

# 载脂蛋白 B 基因多态性及血脂水平与慢性丙型肝炎的相关性

李雁, 刘正稳, 韩群英, 李晗

李雁, 刘正稳, 韩群英, 李晗, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科  
陕西省西安市 710061

李雁, 女, 1980-01-30生, 陕西省西安市人, 汉族, 2003年西安交通大学医学院临床医学专业本科毕业, 同年入母校攻读传染病学硕士学位, 主要从事病毒性传染病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No.30170842

通讯作者: 刘正稳, 710061, 陕西省西安市健康路1号, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科, Liuzhengwen@medmail.com.cn

电话: 029-85324066 传真: 029-85226360

收稿日期: 2005-11-08 接受日期: 2005-11-26

## Correlations of chronic hepatitis C virus infection with *Xba* I polymorphism of apolipoprotein B gene and serum lipid metabolism

Yan Li, Zheng-Wen Liu, Qun-Ying Han, Han Li

Yan Li, Zheng-Wen Liu, Qun-Ying Han, Han Li, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China  
Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30170842

Correspondence to: Dr. Zheng-Wen Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 1 Jiankang Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. Liuzhengwen@medmail.com.cn

Received: 2005-11-08 Accepted: 2005-11-26

### Abstract

**AIM:** To investigate the *Xba* I locus polymorphisms of apolipoprotein B (Apo B) gene and their internal correlations with chronic hepatitis C virus infection and serum lipid metabolism.

**METHODS:** Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique was used to analyze the genotype of the Apo B gene in 77 patients and 62 controls, according to the design of case control study. Meanwhile, the blood samples were analyzed for hepatic function and serum lipid by automatic biochemistry analyzer.

**RESULTS:** The frequencies of  $X^+X^-$  and  $X^-X^-$  of *Xba* I locus polymorphism were different between the patients and the controls and the frequency of  $X^+$  allele in the patients was lower than that in the controls (0.071 vs 0.121,  $P = 0.136$ ), but no statistical significance was found. The frequency of  $X^+$  allele in patients with HCV

RNA  $\geq 80\ 000$  copies/L was significantly lower than that with HCV RNA  $< 80\ 000$  copies/L (0.048 vs 0.179,  $P = 0.035$ ). Furthermore, the levels of Apo B in the patients of  $X^+X^-$  genotype were significantly higher than those in the patients of  $X^-X^-$  genotype ( $P = 0.019$ ). The serum levels of low density lipoprotein (LDL) and Apo B were negatively correlated with serum HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C ( $r = -0.460$ ,  $P = 0.016$ ;  $r = -0.538$ ,  $P = 0.005$ , respectively), and the correlation with serum alanine aminotransferase (ALT) levels was not found.

**CONCLUSION:** The *Xba* I locus polymorphism of Apo B gene is not correlated with susceptibility of Chinese people to HCV, but it may affect the HCV viral load in patients with chronic hepatitis C. The variation of  $X^+$  allele may affect serum Apo B levels in patients with chronic HCV infection. The serum levels of LDL and Apo B are closely correlated with serum HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C.

**Key Words:** Chronic hepatitis C; Apolipoprotein B gene; Polymorphism; Serum lipid

Li Y, Liu ZW, Han QY, Li H. Correlations of chronic hepatitis C virus infection with *Xba* I polymorphism of apolipoprotein B gene and serum lipid metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(23):2736-2741

### 摘要

**目的:** 探讨载脂蛋白B(Apo B)基因*Xba* I位点多态性和血脂水平与慢性丙型肝炎之间的关系。

**方法:** 通过病例对照研究设计, 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术观察77例慢性丙型肝炎患者和62例健康对照者的Apo B基因*Xba* I位点的多态性, 采用全自动生化分析仪进行肝功能、血脂水平的分析比较。

**结果:** 慢性丙型肝炎组和对照组Apo B基因*Xba* I位点 $X^+X^-$ ,  $X^-X^-$ 基因型构成不等, 慢性丙型肝炎组 $X^+$ 等位基因频率低于对照组(0.071 vs 0.121,  $P = 0.136$ ), 且病例组中肝硬化组 $X^+$ 等位基因频率低于慢性肝炎组, 但未显示统计学的显著差异。病例组中不同病毒载量组间

