

## · 综述 ·

## 乙型肝炎病毒感染模型研究进展

李传举 刘林月 王美 李昕 韩祥辉 贾海永

**【摘要】**乙型肝炎病毒(HBV)感染可引起乙型肝炎,进而可以进展为肝硬化、肝细胞癌等,严重危及人类健康。构建有效、稳定和简便的HBV感染模型有助于HBV病原学和感染机制的研究,为筛选出具有成药性的抑制剂并深入研究其机制,研究者们建立了不同的HBV体内外感染模型;但这些模型均存在一些问题,如感染效率低、培养成本高,有些动物模型还涉及伦理问题等。最突出的问题是这些模型均无法很好地模拟HBV自然感染人的过程。目前,随着抗HBV药物的不断研发,对其筛选模型的要求也随之提升,寻找更优良的筛选模型成为相关研究亟需解决的问题。本文对近十余年来HBV体外模型以及最新研究进展进行综述,旨在为以后建立更加理想的HBV模型提供参考。

**【关键词】**肝炎病毒,乙型;细胞模型;动物模型

**Progress on models of hepatitis B virus infection** Li Chuanju, Liu Linyue, Wang Mei, Li Xin, Han Xianghui, Jia Haiyong. School of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

Corresponding author: Jia Haiyong, Email: 502378774@163.com

**【Abstract】**Hepatitis B virus (HBV) infection can cause hepatitis B, and then can progress to liver cirrhosis, hepatic cellular cancer (HCC) and other diseases, which is a serious threat to human health. The establishment of effective, stable and simple HBV infection model is helpful to the study of HBV etiology and the mechanism of infection. In order to screen out drug-resistant inhibitors and further study the mechanism, researchers have established different HBV infection models in vivo and in vitro. However, there are problems with all these models, such as low efficiency of infection, high cost of culture, some animal models will involve ethical issues, etc. The most prominent problem is that none of these models can well simulate the natural infection process of HBV. At present, with the research and development of anti-HBV drugs, the requirements for its screening model are also increasing, and finding a better screening model has become an urgent problem for related researchers to be solved. In this paper, HBV models in vitro and the latest research progress in the past decade were summarized, in order to provide reference for the establishment of ideal HBV models in the future.

**【Key words】**Hepatitis B virus; Cell model; Animal model

病毒性肝炎是全球共同面临的挑战,其中乙型肝炎和丙型肝炎影响全球3.25亿人,每年导致140万人死亡。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)属嗜肝DNA病毒科,可引起肝脏病理性病变,导致肝炎、肝硬化和肝细胞癌等,约3.5亿人感染HBV后发展成慢性疾病<sup>[1]</sup>,严重威胁人类的身体健康。HBV在全球范围内流行,主要以亚洲、非洲为主,我国是HBV中流行国家,目前现存HBV感染者约有7 000万例,近九成未得到治疗,且每年都有新发现病

例。由此可见,HBV感染防治仍迫在眉睫。

构建有效、稳定和简便的HBV感染模型有助于HBV病原学和感染机制的研究,有利于新型有效的抗HBV药物的筛选和评价,同时也是寻找有效防治方法的重要工具。目前,HBV抑制剂研究层出不穷,为筛选出具有成药性质的抑制剂并深入研究其机制,研究者们建立了不同的HBV体内外感染模型。本文就当前研究者们建立的HBV抑制剂的细胞筛选模型进行简要概述,旨在为以后更深入的HBV研究奠定基础。

HBV体外培养细胞模型在HBV生物学研究、与细胞间相互作用研究、发病与免疫机制研究以及抗病毒药物筛选等方面具有重要作用,主要包括HBV感染的细胞模型和HBV基因转染的细胞模型<sup>[2]</sup>(表1)。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.06.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81903468);山东省自然科学基金(No. ZR2019BH068);山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 2018WS061)

