

Regulation of NF-Kappa B Signaling Pathway by Hepatitis Viruses

Wenjing Wang^{1*}, Shilin Gong^{1*}, Wenhai Yu², Fen Huang^{1#}

¹Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

²Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Kunming Yunnan

Email: #huangfen6789@163.com, wangwenjing0122@163.com, shilingongkm@163.com

Received: May 14th, 2020; accepted: Jun. 30th, 2020; published: Jul. 7th, 2020

Abstract

The innate immune response is the first line of host against viral infection. As an important part of the innate immune response, NF-kappa B (NF- κ B) signaling pathway can protect host against pathogen invasion by activating the production of cytokines. Viruses can inhibit the expression of NF- κ B by escaping the host immune response, while some viruses can use the activation of NF- κ B to promote replication. Hepatitis viruses are the major pathogens of viral hepatitis. Up to now, there is no comprehensive report about the relationship between hepatitis viruses and NF- κ B signaling pathway. The regulation of NF- κ B signaling pathway during hepatitis viruses (B, C, D and E) infection was summarized to clarify the interaction between NF- κ B signaling pathway and hepatitis viruses.

Keywords

Hepatitis Virus, NF- κ B Signaling Pathway, Innate Immunity, Immune Escaping

肝炎病毒对NF- κ B信号通路的调控作用

王文静^{1*}, 龚石林^{1*}, 禹文海², 黄芬^{1#}

¹昆明理工大学医学院, 云南 昆明

²中国医学科学院医学生物学研究所, 云南 昆明

Email: #huangfen6789@163.com, wangwenjing0122@163.com, shilingongkm@163.com

收稿日期: 2020年5月14日; 录用日期: 2020年6月30日; 发布日期: 2020年7月7日

摘要

先天免疫应答是机体抵抗病毒感染的第一道防线。NF- κ B信号通路作为先天免疫应答的重要部分, 能够

*共一作者。

#通讯作者。

通过促进多种细胞因子产生而抵抗病原体的入侵。病毒可通过抑制NF- κ B表达, 逃逸宿主免疫反应, 而有些病毒则可利用NF- κ B的活化, 促进自身的复制。肝炎病毒是引起病毒性肝炎的一大类病原体。目前, 有关肝炎病毒对NF- κ B信号通路的调控还没有系统的文献报道, 本文将就乙型、丙型、丁型、戊型四种肝炎病毒对NF- κ B信号通路的调控进行综述。

关键词

肝炎病毒, NF- κ B信号通路, 先天免疫, 免疫逃逸

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝炎病毒是引起病毒性肝炎的一类病原体, 在临床上较为常见。据估计, 全球每年约有 130 万人死于病毒性肝炎, 严重危害人类健康[1]。肝炎病毒侵入人体后主要引起肝脏炎性病变, 有的病毒感染(如急性戊肝)可以不治自愈[2], 有的病毒感染(如乙肝或丙肝)则易诱发严重的病毒性肝炎, 大部分感染肝炎病毒的患者会发展为慢性感染, 进而发展为肝硬化, 甚至肝癌[3]。

先天免疫系统作为宿主免疫的第一道防线, 在机体抵御病原体入侵过程中发挥重要作用[4]。模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)是一类能够直接识别病原体某些共有的特定分子结构的受体。当病毒入侵时, PRR 能特异识别病原体中保守的抗原分子-病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 从而激活先天免疫信号通路。通过触发核因子 κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、干扰素调节因子(Interferon regulatory factor, IRF)等转录因子的活化, 调控一系列干扰素(Interferon, IFN)、白细胞介素(Interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)和趋化因子(Chemokines)等细胞因子的表达[5] [6]。

