·论著·

不同丙氨酸氨基转移酶状态下B/C基因型乙型肝炎病毒对肝星状细胞的影响

高鹏[1],朱陇东[2],李俊峰[2],姚立琼[1]
(兰州大学第一医院 1. 医学检验中心; 2. 传染科,兰州 730000)

摘要 **目的** 探讨不同丙氨酸氨基转移酶(ALT)状态下,B/C基因型的乙型肝炎病毒对肝星状细胞(HSC)增殖、细胞周期及细胞分泌的影响。**方法** 分层随机选取兰州大学第一医院2023年1月至2023年12月确诊为慢性乙型肝炎的患者270例,分为ALT正常组、ALT 1~<2 正常上限(UNL)组、ALT ≥2 UNL组 。用干扰血清干预HSC后,采用MTT法检测HSC的增殖,流式细胞仪检测细胞周期,采用实时PCR检测转化生长因子β1(*TGF-β1*)、*Smad3*、*Smad7*、平滑肌肌动蛋白α(*α-SMA*)、*Collagen* Ⅰ和*Collagen* Ⅲ mRNA表达,采用Western blotting检测相应蛋白表达。**结果** 在ALT正常组中,B、C 基因型乙型肝炎病毒对HSC均无明显影响;在ALT 1~<2 UNL组和ALT ≥2 UNL组中,与B基因型乙型肝炎病毒相比,C基因型乙型肝炎病毒HSC增殖增加,G_0/G_1期细胞减少,S期和G_2/M期细胞增多,*TGF-β1*、*Smad3*、*Collagen* Ⅰ、*Collagen* Ⅲ、*α-SMA* mRNA及蛋白表达升高,*Smad7* mRNA及蛋白表达减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 不同ALT状态下 B/C 基因型乙型肝炎病毒对HSC的影响存在差异。ALT异常升高时,C基因型乙型肝炎病毒对HSC增殖、细胞周期及细胞分泌的影响更大。

关键词 乙型肝炎; 肝星状细胞; 丙氨酸氨基转移酶; 细胞周期; 细胞增殖; 细胞分泌
中图分类号 R512.62 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)06-0500-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20250606.1519.022
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.004

Effects of hepatitis B virus genotypes B and C on hepatic stellate cells under different alanine aminotransferase statuses

GAO Peng[1], ZHU Longdong[2], LI Junfeng[2], YAO Liqiong[1]
(1. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Infectious Disease, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract **Objective** To explore the effects of hepatitis B virus genotypes B and C on hepatic stellate cells (HSC) proliferation, cell cycle, and secretion under different alanine aminotransferase (ALT) statuses. **Methods** A total of 270 patients diagnosed with chronic hepatitis B in the First Hospital of Lanzhou University between January 2023 to December 2023 were selected by stratified random sampling. In the group with normal ALT, there were 42 patients with genotype B and 48 patients with genotype C. In the group with ALT ≥ the upper normal limit (UNL) and < 2 times the UNL (2 UNL), there were 48 patients with genotype B and 45 patients with genotype C. In the group with ALT ≥ 2 UNL, there were 45 patients with genotype B and 42 patients with genotype C. Sera from these patients was used as the interfering sera. After HSC were treated with the interfering serum, the proliferation of HSC was detected by the MTT method, the cell cycle was detected by flow cytometry, the mRNA expressions of *TGF-β1*, *Smad3*, *Smad7*, *α-SMA*, *Collagen* Ⅰ, and *Collagen* Ⅲ were detected by real-time PCR, and the expressions of the corresponding proteins were detected by Western blotting. **Results** When the ALT level was normal, hepatitis B virus genotypes B and C had no obvious effect on HSCs. When the ALT level was abnormal, particularly in the group with ALT ≥ 2 UNL, the virus with genotype C was more likely to promote the proliferation of HSC, reduce the number of cells in the G_0/G_1 phase, increase the number of cells in the S phase and G_2/M phase, enhance the mRNA and protein expressions of *TGF-β1*, *Smad3*, *Collagen* Ⅰ, *Collagen* Ⅲ, and *α-SMA*, and decrease the mRNA and protein expressions of *Smad7*, with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The effects of hepatitis B virus genotypes B and C on HSC differ varying ALT statuses. During abnormal ALT elevation, genotype C hepatitis B virus demonstrates more pronounced effects on HSC proliferation, cell cycle progression, and secretory function compared to genotype B.

