV感染后机体的免疫反应对于了解HEV的致病机制、研究HEV的诊断方法以及HEV感染的预防和戊型肝炎的治疗具有重要意义. 本文将对HEV感染免疫研究进展进行综述.

1 HEV基因组及其编码蛋白

HEV的病毒体为二十面体对称结构, 直径约27-34 nm, 没有包膜. 其基因组为单股、正链RNA, 长约7.2 kb, 由一个25 nt的5'端非翻译区(UTR)、三个开放读码框架(ORF1, ORF2及ORF3)和一个约65-74 nt的末端为多聚腺苷酸(Poly A)的3'UTR组成. ORF1位于5'端, 长约5 kb, 编码一些非结构蛋白, 包括RNA合成过程中所需的鸟苷酸转移酶、甲基转移酶、半胱氨酸蛋白酶、RNA解旋酶和RNA聚合酶等^[4]. ORF2长

■背景资料

戊型肝炎病毒(HEV)是戊型肝炎的病原体, 主要通过粪-口途径经肠道传播. 戊型肝炎既可呈散发, 也可引起暴发流行, 我国是戊型肝炎的流行区. 戊型肝炎通常为急性肝炎, 但其病程与机体免疫状况有关. 孕妇感染HEV病死率较高, 器官移植或其他免疫功能低下者感染HEV可能会发展为慢性.

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院感染科; 范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

■研发前沿

对HEV感染的细胞免疫反应以及免疫损伤机制的深入研究将为疾病的预防和治疗提供新的思路和方法,因此是目前HEV感染免疫研究的重点。

约2 kb, 位居编码区的3'端, 编码病毒的衣壳蛋白. ORF3是一个小的读码框, 长度为372 nt, 在3'端与ORF2有331 nt的重叠, 编码一个具有免疫原性的不超过123个氨基酸的小分子磷蛋白. ORF3蛋白的功能尚未确定, 但发现其能够与细胞骨架蛋白^[5], 以及病毒衣壳蛋白^[6]相结合, 可能参与或调节细胞的信号传导过程^[7], 最近的研究发现ORF3蛋白与病毒复制过程中病毒体从宿主细胞内的释放有关^[8].

2 HEV感染的体液免疫反应

2.1 抗体产生的规律 HEV感染后, 可刺激机体产生抗体. 通过对散发性急性戊型肝炎患者的研究发现, HEV IgM和IgA抗体通常在发病就诊时即可检出, 发病的第6-7天IgM和IgA抗体水平达到最高, 在随后的几周略有降低, 之后在4-6 mo内迅速降低, 直至无法检出; 在发病的第9天可以检测到IgG抗体, 血清HEV IgG抗体出现时血清转氨酶(ALT)浓度处于高峰, IgG在体内持续存在的时间比较长, 8年后仍以高浓度存在^[9,10]. HEV抗体及其他感染标志物的出现规律在早期的动物感染性试验研究中也得到证实^[11].

体液免疫反应主要是由ORF2和ORF3编码蛋白刺激产生的. ORF2衣壳蛋白高度保守, 免疫原性强, 并且是细胞免疫应答的主要靶物质, 其产生的抗体具有中和性保护作用, 抗体水平高, 在体内维持时间长. ORF3蛋白可以刺激机体产生抗体, 其抗体在体内存在时间很短, 可能没有中和病毒的作用. ORF1蛋白虽然具有免疫原性, 但免疫原性弱, 并且由于不是病毒体的结构成分, 其抗体可能不具有保护作用^[12].

诊断急性戊型肝炎除了通过RT-PCR检测血清或粪便中的HEV基因组以外, 主要是通过检测新产生的HEV抗体, 尤其是特异性HEV IgM抗体. HEV-IgM抗体的检测通常应用HEV基因组ORF2和ORF3羧基端(C-端)重组蛋白作为已知抗原^[13]. 目前已经有了商品化的EIA检测试剂盒. 另外, 专门针对中和抗体的EIA检测方法也已经建立^[14].