NF- κ B 是一个普遍存在的核转录因子, 在免疫反应、炎症反应、细胞凋亡和肿瘤发生等多种生物过程中发挥重要作用[7]。NF- κ B 的激活主要有两种途径: 1) 经典途径。正常生理状态下, NF- κ B 以 p50~p65 形成的二聚体与抑制蛋白 I κ B α 结合成复合物的方式存在于细胞质中。当炎症因子如肿瘤坏死因子 TNF 触发后, 会募集 TNF-receptor-associated death domain (TRADD)、Receptor Interacting Protein (RIP)和 TNF-receptor associated factor 2 (TRAF2)与细胞膜相互作用, 进而激活 IKK (Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, I κ B-kinase)复合物, IKK 复合物激活后磷酸化 I κ B α 蛋白。I κ B α 蛋白在 I κ B 泛素连接酶作用下, 进一步发生泛素化并通过蛋白酶途径降解, 游离的 NF- κ B 二聚体迅速转位入核, 与基因启动子区域的 κ B 位点结合, 启动下游一系列 IFNs (IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ)、ILs (IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-1 β 等)、TNFs (TNF- α 和 TNF- β)和趋化因子(CCL20 和 RANTES)等细胞因子的表达。2) 替代途径。NF- κ B 的激活可由 CD40 配体(如 CD154)等触发, 这一信号通路依赖于 TRAF 蛋白在细胞膜上的募集以及 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B inducing kinase, NIK)的激活。NIK 激活 IKK α 二聚体并使其发生磷酸化, IKK α 二聚体的底物 p100 进而被泛素化并裂解为 NF- κ B 蛋白 p52, 随 RelB 进入细胞核。此外, NF- κ B 信号通路还可通过 Toll 样受体(TLR)识别病毒的方式, 对其进行调控[7] [8]。作为宿主防御机制的一部分, NF- κ B 信号通路的激活, 能抑制病毒的复制, 如机体可通过激活 NF- κ B 的表达抵抗病毒入侵。而人类免疫缺陷病毒 1 型(Human immunodeficiency virus 1, HIV-1)却能够利用 NF- κ B 的激活分泌细胞因子 IL-2, 促进病毒复制, 导致机体发生感染[9]。非洲猪瘟病毒(African Swine fever virus, ASFV)和牛痘病毒(Cowpox virus)

可通过抑制 NF- κ B 的表达促进病毒持续复制[10]。

本文就 NF- κ B 信号通路在乙肝、丙肝、丁肝、戊肝四种肝炎病毒感染中的作用进行综述, 阐明宿主如何抵抗肝炎病毒感染以及肝炎病毒如何逃逸宿主先天免疫, 为病毒性肝炎致病机制的研究及抗肝炎病毒治疗提供策略。

2. 乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)对 NF- κ B 信号通路的调控

HBV 是一种严重危害人类健康的病毒性肝炎病原体, 迄今为止全球约 20 亿人感染 HBV, 其中超过 3.5 亿人为慢性感染。作为乙型肝炎高发区之一, 我国每年约有 30 万人死于 HBV 相关性肝硬化和肝癌, 对人类健康造成极大威胁[11] [12]。HBV 的基因组可编码七种病毒蛋白: 乙型肝炎病毒 E 抗原(HBeAg)、核心蛋白(Core)、X 蛋白(HBx)、HBV 多聚酶(HBV Pol)、和大、中、小包膜蛋白(统称 HBsAg) [13]。关于 HBV 与宿主相互作用的研究表明, NF- κ B 信号通路参与 HBV 与宿主相互作用[14] [15]。

2.1. HBV 感染激活 NF- κ B 信号通路

Marianna Hosel 等人研究发现, HBV 感染 3 小时内, NF- κ B 可在人肝原代细胞(PHHs)和非实质细胞(NPCs)中被激活。随后释放白细胞介素-6 (IL-6)和其他细胞因子(IL-8、IL-1 和 TNF- α), 抑制 HBV 在肝细胞中的早期转录和复制, 但这种激活是非常短暂的。此外, 他们还发现 HBsAg 在感染后早期很大程度上促进了 NF- κ B 相关细胞因子的分泌[16]。俞振军等人的研究同样发现了 HBsAg 上调 NF- κ B 的表达, 促进了细胞因子 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 的分泌[11]。

乙肝核心抗原(HBcAg)是一种介导肝损伤的病毒抗原, 具有很强的免疫原性。研究表明, 在肝癌细胞 SMM-C7721 细胞、Huh7 细胞和人正常肝细胞 L-02 细胞中, HBcAg 均能显著降解 I κ B ($P < 0.05$), 激活 NF- κ B 信号通路, 促进细胞因子 IL-6 的分泌, 这为解释 HBcAg 与严重肝损伤和炎症的关系提供了分子机制[17]。

