

维生素与丙型肝炎病毒的关系研究

陈 功 邓 涛

摘 要 全球约有 1.7 亿人感染丙肝病毒,严重威胁着人类的身心健康。大量的观察性及干预性研究发现在丙肝患者血清中缺乏多种维生素和微量元素,如维生素 A、B₁₂、D、E、锌。近年来研究者发现维生素与丙肝病毒存在密切的关系,本文将就这几种维生素对 HCV 的影响及其可能的作用机制分别进行阐述。通过维生素与丙肝病毒的关系研究,为丙肝病毒的补充治疗提供理论基础。

关键词 维生素 丙肝病毒

中图分类号 R512.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.043

维生素又称维他命,是人体生命活动必需的一类有机物质,在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要的作用,在人体内的含量很少,但不可或缺。维生素的缺乏和过量都会导致严重的健康问题。目前,大量的观察性及干预性研究发现一些维生素和微量元素,如维生素 A、B₁₂、D、E、锌,和丙型肝炎病毒(HCV)存在着密切的关系,并对其作用机制进行了较为深入的研究,但仍有许多尚待解决的问题。

一、维生素 A 与丙肝病毒的关系

维生素 A(vitamin A)又称视黄醇或抗干眼病维生素,包括维生素 A₁(视黄醇)、A₂(3-脱氢视黄醇)两种。维生素 A₁多存于哺乳动物及咸水鱼的肝脏中,而维生素 A₂常存于淡水鱼的肝脏中。维生素 A 的主要生理功能包括维持正常视觉功能、促进免疫蛋白的合成、促进生长与生殖、抑制肿瘤生长等。近年来研究表明丙肝患者血清中维生素 A 水平(128 ~ 440ng/ml)明显低于健康对照组(624 ~ 942ng/ml),低维生素 A 水平可以降低以干扰素为基础的抗病毒药物治疗丙肝患者的持续病毒学应答效率^[1,2]。另外,有体外研究表明维生素 A 的活性代谢产物视黄酸能够上调 I 型干扰素受体的表达,激活干扰素刺激基因促进其抗病毒效应^[3]。这些都提示了补充维生素 A 可以恢复干扰素治疗非应答 HCV 患者的敏感度。但是目前关于这方面的临床研究很少,还需要进一步的研究。

二、维生素 B₁₂ 与丙肝病毒的关系

维生素 B₁₂(vitamin B₁₂),即钴胺素,是一类含有咕啉环的类咕啉化合物。维生素 B₁₂在维持正常造血以及神经系统功能中起到关键的作用。此外,维生素 B₁₂还是一种天然的丙肝病毒抑制剂。内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)对 HCV 的翻译起始很重要,维生素 B₁₂可能与 HCV IRES 直接相互作用,虽不影响 80S 核糖体复合物的形成,但可以使 HCV RNA 翻译在该位置停滞,抑制 HCV IRES 依赖性翻译,进而影响 HCV 的复制^[4]。临床研究表明在慢性 HCV 感染患者中使用干扰素和利巴韦林进行抗病毒治疗,在治疗过程中补充维生素 B₁₂相较于未补充者能明显提高持续病毒学应答率^[5,6]。另外,使用干扰素和利巴韦林治疗慢性 HCV 感染患者会显著降低维生素 B 族和铁的水平,并增加氧化应激的程度^[7]。

三、维生素 D 与丙肝病毒的关系

维生素 D(vitamin D)为固醇类衍生物,主要的生理功能是调节钙磷代谢,参与免疫调节。维生素 D 与 HCV 的关系是当前研究的热点之一。大量研究表明,慢性 HCV 感染患者血清中维生素 D 水平明显低于正常水平^[8-11]。例如, Ladero 等^[11]测定了 108 个慢性 HCV 感染患者血清中维生素 D 的水平,维生素 D 缺乏者(<20ng/ml)占 36.1%,维生素 D 轻度缺乏者(<30ng/ml)占 40.9%。而低维生素 D 水平则可能增加 HCV 感染或慢性化的风险,并降低干扰素联合利巴韦林治疗后持续病毒学应答的概率^[12-14]。补充维生素 D 可以提高干扰素联合利巴韦林治疗慢性 HCV 感染初治患者的持续病毒学应答效率^[15,16]。此外,在未成年 HCV 感染者中的研究与上述一致^[17]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81400624)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:邓涛,教授,博士生导师,电子信箱:dengtao1120@126.

