

慢性HBV感染免疫治疗新进展

梁雪松, 万谟彬

■背景资料

HBV感染慢性化率高, 且慢性感染者易进展为肝硬化和肝细胞癌。免疫调节治疗策略是通过调节特异性或非特异性免疫而提高或扩大T细胞对病毒抗原的反应性, 从而发挥免疫调节抗病毒作用。本文从目前研究较深入的几种慢性HBV感染免疫治疗方向如过继性免疫、细胞因子(IL-2, IL-12)免疫调节治疗、口服免疫调节剂(左旋咪唑及HBV外膜蛋白)、胸腺素 α -1、PEG干扰素- α 和治疗性疫苗等进行了系统的综述。

梁雪松, 万谟彬, 第二军医大学附属长海医院感染科 上海市200433

通讯作者: 梁雪松, 200433, 第二军医大学附属长海医院感染科。
liangxuesong2000@163.com

电话: 021-25072111 传真: 021-65518368

收稿日期: 2006-09-04 接受日期: 2006-09-28

摘要

慢性HBV感染有发展为肝硬化和肝细胞癌高风险。IFN- α 、拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦是目前批准用于HBV感染的治疗药物。这些药物是防止慢性HBV感染者发展为肝硬化和肝细胞癌的唯一策略。然而, 以发生HBeAg血清转换、血清丙氨酸转氨酶正常和血清HBV DNA水平转阴作为评价疗效标准, 这些药物的治疗效率仅占接受治疗者的20%-30%。应用拉米夫定或阿德福韦长期治疗可能导致药物耐药, 从而导致延长了应用其他核苷类似物治疗的期限。目前抗病毒治疗的缺陷使我们有必要寻找更好的治疗策略。而提高慢性HBV感染者病毒特异性T细胞活性的特异性与非特异性免疫治疗策略为抗HBV感染提供了新的治疗方向。这些免疫治疗策略包括, 过继性HBV免疫、PEG干扰素和治疗性疫苗等。

关键词: 免疫调节治疗; HBV感染

梁雪松, 万谟彬. 慢性HBV感染免疫治疗新进展. 世界华人消化杂志 2006;14(34):3294-3298

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3294.asp>

0 引言

HBV感染相关性肝炎表现为不同程度的肝组织炎症坏死。HBV感染慢性化率高, 成人感染约2%-20%进展为慢性感染, 新生儿或幼年期感染者约95%进展为慢性感染。病毒特异性细胞免疫既是宿主清楚病毒的主要途径, 又是造成宿主肝细胞损伤的主要原因。慢性HBV感染者的免疫特征是Th细胞功能失衡。免疫调节治疗策略是通过调节特异性或非特异性免疫而提高或扩大T细胞对病毒抗原的反应性。其中这些免疫调节策略包括, 过继性HBV免疫、PEG干扰素和治疗性疫苗, 本文主要就相关研究进展做简

要综述。

1 过继性免疫

动物和人体试验都证实, HBV初次感染者可通过骨髓移植(BMT)或输注外周血淋巴细胞(PBLs)从HBV免疫捐献者获得HBV过继免疫, 并发生HBsAg血清转换产生抗HBs^[1-4]。部分慢性HBV感染者也可通过BMT获得HBV过继免疫并清除HBsAg^[5-7]。大样本系列研究发现, 慢性HBV感染者通过移植HLA同源既往感染HBV康复者骨髓而获得HBV过继免疫, 并发生HBsAg清除同获得针对HBcAg的CD4⁺T淋巴细胞活性过继免疫相关, 而并非同针对HBsAg的免疫活性相关^[8]。Lau *et al*^[9]发现只有从自然感染康复者(抗HBs和抗HBc均阳性)获得的过继免疫才可发生HBsAg清除, 而从疫苗诱导免疫者(仅抗HBs阳性)获得过继免疫不能发生HBsAg清除。此外, 进一步的研究发现, 这种现象可能同骨髓捐献者的CD4⁺T细胞系的记忆细胞亚型CD45RO⁺T细胞相关。这些研究结果对实际应用的启示是, 对慢性HBV感染者进行过继免疫治疗时应该包括HBV核衣壳蛋白(或核心抗原的DNA免疫), 从而诱导HBcAg特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞。有报道肝移植后可获得HBV过继免疫。在拉米夫定预防治疗的50例HBsAg(+)肝移植患者中21例自发产生了抗HBs, 抗HBs可在移植后平均8 d内检测到。这些患者伴随着HBsAg的很快清除, 这种现象多在接受具有HBV免疫力的器官捐献者中发生。尽管过继免疫是一种有意义的治疗慢性HBV感染的替代方法, 但却伴随着一定的风险。这些风险包括伴随BMT的一切风险及继发感染、静脉闭塞病和移植植物抗宿主反应等。更严重的也有报道BMT后发生暴发性肝衰竭。因此, 尽管HBV过继免疫是一种可能治疗慢性HBV感染的策略, 但由于这些伴随的风险而受到限制。