HBx 蛋白是一种可溶性小蛋白, 在 HBV 相关性肝癌中发挥重要作用。在 SMM-C7721 细胞和 L-02 细胞中 HBx 均通过 MyD-88 (TLR 信号通路中重要的转导蛋白)信号通路显著降低 I κ B 的表达水平, 激活 NF- κ B 表达, 促进 IL-6 的合成与分泌。尽管在 HBx 表达细胞中 MyD-88 的 mRNA 表达水平显著上升, 但免疫共沉淀实验结果并未显示它们有直接或间接的相互作用, HBx 如何调控 NF- κ B 信号通路仍有待研究[15]。刘从等人在 HepG2 细胞中同样发现 HBx 可诱导 p65 从细胞质向细胞核的转移, 使核内 p65 蛋白表达量增加到了 2.5 倍, 激活了 NF- κ B 的表达, 抑制肝癌细胞凋亡, 这在肝癌发病过程中有重要作用[18]。尽管肝细胞与肝癌细胞以同样的信号通路产生 IL-6, 但他们对 IL-6 的反应不相同, 肝癌细胞中 IL-6 促进 HBV 复制, 而肝细胞中 IL-6 抑制 HBV 复制[15]。

2.2. HBV 抑制 NF- κ B 信号通路

研究发现, 在 HEK 293T 和 HepG2 中, HBV Pol 可以通过抑制 IKK 复合物与热休克蛋白 Hsp90 β 相互作用, 抑制 I κ B α 蛋白降解, 从而抑制 NF- κ B 的活性, 显著降低细胞因子 IL-6 和 IL-8 的分泌。HBV Pol 也可通过抑制 NIK 的表达, 从而抑制 NF- κ B 二聚体向细胞核的转移, 抵消局部先天免疫抗病毒反应, 建立病毒的持续性感染[14]。

3. 丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)对 NF- κ B 信号通路的调控

丙型肝炎病毒感染是一种以慢性感染为主的传染病。据估计, 全世界有超过 1.85 亿人感染了丙型肝炎病毒, 其中每年约有 35 万人死于感染。中国的丙肝感染者约有 4000 万例, 是世界上 HCV 感染率最高的国家之一。丙型肝炎感染患者中 80%~85% 不能清除病毒, 从而发展为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌[19] [20]。HCV 是一种单股正链 RNA 病毒, 主要有 7 种基因型(HCV 1-7)和 90 多种亚型, 其中基因 1 型(HCV-1a 和

HCV-1b)最为常见[21]。HCV 的基因组包括一个大的开放阅读框,可以编码三个结构蛋白(核心蛋白 Core、E1、E2)、编码一种膜内在蛋白的 p7 蛋白和六个非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) [22]。

HCV 对宿主抗病毒反应信号通路的调节可通过病毒编码相关蛋白来实现。HCV Core 对 NF- κ B 的调控具有基因型特异性。HCV-1b Core 会激活 NF- κ B 的活性,抑制 HCV 感染肝细胞,而 HCV-1a Core 抑制 NF- κ B 的活性,抑制细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 的分泌[23]。这一结论在 Myungsoo Joo 等人的实验中进一步得到验证,他们在人宫颈癌细胞 HeLa 细胞和人胚肾细胞 HEK 293 细胞中发现, HCV-1a Core 与 IKK 相互作用,干扰相关的 IKK 核易位,从而抑制 NF- κ B 活性,导致病毒持续性感染[24]。

MAVS 是一种先天免疫中必不可少的线粒体抗病毒信号蛋白, NS3/4A 蛋白可裂解 MAVS 而抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少 I 型干扰素的分泌来逃避先天免疫。因此阻断 NS3/4A 蛋白对 MAVS 的裂解可能有助于 HCV 的治疗[25]。

Mainak Majumder 在 HEK 293T 细胞中通过 Pull-down 实验和荧光素酶检测实验发现, NS5A 能与 TRADD 相互作用并抑制 TRADD 介导的 NF- κ B-Luc 荧光素酶的活性,这表明 NS5A 可通过干扰 TRADD 与 TRAF2/RIP 相互作用,抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 的活化,从而促进 HCV 持续感染[22] [26]。

