

丙型肝炎病毒诱导肝细胞脂肪变的研究进展

吴淑玲 成军

全世界有 1.7 亿人感染丙型肝炎病毒(HCV),我国普通人群抗-HCV 的阳性率为 3.2%。国内外大量的实验室与临床资料研究显示,慢性 HCV 感染者容易发生肝细胞脂肪变,文献^[1-6]报道成人慢性 HCV 感染者约有 50% (30% ~ 82%) 合并肝细胞脂肪变;儿童慢性 HCV 感染者亦有较高的脂肪肝检出率,约 25%^[7]。合并肝细胞脂肪变性可能影响 HCV 感染的自然过程:与肝纤维化有关、增加患 2 型糖尿病的危险性、影响 HCV 基因 3 型的抗病毒疗效、可能是肝细胞癌(HCC)发生的危险因素^[8]。慢性 HCV 感染者的肝细胞脂肪变有 2 种原因:一是由于代谢改变引起,二是 HCV 直接诱导^[9]。HCV 诱导的肝细胞脂肪变机制十分复杂,牵涉到一系列 HCV 结构蛋白、非结构蛋白、甚至 HCV RNA 本身与脂蛋白、载脂蛋白之间的相互作用,确切机制仍有待阐明。

一、脂类在肝脏中的代谢及肝细胞脂肪变的形成原因

肝脏在脂类的消化、吸收、分解、合成以及运输等代谢过程中均起重要作用。当脂代谢的任何一个途径发生障碍,如影响乳糜微粒(CM)和脂肪分解的因素,影响肝脏合成甘油三酯的因素,影响肝脏合成载脂蛋白(Apo)和极低密度脂蛋白(VLDL)的因素均可引起中性脂肪在肝内蓄积。正常人肝脏内脂质含量占肝重量的 2% ~ 4%,大于 5% 或组织学上每单位面积 1/3 以上的肝细胞脂肪变性者,即称之为脂肪肝。

脂肪肝主要有两种类型:一是血浆游离脂肪酸增高,被肝摄取并合成甘油三酯增多,血浆脂蛋白的形成跟不上游离脂肪酸进入肝脏的速度,使甘油三酯积聚而形成脂肪肝。二是血浆脂蛋白形成的代谢障碍。卵磷脂是合成血浆脂蛋白的重要组成部分,VLDL 的主要作用是将肝合成的甘油三酯通过血液转运至全身组织。当食物中的胆碱供给不足或体内合成不足,消耗增多时,卵磷脂合成减少,VLDL 合成相应减少,导致肝细胞内合成的脂肪不易排出,从而诱发脂肪肝。慢性丙型肝炎患者的脂肪肝也有两种类型分别与之对应。

二、HCV 诱导的肝细胞脂肪变的机制

肝细胞脂肪变是 HCV 基因 3 型的细胞病变效应,RubbIa-Brandt 等^[10]发现感染 HCV 基因 3 型者比感染其他基因型者脂肪变程度更重,肝内 HCV RNA 定量与脂肪变程度有强关联,而感染基因 1 型者则没有关联,干扰素- α (IFN- α) 的应答与脂肪变的消失有关,但他们对 14 个 HCV 分离株核衣壳进行分析没能鉴定出与脂肪变发展有关的序列。多名学者^[8,11,12]亦证实 HCV 基因 3 型脂肪肝的发

作者单位:100011 北京地坛医院传染病研究所

通讯作者:成军 Email: cj@genetherapy.com.cn

病率更高,脂肪变程度更严重,脂肪变程度与 HCV 载量成正相关。HCV 诱导的肝细胞脂肪变机制十分复杂,HCV 的各个组成成分均能与肝细胞蛋白相互作用,影响脂代谢的正常途径。

1. HCV 核心蛋白的作用:越来越多的研究者发现,HCV 病毒本身能够直接诱导肝细胞脂肪变,形成脂肪肝。研究显示,无论是在细胞培养还是转基因小鼠实验中,均显示 HCV 核心蛋白有诱导肝细胞脂肪变的作用。HCV 核心蛋白高表达时,细胞内似乎就发生脂类蓄积^[13]。在细胞培养研究中,HCV 核心蛋白位于感染 HCV 的细胞胞浆内脂滴的表面,而对照组细胞则无 HCV 核心蛋白表达^[14]。在转基因小鼠研究中也表明 HCV 核心蛋白可以引发肝细胞的脂肪变性,用 Western blot 方法在 HCV 感染伴脂肪肝者中 90.4% 可以检测到核心蛋白,而无脂肪肝者 36.4% 检测到核心蛋白,在核心蛋白阳性者中 70% 合并脂肪肝,而阴性者仅 13%^[15]。