2 慢性HBV感染的细胞因子免疫调节治疗

2.1 IL-2 Gianotti *et al*^[10]在应用重组IL-2治疗HIV感染者时发现, 患者发生HBsAg清除, 并产生

抗HBs。但是应用IL-2治疗不合并HIV感染的慢性HBV感染者却未获得相同结果。进一步的随机对照研究也没有发现IL-2和安慰剂组之间有明显差异。另外, IL-2联合IFN- α 2b和单用IFN- α 2b随机对照研究也没有发现两组在血清HBV DNA, HBeAg血清转换或ALT复常方面有差异。而且联合IL-2组副作用明显。所以, 目前尚没有强有力证据证实IL-2对慢性HBV感染有抗病毒作用。

2.2 IL-12 IL-12是一种异二聚体细胞因子, 由抗原递呈细胞产生, 可诱导T细胞和NK细胞产生IFN- γ 和正常的Th1效应。因为IFN- γ 在转基因小鼠中表现出抑制HBV复制的作用, 因此可以推测IL-12可能对慢性HBV感染HBV复制具有抑制作用。Cavanaugh *et al*^[11]证实IL-12 100 ng每天一次, 应用3 d可明显抑制HBV转基因鼠病毒基因复制和表达, 并呈剂量依赖性。更高剂量IL-12可完全清除HBV DNA复制。血清HBV DNA水平也明显下降。应用重组人IL-12治疗46例血清HBV DNA阳性、ALT水平升高慢性HBV感染者发现, 治疗结束和停药12 wk时均可见HBV DNA下降。HBV DNA下降水平同IL-12剂量呈剂量依赖性, 0.5 μ g/kg组为25%, 0.25 μ g/kg组为13%, 0.03 μ g/kg组为7%。0.25 μ g/kg组2例(13.3%)患者发生HBeAg血清转换, 0.5 μ g/kg组3例(18.8%)发生HBeAg血清转换^[12]。尽管早期小规模临床研究提示IL-12对慢性HBV感染具有一定抗病毒作用, 但在作为标准推荐治疗策略应用于临床之前还需进行进一步大规模随机对照临床研究。

2.3 左旋咪唑 Krastev *et al*^[13]在一项包含25例慢性HBV感染者(16例HBeAg+, 9例HBeAg-)的研究中证实, 左旋咪唑具有一定的免疫调节作用, 表现为HBeAg阳性组血清HBV DNA水平下降, 其中3例(18.8%)发生HBeAg血清转换, 25例患者中2例发生HBsAg清除。Karaoglan *et al*^[14]用乙肝疫苗联合左旋咪唑治疗93例慢性HBV感染者, 其中43例为非活动性慢性HBV携带者, 50例为活动性慢性HBV感染者, 研究结果证实, 左旋咪唑联合乙肝疫苗对慢性HBV患者和HBV健康携带者具有治疗作用, 表现为病毒水平下降, HBeAg血清转换和ALT复常, 且没有明显副作用。

2.4 口服免疫调节剂(HBV外膜蛋白) 口服免疫调节剂包括上调或下调对特异性抗原或特定靶位特定抗原的反应性。动物实验证实, 给予低剂量HBsAg+preS1+preS2外膜蛋白可诱导产生外周免疫耐受和下调抗HBV免疫反应。Safadi *et al*^[15]