Keywords hepatitis B; hepatic stellate cell; alanine aminotransferase; cell cycle; cell proliferation; cell secretion

基金项目: 国家自然科学基金(81800528)
作者简介: 高鹏(1979-),男,副主任技师,硕士.
通信作者: 姚立琼,E-mail:2533761325@qq.com
收稿日期: 2024-08-26
网络出版时间: 2025-06-09 13:49:09

乙型肝炎病毒为双链、环形、不完全的闭合DNA病毒，严重影响人类的健康与生活质量[1]。乙型肝炎病毒感染人体后可处于不同的免疫状态，临床上以丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）超过正常上限（upper normal limit，UNL）2倍作为抗病毒治疗的适应证之一[2]。在乙型肝炎的发生发展过程中，肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）发挥重要功能。相关研究[3]表明，与B基因型相比，C基因型乙型肝炎更易进展为肝硬化和肝癌，但是目前鲜有文章探讨在不同ALT状态下，B/C基因型乙型肝炎病毒对HSC生理功能的影响。本文探讨了在不同 ALT状态下，B/C基因型乙型肝炎病毒对HSC增殖、细胞周期及细胞分泌的影响，旨在为临床诊疗提供参考。

1　材料与方法

1.1　研究对象

分层随机选取 2023年1月 至 2023年12月在兰州大学第一医院门诊和住院的慢性乙型肝炎患者270例。其中，男192例，女78例，年龄 18~60 岁。纳入标准：(1) 符合 2022年慢性乙型肝炎防治指南《病毒性肝炎防治方案》中关于慢性乙型肝炎的诊断标准；(2) 乙型肝炎表面抗原阳性；(3) 乙型肝炎病毒感染>6个月。排除标准：(1) 曾接受抗病毒及免疫调节剂治疗；(2) 妊娠期；(3) 中度和重度脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝损伤及合并其他肝炎病毒感染；(4) 并发心血管、肾脏等其他脏器病变。根据患者ALT水平分组：ALT 正常组90例，其中B基因型42例，C基因型 48例；ALT 1~<2 UNL组（ALT超过正常上限但未达到2倍正常上限）93例，其中B基因型 48例，C基因型 45 例；ALT≥2 UNL组（ALT超过2倍正常上限）87 例，其中B基因型 45 例，C 基因型 42 例。各组 B/C 基因型的病毒载量比较差异无统计学意义。患者禁食12 h后抽取血液5 mL，离心后提取血清，保存于–20 ℃冰箱，作为干扰血清留存。本研究获得兰州大学第一医院伦理委员会批准，所有研究对象签署知情同意书。

1.2　主要仪器

荧光倒置显微镜（日本Olympus公司），酶标分析仪 550（美国 Bio-rad公司），流式细胞仪 FACSCalibur（美国BD公司），荧光定量PCR分析仪（德国LightCycler公司）。

1.3　细胞株、基因片段及主要试剂

HSC LX-2为永生化人肝星状细胞株，由美国FRIEDMAN教授惠赠。转录生长因子（transforming growth factor，TGF）–β1、Smad3 、Smad7、平滑肌肌动蛋白α（smooth muscle actin α，α-SMA）、Collagen Ⅰ、Collgen Ⅲ相关片段由上海捷瑞医用试剂有限公司合成，TGF-β1、Smad3 、Smad7、α-α-SMA、Collagen Ⅰ、Collgen Ⅲ抗体及相关检测试剂盒购于上海西格生物科技有限公司。DMEM 培养基（美国 Sigma 公司），胎牛血清（兰州民海生物工程有限公司），碘化丙啶（美国Sigma公司），考马斯亮蓝R250（美国Sigma公司），细胞周期检测试剂盒（美国BD公司）。

1.4　人HSC LX-2 的培养

将HSC LX-2复苏后常规培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基中，置于37 ℃，5% CO_2的厌氧培养箱中，每2 d换液1次，待细胞融合至85%时，用PBS冲洗，胰蛋白酶消化传代培养，以备后续实验使用。