HCV 核心蛋白通过何种机制诱导肝细胞脂肪变目前研究得还不是很透彻,目前的观点主要倾向于与载脂蛋白 A1 和 A2 (Apo A1、Apo A2) 相互作用。

用酵母双杂交、共聚焦显微镜、表面细胞共振的方法证实,核心蛋白的 C-末端直接结合于 Apo A2^[16]。Apo A1 和 Apo A2 是高密度脂蛋白(HDL)的主要成份,HDL 的作用是将肝外的胆固醇转运至肝内,HCV 核心蛋白与 Apo A1、Apo A2 相互作用可能影响 HDL 的作用,干扰破坏了肝细胞中脂类代谢的正常通路,导致肝细胞脂肪变^[17,18]。还有学者^[19,20]结合转基因小鼠中肝细胞脂肪变和增强的脂质过氧化反应的存在提出 HCV 核心蛋白诱导线粒体内氧化应激,加剧脂质代谢紊乱,从而与其他因素一起导致或促成脂质蓄积。另有文献^[21-23]建立了过表达 HCV 核心蛋白的转基因小鼠,表明 HCV 核心蛋白的表达可以导致微粒体中甘油三酯转移蛋白(MTP)的活性显著降低,VLDL 颗粒形成显著降低,但对于 MTP 的累积和蛋白的二硫键异构酶没有显著影响。研究显示 HCV 核心蛋白抑制 MTP 活性可能不受 MTP 基因启动子区域 493G/T 多态性的影响^[24]。此外,HCV 核心蛋白与视黄醇类 X 受体 α (RxR α) 之间的直接作用也是研究的热点。RxR α 是一个转录调节因子,能控制细胞增殖,分化,调节脂代谢,核心蛋白结合部位是 RXRa 的 DNA 结合结构区,使 RXRa 的 DNA 结合增强为应答结构。在表达核心蛋白的细胞中和转基因小鼠的肝脏中,RxR α 被激活,导致脂肪肝,并进一步引起肝癌的发生^[25,26]。

所有这些理论都指向 HCV 核心蛋白和肝细胞内其他组分的相互作用,最终促成脂肪肝的发生。

2. HCV 其他组分的作用:除了 HCV 核心蛋白能与一些肝细胞蛋白相互作用外,HCV 的其他结构蛋白,非结构蛋白甚至 HCV RNA 也能与之相互作用,成为 HCV 诱导的脂肪肝的发病机制之一。1993 年文献^[27]发现 HCV RNA 与血清中脂蛋白和 IgG 抗体结合,几乎可以与所有类型的血清脂蛋白进行结合。德国学者文献^[28]对重组的 E1/E2 包膜蛋白与 LDL, VLDL 和 HDL 结合的分子生物学特性进

行了研究发现,与脂蛋白结合限于 E1 蛋白的中部(523 ~ 809 aa),E2 蛋白结合于脂蛋白的部位在 C-末端。HCV 非结构蛋白 NS5A 也能与一系列肝细胞蛋白结合,应用酵母双杂交技术对于 HCV NS5A 蛋白的结合蛋白筛选发现 NS5A 蛋白与载脂蛋白 A19(Apo A1)可以结合,免疫荧光技术证实 NS5A 和 Apo A1 蛋白共同分布在高尔基体中^[16,17]。

三、HCV 诱导的肝细胞脂肪变的生化改变

与代谢改变所致的脂肪肝不同,HCV 诱导的脂肪肝与体重指数(BMI)无关,形成原因主要是脂蛋白结合及运输障碍,其血清生化改变主要表现在 Apo A1、Apo A2、HDL-C、Apo B、Apo C3 明显降低,且 HCV RNA 阳性者较阴性者更低^[29,30]。合并脂肪变的慢性丙型肝炎患者血清甘油三酯和胆固醇水平也显著低于正常对照,慢性乙型肝炎患者和非酒精性脂肪肝(NASH)患者。只有经过正规抗病毒治疗获得持续应答的患者,血清中胆固醇和 Apo B 水平才能升高到正常水平^[31]。

四、HCV 诱导的脂肪肝对 HCV 病情进展的影响

虽然有不少学者研究肝活检标本中脂肪肝的严重程度与肝纤维化程度之间的关系,但是把两种脂肪肝分开分别研究 HCV 合并脂肪肝对肝纤维化进展的影响的研究却很少,所以很难确定 HCV 诱导的脂肪肝和代谢改变引起的脂肪肝是否在 HCV 感染者的整个病情进展中起着同等重要的作用^[9,32],广为接受的观点是要不脂肪肝本身加速肝纤维化,要不引起脂肪肝的因素加速肝纤维化^[33]。在 HCV 基因 3 型感染的患者中,这两种类型的脂肪肝协同加速肝纤维化的进展^[33]。总之,不管是哪种原因引起的脂肪肝,均加速慢性丙型肝炎患者肝纤维化的进一步发展,甚至可能是肝癌发生的危险因素。

五、HCV 诱导的脂肪肝对抗病毒疗效的影响

研究发现,肝细胞脂肪变的类型和程度是影响抗病毒治疗应答的主要因素之一^[8];其影响病毒清除的作用可能是由于肝脂肪沉积使肝脏的正常结构弯曲,从而导致药物与肝细胞膜的接触面积减少^[34]。脂肪肝消失后,抗病毒疗效提高也证明了这一点。但是也有观点认为肝脏脂肪变并不影响抗病毒疗效,因为 HCV 基因 3 型的脂肪变发生率更高,程度更严重,但是抗病毒疗效反而比基因 1 型要好^[35,36]。出现相反的结论,需要进一步研究 HCV 的致病机制才能解释。