对口服HBV外膜蛋白(HBsAg+preS1+preS2)安全性和有效性进行了研究, 42例慢性HBV患者中66.6%出现血清HBV DNA明显下降, 30.0%得到肝组织学改善, 26.3% HBeAg转阴, 21.1%发生HBeAg血清转换, 但没有发现患者发生HBsAg血清转换。

2.5 胸腺素 α -1 胸腺素 α -1为一28肽氨基酸多肽, 为胸腺5肽有效成份, 是一种免疫调节剂, 可加速对HBV的清除。体外研究证实, 胸腺素 α -1可加速T细胞成熟和抗原识别。胸腺素 α -1也可刺激IFN和细胞因子分泌, 以及NK细胞介导细胞毒性活性。尽管, 胸腺素 α -1相对于IFN- α 只有轻微副作用, 但其临床效应尚没有定论。有研究用1.6 mg胸腺素 α -1每周2次, 皮下注射, 疗程6 mo。治疗反应标准为血清HBV DNA和HBeAg清除率。治疗18 mo后, 治疗组和对组治疗反应率分别为40.6%和9.4%($P = 0.004$), 但治疗结束时两组治疗反应率没有明显差异^[16]。对5个临床研究353例患者资料进行的meta分析显示, 在生化反应方面治疗组和对组之间没有明显差异, 然而治疗结束、随访6和12 mo时病毒反应差异比率分别为0.56(0.20-1.52), 1.67(0.83-3.37)和2.67(1.25-5.68)。有趣的是在停药后病毒反应率还有进一步升高^[17]。应用低剂量淋巴细胞源IFN联合胸腺素 α -1治疗15例慢性HBV感染者, 治疗12 mo后, 9例(60.0%)出现血清HBV DNA水平转阴和ALT水平正常, 40%患者发生HBsAg清除^[18]。Saruc *et al*^[19]将42例HBeAg阴性病例非随机分为3组, 组1(27例)接受胸腺素 α -1 1.6 mg, 皮下注射, 2/wk, 联合IFN- α 2b 100万U, 皮下注射, 3/wk, 治疗26 wk后继续用IFN- α 2b 100万U治疗26 wk。组2(10例)单用IFN- α 2b治疗2 wk, 组3(15例)接受IFN- α 2b联合拉米夫定治疗52 wk并继续用拉米夫定治疗; 治疗结束后随访6 mo持续存在病毒学反应和生化反应者为持续有效, 不同治疗组持续有效率分别为74.0%、40.0%和26.6%($P = 0.036$)。停药随访18 mo时, 各组持续有效率分别为71.4%、10.0%和20.0%($P = 0.0003$)。综合以上研究结果可见, 胸腺素 α -1可有效抑制HBV病毒复制, 且这种作用可延续至停药后12 mo。

2.6 PEG干扰素- α PEG干扰素是相对于常规干扰素在药代动力学和用药频次上有很大改进的一种干扰素。临床研究结果显示PEG干扰素在治疗慢性乙肝方面显示出了令人鼓舞的效果。早期II期临床研究结果显示PEG干扰素 α -2a(40 kDa)较常规干扰素在抑制HBV方面更有效(HBeAg

■同行评价

本文从目前研究较深入的几种免疫治疗方向进行了系统的综述, 基本上反应了当前慢性乙肝免疫治疗的新动向。文章整体结构清晰, 层次分明, 语言流畅, 具有临床指导意义。