1.5　MTT法检测干扰血清对HSC增殖的影响

选择对数生长期的细胞，弃培养液，加入500 μL 0.25%的胰蛋白酶进行消化，加入等量培养液中和胰蛋白酶并离心，弃上清液，制备单细胞悬液，调整细胞浓度至1×10^3/mL 后接种于96孔板（100 μL/孔），并随机分为ALT正常组、ALT 1~<2 UNL组、ALT≥2 UNL组。12 h贴壁后，吸去上清液，加入相应组别患者干扰血清（100 μL/孔），每个浓度设3个复孔。于37 ℃、5% CO_2饱和湿度培养箱内培养各组细胞24、48、72 、96 h后加入5 mg/mL的MTT 20 μL，4 h后吸去上清加入150 μL DMSO，振荡15 min，使用全自动酶标仪检测490 nm处的吸光度（absorbance，A）。细胞增殖率=$(A_{实验组}-A_{调零组})/(A_{对照组}-A_{调零组}) \times 100\%$。

1.6　流式细胞仪检测细胞周期

用3组患者的干扰血清培养HSC 72 h，弃培养液，胰蛋白酶消化贴壁细胞，DMEM清洗，然后加入 70%预冷的乙醇5 mL 悬浮固定细胞，4 ℃过夜。加入等量的DMEM洗涤2次，加入碘化丙啶试剂盒染液200 μL，室温避光30 min，用流式细胞仪检测，采用美国Verity Software House公司设计的软件进行数据分析。

1.7　实时PCR检测

用3组患者的干扰血清培养HSC 72 h，弃培养

液，用DMEM培养液洗涤3次，然后加入含10%胎牛血清的DMEM培养基继续培养48 h。用TRIzol提取细胞总RNA。用逆转录试剂盒得到cDNA，实时PCR检测*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7*、*α-SMA*、*Collagen Ⅰ*、*Collagen Ⅲ*和*β-actin* mRNA的表达。PCR引物序列见表1。PCR反应条件：95 ℃ 1 min，95 ℃ 10 s，60 ℃ 30 s，40个循环，以*β-actin*作为内参。

1.8　Western blotting检测

用3组患者的干扰血清培养HSC 72 h，弃培养液，用DMEM培养液洗涤3次，然后再加入含10%胎牛血清的DMEM培养基继续培养48 h。提取细胞总蛋白，测定蛋白浓度，加样进行SDS-PAGE电泳，转膜，用TBST液室温摇床封闭2 h，然后加入TGF-β1、Smad3、Smad7、α-SMA、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、β-actin抗体4 ℃过夜，次日洗膜后加入二抗孵育，洗膜后ECL显色，采用BandScan分析胶片灰度值。

表1　引物序列

Tab.1　Primer sequences

Gene	Forward	Reverse
TGF-β1	5'-TAGATGGAGGATTCCC-3',	5'- GATACATTCCTGGCCTGATCCAC-3'
Smad3	5'- AAGTTGCGTCCTACA-3'	5'-TACTATACGTCTGATCGTATGCAG-3'
Smad7	5'-TGGAGAGACCCGG-3'	5'- TAGATACTTGTTAGCCTGATCCAC-3'
α-SMA	5'-GTGATGAGGATTCAGC-3',	5'- GATACTGTCTTGCCTGATCCAC-3'
Collagen Ⅰ	5'- AGTCAGATGTCTACATG-3'	5'-CTATATTCCATTGTCGTATGCAG-3'
Collgen Ⅲ	5'-GTTGGAGGACCTTG-3'	5'- GCGACAACACGATCCTGAG-3'
β-actin	5'- GCATGATCAGGGTCCG-3'	5'-GCCTAACATACGACTCGACGCA-3'

1.9　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x} \pm s$表示，组间比较采用独立样本*t*检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3组HSC增殖情况比较

ALT正常组B、C基因型乙型肝炎病毒干扰血清培养各时间点HSC增殖无明显差异；ALT 1~<2 UNL组C基因型乙型肝炎病毒干扰血清培养96 h HSC增殖较B基因型增加；ALT≥2 UNL组后C基因型乙型肝炎病毒干扰血清培养48 h HSC增殖较B基因型乙型肝炎病毒血清干扰HSC增加，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表2。