作者单位: 261053 潍坊市, 潍坊医学院药学院

通信作者: 贾海永, Email: 502378774@163.com

表 1 抗 HBV 药物筛选的细胞模型

细胞模型		优点	缺点	应用	
HBV感 染的细 胞模型	成人原代肝细胞模型（PHH）	支持HBV的自然穿入和完整复制，与HBV自然感染过程相似	细胞生命周期短，来源有限，无法传代培养，不能观察到病毒复制的完整过程，肝细胞功能减弱，个体差异大	用于HBV早期感染阶段受体的研究	
	成人胚胎肝细胞模型（ESCs）	生物学特性与人体内肝细胞相似，支持HBV复制，可模拟HBV的体内感染过程，生存繁殖能力比PHH强	分化能力和来源有限，分化周期长，体外长期培养困难，且涉及到伦理问题	可用于HBV体外培养，多用于HBV感染的早期阶段研究	
	肝 癌 细 胞 模型	HepG2细胞系	体外能够稳定表达HBV	完整病毒颗粒不能感染该细胞株	用于研究HBV DNA结构与功能
		HepaRG细胞系	对HBV易感，可经分化得到与PHH形态和功能相近的细胞	培养条件严格，培养分化周期长，感染效率低，操作繁琐且实验重复性差	用于药代、药毒及HBV吸附和进入宿主细胞的机制方面的研究
		PLC/PRF/5细胞系	能稳定、持续和大量产生HBsAg	不产生HBeAg、HBcAg和HBV感染颗粒	用于抗HBV药物的筛选
转染HepG2 细胞模型	HepG2.2.15细胞株	长期稳定分泌蛋白质，可长期培养	复制水平低，缺乏病毒自然感染过程，病毒产量少，培养条件要求高且生长缓慢	用于HBV感染体外研究和药物筛选	
	HepAD38细胞株	病毒产量高，细胞分化速度快，可调控表达	无法用于HBV早期感染过程的研究，并且需要四环素诱导启动HBV基因表达	可高通量筛选小分子化合物库	
	HBV-杆状病毒-HepG2细胞株	可表达多种蛋白	相关研究不成熟	用于抗病毒药物筛选	
	Ad-HBV 1.3-HepG2细胞株	支持cccDNA的形成，可进行完整的病毒复制	相关研究不成熟	可进行抗HBV药物的筛选	
	利用NTCP建立的细胞模型	可无限增值，培养周期短，操作方便，可反映HBV完整复制过程，弥补了其他模型缺陷	感染效率低，感染周期短，缺乏正常的先天免疫信号通路，需进一步优化	用于HBV的生命周期和影响HBV复制的宿主细胞因子的研究	
HBV转 染的细 胞模型	转染Huh7细胞模型	可增加HBcAg的表达、HBV DNA的复制及HBV颗粒的分泌，适用于HBV高表达	相关研究不成熟	适用于HBV基因表达分析	
	其他转染细胞模型	适用于HBV高表达	相关研究不成熟	用于HBV转录调控的研究	

注：NTCP：钠离子 / 牛磺胆酸共转运蛋白

一、HBV感染的细胞模型

病毒感染是指病毒侵入机体后通过复制表达引起的病理反应以及对机体造成的损害。理想的HBV感染细胞模型主要包括：①与HBV自然感染类似的复制表达机制；②感染维持时间久，可以稳定地连续传代；③支持HBV完整感染过程并表达HBV受体。HBV感染和复制的主要场所是人体肝脏，因此，人肝细胞是构建HBV感染细胞模型的重要细胞，人原代肝细胞系、胚胎肝细胞系及肝癌细胞系是目前用于HBV培养的主要细胞系<sup>[2]</sup>。

（一）成人原代肝细胞模型

原代肝细胞保留了其分化肝细胞的能力，支持HBV自然穿入和完整复制，是一类自然存在的可感染HBV细胞模型。其缺点是细胞生命周期短、肝细胞功能逐渐减弱、个体差异大。Galle等<sup>[3]</sup>报道，用含HBV血清培养分离后的成人肝细胞，在上清中检测到HBV表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）、HBV e抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）和HBV DNA，Katsura等<sup>[4]</sup>和Schulze-Bergkamen等<sup>[5]</sup>