2.2 体液免疫对机体的保护作用 抗HEV的体液免疫反应能产生足够的保护作用, 从而清除HEV或阻止HEV感染. 将HEV单克隆抗体与病毒悬液在体外混合孵育后注射动物, 或预先给动物注射单克隆抗体后再用HEV攻击动物, 单克隆抗体都能够显示出保护作用, 试验动物不发生感染^[15]. 在HEV流行地区对曾感染HEV的

人群进行长期跟踪, 发现HEV感染者体内抗体可以持续存在并且不再感染HEV^[16]. 将曾感染HEV的猴子的抗体阳性血清转移到另一个猴子体内, 再用HEV攻击时, 后者不再感染; 曾感染过HEV恢复后的猴子在接受HEV时也不再感染, 显示抗血清对病毒具有中和作用^[17,18]. 然而, 较早的研究用HEV感染者恢复后的血清进行被动免疫, 结果没有起到预防的作用, 可见单份血清中低浓度的免疫球蛋白不足以控制HEV感染^[15].

早期的免疫电镜研究还证实, 来自世界不同国家和地区的HEV病毒体存在血清学交叉免疫反应. 随后的研究证实, 来自墨西哥的Mexican HEV病毒株的ORF2和ORF3区域的基因重组蛋白与来自巴基斯坦及索马里等HEV爆发流行地区的血清能够发生反应^[9]. 基于型别相同的抗原表位的存在, 目前认为尽管感染哺乳动物和人的HEV有4个不同的基因类型, 而血清型只有1个.

2.3 HEV中和性抗原表位的定位 一般认为具有保护作用的体液免疫反应由ORF2蛋白诱导产生. ORF2衣壳蛋白抗原性强, 其抗体对HEV具有中和作用, 能够阻断病毒与敏感细胞的结合, 也可能通过加强细胞免疫清除病毒, 因此中和性抗原表位的认定主要集中于ORF2蛋白.

全长ORF2基因编码产生一个含有660个氨基酸的72 kDa蛋白, ORF2蛋白是病毒体的衣壳蛋白, 目前发现只有这一种衣壳蛋白. 根据HEV ORF2区域的核苷酸序列推测出ORF2编码蛋白的氨基酸序列, 通过化学合成或基因重组蛋白表达的方法, 可获得一系列相互重叠的ORF2基因编码的多肽片段, 以此作为抗原进行研究, 已经认定了许多线性的和空间构象的ORF2编码蛋白的抗原表位. 用ORF2区重叠的多肽片段免疫小鼠制备单克隆抗体(mAb), 通过动物病毒感染试验或细胞病毒感染试验筛选出了对HEV具有中和作用的mAb^[19-24], 进一步通过免疫印迹试验(WB试验)或酶联免疫吸附试验(ELISA)确定可与中和抗体结合的多肽片段, 从而确定了一些中和性抗原表位的位置^[19,20]. Meng等发现抗ORF2 452-617氨基酸基因重组蛋白的抗体能够与HEV结合并阻断培养细胞对HEV的吸附, 而这个单克隆抗体不与人工合成的同样序列的线性多肽结合, 因此首先确定了HEV的中和性抗原表位为立体构象, 并发现HEV基因1型Burme病毒株的中和表位位于ORF2区域452-617氨基酸间^[21]; 最近又发现基因4型HEV中和性表位

于477-613氨基酸之间, 而第477位和613位的亮氨酸(Leu477 and/or Leu613)对于这个中和表位的形成至关重要^[22], 另一个研究也证实了这段区域能够被中和抗体识别^[14]. 应用类似的方法, 禽HEV ORF2蛋白也有两个中和表位已经确定^[23].