表2　3组HSC的细胞增殖情况比较

Tab.2　Comparison of cell proliferation of HSCs among three groups

Group	24 h	48 h	72 h	96 h
ALT normal				
B type	1.01 ± 0.23	1.05 ± 0.23	1.08 ± 0.22	1.16 ± 0.21
C type	1.02 ± 0.23	1.05 ± 0.25	1.10 ± 0.24	1.17 ± 0.29
ALT 1–<2 UNL				
B type	1.16 ± 0.23	1.23 ± 0.30	1.56 ± 0.49	2.10 ± 0.62
C type	1.15 ± 0.22	1.27 ± 0.34	1.61 ± 0.60	2.68 ± 0.75[1)]
ALT≥2 UNL				
B type	1.56 ± 0.56	1.84 ± 0.69	2.23 ± 0.83	2.64 ± 0.92
C type	1.60 ± 0.61	2.49 ± 0.90[1)]	2.96 ± 1.01[1)]	3.53 ± 1.04[1)]

ALT, alanine aminotransferase; UNL, upper normal limit. 1) $P < 0.05$ vs. B type in the same group.

2.2　3组HSC细胞周期比较

ALT正常组和ALT 1~<2 UNL组中，B、C基因型乙型肝炎病毒干扰的HSC细胞周期无明显差异；而ALT≥2 UNL组中，与B基因型相比，C基因型乙型肝

炎病毒干扰的G_0/G_1期的HSC明显减少，而S期、G_2/M期的HSC明显增多，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

2.3　3组HSC中*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7*、*Collagen Ⅰ*、*Collagen Ⅲ*、*α-SMA* mRNA的表达水平比较

ALT正常组中B、C基因型乙型肝炎病毒干扰的HSC中各炎性细胞因子的mRNA表达无明显差异，而在ALT 1~<2 UNL组和ALT≥2 UNL组中，C基因型乙型肝炎病毒干扰的HSC中*TGF-β1*、*Smad3*、*Collagen Ⅰ*、*Collagen Ⅲ*、*α-SMA* mRNA的表达水平明显高于B基因型，*Smad7* mRNA的表达水平明显低于B基因型，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表4。

表3　3组HSC的细胞周期比较（%）

Tab.3　Comparison of the cell cycle of HSCs among the three groups (%)

Group	G_0/G_1	S	G_2/M
ALT normal			
B type	30.41 ± 4.79	48.44 ± 4.21	16.21 ± 2.45
C type	31.76 ± 6.24	46.67 ± 4.59	16.35 ± 2.31
ALT 1–<2 UNL			
B type	25.33 ± 4.05	49.26 ± 6.80	18.41 ± 3.19
C type	25.40 ± 4.47	51.01 ± 7.47	19.75 ± 3.71
ALT≥2 UNL			
B type	13.24 ± 2.18	53.55 ± 6.15	20.29 ± 3.34
C type	10.21 ± 1.59[1)]	59.06 ± 6.87[1)]	25.79 ± 3.57[1)]

ALT, alanine aminotransferase; UNL, upper normal limit. 1) $P<0.05$ vs. B type.

表4　3组HSC中*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7*、*Collagen Ⅰ*、*Collagen Ⅲ*、*α-SMA* mRNA的表达水平

Tab.4　mRNA expression levels of *TGF-β1*, *Smad3*, *Smad7*, *Collagen Ⅰ*, *Collagen Ⅲ*, and *α-SMA* in HSCs of the three groups

Group	*TGF-β1*	*Smad3*	*Smad7*	*Collagen Ⅰ*	*Collagen Ⅲ*	*α-SMA*
ALT normal						
B type	5.38 ± 0.88	4.41 ± 0.76	6.34 ± 1.31	3.37 ± 0.33	4.53 ± 0.37	2.52 ± 0.52
C type	5.43 ± 0.72	4.57 ± 0.76	6.229 ± 1.55	3.59 ± 0.48	4.51 ± 0.70	2.77 ± 0.67
ALT 1–<2 UNL						
B type	6.52 ± 0.75	5.57 ± 0.74	6.09 ± 1.22	5.50 ± 0.56	7.54 ± 0.80	3.35 ± 0.59
C type	8.54 ± 0.98[1)]	7.84 ± 0.94[1)]	5.02 ± 0.93[1)]	6.48 ± 0.82[1)]	9.54 ± 1.18[1)]	5.48 ± 1.12[1)]
ALT≥2 UNL						
B type	9.53 ± 1.72	8.60 ± 1.26	4.56 ± 0.45	11.39 ± 1.35	13.28 ± 1.20	10.34 ± 1.48
C type	13.39 ± 2.42[1)]	11.67 ± 1.82[1)]	2.49 ± 0.42[1)]	16.38 ± 1.80[1)]	19.40 ± 2.37[1)]	15.97 ± 1.89[1)]

ALT, alanine aminotransferase; UNL, upper normal limit. 1) $P<0.05$ vs. B type.