虽进行了改进，但效果并不理想。人类肝细胞是HBV的特异性宿主<sup>[3]</sup>，原代成人肝细胞模型（primary human hepatocytes, PHH）虽然具有与HBV自然感染过程相似的优点<sup>[6]</sup>，但其来源有限且生存时间短，体外培养技术要求较高，只能短暂维持感染，主要用于HBV早期感染阶段受体的研究，但不能传代培养，无法观察病毒复制的完整过程，且由于肝细胞捐赠者基因型有所差异，不同来源肝细胞间个体差异较大<sup>[7]</sup>，因此限制了其应用。原代树鼯肝细胞模型（primary tupaia hepatocytes, PTH）具有早期感染过程与人相似的优点，常用于病毒感染细胞过程研究和药物评价筛选，与PHH类似，PTH也存在来源限制和体外培养表型改变的问题，其感染率低、感染时间短，限制了其广泛应用<sup>[8]</sup>。但原代肝细胞依旧是研究在生理上最接近自然HBV感染的易感细胞，其具有HBV天然宿主的典型特征和正常的胞内天然免疫应答，是研究病毒宿主相互作用、评估药物抗HBV作用最为可靠的模型。

（二）人类胚胎肝细胞模型

人胚胎肝细胞（embryonic stem cell, ESCs）是成人原

代肝细胞的前体细胞,具有与人体内肝细胞相似的生物学特性,也可支持HBV复制,因此可用于HBV的体外培养,除此之外,可以模拟HBV体内感染的过程,且比成人原代肝细胞的生存能力和增殖分化能力强。Gripon等<sup>[9]</sup>报道,加入二甲基亚砜和激素优化培养基可使HBV增殖能力提高,并且可以延长人胚胎肝细胞的寿命<sup>[7]</sup>;Leite<sup>[10]</sup>和Malinen等<sup>[11]</sup>通过三维培养技术能够提高其肝细胞功能,但操作技术复杂且费用昂贵;Zhou等<sup>[12]</sup>研究表明,将胚胎干细胞和非实质肝细胞共培养可诱导形成肝细胞岛,可有效地提高稳定时间至3个月,10周后仍易感染HBV<sup>[12]</sup>。Zhou等<sup>[12]</sup>又通过低温储藏方法,优化了原代胚胎干细胞培养环境,降低了体外培养难度,增加了HBV的易感性。但胚胎干细胞分化的能力和来源有限,分化周期长,较难体外长期培养,且涉及到伦理问题,不适合用于高通量HBV药物筛选,因此限制了其广泛应用,多用于HBV感染的早期阶段研究<sup>[7]</sup>。

### (三) 肝癌细胞模型

HepG2细胞系、HepaRG细胞系和PLC/PRF/5细胞系均为常用的可转染HBV肝癌细胞系,具有绝大部分肝细胞特有的功能特性<sup>[2]</sup>。

1. HepG2细胞系: HepG2细胞是来源于1例15岁白人肝细胞癌患者的肝组织,该细胞分泌清蛋白、 $\alpha_2$ -巨球蛋白、血纤维蛋白溶酶原和铁传递蛋白等多种血浆蛋白。HepG2-HBV是由含HBV血清感染HepG2细胞后建立的细胞培养体系,能够体外稳定表达HBV。HBV DNA转染人肝细胞瘤株HepG2后可产生有感染性的HBV,但完整的病毒颗粒却不能感染该细胞株。Bchini等<sup>[13]</sup>报道,该细胞系可以表达HBsAg和HBeAg,并能检测到cccDNA以及HBV DNA复制中间体,是研究HBV DNA结构与功能、筛选抗病毒药物的重要工具<sup>[14]</sup>。