3 HEV感染的细胞免疫反应

3.1 HEV感染细胞免疫反应的研究 与体液免疫反应相比较, 对HEV感染过程中细胞免疫反应的研究比较少, 但最近有了一些新的进展. 研究发现, HEV急性患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs)中CD4⁺ T细胞数量升高, 患者PBMCs在受到ORF2抗原刺激时反应增强, 产生干扰素- γ (IFN- γ)的量明显高于对照, 而TNF- α 、IL-2和IL-4的产生量并未受影响. 可能ORF2蛋白抗原特异性地刺激PBMCs产生IFN- γ , 具有正调节作用. 这与非特异性有丝分裂原植物血凝素(phytohaemagglutinin, PHA)对PBMCs的刺激作用不同, PHA可以使上述四种细胞因子的产量提高. HEV患者血清中IL-1 β 的含量明显高于对照组. 根据此结果推断, 既不属于Th1也不属于Th2的CD4⁺ IFN- γ 分泌细胞, 可能在戊型肝炎急性患者中介导或参与了对肝细胞的损伤^[24]. 通过分离HEV感染急性期患者和正常对照的外周血单核细胞, 在体外进行培养, 用不同片段的ORF2重组蛋白进行刺激, 结果40例患者中有32个(80%)有明显的单核细胞增殖刺激增长作用, 而21个对照中只有7个(33%)表现出同样的刺激作用($P < 0.001$), 能够刺激外周血单核细胞增殖为HEV ORF2区域73-156, 289-372, 361-444和505-588的多肽片段; 而HEV ORF3的多肽片段池(peptide pools)没有诱导单核细胞的增殖作用, 表明介导细胞免疫应答的抗原表位可能存在于ORF2蛋白而非ORF3蛋白. 289-372区域的HEV ORF2蛋白片段的诱导作用与HLA-DRB1 010X等位基因的出现有关^[25].

3.2 细胞免疫反应在临床诊断中的应用 基于上述研究结果, 已经发展了高灵敏度的IFN- γ ELISPOT试验用于测定HEV感染的细胞免疫应答, 以检测是否曾经感染过HEV. 用试验性感染了HEV的猩猩以及戊型肝炎恢复后患者的血清以及PBMCs进行试验, 结果表明HEV特异性IFN- γ ELISPOT反应与抗HEV ELISA反应的试验结果高度一致. 因此, HEV特异性IFN- γ ELISPOT试验可作为另一个可选择的方法用于

HEV感染临床诊断, 还可以用于细胞免疫致病作用的研究^[26].

4 免疫损伤机制的研究

病毒感染可通过感染因子的直接作用或间接的抗宿主免疫反应引起宿主细胞的损伤. HEV感染时, IgM和IgG出现与转氨酶升高、黄疸等症状的出现时间一致, 间接表明了肝细胞损伤与抗体的产生有关^[16]. 戊型肝炎急性期, 患者淋巴细胞受抗原刺激后的增殖反应明显增强^[27]. 因此, 体液免疫和细胞免疫反应可能在HEV感染的肝细胞损伤过程中都起重要作用.

孕妇感染HEV, 肝损伤严重, 病死率高达20%. 对患急性戊型肝炎的孕妇进行免疫学指标的测定, 并与未怀孕的戊型肝炎急性患者、健康孕妇、健康非孕妇女相比较, 结果显示急性戊型肝炎孕妇PBMCs对PHA刺激的反应性明显低于健康孕妇和健康非孕妇女, 而HEV急性患者-无论在孕妇或非孕妇, 淋巴细胞受抗原刺激后的增殖反应要明显升高. 患急性戊型肝炎的孕妇PHA和HEV抗原刺激PBMCs产生的Th1细胞因子显著降低, 而Th2细胞因子明显升高. 因此认为, HEV感染孕妇高死亡率的原因可能与细胞介导的免疫反应以及Th1/Th2产生的细胞因子比例有关^[27].

5 HEV疫苗的研制

HEV ORF2编码区的氨基酸序列保守, 病毒衣壳蛋白的抗原性稳定, 只有一个血清型, 甚至最近发现的禽HEV(暂定为基因5型)与1-4型HEV也存在交叉免疫^[28,29]; HEV感染后, 体内可产生具有中和性保护作用的抗体, 抗体在体内存在时间较长, 学者们一致认为能够制备有效的HEV疫苗用以预防HEV感染. 由于ORF2所编码的衣壳蛋白高度保守、抗原性强、其抗体具有中和性保护作用, 并且是引起细胞免疫应答的主要抗原^[30-32], 因此, HEV疫苗的研究瞄准了ORF2区域或其编码蛋白.

与其他病毒疫苗的研制一样, 目前正在研制的HEV疫苗的种类主要有DNA疫苗、HEV假病毒疫苗以及HEV重组蛋白疫苗, 而进展最快的当属美国国立卫生研究院(NIH)Purcell领导的课题组研制的ORF2重组蛋白疫苗^[33]. 他们应用昆虫细胞/杆状病毒载体系统表达ORF2蛋白片段, 在昆虫细胞内, 内切酶将衣壳蛋白依次切割为逐渐递减的小片段, 首先切去氨基端一段111 aa

■创新盘点

本文对HEV感染后的体液免疫反应、细胞免疫反应、免疫损伤机制以及HEV疫苗的研制等多个方面的最新研究进展进行了综述.