Apo B基因*Xba* I位点基因型分布存在显著差异, HCV RNA  $\geq 80\ 000$  copies/L组 $X^+$ 等位基因频率低于HCV RNA  $< 80\ 000$  copies/L组(0.048 vs 0.179,  $P = 0.035$ ). 病例组中 $X^+X^-$ 基因型的血清胆固醇(CHO)水平、低密度脂蛋白(LDL)水平及Apo B水平均高于 $X^-X^-$ 组, 而且Apo B水平的差异具统计学显著性( $P = 0.019$ ); 血清高密度脂蛋白(HDL)水平低于 $X^-X^-$ 组, 但无统计学差异. 慢性丙型肝炎患者血清Apo B水平和LDL水平与血清HCV RNA水平之间均呈直线负相关关系(分别为 $r = -0.538$ ,  $P = 0.005$ ;  $r = -0.460$ ,  $P = 0.016$ ), 但与谷丙转氨酶(ALT)水平无相关性.

**结论:** Apo B基因*Xba* I位点的多态性与我国人群对HCV的易感性没有直接联系, 但与慢性丙型肝炎患者的病毒载量有关.  $X^+$ 等位基因频率可影响慢性丙型肝炎患者Apo B水平. 慢性丙型肝炎患者血清LDL水平和Apo B水平与血清HCV RNA水平显著相关.

**关键词:** 慢性丙型肝炎; 载脂蛋白B基因; 多态性; 血脂

李雁, 刘正稳, 韩群英, 李晗. 载脂蛋白B基因多态性及血脂水平与慢性丙型肝炎的相关性. 世界华人消化杂志 2005;13(23):2736-2741  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2736.asp>

## 0 引言

丙型肝炎是丙型肝炎病毒(HCV)引起的一种常见传染病. 我国目前一般人群的感染率达3.2%, 是丙型肝炎的高流行区<sup>[1]</sup>. HCV感染不仅可引起急、慢性肝炎, 而且与肝纤维化和肝细胞癌的发生及发展密切相关<sup>[2]</sup>, 严重危害人民的生命健康. 近年来发现HCV感染与脂蛋白转运系统有密切的联系<sup>[3,5,10,12]</sup>. 大量研究证实低密度脂蛋白受体(LDL-R)可能是HCV感染靶细胞的重要受体分子<sup>[11-14]</sup>. 载脂蛋白B既是低密度脂蛋白(LDL)的主要载脂蛋白, 又是细胞表面LDL-R的配体, 因此在HCV感染肝细胞的过程中扮演着重要的角色<sup>[4,6,17,18]</sup>. 单采浆血浆分离置换法被认为是安全清除载脂蛋白B的一种快速而有效的方法, 国外一些研究<sup>[19-21]</sup>发现, 此法能有效降低HCV患者体内的病毒负荷. 目前, 载脂蛋白B基因结构已充分阐明, 研究证实其具有多个多态性位点, 有些位点的多态性与血脂变化及LDL受体结合相关, *Xba* I位点就是其中具代表性的一个<sup>[22-24]</sup>, 一些研究证实其与冠心病、胆结石病的易感性有关<sup>[27-30]</sup>, 但其与慢性丙型肝炎的关系尚未见报道. 我们采用病例对照研究设计, 应用聚合酶链式反应(PCR)和限制性片段长度多态性(RFLP)技术, 探索载脂蛋白B基因*Xba* I位点多态性及血脂成分与慢性丙型肝炎之间的关系.

## 1 材料和方法

1.1 材料 慢性丙型肝炎患者77例, 来自2002-10/2004-04

在西安交通大学第一医院就诊的患者, 其中男性46例, 女性31例, 平均年龄 $43.6 \pm 14.1$ 岁. 所有患者均排除合并有肾功能损害者以及合并其他慢性肝脏疾病(甲型、乙型、戊型病毒性肝炎, 药物性肝炎, 酒精性肝炎, 自身免疫性肝炎, Wilson's病)和可引起脂代谢性紊乱的其他疾病(包括糖尿病, 获得性免疫缺陷综合征及甲状腺功能亢进). 按照2000年病毒性肝炎防治方案的临床分类和诊断标准, 慢性丙型肝炎65例, HCV相关肝硬化12例. 健康对照者62例, 来自西安市健康献血员及本院健康工作人员, 其中男性37例, 女性25例, 平均年龄 $40.0 \pm 9.8$ 岁.