在转染 JFH-1 (基因型 2a)RNA 的 Huh 7.5 细胞中发现, Core、NS4B 和 NS5B 能抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 的活化,抑制了抗凋亡蛋白 Bcl-xL、XIAP 和 c-FLIP 的表达,这将有助于 HCV 逃避 NF- κ B 引发的促炎反应,促进病毒复制,引起肝脏损伤[27]。

4. 丁型肝炎病毒(Hepatitis D Virus, HDV)对 NF- κ B 信号通路的调控

HDV 是最小的人类环状负链 RNA 病毒,需要 HBV 提供包膜蛋白才能进行组装。在复制中可以编码大亚型(LHDAg)和小亚型(SHDAg)两种抗原亚型[28]。HDV 只能在伴随 HBV 感染的情况下通过合并感染进行传播[29]。据估计,在 HBV 感染患者中有 5% 的患者同时感染了 HDV [1]。在人胚肾细胞 HEK293 细胞和肝癌细胞 Huh7 细胞中, LHDAg 与 TRAF2 蛋白相互作用,刺激 I κ B α 泛素化并通过蛋白酶体途径降解,促进 TNF- α 介导的 NF- κ B 激活。研究发现过度激活 NF- κ B 可能参与了 HDV 相关疾病的发病过程[30] [31]。

5. 戊型肝炎病毒(Hepatitis E Virus, HEV)对 NF- κ B 信号通路的调控

HEV 是急性肝炎的主要病原体之一。世界卫生组织(WHO)数据显示全球每年约有 2000 万人感染 HEV,其中约 7 万人死于 HEV 感染引起的病毒性肝炎[32]。戊型肝炎早期被认为是一种急性自限性疾病,健康人群 4~6 周内会自行恢复[2]。随着戊型肝炎研究的深入,关于 HEV 持续性感染的临床报道日渐增多[33]。HEV 是一种准包膜正链 RNA 病毒,包含三个开放阅读框:ORF1、ORF2 和 ORF3,有八种基因型(HEV 1-8)和一个血清型[34] [35]。宿主先天免疫在识别 HEV 病原体后会抑制病毒的复制。相应的,HEV 已经进化出复杂的策略来逃避宿主细胞的先天免疫反应,从而成功建立感染[36]。

Pradip B. Devhare 等人发现 A549 细胞在感染 HEV 12 h 后观察到 NF- κ B 启动子激活(17~20 倍),24-72 小时内 p65 的核累积明显增多,证实了 NF- κ B 信号通路的激活参与 HEV 感染宿主的过程。同时,他们在感染 HEV 的细胞中发现,CCL5/RANTES 在 24 h 的表达水平明显高于空白组(2.5~10 倍),IL-6 (108~400 pg/ml)、IL-8 (1.7~11 ng/ml)和 RANTES (258~420 pg/ml)在 12~96 小时内显著升高,激活宿主细胞先天免疫抗病毒反应。然而,HEV 编码的一些蛋白参与了抑制宿主抗病毒反应[4] [37]。基因 1 型 HEV ORF3 可在早期通过未折叠蛋白质应答(Unfolded protein response, UPR)瞬时激活 NF- κ B,促进 IL-6、IL-12 和 TNF- α 分泌,从而抑制 HEV 复制。随后通过 ATF6 通路上调 TNF- α 诱导的蛋白 3 (TNFAIP3, 又称 A20),导致 RIP1 降解或失活,阻断 NF- κ B 信号通路,抑制 TNF- α 、IL-8 和 IL-1 β 的表达,为 HEV 的复制提供一个良好环境[38]。它还可通过降解 TRADD,减少 RIP1 K63 泛素化,从而抑制 TLR3 介导的 NF- κ B 的

表达[39]。在 Huh7 细胞中，ORF2 可以直接与 F-box 蛋白 β -TrCP 相互作用，减少 I κ B α 蛋白的泛素化和降解，抑制 NF- κ B 的表达，为病原体建立持续感染提供一个可能依据[40]。

HEV 可在早期激活 NF- κ B，激活宿主抗病毒免疫反应，但其编码的相关蛋白 ORF2、ORF3 可与许多细胞蛋白相互作用，逃逸宿主免疫清除机制，为病毒自身在宿主细胞中的复制提供有利条件。