2.4　3组HSC中TGF-β1、Smad3、Smad7、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、α-SMA蛋白的表达水平比较

ALT正常组中B、C基因型乙型肝炎病毒干扰的HSC中各炎性细胞因子的蛋白表达无明显差异；而在ALT 1~<2 UNL组和ALT≥2 UNL组中，C基因型病毒干扰的HSC中TGF-β1、Smad3、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、α-SMA蛋白的表达水平明显高于B基因型，Smad7蛋白的表达水平明显低于B基因型，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表5。

3　讨论

患者感染乙型肝炎病毒后可发生肝纤维化，并进展为肝硬化和肝癌，在这一过程中，HSC发挥了关键作用[4]。当肝脏受到炎症等因素刺激后，HSC的表型由静止型转变为激活型。激活的HSC通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建[5]。乙型肝炎病毒感染人体后有免疫耐受期和免疫激活期。耐受期免疫反应较轻微，ALT多为正

表5　3组HSC中TGF-β1、Smad3、 Smad7、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、α-SMA 蛋白的表达水平

Tab.5　The expression levels of TGF-β1，Smad3，Smad7，Collagen Ⅰ，Collagen Ⅲ and α-SMA proteins in HSCs of the three groups

Group	TGF-β1	Smad3	Smad7	Collagen Ⅰ	Collagen Ⅲ	α-SMA
ALT normal						
B type	6.21 ± 0.95	4.82 ± 0.93	6.62 ± 0.77	3.78 ± 0.86	4.29 ± 0.70	2.53 ± 0.67
C type	6.54 ± 0.82	4.72 ± 0.65	6.28 ± 1.01	3.83 ± 0.71	4.08 ± 0.89	2.54 ± 0.69
ALT 1–<2 UNL						
B type	7.79 ± 1.72	5.73 ± 1.41	6.39 ± 0.83	5.75 ± 0.83	7.59 ± 1.58	3.55 ± 1.13
C type	9.73 ± 1.45[1)]	7.75 ± 2.30[1)]	4.93 ± 0.68[1)]	7.05 ± 1.01[1)]	9.91 ± 2.16[1)]	5.29 ± 1.30[1)]
ALT≥2 UNL						
B type	11.87 ± 2.32	8.16 ± 1.24	4.57 ± 0.93	11.41 ± 2.06	12.46 ± 2.68	11.85 ± 2.69
C type	15.87 ± 2.25[1)]	11.04 ± 1.63[1)]	2.83 ± 0.92[1)]	14.75 ± 3.63[1)]	19.86 ± 4.57[1)]	15.57 ± 3.85[1)]

ALT，alanine aminotransferase；UNL，upper normal limit. 1) $P < 0.05$ vs. B type.

常或轻微升高；激活期免疫反应强烈，ALT多异常升高，临床上常以ALT超过2倍正常上限作为抗病毒治疗指征[6]。乙型肝炎病毒有多种基因型，我国感染人群中以B、C基因型居多，与B基因型相比，C基因型乙型肝炎更容易进展为肝硬化和肝癌[7]。本研究通过探讨乙型肝炎病毒基因型在不同ALT状态下对HSC的影响，为临床诊治乙型肝炎提供理论依据。