研究对象均为中国汉族人, 且均为随机选择, 无血缘关系. 经统计学分析, 病例组与对照组性别、年龄均无显著性差异.

### 1.2 方法

1.2.1 基因组DNA抽提 采用美国Geture公司生产、深圳晶美试剂公司提供的人全血DNA提取试剂盒.

1.2.2 基因多态性检测 均采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析. 按文献[31]的报道由上海宝信生物公司合成引物, 其上游引物序列为5'-GGAGACTATTCAGAAGCTAA-3', 下游引物序列为5'-GAAGAGCCTGAAGACTGACT-3'. 预计扩增片段全长为710 bp. 扩增条件: 95 °C预变性3 min后进入下述循环周期: 95 °C变性30 s, 56.5 °C退火30 s, 72 °C延伸60 s. 35个循环后72 °C保温7 min结束反应. 以20 g/L的琼脂糖凝胶(含0.5 g/L溴乙锭)水平电泳检测PCR产物. 扩增产物为Apo B基因第26外显子包含*Xba* I酶切位点的多态性片段, 长度为710 bp. 取PCR扩增产物15  $\mu$ L加入*Xba* I酶(立陶宛MBI公司生产、深圳晶美试剂公司提供)15 U, 37 °C消化过夜后, 以20 g/L的琼脂糖凝胶(含0.5 g/L溴乙锭)120 V稳压电压分离酶切产物40 min, 以DL2000 Marker为标准分子量, 在紫外灯下检视各区带并分析结果. 仅出现一条710 bp片段为 $X^-X^-$ 基因型; 出现433 bp和277 bp两条片段为 $X^+X^+$ 基因型; 出现710 bp、433 bp和277 bp三条片段为 $X^+X^-$ 基因型.

1.2.3 肝功及血脂成分的测定 肝功能、血脂用全自动生物化学分析仪(日本日立株式会社, 7170A)检测. 检查项目有谷丙转氨酶(ALT), 胆固醇(CHO), 高密度脂蛋白(HDL), 低密度脂蛋白(LDL), 载脂蛋白B(Apo B).

1.2.4 血清HCV RNA水平的检测 采用深圳达安基因有限公司提供的定量试剂盒及实时定量PCR扩增仪检测血清HCV RNA水平.

**统计学处理** 用SPSS11.0统计学软件分析处理. 计量资料用(mean  $\pm$  SD)表示, 采用 $t$ 检验; 计数资料用 $\chi^2$ 检验.

2 结果

2.1 PCR-RFLP结果分析 PCR扩增产物全长710 bp, 与预计长度相符. 将酶切产物进行限制性片段长度多态性分析, 结果显示有两种带型: 仅出现一条710 bp片段为X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>基因型; 出现710 bp、433 bp和277 bp三条片段为X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>基因型(图1, 2).

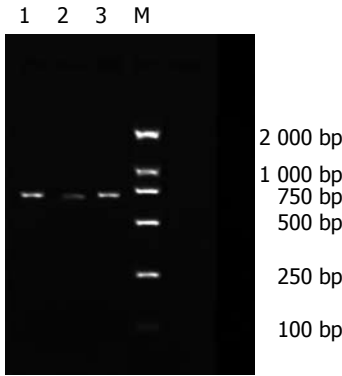


图1 酶切前电泳图. 1, 2, 3: 全长710 bp的PCR扩增产物; M: 标准分子量.

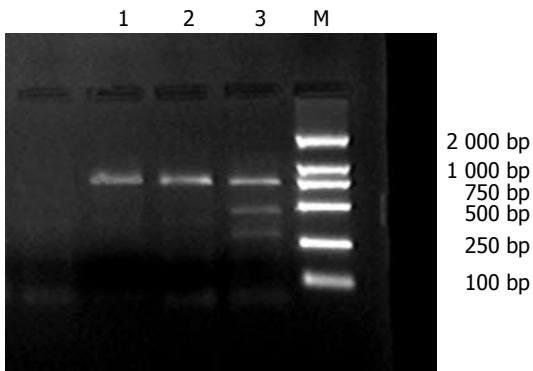


图2 酶切后电泳图. 1, 2: X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>型, 仅为一条710 bp片段; 3: X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>型, 出现710 bp, 433 bp, 277 bp三条片段; M: 标准分子量.