转阴和ALT复常)。然而,随后的PEG干扰素联合拉米夫定研究发现,PEG IFN α -2b(12 kDa)联合拉米夫定较单用PEG干扰素并没有明显提高疗效(此研究没有设立单用拉米夫定对照组)。近期结束的两个III期临床研究分别包括537例HBeAg阴性和814例HBeAg阳性亚裔患者,随机分为PEG IFN α -2a(40 kDa)治疗组和PEG α -2a(40 kDa)联合拉米夫定组及单用拉米夫定组,治疗72 wk停药时,两个研究中的PEGIFN单独治疗或联合拉米夫定治疗组较单用拉米夫定组均获得了较高比例的治疗反应率。且这种反应持续至停药后24 wk。在PEG IFN治疗组和联合拉米夫定组3.4%病例发生HBsAg转阴和或抗HBs血清转换。在整个治疗过程中未见严重副作用发生^[20-23]。关于PEG IFN α -2b(12 kDa)的两个随机对照研究也显示了其在治疗慢性乙肝患者方面具有良好的安全性和有效性。其中一项研究包括266例慢性乙肝患者,研究病例主要是白种人,研究结果显示患者对PEG IFN α -2b(12 kDa)具有很好的耐受性,并有35%患者发生HBeAg阴转,29%患者发生HBsAg血清转换。联合拉米夫定治疗组在治疗结束时获得了较高的HBeAg阴转率(44%),然而在随访至78 wk时两组HBeAg阴转率基本相同。另一项研究包含100例HBeAg阳性病例,治疗方案是一组用PEG IFN α -2b(12 kDa)治疗32 wk后接着用拉米夫定治疗至52 wk,另一组单用拉米夫定治疗52 wk。序贯治疗组持续病毒有效率为36%,而拉米夫定治疗组为14%,治疗结束时干扰素序贯治疗组病毒下降比例明显高于拉米夫定治疗组^[26-28]。

2.7 治疗性疫苗 这是一种打破慢性HBV患者机体免疫耐受状态和激活T细胞免疫反应的治疗策略。应用重组HBsAg颗粒治疗转基因鼠可导致血清HBsAg水平下降和HBeAg转阴,甚至出现抗HBs^[29-31]。小样本临床研究显示,特异性疫苗治疗慢性乙肝患者,50%病例HBV复制水平下降。一项病例对照研究显示,疫苗接种后随访6 mo时,基因疫苗B(Pre-S2/S)组HBeAg血清转换率为13.3%,对照组为3.6%;随访12 mo时两组HBeAg血清转换率分别为18.9%和12.5%。两组均没有发生HBsAg转阴。然而,在一项随机对照研究中,疫苗治疗组并没有表现出高比例HBsAg血清转换,只有3例患者发生HBsAg血清转换,对照组无1例发生HBsAg清除或血清转换^[32-33]。明矾疫苗可以促进抗体产生,并诱发

Th2为主的免疫反应。然而要产生有效的治疗效应,必须有体液和细胞免疫的共同参与,因此,为了提高疫苗的治疗效应可以使用疫苗增强剂MF59。一项小样本研究显示,应用佐剂MF59后13例患者中11例发生了抗HBs血清转换。另一种疫苗佐剂CpG DNA可以刺激Th1反应,产生IL-12和IFN- γ 。转基因鼠研究发现,应用佐剂CpG DNA的疫苗可以诱导血清HBsAg清除和抗HBs血清转换,并伴肝细胞内HBV mRNA下降^[34-35]。T细胞表位多肽疫苗是另一种提高治疗性疫苗活性的方法。Heathcote等应用包含Th细胞表位和细胞毒性T细胞(CTL)表位的多肽疫苗CY-1899治疗19例慢性HBV患者。然而,这种疫苗诱导的CTL反应不足以清除HBV感染。事实上,这种用高剂量疫苗诱导的CTL反应较健康对照组要弱得多。