2. HepaRG细胞系: HepaRG细胞是Gripon等<sup>[9]</sup>从1例慢性乙型肝炎病毒感染的女性肝细胞癌患者的肝脏肿瘤中分离出来的,具有代谢酶活力,是少有的HBV易感细胞之一。HepaRG细胞与正常肝细胞具有相似的形态学和生理学功能,可经分化得到与PHH形态和功能相近的细胞,支持HBV感染,在培养上清中可检测到HBsAg、HBeAg和HBV DNA,在药物代谢、药物毒性以及HBV吸附和进入宿主细胞机制方面的研究具有重要作用<sup>[15-16]</sup>。但该模型感染需要严格培养条件及较长的培养和分化周期(约4周),且需较高的感染剂量( $> 1\ 000\ \text{GE}/\text{cell}$ ),HBV感染效率低,甚至几乎无cccDNA扩增等,操作繁琐且实验重复性差,这些因素均极大地限制了HepaRG在高通量大规模抗HBV药物筛选中的应用<sup>[17]</sup>。

3. PLC/PRF/5细胞系: PLC/PRF/5是从伴有HBsAg血症的原发性肝癌男性患者中分离得到,能稳定、持续和大量产生HBsAg,但不产生HBeAg、HBcAg和HBV感染颗粒,故可以观察药物对HBsAg分泌的影响,适用于抗HBV药物

的筛选<sup>[18]</sup>。

### 二、HBV转染的细胞模型

所谓的细胞转染技术是将病毒核酸导入细胞,包括瞬时转染和稳定转染。二者区别是前者的病毒基因不整合到细胞染色体中,后者的病毒基因整合到细胞染色体中,并随细胞分裂而传代<sup>[2]</sup>。与稳定转染HBV的细胞系相比,瞬时转染的优点是操作步骤简单,省去了筛选细胞的步骤,缩短了培养时间、转染速度快、转染率较高、安全性也相对较高<sup>[19]</sup>。因为不受细胞表面受体的限制,HBV转染的细胞模型常用于HBV基因结构、功能和调控等方面的研究,但转染获得的细胞模型中HBV来自于肝癌细胞的直接分泌,不能研究HBV识别肝细胞表面受体并感染细胞的早期生命过程。目前HBV转染细胞模型主要包括转染HepG2细胞模型、转染Huh7细胞模型、转染QSG-7701细胞模型、转染小鼠饲养层上皮细胞(mouse feeder layer of epithelial cells, HPT-8)模型和转染AR42J-B13细胞模型,是研究HBV生活周期以及筛选抗HBV药物的重要工具<sup>[2]</sup>。

#### (一) 转染HepG2细胞模型

HepG2与分化的肝细胞相似,本身对血清来源的HBV不易感,可在转染含有HBV DNA的质粒后支持HBV DNA复制,并分泌HBV。目前,国内外转染HepG2细胞模型主要包括HepG2.2.15细胞株、HepAD38细胞株、HBV-杆状病毒-HepG2细胞株、HBV-腺病毒-HepG2细胞株和HepG2-hNTCP细胞株<sup>[2]</sup>。

1. HepG2.2.15细胞株: HepG2.2.15是广泛应用的HBV体外模型,Sells等<sup>[20]</sup>将重组载体pDoLT-HBV-1转染HepG2肝癌细胞并通过新霉素抗性基因G418筛选得到,可在体外进行分裂增殖,并能够长期稳定分泌HBsAg、HBeAg、HBV DNA、HBV RNA、复制中间体和完整的病毒颗粒(能引起黑猩猩急性肝炎);另外,有部分研究表明其能表达少量cccDNA,可长期培养,因此成为应用较广泛的HBV细胞模型,是HBV体外研究和药物筛选的重要细胞模型。但其复制与病毒自然感染不同,复制水平较低,缺少了病毒自然感染细胞的过程,因此不能用于早期感染过程的研究。产生病毒数量有限,培养条件要求较高且生长缓慢;随传代次数增加抗原表达降低,需要G418抗性筛选,也未考虑到免疫系统对HBV产生的影响,故尚需要进一步优化<sup>[21-22]</sup>。