2.2 病例组和对照组基因型分布及基因频率的比较 中

表2 病例组各亚组与对照组基因型分布及基因频率的比较

	<i>n</i>	X <sup>-</sup> X <sup>-</sup> (%)	X <sup>+</sup> X <sup>-</sup> (%)	X <sup>+</sup> X <sup>+</sup> (%)	X <sup>+</sup> (%)	X <sup>-</sup> (%)
慢性肝炎组	65	55 (84.6)	10 (15.4)	0 (0)	7.7	92.3
肝硬化组	12	11 (91.7)	1 (8.3)	0 (0)	4.2	95.8
对照组	62	47 (75.8)	15 (24.2)	0 (0)	12.1	87.9

$\chi^2 = 2.548, P = 0.280.$

表3 病例组中各种基因型间血脂水平比较 (mean ± SD)

	<i>n</i>	CHO (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	APO B (mg/L)
X <sup>-</sup> X <sup>-</sup>	30	4.30 ± 1.02	1.10 ± 0.38	1.83 ± 0.62	0.55 ± 0.23
X <sup>+</sup> X <sup>-</sup>	3	4.40 ± 0.79 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.18 <sup>b</sup>	1.90 ± 0.16 <sup>c</sup>	0.89 ± 0.23 <sup>d</sup>
X <sup>+</sup> X <sup>+</sup>	0	-	-	-	-

<sup>a</sup>*P* = 0.850, <sup>b</sup>*P* = 0.540, <sup>c</sup>*P* = 0.622, <sup>d</sup>*P* = 0.019 vs X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>组.

表1 病例组与对照组基因型分布及基因频率的比较

	<i>n</i>	X <sup>-</sup> X <sup>-</sup> (%)	X <sup>+</sup> X <sup>-</sup> (%)	X <sup>+</sup> X <sup>+</sup> (%)	X <sup>+</sup>	X <sup>-</sup>
病例组	77	66 (85.7)	11 (14.3)	0 (0)	7.1%	92.9%
对照组	62	47 (75.8)	15 (24.2)	0 (0)	12.1%	87.9%

两组基因型比较  $\chi^2 = 2.217, P = 0.136.$

国汉族人(包括病例及对照)基因型均以X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>基因型占优势, X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>杂合子少见, 未见X<sup>+</sup>X<sup>+</sup>基因型. 少见的等位基因X<sup>+</sup>频率在病例组低于对照组, 分别为0.071, 0.121, 但经 $\chi^2$ 检验无统计学显著性(*P* = 0.136, 表1).

2.3 病例组各亚组与对照组基因型分布及基因频率的比较 慢性肝炎组的等位基因X<sup>+</sup>频率明显低于健康对照组, 以肝硬化组为最明显, 但经 $\chi^2$ 检验无显著性(*P* = 0.280, 表2).

2.4 病例组中各基因型间血脂水平比较 对病例组X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>和X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>基因型间的血脂水平进行比较, X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>组的CHO, LDL, APO B水平均高于X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>组, 经*t*检验仅Apo B有统计学意义(*P* = 0.019); X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>组的HDL水平低于X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>组, 但无统计学显著性(表3).

2.5 Apo B基因Xba I酶切位点基因型与慢性丙型肝炎患者病毒载量的相关性 按照血清中HCV RNA的水平, 以HCV RNA < 80 000 copies/L为阴性, 将慢性丙型肝炎患者分为HCV RNA阳性组和HCV RNA阴性组, 比较两组间基因型分布的差异性. 连续性校正 $\chi^2$ 检验显示, 两组之间差异显著(表4).

2.6 慢性丙型肝炎患者血清Apo B水平与血清HCV RNA水平和ALT水平相关性 相关性分析显示, 慢性丙型肝炎患者血清Apo B水平与血清HCV RNA水平之间呈直线负相关关系(*R* = -0.538, *P* = 0.005), 但与ALT水平无相关性(*R* = 0.224, *P* = 0.210).