6. 结语

近年来，肝炎病毒感染所引发的慢性肝炎、肝硬化和肝癌发病率逐年上升，对人们的生命安全造成极大威胁[3]。在这四种肝炎病毒中，乙型肝炎与丙型肝炎对人类危害最大，全球有超过 5 亿人口的乙型肝炎和/或丙型肝炎患者为慢性化感染，有更大的机率发展为肝癌[3]。研究证明，NF- κ B 信号通路 with 肝炎和肝癌有着密切联系[41]。因此，迫切需要了解肝炎病毒与 NF- κ B 之间的关系，发现新型抗病毒治疗策略，降低病毒感染导致的损伤。

激活 NF- κ B 是机体免疫防御的一部分，肝炎病毒感染宿主细胞后首先会被 PRR 识别，激活 NF- κ B 信号通路，产生多种细胞因子，进而诱导适应性免疫应答。大多数急性肝炎患者在机体无任何临床症状时，病毒就已经被机体清除。但许多病毒会通过调控 NF- κ B 信号通路来逃逸宿主先天免疫，从而成功建立持续性感染，对机体造成慢性损伤。本文对 HBV、HCV、HDV 和 HEV 在感染过程中对 NF- κ B 信号通路的调控进行了总结，如图 1 所示。

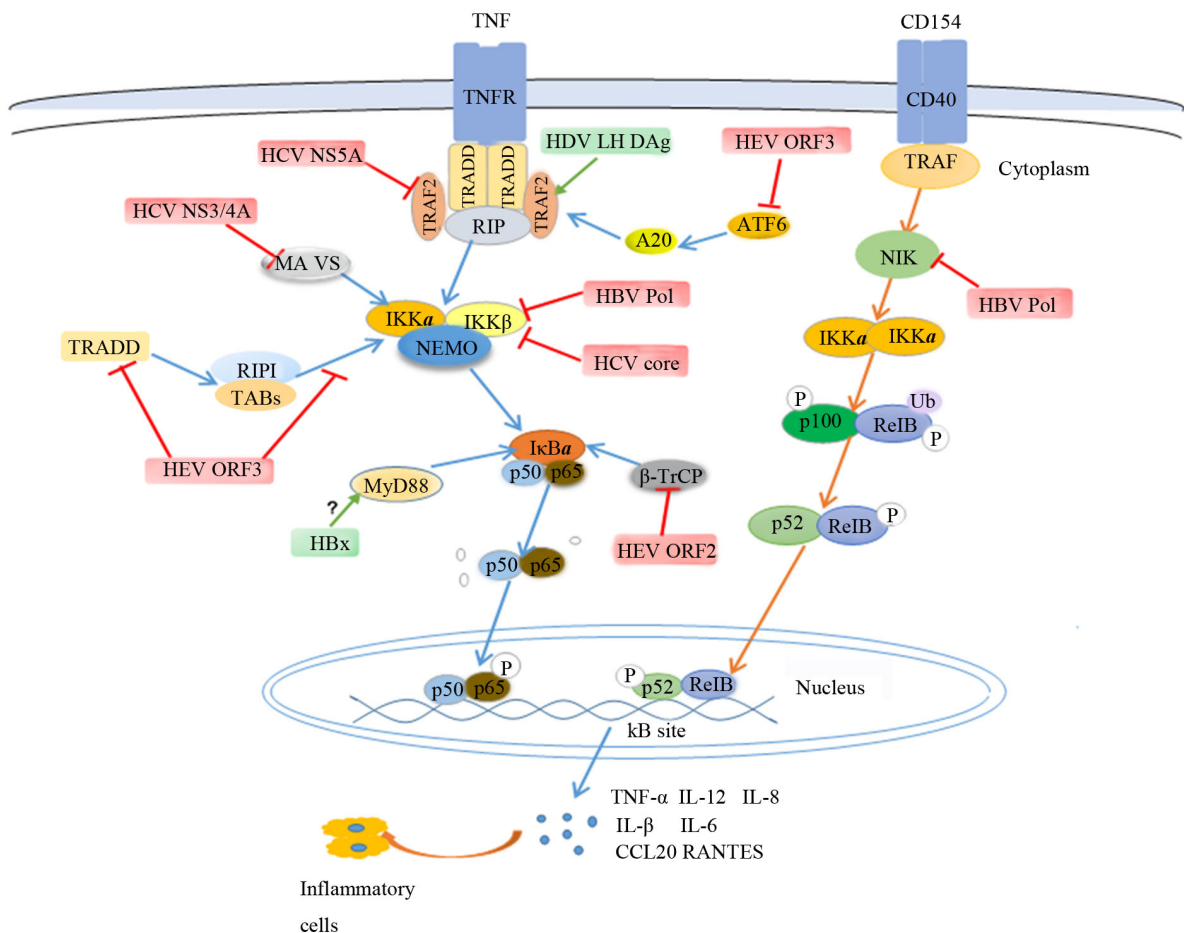


Figure 1. Regulation of NF- κ B signaling pathway by hepatitis virus infection

图 1. 肝炎病毒感染对 NF- κ B 信号通路的调控

由于甲型肝炎病毒感染早期可激活先天免疫应答, 有效地预防了疾病的发生, 因此甲型肝炎发病率较低。自甲型肝炎疫苗上市后, 从 1990 年至 2017 年, 甲肝发病率明显下降, 其中天津市做为全国甲肝发病率最低的城市, 2011 年发病率仅为 0.12/10 万[42] [43]。因此, 甲型肝炎病毒与 NF- κ B 信号通路是否有相互作用尚无报道。

本文就 NF- κ B 信号通路在肝炎病毒感染过程中发挥的作用进行了综述, 对病毒感染过程中与 NF- κ B 信号通路相互作用产生的细胞因子进行了总结, 如表 1 所示。这为进一步了解宿主如何抵抗肝炎病毒感染以及肝炎病毒如何逃逸宿主抗病毒先天免疫提供了策略, 并为今后研发病毒性肝炎药物提供了基础。

Table 1. Relationship between hepatitis virus and NF- κ B

表 1. 肝炎病毒与 NF- κ B 的关系

病毒	NF- κ B 信号通路相互作用蛋白	细胞因子与趋化因子变化
HBV	HbsAg、HBcAg、HBx、HBV Pol	IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ
HCV	Core、NS3/4A、NS5A、NS4B、NS5B	IL-2、IFN- γ
HDV	LHDAg	未知
HEV	ORF2、ORF3	IL-6、IL-12、TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、CCL20、RANTES

致 谢

感谢昆明理工大学病毒与免疫课题组提供实验环境。

基金项目

国家自然科学基金项目(81660338); 国家自然科学基金项目(31360619)。

利益冲突

无。

参考文献

- [1] Eller, C., *et al.* (2018) The Functional Role of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide NTCP in the Life Cycle of Hepatitis B, C and D Viruses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **75**, 3895-3905. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2892-y>