2. HepAD38细胞株: HepAD38细胞是Ladner等<sup>[23]</sup>通过脂质体转染试剂盒将pUHD15-1 neo和ptetHBV质粒转染到HepG2细胞得到的,HepAD38细胞中HBV的形成受四环素的严格调控,当培养基中有四环素存在时无法合成HBV,无四环素时可表达HBsAg、HBeAg、HBV DNA、PgRNA和cccDNA等<sup>[24]</sup>,此特点便于检测病毒。与HepG2.2.15细胞株相比,病毒颗粒产量大幅提高(约为HepG2.2.15的

11倍),更快的细胞分化速度(约为HepG2.2.15的2倍),可调控表达,可以高通量筛选小分子化合物库;但与HepG2.2.15相同的是无法用于HBV早期感染过程研究,并且需要四环素诱导启动HBV基因表达<sup>[17, 25]</sup>。基于乙型肝炎反复发作的诱因是cccDNA的存在<sup>[26]</sup>, Cai等<sup>[27]</sup>在HepAD38细胞基础上建立了另外两个四环素诱导的HBV细胞系:Hep-DE19和Hep-DES19,主要有两个特点:一是HBeAg的生成完全来自于cccDNA,因此cccDNA的生成量可通过HBeAg的表达量来检测;二是能够产生更多的cccDNA,更适合于抗HBV药物的筛选<sup>[2]</sup>。

3. HBV-杆状病毒-HepG2细胞株:HBV-杆状病毒-HepG2细胞是利用苜蓿尺蠖杆状病毒为载体将HBV基因组转染HepG2细胞得到,可表达HBsAg、HBeAg和cccDNA,因此,可以弥补其他体外细胞模型,进行抗病毒药物筛选<sup>[28]</sup>。

4. Ad-HBV1.3-HepG2细胞株:HBV-腺病毒-HepG2细胞株是通过腺病毒为载体将C型HBV基因组转染HepG2细胞得到,可进行抗HBV药物的筛选<sup>[29]</sup>,支持cccDNA的形成,可进行完整的病毒复制。

## (二) 利用NTCP建立的细胞模型

HBV进入肝细胞的门户是病毒受体。人钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)是HBV进入体内的关键功能性受体<sup>[30]</sup>。HepG2-hNTCP细胞株是将人的NTCP基因转染HepG2细胞得到,HBV感染后可检测到HBeAg、HBsAg表达和HBV复制中间产物cccDNA、RNAs产生<sup>[30]</sup>,培养的肝癌细胞可以无限增值,培养周期短,操作方便,可以反映HBV完整的复制过程,弥补了其他HBV模型的缺陷,可用于HBV生命周期和影响HBV复制的宿主细胞因子的研究,是HBV药物高通量筛选的合适模型。但也存在一定不足:实现HBV感染需要很高的病毒接种量,并且需要通过乙二胺四乙酸来破坏HepG2-hNTCP细胞间的细胞连接<sup>[31]</sup>。慢性乙型肝炎患者血清直接感染HBV的效率低,感染期短,仅能检测出少量cccDNA,且感染后细胞分泌的HBsAg水平低,HBeAg水平很高,与HBV感染PHH、PTH和HepaRG的结果相反。其次,因HepG2缺乏正常的先天免疫信号通路,限制了对于病毒宿主相互作用的研究。故尚需进一步优化。

## (三) 转染Huh7细胞模型

Huh7细胞是当前体外转染HBV DNA常用的肝癌细胞,转染后能够产生大量的HBsAg和HBeAg抗原,适用于HBV基因表达分析。Huh7-H1和Huh7-C3是经G418筛选得到的衍生细胞系,可以增强HBsAg表达、HBV DNA复制以及HBV颗粒的分泌,适用于HBV高表达,对HBV基因和蛋白功能区的研究具有重要意义。Huh7-hNTCP细胞是将人NTCP基因转染Huh7细胞得到,是抗HBV药物筛选的重要