■同行评价

本文阐述清晰, 对了解HEV的致病机制、HEV的诊断方法以及HEV感染的预防和戊型肝炎的治疗具有一定意义。

信号序列样, 接着从羧基端相继进行切割, 得到63、62、56、53 kDa的片段。研究发现, 62 kDa和56 kDa的片段保护性最好, 而56 kDa的片段最稳定。因为有些中和抗原表位在自然情况下为空间立体结构, 维持这些蛋白的自然结构也非常必要。应用恒河猴进行的临床前期的试验表明, 56 kDa重组蛋白对感染的预防功效为83%, 对试验中用HEV 1、2、3型病毒攻击的猴子的保护率为100%。基于动物(猴子)试验显示的良好保护作用, 葛兰素史克公司(GSK)采用双盲随机试验在尼泊尔高危人群中进行了临床II阶段试验, 尼泊尔军人志愿者参与试验, 其中半数人接种疫苗, 另一半人接受安慰剂, 分3个剂量, 分别在0、1、6 mo时进行接种, 随后进行跟踪观察。结果表明疫苗的保护率为95.5%, 而只接种两个剂量的疫苗, 保护率仍可达87%^[1,15]。然而, 目前并没有获得批准的HEV疫苗实际应用于HEV感染的预防。

6 结论

HEV感染机体后的免疫反应主要由HEV ORF2和ORF3蛋白引起, 体液免疫和细胞免疫同时存在。目前已经定位了一些抗原表位, 中和性抗原表位主要存在于ORF2蛋白。研究表明HEV感染后的肝细胞损伤与免疫反应有关, 但免疫损伤机制仍需进一步研究。HEV疫苗的研究主要基于ORF2区域或其编码蛋白, ORF2 56 kDa的基因重组蛋白疫苗经过临床试验已经证明能够有效预防HEV感染, 但目前尚没有获得批准的HEV疫苗。

7 参考文献

- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008; 48: 494-503
- Aggarwal R. Hepatitis E: does it cause chronic hepatitis? *Hepatology* 2008; 48: 1328-1330
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezani L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-817
- Panda SK, Thakral D, Rehman S. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2007; 17: 151-180
- Zafrullah M, Ozdener MH, Panda SK, Jameel S. The ORF3 protein of hepatitis E virus is a phosphoprotein that associates with the cytoskeleton. *J Virol* 1997; 71: 9045-9053
- Tyagi S, Korkaya H, Zafrullah M, Jameel S, Lal SK. The phosphorylated form of the ORF3 protein of hepatitis E virus interacts with its non-glycosylated form of the major capsid protein, ORF2. *J Biol Chem*

- 2002; 277: 22759-22767
- Korkaya H, Jameel S, Gupta D, Tyagi S, Kumar R, Zafrullah M, Mazumdar M, Lal SK, Xiaofang L, Sehgal D, Das SR, Sahal D. The ORF3 protein of hepatitis E virus binds to Src homology 3 domains and activates MAPK. *J Biol Chem* 2001; 276: 42389-42400
- Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Nagashima S, Tanaka T, Okamoto H. ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol* 2009; 90: 1880-1891
- Seriwatana J, Shrestha MP, Scott RM, Tsarev SA, Vaughn DW, Myint KS, Innis BL. Clinical and epidemiological relevance of quantitating hepatitis E virus-specific immunoglobulin M. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1072-1078
- Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, Sugai Y, Aikawa T, Nishizawa T, Okamoto H. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 49-56
- Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR, Tsareva TS, Legters LJ, Malik IA, Iqbal M, Purcell RH. Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 559-563
- Sehgal D, Thomas S, Chakraborty M, Jameel S. Expression and processing of the Hepatitis E virus ORF1 nonstructural polyprotein. *Virol J* 2006; 3: 38
- Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N. Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 2000; 62: 327-333
- Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU. An ELISA for putative neutralizing antibodies to hepatitis E virus detects antibodies to genotypes 1, 2, 3, and 4. *Vaccine* 2004; 22: 2578-2585
- Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008; 80: 646-658
- Bryan JP, Tsarev SA, Iqbal M, Ticehurst J, Emerson S, Ahmed A, Duncan J, Rafiqui AR, Malik IA, Purcell RH. Epidemic hepatitis E in Pakistan: patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. *J Infect Dis* 1994; 170: 517-521
- Arankalle VA, Chadha MS, Chobe LP. Long-term serological follow up and cross-challenge studies in rhesus monkeys experimentally infected with hepatitis E virus. *J Hepatol* 1999; 30: 199-204
- Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, Govindarajan S, Shapiro M, Gerin JL, Purcell RH. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 10198-10202
- Takahashi M, Hoshino Y, Tanaka T, Takahashi H, Nishizawa T, Okamoto H. Production of monoclonal antibodies against hepatitis E virus capsid protein and evaluation of their neutralizing activity in a cell culture system. *Arch Virol* 2008; 153: 657-666
- Schofield DJ, Glamann J, Emerson SU, Purcell RH. Identification by phage display and characterization of two neutralizing chimpanzee monoclonal