总之,慢性丙型肝炎中肝细胞脂肪变有两种类型,HCV 诱导的肝细胞脂肪变是其中的一种类型,其发病确切机制尚未完全明了,需要进一步深入研究。目前很少有人把慢性丙型肝炎患者中肝细胞脂肪变的两种类型分开分别进行分析,因此下一步研究的重点就是分别研究两种类型的肝细胞脂肪变性,以明确他们各自的发病机制、病理改变、临床特点、治疗方法,从而彻底解决这一难题。

参 考 文 献

- 1 Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis

- in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*,2003,38:75-85.
- 2 Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*,1993,104:595-603.
 - 3 Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver*,1999,19:432-437.
 - 4 Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, et al. The pathology of hepatitis C. *Hepatology*,1992,15:567-571.
 - 5 Júrmy K, Karácsony G, Nagy A, et al. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*,2005,11:6422-6428.
 - 6 李莉, 成军, 李梵, 等. 慢性丙型肝炎脂肪变的临床与病理学特点. *世界华人消化杂志*,2002,10:1009-1013.
 - 7 Giannattasio A, Spagnuolo Mi, Sepe1 A, et al. Is HCV infection associated with liver steatosis also in children. *J Hepatol*,2006,45:350-354.
 - 8 Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, et al. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepatitis*,2006,13:73-80.
 - 9 Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C Virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Intern J Med Sci*,2006,3:53-56.
 - 10 Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Liver*,2004,53:406-412.
 - 11 Ramolho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res*,2003,60:125-127.
 - 12 Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology*,2001,9:119-124.
 - 13 Barba G, Harper F, Harada T, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci USA*,1997,94:1200-1205.
 - 14 Moradpour D, Englert C, Wakita T, et al. Characterization of cell lines allowing tightly regulated expression of hepatitis C virus core protein. *Virology*,1996,222:51-63.
 - 15 杨少奇, 胡建国, 郭新宁, 等. 慢性丙型肝炎与脂肪肝关系的研究. *陕西医学杂志*,2003,32:223-224.
 - 16 Abdelmajid S, Gabriel P, Fulvia B, et al. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein AII and its secretion is modulated by fibrates. *Hepatology*,1999,30:1064-1076.
 - 17 Shi ST, Polyak SJ, Tu H, et al. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins. *Virology*,2002,292:198-210.
 - 18 Sabile A, Perlemuter C, Bono F, et al. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein AII and its secretion is modulated by fibrates. *Hepatology*,1999,30:1064-1076.
 - 19 Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*,2002,122:366-375.
 - 20 Lerat H, Handa M, Beard MR, et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology*,2002,122:352-365.
 - 21 Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. 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.
 - 22 Marson P, Boschetto R, De Silvestro G, et al. Changes in HCV viremia following LDL apheresis in a HCV positive patient with familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs*,1999,2:640-644.
 - 23 Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*,2006,130:1661-1669.
 - 24 Petit JM, Masson D, Minello A, et al. Lack of association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and liver steatosis in HCV-infected patients. *Mol Genetics Metab*,2006,88:196-198.
 - 25 Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology*,2002,35:937-946.
 - 26 Ishimoto K, Tachibana K, Sumitomo M, et al. Identification of human low-density lipoprotein receptor as a novel target gene regulated by liver X receptor alpha. *FEBS Lett*,2006,580:4929-4933.
 - 27 Thomssen R, Bonk S, Thiele A. Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of beta-lipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol (Berl)*,1993,182:329-334.
 - 28 Monazahian M, Kippenberger S, Muller A, et al. Binding of human lipoproteins (low, very low, high density lipoprotein) to recombinant envelop proteins of hepatitis C virus. *Med Microbiol Immunol (berl)*,2000,188:177-184.
 - 29 成军. 丙型肝炎与肝脏脂肪变. *辽宁医学杂志*,2004,18:63-64.
 - 30 Hofer H, Bankl HC, Wrba F, et al. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a.

- Am J Gastroenterol,2002,97:2880-2885.
- 31 Serfaty L, Andreani T, Giral P, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*,2001,34:428-434.
 - 32 Castera L, Chouteau P, Hezode C, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis *Am J Gastroenterol*,2005,100:711-715.
 - 33 Brillet R, Penin F, Hezode C, et al. The nonstructural 5A protein of hepatitis C virus genotype 1b does not contain an interferon sensitivity-determining region. *J Infect Dis*,2007,195:432-441.
 - 34 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, et al. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003,38:639-644.
 - 35 Antunez I, Aponte N, Fernandez-Carbia A, et al. Steatosis as a predictive factor for treatment response in patients with chronic hepatitis C. *PR Health Sci J*, 2004,23(2 Suppl):57-60.
 - 36 Guidi M, Muratori P, Granito A, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: impact on response to anti-viral treatment with peg-interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,22:943-949.

(收稿日期:2007-01-30)

(本文编辑:郭江)