

C 型肝炎病毒與脂質蛋白代謝之交互作用

吳明憲 林哲志 余冠儀

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

C 型肝炎病毒為單股高度變異的 RNA 病毒，根據統計目前在台灣約有 3~4% 的感染率，因其感染早期的臨床症狀不明顯或容易被忽略，有很多的隱性患者或是檢測出被感染後未積極就醫。若未及時治療，長期 C 型肝炎病毒慢性感染患者有很高比例有肝硬化及肝癌等嚴重的肝臟疾病。目前抗病毒新藥已經問世並具有相當高的治癒率，雖然價格高昂，應能逐步降低感染率。若能更進一步積極的篩檢 C 型肝炎病毒感染的隱性患者，在可見的未來 C 型肝炎病毒感染應能在台灣大幅降低。

目前 C 型肝炎病毒的研究課題著重於如何避免抗藥性病毒株產生，深入了解 C 型肝炎病毒造成肝臟疾病的機制，並積極找尋有效治療病毒感染之疾病的方式。除了肝硬化

及肝癌等嚴重的肝臟疾病，高比例的 C 型肝炎病人有脂肪肝的情形，其特徵就是肝臟內有大量的脂肪累積，這又與病毒會進行脂肪代謝的調控有重要的相關性。目前研究證據顯示 C 型肝炎病毒感染及複製與宿主載脂蛋白 (Apolipoprotein) 和脂質蛋白 (Lipoprotein) 代謝息息相關。例如 C 型肝炎病毒在病毒顆粒的包裝會藉由與載脂蛋白形成複合體從肝臟細胞釋出，此種複合體有助於病毒進行感染。另外，C 型肝炎病毒亦會利用人體中極低密度脂質蛋白 (VLDL) 幫助病毒複製。在此，我們將針對 C 型肝炎病毒的感染如何參與脂質蛋白的代謝進行簡單的討論。

脂質蛋白 (Lipoprotein) 與載脂蛋白 (Apolipoprotein)

要了解 C 型肝炎病毒如何與脂

質蛋白作用，首先了解什麼是脂質蛋白與載脂蛋白。脂質蛋白是由脂肪與蛋白質所形成的複合體，主要功能是身體用來將脂肪從肝臟運送到其他器官，依據密度的差異性，可區分成五種類別：乳糜微粒 (CM)，極低密度脂質蛋白 (VLDL)，低密度脂質蛋白 (LDL)，中密度脂質蛋白 (IDL)，以及高密度脂質蛋白 (HDL)。其中 CM 與 VLDL 富含三酸甘油脂，而 LDL 與 HDL 則是富含膽固醇的脂蛋白。載脂蛋白是脂質蛋白中蛋白質的部分，分成可交換式與不可交換式的載脂蛋白兩大類，例如 ApoB 是不可交換式的脂蛋白與單一類型的脂質蛋白 (CM、VLDL 與 LDL) 結合後無法分離，而 ApoA、ApoC 與 ApoE 能與不同類型脂質蛋白結合後再分離。

脂質蛋白與 C 型肝炎病毒之交互作用

臨床病人血清中 C 型肝炎病毒顆粒歧異度高，密度分佈可從 1.03 g/cm^3 到 1.20 g/cm^3 ，低密度的部分與脂質蛋白的密度相近，顯示病毒顆粒可能與患者體內脂質蛋白有交互作用。經研究證實，脂質與脂質蛋白不僅參與在 C 型肝炎病毒顆粒的包裝成熟、更影響病毒感染肝細胞過程以及病毒的複製。C 型肝炎病毒顆粒會與 ApoE 等脂質蛋白形成複合體，稱為脂質病毒顆粒 (Lipoviral particles, LVPs)，密度約 1.05 g/cm^3 [1]。在病

毒複製後期，病毒的核心蛋白 (Core protein) 會聚集在脂質油滴表面，藉由 ApoE 的作用進行病毒顆粒包裝，病毒顆粒與 VLDL 在脂質油滴 (Lipid droplet) 處產生交互作用後，最後再輸送至細胞外[2]。C 型肝炎病毒在感染下一個肝臟細胞過程會與細胞表面數個接受體 (Receptor) 作用，目前已知脂質病毒顆粒上的 ApoE 能夠調控脂質病毒顆粒與細胞表面接受體 Heparin sulfate proteoglycan 的結合，幫助病毒附著到細胞膜上。參與 ApoE 調控病毒感染的另外一個重要受體是 LDLR，降低 LDLR 的表現就能夠抑制病毒感染，利用抗體中含 ApoE 蛋白或是抑制 ApoE 的表現，即能抑制 C 型肝炎病毒的感染，而病毒的數量與感染力也會明顯下降[3]。顯示 ApoE 對於病毒初步的感染步驟極具重要性[4]。病毒進入細胞後，病毒會釋出核糖核酸 (RNA) 並在宿主體內進行大量複製，目前已知病毒 RNA 的複製需要富含膽固醇的細胞內膜中進行，病毒的複製也被證實與膽固醇代謝狀況有正相關[5]。由此可知，宿主的脂質與脂質蛋白大量參與在 C 型肝炎病毒的病毒生活史中。