- [2] Kamar, N., *et al.* (2012) Hepatitis E. *The Lancet*, **379**, 2477-2488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
- [3] El-Serag, H.B. (2012) Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **142**, 1264-1273e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
- [4] Kang, S. and Myoung, J. (2017) Host Innate Immunity against Hepatitis E Virus and Viral Evasion Mechanisms. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **27**, 1727-1735. <https://doi.org/10.4014/jmb.1708.08045>
- [5] Chan, S.T. and Ou, J.J. (2017) Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response. *Viruses*, **9**, 224. <https://doi.org/10.3390/v9080224>
- [6] Jensen, S. and Thomsen, A.R. (2012) Sensing of RNA Viruses: A Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *Journal of Virology*, **86**, 2900-2910. <https://doi.org/10.1128/JVI.05738-11>
- [7] Scott, O. and Roifman, C.M. (2019) NF- κ B Pathway and the Goldilocks Principle: Lessons from Human Disorders of Immunity and Inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1688-1701. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.016>
- [8] Viatour, P., Merville, M.-P., Bours, V. and Chariot, A. (2005) Phosphorylation of NF- κ B and I κ B Proteins: Implications in Cancer and Inflammation. *Trends in Biochemical Sciences*, **30**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.11.009>
- [9] Fortin, J.-F., Barat, C., Beausejour, Y., Barbeau, B. and Tremblay, M.J. (2004) Hyper-Responsiveness to Stimulation