- antibodies to the hepatitis E virus capsid protein. *J Virol* 2000; 74: 5548-5555
- 21 Meng J, Dai X, Chang JC, Lopareva E, Pillot J, Fields HA, Khudyakov YE. Identification and characterization of the neutralization epitope(s) of the hepatitis E virus. *Virology* 2001; 288: 203-211
 - 22 Zhang H, Dai X, Shan X, Meng J. The Leu477 and Leu613 of ORF2-encoded protein are critical in forming neutralization antigenic epitope of hepatitis E virus genotype 4. *Cell Mol Immunol* 2008; 5: 447-456
 - 23 Zhou EM, Guo H, Huang FF, Sun ZF, Meng XJ. Identification of two neutralization epitopes on the capsid protein of avian hepatitis E virus. *J Gen Virol* 2008; 89: 500-508
 - 24 Srivastava R, Aggarwal R, Jameel S, Puri P, Gupta VK, Ramesh VS, Bhatia S, Naik S. Cellular immune responses in acute hepatitis E virus infection to the viral open reading frame 2 protein. *Viral Immunol* 2007; 20: 56-65
 - 25 Aggarwal R, Shukla R, Jameel S, Agrawal S, Puri P, Gupta VK, Patil AP, Naik S. T-cell epitope mapping of ORF2 and ORF3 proteins of human hepatitis E virus. *J Viral Hepat* 2007; 14: 283-292
 - 26 Shata MT, Barrett A, Shire NJ, Abdelwahab SF, Sobhy M, Daef E, El-Kamary SS, Hashem M, Engle RE, Purcell RH, Emerson SU, Strickland GT, Sherman KE. Characterization of hepatitis E-specific cell-mediated immune response using IFN- γ ELISPOT assay. *J Immunol Methods* 2007; 328: 152-161
 - 27 Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1094-1101
 - 28 Huang W, Zhang H, Harrison TJ, Lang S, Huang G, Wang Y. Cross-protection of hepatitis E virus genotypes 1 and 4 in rhesus macaques. *J Med Virol* 2008; 80: 824-832
 - 29 Guo H, Zhou EM, Sun ZF, Meng XJ, Halbur PG. Identification of B-cell epitopes in the capsid protein of avian hepatitis E virus (avian HEV) that are common to human and swine HEVs or unique to avian HEV. *J Gen Virol* 2006; 87: 217-223
 - 30 Im SW, Zhang JZ, Zhuang H, Che XY, Zhu WF, Xu GM, Li K, Xia NS, Ng MH. A bacterially expressed peptide prevents experimental infection of primates by the hepatitis E virus. *Vaccine* 2001; 19: 3726-3732
 - 31 Zhang M, Emerson SU, Nguyen H, Engle R, Govindarajan S, Blackwelder WC, Gerin J, Purcell RH. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques. *Vaccine* 2002; 20: 3285-3291
 - 32 Purcell RH, Nguyen H, Shapiro M, Engle RE, Govindarajan S, Blackwelder WC, Wong DC, Prieels JP, Emerson SU. Pre-clinical immunogenicity and efficacy trial of a recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2607-2615
 - 33 Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, Thapa N, Myint KS, Fourneau M, Kuschner RA, Shrestha SK, David MP, Seriwatana J, Vaughn DW, Safary A, Endy TP, Innis BL. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356: 895-903

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)