2.8 DNA疫苗 肌注DNA质粒疫苗使体内表达HBV蛋白成为可能。直接注射DNA疫苗可以诱导机体产生针对所表达抗原的免疫反应,且DNA质粒疫苗可以同时诱导体液免疫和CD8⁺CTL反应。给慢性HBV感染黑猩猩先注射表达HBsAg的DNA质粒,接着应用表达重组HBsAg的金丝雀痘为佐剂,结果血清HBV DNA水平400倍下降,并且HBsAg水平相对稳定。3个感染HBV的黑猩猩免疫接种表达HBcAg抗原的反转录病毒载体后,出现HBeAg血清转换,另外2例黑猩猩始终HBeAg阳性,并且病毒水平未见下降,尽管在其中一例可检测到HBcAg特异性CTL反应^[36-37]。理论上,治疗性疫苗可能有治疗的潜能,但还需要进行大规模临床研究去考证治疗性疫苗的疗效、安全性和毒副作用等。其中最值得考证的问题是,在疫苗激发针对HBV感染肝细胞特异性细胞毒性反应增高时所带来的其他潜在的毒副作用。总之,单用核苷类似物或核苷酸类似物似乎对大部分慢性HBV感染者都不能达到治愈的目标。随着PEG干扰素显示对慢性HBV感染者的良好治疗效果,使得PEG IFN可能在将来慢乙肝治疗指南中占据主要地位。然而,关于哪些患者可以应PEG IFN、疗程以及是否需要同其他免疫调节剂或核苷类似物联合治疗等问题尚需进一步确定。更合理的治疗模式应该是应用HBV特异性免疫治疗,包括治疗性疫苗或DNA疫苗,将来应该进行更多的寻找针对慢性HBV的免疫治疗策略的研究。

4 参考文献

- 1 Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, Brautbar C, Shouval D. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 246-252
- 2 Shouval D, Adler R, Ilan Y. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus in mice by bone marrow transplantation from immune donors. *Hepatology* 1993; 17: 955-959
- 3 Ilan Y, Nagler A, Shouval D, Ackerstein A, Or R, Kapelushnik J, Adler R, Slavin S. Development of antibodies to hepatitis B virus surface antigen in bone marrow transplant recipient following treatment with peripheral blood lymphocytes from immunized donors. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 299-302
- 4 Ilan Y, Nagler A, Zeira E, Adler R, Slavin S, Shouval D. Maintenance of immune memory to the hepatitis B envelope protein following adoptive transfer of immunity in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 633-638
- 5 Ilan Y, Nagler A, Adler R, Tur-Kaspa R, Slavin S, Shouval D. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterology* 1993; 104: 1818-1821
- 6 Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 36-40
- 7 Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, Lam SK. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology* 1997; 25: 1497-1501
- 8 Lau GK, Suri D, Liang R, Rigopoulou EI, Thomas MG, Mullerova I, Nanji A, Yuen ST, Williams R, Naoumov NV. Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 2002; 122: 614-624
- 9 Lau GK, Liang R, Lee CK, Yuen ST, Hou J, Lim WL, Williams R. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core- and anti-hepatitis B surface antibody-positive. *J Infect Dis* 1998; 178: 1585-1591
- 10 Gianotti N, Uberti-Foppa C, Boeri E, Marinelli M, Tambussi G, Finazzi R, Lazzarin A. Hepatitis B surface antigen clearance and appearance of antibodies against hepatitis B surface antigen after treatment with recombinant interleukin 2 in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Hepatology* 2000; 32: 1409-1410
- 11 Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 1997; 71: 3236-3243
- 12 Carreno V, Zeuzem S, Hopf U, Marcellin P, Cooksley WG, Fevery J, Diago M, Reddy R, Peters M, Rittweger K, Rakhit A, Pardo M. A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2000; 32: 317-324
- 13 Krastev Z, Jelev D, Antonov K, Alagozian V, Kotzev I. Chronic HBV infection. Immunomodulation with levamisole in viremic HBeAg positive or anti-HBe positive patients-a pilot study. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3184-3188
- 14 Karaoglan M, Demirci F, Coskun Y, Karaoglan I, Bayraktaroglu Z, Okan V, Karsligil T. Immunomodulation therapy in children with chronic hepatitis B. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 143-147
- 15 Safadi R, Israeli E, Papo O, Shibolet O, Melhem A, Bloch A, Rowe M, Alper R, Klein A, Hemed N, Segol O, Thalenfeld B, Engelhardt D, Rabbani E, Ilan Y. Treatment of chronic hepatitis B virus infection via oral immune regulation toward hepatitis B virus proteins. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2505-2515
- 16 Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin alpha1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998; 27: 1383-1387
- 17 Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1899-1905
- 18 Rasi G, Mutchnick MG, Di Virgilio D, Sinibaldi-Vallebona P, Pierimarchi P, Colella F, Favalli C, Garaci E. Combination low-dose lymphoblastoid interferon and thymosin alpha 1 therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1996; 3: 191-196
- 19 Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Hock LM, Tuzcuoglu I, Yuceyar H. Long-term outcomes of thymosin-alpha 1 and interferon alpha-2b combination therapy in patients with hepatitis B e antigen (HBeAg) negative chronic hepatitis B. *J Pharm Sci* 2003; 92: 1386-1395
- 20 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX. Peginterferon alfa-2a(40 kDa)(PEGASYS) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology* 2004; 40(Suppl 1): 171A
- 21 Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-1217
- 22 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684
- 23 Sarin SK, Kumar M, Hissar S, Sharma BC. Combination of pegylated interferon and lamivudine for patients with chronic hepatitis B who have failed treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 374-380
- 24 Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, xi-xiv, 1-183
- 25 Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 297-303
- 26 Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised

- trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129
- 27 Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250
- 28 Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBsAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364
- 29 Pol S, Nalpas B, Driss F, Michel ML, Tiollais P, Denis J, Brecho C. Efficacy and limitations of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 917-921
- 30 Zhao LS, Qin S, Zhou TY, Tang H, Liu L, Lei BJ. DNA-base vaccination induces humoral and cellular immune response against hepatitis B virus surface antigen in mice without activation of C-myc. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 239-243
- 31 Oka Y, Akbar SM, Horiike N, Joko K, Onji M. Mechanism and therapeutic potential of DNA-based immunization against the envelope proteins of hepatitis B virus in normal and transgenic mice. *Immunology* 2001; 103: 90-97
- 32 周陶友, 陈敏, 赵连三. 乙肝病毒前S/S抗原的重组表达载体对HBV转基因小鼠的免疫治疗效应. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 844-847
- 33 Yalcin K, Acar M, Degertekin H. Specific hepatitis B vaccine therapy in inactive HBsAg carriers: a randomized controlled trial. *Infection* 2003; 31: 221-225
- 34 Heineman TC, Clements-Mann ML, Poland GA, Jacobson RM, Izu AE, Sakamoto D, Eiden J, Van Nest GA, Hsu HH. A randomized, controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. *Vaccine* 1999; 17: 2769-2778
- 35 Davis HL. Use of CpG DNA for enhancing specific immune responses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 247: 171-183
- 36 Sallberg M, Hughes J, Javadian A, Ronlov G, Hultgren C, Townsend K, Anderson CG, O'Dea J, Alfonso J, Eason R, Murthy KK, Jolly DJ, Chang SM, Mento SJ, Milich D, Lee WT. Genetic immunization of chimpanzees chronically infected with the hepatitis B virus, using a recombinant retroviral vector encoding the hepatitis B virus core antigen. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1719-1729
- 37 Roy MJ, Wu MS, Barr LJ, Fuller JT, Tussey LG, Speller S, Culp J, Burkholder JK, Swain WF, Dixon RM, Widera G, Vessey R, King A, Ogg G, Gallimore A, Haynes JR, Heydenburg Fuller D. Induction of antigen-specific CD8+ T cells, T helper cells, and protective levels of antibody in humans by particle-mediated administration of a hepatitis B virus DNA vaccine. *Vaccine* 2000; 19: 764-778

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

《世界华人消化杂志》简介

《世界华人消化杂志》创刊于1993-01-15, 原刊名《新消化病学杂志》, 1999-03-25经国家科学技术部和新闻出版总署批准更名为《世界华人消化杂志》, 国科发财字[1999] 071号, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内外公开发行的综合性消化病学类学术期刊。2002-11-14经国家工商行政管理总局商标局核定使用商品(第16类), 获得商标注册证第2001071号。《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊和中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。《世界华人消化杂志》综合介绍消化病学前沿基础与临床研究的发现, 覆盖消化病学领域中经临床实验证明的技术进展。从1993-2005《世界华人消化杂志》发表的文章可以在线<http://www.wjgnet.com>免费阅读全文。《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。《世界华人消化杂志》开通了<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>在线办公系统, 实现了在线投稿和审稿等功能。