工具<sup>[2]</sup>。

## (四) 其他转染细胞模型

转染QSG-7701细胞模型是将PUC18-HBV1.2质粒通过磷酸钙沉淀法转入QSG-7701肝细胞,适用于HBV高表达,瞬时转染后具有相对稳定的HBV DNA复制,是研究HBV转录调控的重要工具<sup>[32]</sup>。

转染HPT-8细胞模型是将adr型pcDNA3-3HBV重组质粒通过脂质体试剂转染到HPT-8细胞(自发永生滋养细胞),经G418筛选后获得。其能够表达HBsAg、HBeAg和cccDNA等,用于HBV感染的妊娠性疾病、病毒感染过程和包装研究<sup>[33]</sup>。

转染AR42J-B13细胞模型是将HBV DNA转染AR42J-B13细胞(鼠胰腺肿瘤细胞)中,在地塞米松和抑瘤素M的作用下可表达HBsAg、HBeAg和cccDNA等复制中间体及病毒颗粒<sup>[34]</sup>。

## 三、总结与展望

近年来,对HBV体内外模型的研究逐渐增多,有些模型能很好地应用于HBV感染、病理学及抗病毒药物筛选的研究,一定程度上为抗HBV药物研发提供了帮助。虽然上述模型均存在其各自的缺点和局限性,如感染时间长或感染效率低等,且这些模型均无法很好地模拟HBV自然感染人体过程,但多项研究在细胞模型方面不断应用新技术,动物模型(如树鼯)也具有广阔的发展空间,为以后建立更优异的筛选模型奠定了基础,新筛选模型的建立指日可待。

## 参 考 文 献

- [1] 李晓光,洪源,王琦,等. B和C基因型乙型肝炎病毒对Huh7细胞全基因组表达模式的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(6):520-526.
- [2] 贾海永. 新型杂环类乙型肝炎病毒抑制剂的设计,合成及其活性研究[D]. 山东大学,2017.
- [3] Galle PR, Hagelstein J, Kommerell B, et al. In vitro experimental infection of primary human hepatocytes with hepatitis B virus[J]. Gastroenterology,1994,106(3):664-673.
- [4] Katsura N, Ikai I, Mitaka T, et al. Long-term culture of primary human hepatocytes with preservation of proliferative capacity and differentiated functions[J]. J Surg Res,2002,106(1):115-123.
- [5] Schulzebergkamen H, Untergasser A, Dax A, et al. Primary human hepatocytes--a valuable tool for investigation of apoptosis and hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2003,38(6):736-744.
- [6] 甘建,杨睿,雷程程,等. 体外HBV感染的人肝癌Huh7细胞系中葡萄糖神经酰胺合成酶活性的变化[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(4):829-833.
- [7] 胡平平,李军,朱传龙. 乙型肝炎病毒体外培养细胞模型研究进展[J]. 肝脏,2017,22(9):841-844.
- [8] Yan RQ, Su JJ, Huang DR, et al. Human hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. I. Experimental infection of tree shrews with hepatitis B virus[J]. Cancer Res Clin,1996,122(5):283-288.
- [9] Gripon P, Diot C, Thézé N, et al. Hepatitis B virus infection of adult