2.7 慢性丙型肝炎患者血清LDL水平与血清HCV RNA

表4 Apo B 基因Xba I酶切位点基因型与慢性丙型肝炎患者病毒载量的相关性

	<i>n</i>	X <sup>-</sup> X <sup>-</sup>	X <sup>+</sup> X <sup>-</sup>	X <sup>+</sup> X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup> (%)	X <sup>-</sup> (%)
病例组	77	66	11	0	7.1	92.9
HCV RNA < 80 000 copies/L组	14	9	5	0	17.9	82.1
HCV RNA ≥ 80 000 copies/L组	63	57	6	0	4.8	95.2

$\chi^2 = 4.456, P = 0.035.$

水平和ALT水平相关性 相关性分析显示, 慢性丙型肝炎患者血清LDL水平与血清HCV RNA水平之间呈直线负相关关系( $R = -0.460, P = 0.016$ ), 但与ALT水平无相关性( $R = -0.007, P = 0.968$ ).

### 3 讨论

HCV感染具有宿主特异性, 对其体外研究造成了很大障碍, 其致病机制尚不清楚. 目前认为, 阻断HCV感染靶细胞的关键问题是搞清楚宿主细胞表面的HCV受体或辅助受体. 近年来在对感染细胞和机体的大量研究<sup>[12,15,16]</sup>证实, LDL-R即使不是唯一的, 也是重要的HCV感染靶细胞的受体分子, 并且HCV内化过程是由HCV-LDL/HCV-VLDL复合物通过LDL-R进行的.

载脂蛋白B100 既是LDL的主要载脂蛋白, 又是细胞表面LDL-R的专一性配体, 许多研究均证实它与HCV感染密切相关. 在丙型肝炎患者的血清中, HCV可与LDL或VLDL相结合而存在<sup>[6-9]</sup>, 而且用抗Apo B抗体可以从感染血清中沉淀出HCV<sup>[4]</sup>. Andre *et al*<sup>[6]</sup>证实纯化的HCV病毒颗粒富含甘油三酯, 且至少含有Apo B, HCV RNA和核心蛋白三种成分; 进一步研究发现抗Apo B抗体和抗Apo E抗体可以阻断病毒颗粒进入细胞, 反之上调LDL-R可以促进病毒颗粒的细胞内化作用. Petit *et al*<sup>[18]</sup>报道HCV感染者血清Apo B水平显著低于正常人, 而且Apo B水平与肝脏脂肪变性和HCV病毒载量呈现负相关关系. 这些研究充分证明, 载脂蛋白B是HCV感染靶细胞所依赖的重要的内源性蛋白质之一.

载脂蛋白B100基因结构现已充分阐明, 人类Apo B100基因定位于第二号染色体短臂末端, 全长43 kb, 包含29个外显子和28个内含子. 在已知的基因中, Apo B100基因具有最明显的多态性. 某些位点的多态性与血脂变化及LDL受体结合相关, Xba I位点就是研究较多的一个. Xba I酶切位点的多态性是由于2 488位密码子第三个碱基突变(ACC→ACT), 产生一个Xba I酶切位点, 但并未改变所编码的氨基酸序列. 以往的研究虽然对Xba I位点的多态性是否是缺血性心脏病或冠心病的易感因素存在争议<sup>[25,26,32,33]</sup>, 却一致认为Xba I酶切位点多态性可明显影响血脂水平<sup>[24-29]</sup>. 纯合子X<sup>+</sup>X<sup>+</sup>基因型血浆中TC、LDL、Apo B100水平最高, 杂合子X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>

次之, 纯合子X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>最低<sup>[25,28,29,33]</sup>. 体外动力学研究发现, X<sup>+</sup>X<sup>+</sup>基因型的LDL与其受体结合力及经受体介导的清除率均低于具X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>基因型的LDL<sup>[22]</sup>.