com

目前,对维生素 D 抑制 HCV 的作用机制也有了较为深入的研究。维生素 D 的代谢物 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 能够提高干扰素途径的抗病毒效应,抑制 HCV 的组装^[18]。另外,维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的基因多态性也与 HCV 的感染相关。VDR 本质上是一种配体依赖的核转录因子,介导调控多种靶基因的表达,在生长分化、免疫调节、抑制肿瘤等方面发挥作用。Wu 等^[14]将 898 例 HCV 持续感染者、558 例自发清除受试者和 1136 例未感染者纳入研究,发现 VDR 变体(rs7975232 - c, rs2239185 - t 和 rs11574129 - t)可能有助于降低 HCV 感染高危人群的易感性。研究认为 VDR 基因多态性对于以干扰素为基础的抗病毒治疗能否获得持续病毒学应答起着重要的作用^[19]。但是,目前亦有部分针对维生素 D 与 HCV 关系的研究得出了与上述研究相悖的结论。一部分研究认为维生素 D 水平与 HCV 感染并无相关性,补充维生素 D 可能并不能改善 HCV 治疗效果^[16, 20]。这种看似矛盾的结论可能与研究者所纳入的研究对象的人种、生活环境、年龄、性别、其他危险及疾病严重程度等有关。

四、维生素 E 与丙肝病毒的关系

维生素 E(vitamin E)是生育酚类化合物的总称,是苯并二氢呋喃的衍生物,又称生育酚、生殖维生素、抗不孕维生素等。维生素 E 是机体重要的脂溶性维生素,具有抗氧化、维持生育和调节免疫系统等生物学功能。和其他维生素不同,维生素 E 却是可以促进 HCV 的复制。脂质过氧化作用能够限制 HCV 的复制,维生素 E 可以通过抑制脂质过氧化,从而促进 HCV 的复制^[21, 22]。另外,氧化应激是导致丙肝病毒性肝炎的病程进展恶化的重要原因之一,维生素 C、维生素 E 具有强大的抗氧化能力,可以改善丙肝病毒对肝脏的损伤。Bunchorntavakul 等^[23]研究表明补充维生素 E 可以明显降低 3 型 HCV 患者血清谷丙转氨酶,改善肝脏的损伤状况。此外,Duan 等^[24]最新研究报道将维生素 E 与纳米级阳离子脂质体包装的干扰 RNA 偶合在一起,可以促进干扰 RNA 进入肝脏细胞沉默 HCV 病毒蛋白的表达,影响丙肝病毒的复制。因此,维生素 E 对 HCV 具有双刃剑的作用。

五、锌与丙肝病毒的关系

锌是人体重要的微量元素之一,是合成酶、蛋白质、多核苷酸结构的主要成分,对维持人体正常的生理功能和中枢神经系统至关重要。锌对于丙肝病毒的复制是一个负性调控因子。研究表明慢性 HCV 患

者血清锌水平明显低于正常水平,给予适量的锌补充可以增加干扰素治疗的应答率^[8]。Hou 等^[25]体外研究表明锌可以通过蛋白酶体依赖途径下调 HCV 病毒蛋白 NS5A 的表达,抑制病毒的复制。目前,关于锌影响 HCV 的作用机制仍然不十分明了,主要和锌的免疫功能、抗氧化作用有关。

六、展 望

丙肝病毒是导致慢性肝炎、肝硬化、肝癌等肝脏疾病的主要病因之一,全球大约有 1.7 亿人感染丙肝病毒。目前对于丙型肝炎的治疗方法包括两种:一种是干扰素联合利巴韦林;另一种方法是靶向病毒蛋白的直接抗病毒药物(DAAs)。但是,具有广泛的不良作用和禁忌证。探索维生素与丙肝病毒的关系,可以为丙型肝炎的治疗提供巨大的帮助。在 HCV 患者血清中发现多种维生素及微量元素锌的缺乏,同时有研究表明在以干扰素为基础的抗病毒治疗会导致血清维生素及锌的下降,补充适当的维生素可以提高以干扰素为基础的抗病毒治疗的持续病毒学应答效率,同时预防维生素和锌缺乏产生的不良影响。目前,仍然有一个比较难解答的问题,究竟是维生素及锌的缺乏增加了丙肝病毒的易感性,还是感染丙肝病毒后导致血清维生素及锌的下降?也有可能它们是一个相互促进的过程。维生素影响丙肝病毒感染的机制仍然不明确,需要进一步大量的临床及基础性研究探索维生素与丙肝病毒的关系及其各种维生素混合比例和每日补充剂量问题,为完善 HCV 治疗方案提供理论基础。此外,这些维生素和微量元素与糖尿病、肿瘤等疾病的发生、发展过程密切相关。