- human hepatocytes cultured in the presence of dimethyl sulfoxide[J]. *Virology*, 1988, 62(11): 4136-4143.
- [10] Leite SB. Three-dimensional hepaRG model as an attractive tool for toxicity testing[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 130(1): 106-116.
- [11] Malinen MM, Palokangas H, Yliperttula M, et al. Peptide nanofiber hydrogel induces formation of bile canaliculi structures in three-dimensional hepatic cell culture[J]. *Tissue Eng Pt A*, 2012, 18(23-24): 2418.
- [12] Zhou M, Zhao F, Li J, et al. Long-term maintenance of human fetal hepatocytes and prolonged susceptibility to HBV infection by co-culture with non-parenchymal cells[J]. *J Virol Methods*, 2014, 195(1): 185-193.
- [13] Bchini R, Capel F, Danguet C, et al. In vitro infection of human hepatoma (HepG2) cells with hepatitis B virus[J]. *J Virol*, 1990, 64(6): 3025-3032.
- [14] Mabit H, Dubanchet S, Capel F, et al. In vitro infection of human hepatoma cells (HepG2) with hepatitis B virus (HBV): spontaneous selection of a stable HBV surface antigen-producing HepG2 cell line containing integrated HBV DNA sequences[J]. *J Gen Virol*, 1994, 75(Pt 10): 2681-2689.
- [15] Gripon P, Rumin S, Urban S, et al. Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(24): 15655-15660.
- [16] Marion MJ, Hantz O, Durantel DT, et al. The HepaRG cell line: biological properties and relevance as a tool for cell biology, drug metabolism, and virology studies[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 640: 261-272.
- [17] 杨炜峰, 苗振川, 宋希军, 等. HBV感染的动物模型研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 999-1005.
- [18] Alexander J, Bey E, Whitcutt JM, et al. Adaptation of cells derived from human malignant tumours to growth in vitro[J]. *S Afr J Med Sci*, 1976, 41(2): 89-98.
- [19] 毕延伟, 杨小强, 孙平楠, 等. HBV研究模型新进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31(2): 166-170.
- [20] Sells MA, Chen ML, Acs G. Production of hepatitis B virus particles in Hep G2 cells transfected with cloned hepatitis B virus DNA[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(4): 1005-1009.
- [21] 韩建, 王晓娟, 刘鹏, 等. HepG2.2.15细胞模型功能的重新评价: 分泌HBVDNA、cccDNA及血清学标志物的动态变化研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2013, 8(5): 385-388.
- [22] 刘茂昌, 王贵强, 朴文花, 等. HBV cccDNA在2.2.15细胞表达的动态观察[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2005, 19(4): 391-394.
- [23] Ladner SK, Otto MJ, Barker CS, et al. Inducible expression of human hepatitis B virus (HBV) in stably transfected hepatoblastoma cells: A novel system for screening potential inhibitors of HBV replication[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 1997, 41(8): 1715-1720.
- [24] Ladner SK, Otto MJ, Barker CS, et al. Inducible expression of human hepatitis B virus (HBV) in stably transfected hepatoblastoma cells: a novel system for screening potential inhibitors of HBV replication[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(8): 1715-1720.
- [25] 徐桂利, 高新, 刘铮铸, 等. 乙肝病毒体内外感染模型研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(9): 93-98.
- [26] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 581-592.
- [27] Cai DW, Mills C, Yu WQ, et al. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012, 56(8): 4277-4288.
- [28] Delaney WT, Miller T, Hc. Use of the hepatitis B virus recombinant baculovirus-HepG2 system to study the effects of (-)-beta-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine on replication of hepatitis B virus and accumulation of covalently closed circular DNA Antimicrob Agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(8): 2017-2026.
- [29] 周彬, 梁敏锋, 李伟东, 等. 应用腺病毒载体系统将HBV/C全基因组转入HepG2细胞的方法学研究[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10): 1764-1767.
- [30] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. *Elife*, 2012, 1: e00049.
- [31] Yan R, Zhang Y, Cai D, et al. Spinoculation enhances HBV infection in NTCP-reconstituted hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129889.
- [32] 潘孝本, 朱琳, 高燕, 等. QSG-7701和HepG2细胞支持不同乙型肝炎病毒复制模式及其机制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(2): 83-87.
- [33] Zhang L, Zhang W, Shao C, et al. Establishment and characterization of a spontaneously immortalized trophoblast cell line (HPT-8) and its hepatitis B virus-expressing clone[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(8): 2146-2156.
- [34] Wang RY, Shen CN, Lin MH, et al. Hepatocyte-like cells transdifferentiated from a pancreatic origin can support replication of hepatitis B virus[J]. *J Virol*, 2005, 79(20): 13116-13128.

(收稿日期: 2021-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李传举, 刘林月, 王美, 等. 乙型肝炎病毒感染模型研究进展 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022, 16(6): 361-365.