本研究结果显示, 中国汉族人(包括病例及对照) Apo B基因型均以X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>基因型占优势, X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>杂合子少见, 未见X<sup>+</sup>X<sup>+</sup>基因型; 对照组X<sup>+</sup>等位基因频率略高于以往国内文献报道<sup>[23,29]</sup>, 明显低于白种人<sup>[26,33]</sup>, 提示X<sup>+</sup>等位基因的频率存在明显的种族特异性. 本研究发现, 丙型肝炎患者的X<sup>+</sup>等位基因频率低于健康对照组, 以肝硬化组为著, 但无统计学意义, 其原因可能是: (1)该位点的多态性与人群对HCV的易感性没有必然的联系; (2)与统计样本量相对较少有关. 在不同病毒载量的慢性丙肝患者组之间, Apo B基因Xba I位点基因型分布存在显著差异. HCV RNA ≥ 80 000 copies/L组X<sup>+</sup>等位基因频率低于HCV RNA < 80 000 copies/L组, 提示由于杂合子X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>基因型的LDL与其受体结合力及经受体介导的清除率均低于纯合子X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>基因型, 可能影响了HCV感染靶细胞的效率, 因而导致其血清中病毒血症水平较低. 我们比较了病例组各种基因型间的血脂水平, 发现X<sup>+</sup>X<sup>-</sup>组的CHO, LDL, APO B水平均高于X<sup>-</sup>X<sup>-</sup>组, 仅APO B有统计学意义( $P = 0.019$ ). 这一结果与以往的国内外研究结果相符<sup>[25,28,29,33]</sup>. 虽然Xba I位点的变异并未改变所编码的氨基酸序列, 但可通过减弱LDL与其受体的结合, 降低LDL的分解代谢率而使血浆CHO, LDL, APO B水平升高.

我们还发现, 慢性丙型肝炎患者血清Apo B水平、血清LDL水平与血清HCV RNA水平之间均呈显著负相关关系. 这与相关文献报道<sup>[17,18]</sup>一致, 其机制可能为血清中Apo B、LDL通过与LDL-R的结合而竞争性的抑制了HCV病毒颗粒的细胞内化作用, 因而随着血清Apo B水平、血清LDL水平的升高而血清病毒载量趋于下降. 本研究中我们未发现血清Apo B水平、血清LDL水平与ALT水平的相关性, 其原因可能是: (1)转氨酶的影响因素较多; (2)血清Apo B水平、血清LDL水平对病毒载量的影响远远超过其对肝损伤的影响, 而肝脏的损伤程度还与宿主的免疫反应密切相关, 二者之间并不是平行发展的.

总之, 我们观察到 Apo B基因Xba I位点的多态性、血清Apo B水平、血清LDL水平均可显著影响慢性丙

型肝炎患者的血清HCV RNA水平. 尚需扩大样本量进行证实及更深入的研究. 如载脂蛋白B的基因多态性和丙型肝炎临床病程、预后有无关系? 载脂蛋白B仅仅是作为HCV的运输和结构蛋白存在而影响血清HCV水平, 还是有其他的影响机制? 单采浆血浆分离置换法降低丙型肝炎患者病毒负荷的机制是什么? 弄清这些关系, 不仅对我们认识HCV与其受体作用的机制有重要意义, 而且有助于探索治疗HCV感染的新方法.