- of Human Immunodeficiency Virus-Infected CD4⁺ T Cells Requires Nef and Tat Virus Gene Products and Results from Higher NFAT, NF- κ B, and AP-1 Induction. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 39520-39531. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407477200>
- [10] Oie, K.L. and Pickup, D.J. (2001) Cowpox Virus and Other Members of the Orthopoxvirus Genus Interfere with the Regulation of NF- κ B Activation. *Virology*, **288**, 175-187. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1090>
- [11] Yu, Z., et al. (2016) Effects of T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-Containing Molecule-3 Signaling Molecule on Human Monocyte-Derived Dendritic Cells with Hepatitis B Virus Surface Antigen Stimulation *in Vitro*. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2785-2790. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4815>
- [12] Zhang, S., Wang, F. and Zhang, Z. (2017) Current Advances in the Elimination of Hepatitis B in China by 2030. *Frontiers in Medicine*, **11**, 490-501. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0598-4>
- [13] Tong, S., Li, J., Wands, J.R. and Wen, Y.-M. (2013) Hepatitis B Virus Genetic Variants: Biological Properties and Clinical Implications. *Emerging Microbes & Infections*, **2**, e10. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.10>
- [14] Liu, D., et al. (2014) Hepatitis B Virus Polymerase Suppresses NF- κ B Signaling by Inhibiting the Activity of IKKs via Interaction with Hsp90beta. *PLoS ONE*, **9**, e91658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091658>
- [15] Xiang, W.Q., Feng, W.-F., Zhen, W.K., Zhi, S. and Liu, C.W. (2011) Hepatitis B Virus X Protein Stimulates IL-6 Expression in Hepatocytes via a MyD88-Dependent Pathway. *Journal of Hepatology*, **54**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.006>
- [16] Hosel, M., et al. (2009) Not Interferon, But Interleukin-6 Controls Early Gene Expression in Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*, **50**, 1773-1782. <https://doi.org/10.1002/hep.23226>
- [17] Chen, Z., et al. (2017) Hepatitis B Virus Core Antigen Stimulates IL-6 Expression via p38, ERK and NF- κ B Pathways in Hepatocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **41**, 91-100. <https://doi.org/10.1159/000455954>
- [18] Liu, C., et al. (2017) HBV X Protein Induces Overexpression of HERV-W env through NF- κ B in HepG2 Cells. *Virus Genes*, **53**, 797-806. <https://doi.org/10.1007/s11262-017-1479-2>
- [19] Shi, J., et al. (2017) Current Progress in Host Innate and Adaptive Immunity against Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology International*, **11**, 374-383. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9805-2>
- [20] 唐立红, 等. 丙型肝炎流行病学及临床检验技术研究进展[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(4): 553-556.
- [21] Warkad, S.D., et al. (2018) Performance of 6 HCV Genotyping 9G Test for HCV Genotyping in Clinical Samples. *Virology Journal*, **15**, 107. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1017-4>
- [22] Xie, Z., Xiao, Z. and Wang, F. (2017) Hepatitis C Virus Nonstructural 5A Protein (HCV-NS5A) Inhibits Hepatocyte Apoptosis through the NF- κ B/miR-503/bcl-2 Pathway. *Molecules and Cells*, **40**, 202-210.
- [23] Ray, R.B., et al. (2002) Distinct Functional Role of Hepatitis C Virus Core Protein on NF- κ B Regulation Is Linked to Genomic Variation. *Virus Research*, **87**, 21-29. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00046-1)
- [24] Joo, M., et al. (2005) Hepatitis C Virus Core Protein Suppresses NF- κ B Activation and Cyclooxygenase-2 Expression by Direct Interaction with I κ B Kinase Beta. *Journal of Virology*, **79**, 7648-7657. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7648-7657.2005>
- [25] Li, X.D., et al. (2005) Hepatitis C Virus Protease NS3/4A Cleaves Mitochondrial Antiviral Signaling Protein off the Mitochondria to Evade Innate Immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 17717-17722. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508531102>
- [26] Majumder, M., et al. (2002) Hepatitis C Virus NS5A Protein Impairs TNF-Mediated Hepatic Apoptosis, But Not by an Anti-FAS Antibody, in Transgenic Mice. *Virology*, **294**, 94-105. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1309>
- [27] Park, J., et al. (2012) Hepatitis C Virus Infection Enhances TNF α -Induced Cell Death via Suppression of NF- κ B. *Hepatology*, **56**, 831-840. <https://doi.org/10.1002/hep.25726>
- [28] Huang, I.C., Chien, C.-Y., Huang, C.-R. and Lo, S.J. (2006) Induction of Hepatitis D Virus Large Antigen Translocation to the Cytoplasm by Hepatitis B Virus Surface Antigens Correlates with Endoplasmic Reticulum Stress and NF- κ B Activation. *Journal of General Virology*, **87**, 1715-1723. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81718-0>
- [29] Botelho-Souza, L.F., et al. (2017) Hepatitis Delta: Virological and Clinical Aspects. *Virology Journal*, **14**, 177. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0845-y>
- [30] Williams, V., et al. (2012) Large Hepatitis Delta Antigen Activates STAT-3 and NF- κ B via Oxidative Stress. *Journal of Viral Hepatitis*, **19**, 744-753. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01597.x>
- [31] CY, P., et al. (2009) Hepatitis Delta Virus Large Antigen Sensitizes to TNF- α -Induced NF- κ B Signaling. *Molecules and Cells*, **28**, 49-55. <https://doi.org/10.1007/s10059-009-0100-5>
- [32] Rein, D.B., et al. (2012) The Global Burden of Hepatitis E Virus Genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, **55**, 988-997. <https://doi.org/10.1002/hep.25505>