本研究结果显示，在不同ALT状态下，B、C基因型乙型肝炎病毒对HSC的影响有明显差异。在ALT正常状态下，B、C基因型乙型肝炎病毒对HSC的细胞增殖、细胞周期及细胞分泌的影响无明显差异，可能是因为在这一时期机体处于免疫耐受状态，即使乙型肝炎病毒基因型不同，对HSC的影响也未表现出差异[8-9]。而在ALT异常状态下，特别是ALT≥2 UNL状态下，与B基因型相比，C基因型乙型肝炎病毒更容易使HSC分裂加速，并分泌更多的炎性细胞因子。可能是因为此阶段C基因型乙型肝炎病毒引起的病理性免疫反应更为强烈，释放出更多的炎症介质与炎性细胞因子，这些物质作用于HSC，促进HSC增殖，细胞明显活化，位于G_0/G_1期的静止期细胞明显减少，而处于S期、G_2/M期的分裂期细胞明显增多，细胞分裂加快[10-11]。TGF-β1是肝纤维化重要的始动因子。在肝纤维化过程中，TGF-β1能够活化HSC，促进胶原过度表达、细胞外基质合成与堆积，并通过TGF-β/Smads 通路在纤维化中发挥关键作用。Smad3为 TGF-β/Smads 通路的正调节性因子，其异常表达可上调 TGF-β1 的活性，进而促进纤维化的发生发展。Smad7 为负调节性因子，其异常表达可下调 TGF-β1 的活性，进而抑制纤维化的发生发展[12-13]。本研究结果显示，C基因型乙型肝炎病毒更容易促进HSC中TGF-β1、Smad3表达，抑制Smad7表达，且更容易引起胶原蛋白沉淀。α-SMA是HSC活化的重要标志，只表达于活化的HSC中。本研究结果显示，C基因型乙型肝炎病毒更容易引起HSC的活化，α-SMA增加，与其他研究[14-15]结果不一致。

综上所述，本研究探讨了不同ALT状态下B/C基因型乙型肝炎病毒对HSC增殖、细胞周期及细胞分泌的影响，为临床诊疗提供参考。

参考文献：

[1] ZAMOR PJ，LANE AM. Interpretation of HBV serologies [J]. Clin Liver Dis，2021，25 (4)：689-709. DOI：10.1016/j.cld.2021.06.012.

[2] CHUANG YC，TSAI KN，OU JJ. Pathogenicity and virulence of hepatitis B virus [J]. Virulence，2022，13 (1)：258-296. DOI：10.1080/21505594.2022.2028483.

[3] BAI QX，AN J，WU XN，et al . HBV promotes the proliferation of hepatic stellate cells via the PDGF-B/PDGFR-beta signaling pathway in vitro [J]. Int J Mol Med，2012，30 (6)：1443-1450. DOI：10.3892/ijmm.2012.1148.

[4] DUMOLARD L，ASPORD C，MARCHE PN，et al. Immune checkpoints on T and NK cells in the context of HBV infection：landscape，pathophysiology and therapeutic exploitation [J]. Front Immunol，2023，14：1148111. DOI：10.3389/fimmu.2023.1148111.

[5] WU J，HAN MH，LI J，et al. Immunopathogenesis of HBV infection [J]. Adv Exp Med Biol，2020，43 (16)：71-107. DOI：10.1007/978-981-13-9151-4_4.

[6] YANG G，WAN P，ZHANG YR，et al. Innate immunity，inflammation，and intervention in HBV infection [J]. Viruses，2022，14 (10)：2275. DOI：10.3390/v14102275.

[7] WANG L，ZENG XQ，WANG ZD，et al. Recent advances in understanding T cell activation and exhaustion during HBV infection [J].