#### 4 参考文献

- 1 王豪. 丙型肝炎的流行病学与预防. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 366-367
- 2 Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Treppe C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2003; 13: 57-68
- 3 张妮, 刘正稳. 瘦素及其与肝脏脂肪变性和慢性丙型肝炎的关系. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2003; 23: 185-187
- 4 Thomssen R, Bonk S, Propfe C, Heermann KH, Kochel HG, Uy A. Association of hepatitis C virus in human sera with beta-lipoprotein. *Med Microbiol Immunol* 1992; 181: 293-300
- 5 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* 1993; 182: 329-334
- 6 Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berland JL, Sodoier M, Pol S, Brechot C, Paranhos-Baccala G, Lotteau V. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol* 2002; 76: 6919-6928
- 7 Prince AM, Huima-Byron T, Parker TS, Levine DM. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins. *J Viral Hepat* 1996; 3: 11-17
- 8 Thomssen R, Bonk S. Virolytic action of lipoprotein lipase on hepatitis C virus in human sera. *Med Microbiol Immunol* 2002; 191: 17-24
- 9 Kono Y, Hayashida K, Tanaka H, Ishibashi H, Harada M. High-density lipoprotein binding rate differs greatly between genotypes 1b and 2a/2b of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2003; 70: 42-48
- 10 Polgreen PM, Fultz SL, Justice AC, Wagner JH, Diekema DJ, Rabeneck L, Weissman S, Stapleton JT. Association of hypocholesterolaemia with hepatitis C virus infection in HIV-infected people. *HIV Med* 2004; 5: 144-150
- 11 Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12766-12771
- 12 Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, Thomssen R. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999; 57: 223-229
- 13 Wunschmann S, Medh JD, Klinzmann D, Schmidt WN, Stapleton JT. Characterization of hepatitis C Virus (HCV) and HCV E2 interactions with CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J Virol* 2000; 74: 10055-10062
- 14 Monazahian M, Kippenberger S, Muller A, Seitz H, Bohme I, Grethe S, Thomssen R. Binding of human lipoproteins (low, very low, high density lipoproteins) to recombinant envelope proteins of hepatitis C virus. *Med Microbiol Immunol* 2000; 188: 177-184
- 15 Meyer K, Basu A, Ray R. Functional features of hepatitis C virus glycoproteins for pseudotype virus entry into mammalian cells. *Virology* 2000; 276: 214-226
- 16 Lambot M, Fretier S, Op De Beeck A, Quatannens B, Lestavel S, Clavey V, Dubuisson J. Reconstitution of hepatitis C virus envelope glycoproteins into liposomes as a surrogate model to study virus attachment. *J Biol Chem* 2002; 277: 20625-20630
- 17 Enjoji M, Nakamuta M, Kinukawa N, Sugimoto R, Noguchi K, Tsuruta S, Iwao M, Kotoh K, Iwamoto H, Nawata H. Beta-lipoproteins influence the serum level of hepatitis C virus. *Med Sci Monit* 2000; 6: 841-844
- 18 Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A, Verges B, Brun JM, Gamber P, Hillon P. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1150-1154
- 19 Marson P, Boschetto R, De Silvestro G, Martini S, Gabelli C, Buoro S, Giordano R, Palu G. Changes in HCV viremia following LDL apheresis in a HCV positive patient with familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 640-644
- 20 Schettler V, Monazahian M, Wieland E, Ramadori G, Grunewald RW, Thomssen R, Muller GA. Reduction of hepatitis C virus load by H.E.L.P.LDL apheresis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 154-155
- 21 Schettler V, Monazahian M, Wieland E, Thomssen R, Muller GA. Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) apheresis on hepatitis C plasma virus load. *Ther Apher* 2001; 5: 384-386
- 22 Series J, Cameron I, Caslake M, Gaffney D, Packard CJ, Shepherd J. The Xba1 polymorphism of the apolipoprotein B gene influences the degradation of low density lipoprotein *in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1003: 183-188
- 23 王绿娅, 顾云, 吴桂贤, 王薇, 刘静, 潘晓冬, 吴兆苏. 北京健康人群载脂蛋白B基因多态性及对血脂水平的影响. 中国病理生理杂志 1997; 13: 487-492
- 24 Tahri-Daizadeh N, Tregouet DA, Nicaud V, Poirier O, Cambien F, Tiret L. Exploration of multilocus effects in a highly polymorphic gene, the apolipoprotein (APOB) gene, in relation to plasma apoB levels. *Ann Hum Genet* 2004; 68: 405-418
- 25 Benn M, Nordestgaard BG, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Tybjaerg-Hansen A. Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5797-5803
- 26 Turner PR, Talmud PJ, Visvikis S, Ehnholm C, Tiret L. DNA polymorphisms of the apoprotein B gene are associated with altered plasma lipoprotein concentrations but not with perceived risk of cardiovascular disease: European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 221-234
- 27 Peacock R, Dunning A, Hamsten A, Tornvall P, Humphries S, Talmud P. Apolipoprotein B gene polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals. *Atherosclerosis* 1992; 92: 151-164
- 28 Han T, Jiang Z, Suo G, Zhang S. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease. *Clin Genet* 2000; 57: 304-308
- 29 Tan YF, Yang S, Yu RB, Shen C, Ding WL, Zhou WM, Gong WD, Yao CL. Relationship among the XbaI and EcoRI locus polymorphisms of apolipoprotein B gene, serum lipid metabolism and gallstone disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 844-847
- 30 Singh MK, Pandey UB, Ghoshal UC, Srivenu I, Kapoor VK, Choudhuri G, Mittal B. Apolipoprotein B-100 XbaI gene polymorphism in gallbladder cancer. *Hum Genet* 2004; 114: 280-283
- 31 Boerwinkle E, Lee SS, Butler R, Schumaker VN, Chan L. Rapid typing of apolipoprotein B DNA polymorphisms by DNA amplification. Association between Ag epitopes of human apolipoprotein B-100, a signal peptide insertion/deletion polymorphism, and a 3' flanking DNA variable number of tandem repeats polymorphism of the apolipoprotein B gene. *Atherosclerosis* 1990; 81: 225-232
- 32 Scartezini M, Zago MA, Chautard-Freire-Maia EA, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA, Hotta JK, Nascimento AJ, Dos-Santos JE. The X-X-/E+E+ genotype of the XbaI/EcoRI polymorphisms