- [33] Nassim, K., *et al.* (2011) Factors Associated with Chronic Hepatitis in Patients with Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology*, **140**, 1481-1489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.050>
- [34] Lu, L., Li, C. and Hagedorn, C.H. (2006) Phylogenetic Analysis of Global Hepatitis E Virus Sequences: Genetic Diversity, Subtypes and Zoonosis. *Reviews in Medical Virology*, **16**, 5-36. <https://doi.org/10.1002/rmv.482>
- [35] Todt, D., *et al.* (2016) *In Vivo* Evidence for Ribavirin-Induced Mutagenesis of the Hepatitis E Virus Genome. *Gut*, **65**, 1733-1743. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311000>
- [36] Xu, L., *et al.* (2017) Noncanonical Antiviral Mechanisms of ISGs: Dispensability of Inducible Interferons. *Trends in Immunology*, **38**, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.11.002>
- [37] Devhare, P.B., *et al.* (2013) Analysis of Antiviral Response in Human Epithelial Cells Infected with Hepatitis E Virus. *PLoS ONE*, **8**, e63793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063793>
- [38] Xu, J., *et al.* (2014) Open Reading Frame 3 of Genotype 1 Hepatitis E Virus Inhibits Nuclear Factor-Kappa B Signaling Induced by Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human A549 Lung Epithelial Cells. *PLoS ONE*, **9**, e100787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100787>
- [39] He, M., *et al.* (2016) The ORF3 Protein of Genotype 1 Hepatitis E Virus Suppresses TLR3-Induced NF- κ B Signaling via TRADD and RIP1. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27597. <https://doi.org/10.1038/srep27597>
- [40] Surjit, M., Varshney, B. and Lal, S.K. (2012) The ORF2 Glycoprotein of Hepatitis E Virus Inhibits Cellular NF- κ B Activity by Blocking Ubiquitination Mediated Proteasomal Degradation of I κ B α in Human Hepatoma Cells. *BMC Biochemistry*, **13**, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-13-7>
- [41] Michael, K. (2006) Nuclear Factor- κ B in Cancer Development and Progression. *Nature*, **441**, 431-436. <https://doi.org/10.1038/nature04870>
- [42] 毛群颖, 等. 甲型肝炎疫苗的研发和应用[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(9): 999-1002.
- [43] Sun, X.J., *et al.* (2019) Changes in the Epidemiology of Hepatitis A in Three Socio-Economic Regions of China, 1990-2017. *Infectious Diseases of Poverty*, **8**, 80. <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0591-z>