参考文献

- 1 Bitetto D, Bortolotti N, Falletti E, *et al.* Vitamin A deficiency is associated with hepatitis C virus chronic infection and with unresponsiveness to interferon - based antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 57 (3):925 - 933
- 2 Peres WA, Chaves GV, Goncalves JC, *et al.* Vitamin A deficiency in patients with hepatitis C virus - related chronic liver disease[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(11):1724 - 1731
- 3 Cho NE, Bang BR, Gurung P, *et al.* Retinoid regulation of antiviral innate immunity in hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6):1783 - 1795
- 4 Takyar SS, Gowans EJ, Lott WB. Vitamin B12 stalls the 80S ribosomal complex on the hepatitis C internal ribosome entry site[J]. *J Mol Biol*, 2002, 319(1):1 - 8
- 5 Rocco A, Compare D, Coccoli P, *et al.* Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus[J]. *Gut*, 2013, 62(5):766 - 773
- 6 Greenhill C. Hepatitis: vitamin B(1)(2) increases the sustained vir-

- ological response in HCV[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(9):490
- 7 Lin CC, Yin M C. Vitamins B depletion, lower iron status and decreased antioxidative defense in patients with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alfa and ribavirin[J]. Clin Nutr, 2009, 28(1):34-38
 - 8 Reda R, Abbas AA, Mohammed M, *et al.* The Interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease[J]. J Immunol Res, 2015, 2015:846348
 - 9 Gerova DI, Galunska BT, Ivanova II, *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Bulgarian patients with chronic hepatitis C viral infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(8):665-672
 - 10 Amanzada A, Goralczyk A D, Moriconi F, *et al.* Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection[J]. J Med Virol, 2013, 85(9):1534-1541
 - 11 Ladero JM, Torrejon MJ, Sanchez-Pobre P, *et al.* Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(2):199-204
 - 12 Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, *et al.* Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis[J]. Hepatology, 2014, 60(5):1541-1550
 - 13 Luo YQ, Wu XX, Ling ZX, *et al.* Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic Meta-analysis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(10):900-906
 - 14 Wu M, Yue M, Huang P, *et al.* Vitamin D level and vitamin D receptor genetic variations contribute to HCV infection susceptibility and chronicity in a Chinese population[J]. Infect Genet Evol, 2016, 41:146-152
 - 15 Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8):800-805
 - 16 Esmat G, El RM, Elsharkawy A, *et al.* Impact of vitamin D supplementation on sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 4 patients treated by pegylated interferon/ribavirin[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(1):49-54
 - 17 Eltayeb AA, Abdou MA, Abdel-aal AM, *et al.* Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4):1284-1291
 - 18 Matsumura T, Kato T, Sugiyama N, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production[J]. Hepatology, 2012, 56(4):1231-1239
 - 19 Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, *et al.* Role of genetic polymorphisms in hepatitis C virus chronic infection[J]. World J Clin Cases, 2015, 3(9):807-822
 - 20 Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, *et al.* Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Hepatol, 2014, 61(6):1247-1252
 - 21 Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, *et al.* Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation[J]. Nat Med, 2014, 20(8):927-935
 - 22 Saeed M, Andreo U, Chung HY, *et al.* SEC14L2 enables pan-genotype HCV replication in cell culture[J]. Nature, 2015, 524(7566):471-475
 - 23 Bunchorntavakul C, Wootthanant T, Atsawarungrangkit A. Effects of vitamin E on chronic hepatitis C genotype 3: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97(Suppl 11):S31-S40
 - 24 Duan L, Yan Y, Liu J, *et al.* Target delivery of small interfering RNAs with vitamin E-coupled nanoparticles for treating hepatitis C[J]. Sci Rep, 2016, 6:24867
 - 25 Hou W, Tian Q, Zheng J, *et al.* Zinc mesoporphyrin induces rapid proteasomal degradation of hepatitis C nonstructural 5A protein in human hepatoma cells[J]. Gastroenterology, 2010, 138(5):1909-1919

(收稿日期:2016-06-23)

(修回日期:2016-07-02)

PLK1 在非霍奇金淋巴瘤中的研究进展

朱娟 唐运莲

摘要 Polo样激酶1(Polo-like kinase1, PLK1)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是真核生物细胞分裂的关键的调节因子。PLK1在有丝分裂期增殖的细胞中正常表达,但在人类不同类型的肿瘤中过表达,其中包括非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272182);湖南省教育厅创新平台开放基金资助项目(16K077)

作者单位:421001 衡阳,南华大学肿瘤所、肿瘤细胞与分子病理学湖南省普通高等学校重点实验室(南华大学)(朱娟);南华大学病理学教研室(唐运莲)

通讯作者:唐运莲,副教授,硕士生导师,电子信箱:tangyunlian@163.com