- of the apolipoprotein B gene as a marker of coronary artery disease in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 369-375
- 33 Islam MS, Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Collings A, Aalto-Setälä K, Kontula K, Marniemi

J, Viikari JS, Lehtimäki T. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms and their association with carotid artery intima-media thickness in the Finnish population. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2005; 180: 79-86

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通

**本刊讯** *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 和世界华人消化杂志出版的电子版全文已上传, 于2003-04-15开通. WJG包括: 1995-2005年第1-48期及特刊. 世界华人消化杂志包括: 1993-2005年第1-24期及特刊.

### 1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索(期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者). 高影响力论文排序: 点击次数, 下载次数, 引用次数. 高影响力论文即特别受同行关注, 影响范围广, 被点击次数、下载次数、引用次数多的论文. 一篇论文如果能进入高影响力论文行列, 其研究成果一般多有创新性, 学术水平较高, 学术价值较大, 因而影响力大. 投稿须知包括: 投稿细则, 述评, 研究原著, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告等要求及书写格式.

### 2 网址

WJG (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)

世界华人消化杂志 (<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.asp>)

### 3 论文摘要格式

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护.

世界华人消化杂志 2004年5月;12(5):1009-1014

中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠.

100101, 北京市, 中国人民解放军第306医院载人航天主着陆场医疗救护队. [yuemx@ns.cetin.net.cn](mailto:yuemx@ns.cetin.net.cn)

目的: 探讨中国首次载人航天主着陆场区航天员医疗保障及救护的经验体会. 方法: 结合我们参加中国首次载人航天航天员医疗保障及救护的体会, 8次在直升机上的医疗救护演练经验, 2次突发意外事故乘直升机远距离实施医疗救护的体会, 多次在载人航天医疗救护车上的医疗救护演练体会. 并参考国内外相关资料, 对载人航天航天员意外伤害提出有效的防治预案. 结果: 主要针对首飞载人航天航天员可能发生意外伤害的原因, 创新地把一个高质量的ICU全天候前移至草原上、沙漠里, 载体是载人航天医疗救护直升机及医疗救护车, 可以确保意外情况下航天员的安全. 创造了反应速度第一; 技术装备第一. 使救治规则、卫勤保障原则更趋于合理, 抢救成功率更高. 载人航天医疗保障系统在装备、方案、试验等方面能满足安全性的要求. 航天员主着陆场的医疗卫勤保障工作能够体现急救医学“快速反应, 立体救护”的理念. 载人航天医疗救护直升机在航天员的医疗保障及救护中起着十分重要的作用, 他有机动性强、速度快、飞行高度较低的优点, 在草原及沙漠地区都可着落实施救护. 结论: 对返回着陆场区的航天员实施快速医疗救护, 能保障航天员安全, 圆满完成载人航天任务.

### 论文目次

目次网页包括: 岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护. 世界华人消化杂志 2004年5月;12(5):1009-1014. 功能目次包括: 点击率: 71, 下载率: 9, 引用率: 0, 摘要, 相关文章, 被引用次数, HTML, PDF.

### 4 全文

全文网页包括: 投稿, 摘要, PDF, 被引用, 点击率: 301, 下载率: 9, 相关文章, 相关评论, 图片及参考文献外链接.

### 5 投稿查询

投稿查询网页包括: 编号, 刊名, 题目, 作者, E-mail, 收稿, 送审, 审回, 退稿, 接受, 审稿费, 出版费, 彩色图制作费, 黑白图制作费, 英文摘要加工费, 英文全文加工费, 加急费, 其他, 发票编号, 送修, 修回, 重修, 编辑, 入库, 卷号, 期号, 起止页.