C 型肝炎病毒感染誘發高比例脂肪肝

臨床上發現慢性 C 型肝炎病人有脂肪肝的比例達 40~85% (平均約

55%)，甚至是 B 型肝炎病人脂肪肝病例的兩倍[6]。C 型肝炎感染導致脂肪肝的可能性包括：1. 病毒相關因子- 患者感染 C 型肝炎病毒第三型基因型有脂肪肝比例相較於感染其他基因型病毒的患者高，病毒造成的脂肪肝，也被稱為「病毒脂肪肝」症，一般患者體內病毒清除後，脂肪肝症狀也會伴隨消失[7]。研究也顯示病毒蛋白 (core, NS5A) 會參與病人脂質生合成的調控，使得 VLDL 合成變慢，三酸甘油脂累積而引起脂肪肝。2. 發炎相關因子-病人受到病毒感染，體內發炎相關因子 TNF α 及 SOCS 濃度增加，患者可能對胰島素產生抗性，葡萄糖代謝出狀況，釋放出過多的游離脂肪酸，產生脂肪肝[8]。3. 代謝相關因子- 病人本身具有肥胖、第二型糖尿病、酗酒或高脂血症等狀況，再加上 C 型肝炎病毒感染，更容易導致脂肪肝病徵的出現。整合臨床病人的資料，發現有脂肪肝的慢性 C 型肝炎病人通常出現在第三型病毒感染與高身體質量指數 (BMI) 的族群[9]，脂肪肝的發生，會加速肝硬化等 C 型肝炎病毒相關肝臟疾病的惡化，因此临床上高脂肪肝的 C 型肝炎病人應予建議積極接受抗病毒藥物治療並進行減重，以降低肝臟疾病的惡化。

脂質療法於未來臨床應用

由於 C 型肝炎病人經常伴隨著

脂肪肝的病徵，顯示病毒感染會導致病人脂質代謝產生問題，如促進脂質生成，降低脂質代謝。除了使用抗病毒藥物外，另一方面若能改善病人脂質代謝異常，有機會抑制病毒複製，進一步減緩病毒導致的肝臟病變，因此临床上，結合 Statin (降脂藥) 與干擾素 (IFN α) 或是瑞比達 (ribavirin) 已證實能夠有效抑 C 型肝炎病毒[10]。此外目前有研究指出天然化合物如葡萄柚類黃酮柚皮素與兒茶素 (綠茶素) 能夠影響脂質代謝，在實驗室的研究中也能夠抑制 C 型肝炎病毒的感染或是降低病毒引起的發炎反應，可能有臨床應用的潛力。另外，小分子核糖核酸 122 (mir-122)，會專一性的表現在肝臟中並且調節肝臟內脂肪酸與膽固醇代謝，已知 mir-122 為 C 型肝炎病毒複製所必須，抑制 mir-122 的表現會可以抑制病毒複製並降低體內膽固醇的循環與脂質蛋白的表現，亦有其臨床價值。

未來展望

C 型肝炎的治療於近幾年有長足的成長，隨著直接作用抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral agent, DAA) 的研發成功，幾乎有 90~95% 的治癒率。加上治療時間縮短，藥物毒性更低的特點，使得 C 型肝炎病毒感染已經成為可治癒的疾病。然而 DAA 高昂的費用對於病人仍是沉重的負擔，加上抗藥性病毒株的浮現仍是一大隱

憂。因此，目前的研究著重於改善既有的治療方式，像是研發廣泛型的抗病毒蛋白抑制劑，排除干擾素的治療法將是未來的趨勢。C 型肝炎病毒本身就是高突變率、高複製性的病毒，就目前存在少許具有 DAA 抗藥性的病毒株，若病人經藥物處理後，在沒有完全治癒的情況下，具抗藥性病毒株是否會變成流行的趨勢而造成公共衛生的威脅，需要密切關注。相較於 DAA 的藥物處理，針對病人本身的基因狀況，身體特性以及宿主細胞所設計的 HTAs (Host targeting agents) 治療法將可以盡量避免抗藥性病毒株的產生。綜合以上，深入了解脂蛋白如何影響 C 型肝炎病毒的複製過程，將有助於未來設計新一代的抗病毒藥物，若能加上 C 型肝炎疫苗開發，根除 C 型肝炎病毒的最終目標，將能逐步達成。

參考文獻

1. Pumeechockchai W, Bevitt D, Agarwal K, et al: Hepatitis C virus particles of different density in the blood of chronically infected immunocompetent and immunodeficient patients: Implications for virus clearance by antibody. *J Med Virol* 2002;68:335-42.
2. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usada N, et al: The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007;9:1089-97.
3. Liu S, McCormick KD, Zhao W, et al: Human apolipoprotein E peptides inhibit hepatitis C virus entry by blocking virus binding. *Hepatology* 2012;56:484-91.
4. Jiang J, Luo G: Apolipoprotein E but not B is required for the formation of infectious hepatitis C virus particles. *J Virol* 2009;83:12680-91.
5. Paul D, Madan V, Bartenschlager R: Hepatitis C virus RNA replication and assembly: living on the fat of the land. *Cell Host Microbe* 2014;16:569-79.
6. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, et al: Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:233-7.
7. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, et al: Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* 2006;13:73-80.
8. Kawaguchi Y, Mizuta T: Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 2014;20:2888-901.
9. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P: et al: Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55:123-30.
10. Rao GA, Pandya PK: Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:144-52.