（下转第509页）

pression involved in the development of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice [J]. Int J Mol Med, 2020, 46 (1): 384-396. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4602.
[10] LI CJ, LI JJ, JIANG Y, et al. Decreased cpg15 augments oxidative stress in sleep deprived mouse brain [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522 (3): 749-756. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.132.
[11] YANG L, WANG XH, SUN JW, et al. Neuritin promotes angiogenesis through inhibition of DLL4/Notch signaling pathway [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2021, 53 (6): 663-672. DOI: 10.1093/abbs/gmab039.
[12] ZHANG YH, ZHANG SJ, XIAN LL, et al. Expression and purification of recombinant human neuritin from Pichia pastoris and a partial analysis of its neurobiological activity in vitro [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2015, 99 (19): 8035-8043. DOI: 10.1007/s00253-015-6649-3.6649-3.
[13] WANG HY, LI XL, SHAN LY, et al. Recombinant hneuritin promotes structural and functional recovery of sciatic nerve injury in rats [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 589. DOI: 10.3389/fnins.2016.00589.
[14] GAO R, LI X, XI S, et al. Exogenous neuritin promotes nerve regeneration after acute spinal cord injury in rats [J]. Hum Gene Ther, 2016, 27 (7): 544-554. DOI: 10.1089/hum.2015.159.2015.159.
[15] WU YC, GONG YQ, ZHOU LQ, et al. Performance of urine DNA neuritin 1 methylation test for urothelial carcinoma detection [J]. Mol Biomed, 2025, 6 (1): 8. DOI: 10.1186/s43556-025-00245-y.00245-y.
[16] DU WS, GAO AA, HERMAN JG, et al. Methylation of NRN1 is a novel synthetic lethal marker of PI3K-Akt-mTOR and ATR inhibitors in esophageal cancer [J]. Cancer Sci, 2021, 112 (7): 2870-2883. DOI: 10.1111/cas.14917.
[17] NAEVE GS, RAMAKRISHNAN M, KRAMER R, et al. Neuritin: a gene induced by neural activity and neurotrophins that promotes neuritogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94 (6): 2648-2653. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2648.
[18] ZHANG P, LUO X, GUO Z, et al. Neuritin inhibits Notch signaling through interacted with neuralized to promote the neurite growth [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 179. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00179.
[19] KOJIMA N, SHIOJIRI N, SAKAI Y, et al. Expression of neuritin during liver maturation and regeneration [J]. FEBS Lett, 2005, 579 (21): 4562-4566. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.015.
[20] FRANCIS SM, LARSEN JE, PAVEY SJ, et al. Expression profiling identifies genes involved in emphysema severity [J]. Respir Res, 2009, 10 (1): 81. DOI: 10.1186/1465-9921-10-81.
[21] WANG L, YANG WM, SONG Y. Impairing ferroptosis through the PI3K/Akt/Nrf2 Pathway: the way for nerve growth factor to mitigate hypoxia-induced cardiomyocyte Damage [J]. Cell Biochem Biophys, 2024. DOI: 10.1007/s12013-024-01613-1.
[22] MAROOFI A, SAFARI F, ABBASI A. BDNF-induced BDNF release: a virtuous loop for the cardioprotective effects of exercise in post-ischemic heart failure [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2025, 56: 101623. DOI: 10.1016/j.ijcha.2025.101623.
[23] ARAS ŞY, SARı EK. An immunohistochemical examination of cinnamon extract administration on distribution of NGF (nerve growth factor) and Trk-A (tyrosine kinase-A) receptor for diabetic rats with pancreatic tissue [J]. Turk J Med Sci, 2021, 51 (5): 2771-2785. DOI: 10.3906/sag-2012-270.
[24] LUCINI C, MARUCCIO L, ARCAMONE N, et al. Neurotrophin-like immunoreactivity in the gut of teleost species [J]. Neurosci Lett, 2003, 345 (1): 33-36. DOI: 10.1016/s0304-3940(03)00489-0.

（编辑　武玉欣）

（上接第504页）

Virol Sin, 2023, 38 (6): 851-859. DOI: 10.1016/j.virs.2023.10.007.
[8] CACOUB P, ASSELAH T. Hepatitis B virus infection and extrahepatic manifestations: a systemic disease [J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117 (2): 253-263. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001575.
[9] ZHENG JR, WANG ZL, FENG B. Hepatitis B functional cure and immune response [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1075916. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075916.
[10] MAZZARO C, ADINOLFI LE, POZZATO G, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HBV infection and the role of antiviral therapy [J]. J Clin Med, 2022, 11 (21): 6247. DOI: 10.3390/jcm11216247.
[11] SANDMANN L, CORNBERG M. Towards eradication of HBV: treatment approaches and status of clinical trials [J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 60: 232-240. DOI: 10.1016/j.coph.2021.07.008.
[12] FUNG S, CHOI HSJ, GEHRING A, et al. Getting to HBV cure: the promising paths forward [J]. Hepatology, 2022, 76 (1): 233-250. DOI: 10.1002/hep.32314.
[13] JOSE-ABREGO A, ROMAN S, LAGUNA-MERAZ S, et al. Host and HBV interactions and their potential impact on clinical outcomes [J]. Pathogens, 2023, 12 (9): 1146. DOI: 10.3390/pathogens12091146.
[14] LI H, YAN LB, SHI Y, et al. Hepatitis B virus infection: overview [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1179: 1-16. DOI: 10.1007/978-981-13-9151-4_1.
[15] ZHONG SH, ZHANG TL, TANG LB, et al. Cytokines and chemokines in HBV infection [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 805625. DOI: 10.3389/fmolb.2021.805625.

（编辑　于　溪）