

辅助性T细胞的研究概况及进展

王辉, 游晶

■背景资料

CD4⁺ Th细胞是机体的重要的免疫调节细胞, 参与调节细胞免疫和体液免疫。Th1和Th2可相互调节, 影响免疫应答的格局, 在不同的细胞因子、抗原等因素的影响下, 可发生Th1与Th2的转换。在生理条件下, 机体Th1/Th2细胞的免疫功能处于动态平衡, 一旦这种平衡发生偏离, 机体就会趋向疾病状态。本文综述了近年来有关这方面的报道。

王辉, 游晶, 昆明医学院第一附属医院感染病科 云南省昆明市 650032

通讯作者: 游晶, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院感染病科. jingyoukm@126.com

电话: 0871-5324888

收稿日期: 2006-11-10 接受日期: 2006-12-08

Current status and advance on T helper cells

Hui Wang, Jing You

Hui Wang, Jing You, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunmin Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jing You, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Kunmin Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@126.com

Received: 2006-11-10 Accepted: 2006-12-08

Abstract

T helper cells play an important role in the immune modulation of human bodies. According to the different cytokines secreted by them, T helper cells can be divided into two subgroups, named Th1 and Th2, and they participate in the modulation of cell-mediated and humoral immune response respectively. Th1 and Th2 can affect immune patterns in bodies by co-adjustment. Coming from the common precursor cells (Th0), Th1 and Th2 can commutate under the influence of different cytokines and antigens. In normal physiological condition, the immune function of Th1/Th2 is in dynamic balance. Once the balance is broken, organisms will be in morbid state.

Key Words: T helper cell; Hepatitis B virus; Immunization

Wang H, You J. Current status and advance on T helper cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(13):1532-1536

摘要

CD4⁺ Th细胞是机体重要的免疫调节细胞, 根据其产生细胞因子的不同分为Th1和Th2亚型, 分别参与调节细胞免疫和体液免疫。Th1

和Th2可相互调节, 影响免疫应答的格局。他们来自共同的前体细胞Th0, 在不同的细胞因子、抗原等因素的影响下, 可发生Th1与Th2的转换。在生理条件下, 机体Th1/Th2细胞的免疫功能处于动态平衡, 一旦这种平衡发生偏离, 机体就会趋向疾病状态。

关键词: 辅助性T细胞; 乙型肝炎病毒; 免疫

王辉, 游晶. 辅助性T细胞的研究概况及进展. 世界华人消化杂志 2007;15(13):1532-1536

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1532.asp>

0 引言

辅助性T细胞(helper T cell, Th)对机体的特异性和非特异性免疫均具有重要调节作用, 能协助B细胞产生抗体, 也能促进其他T细胞的分化成熟, 是机体内一类重要的免疫调节细胞。近年通过研究小鼠L3T4⁺T细胞(相当于人CD4⁺T细胞)克隆, 发现按其所产生细胞因子种类, 可分为Th1和Th2细胞。Th1, Th2是指能辅助天然和后天免疫系统细胞的CD4⁺αβTCRT细胞亚群。而后发现Th1和Th2细胞由共同的前身细胞分化而来, 前身细胞兼有二者的特性, 称为Th0细胞。1991年证明与小鼠L3T4⁺T细胞一样, 人CD4⁺T细胞亦存在Th1和Th2细胞两个亚类。最近发现, 某些口服抗原(如卵蛋白)可诱导肠道免疫组织分化出一种特殊类型的Th2细胞, 后者可分泌转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)并拮抗Th1细胞和其他免疫细胞的功能。有人将这种分泌转化生长因子的Th2细胞称为Th3细胞, 并认为他们在免疫反应中发挥负性免疫调节作用^[1]。

1 辅助性T细胞的生物学特性及免疫学功能

Th细胞是根据功能分类的一个T细胞亚群。据其分泌的细胞因子的不同可分为Th0, Th1, Th2和Th3 4个亚型。Th1细胞主要分泌白细胞介素(interleukin, IL)-2, 干扰素(interferon, IFN)-γ, IFN-α, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-β等, 主要介导细胞毒和局部炎症有关的

免疫应答, 辅助抗体生成, 参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的发生, 故称为炎症性T细胞, 可被视为相当于迟发型超敏反应T细胞(T_{DTH} 细胞)。因而, Th1细胞在机体抗胞内病原体感染中发挥重要作用; Th2细胞主要分泌IL-4, IL-5, IL-6和IL-10等, 主要功能为刺激B细胞增殖并产生免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)抗体, 与体液免疫有关。少数Th细胞被称为Th3细胞, 他除分泌大量的IL-4和IL-10外, 主要高表达TGF- β , 但是不分泌IL-2和IFN- γ , 可以下调抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC)及Th1细胞的活性, 起免疫抑制作用。Th1, Th2和Th3细胞均由前体细胞Th0分化而来。未接触抗原的T细胞被称为Th细胞前体(Th cell precursor), 他们通过接触天然免疫细胞摄取的抗原而分化成一种不确定的状态, 称为Th0细胞。Th0细胞既分泌Th1型细胞因子IL-2和IFN- γ , 又分泌Th2型细胞因子IL-4, 可在不同信号的刺激下分化为Th1或Th2细胞。除此之外, Th1和Th2细胞还分泌共同的细胞因子IL-3和粒细胞单核细胞集落刺激因子(granulocyte monocyte-colony stimulating factor, GM-CSF)。Th1和Th2细胞除分泌不同的细胞因子, 发挥不同的免疫作用外, 他们各自细胞的表面受体也有许多的不同。不同的表面受体不仅可以作为分离Th1/Th2细胞的表面标志物, 而且直接影响Th1/Th2细胞对一些细胞因子的反应能力, 从而调控着Th1/Th2细胞的分化与功能(表1)。趋化因子受体CXCR-3和CCR-5的表达是Th1细胞的标记(优先表达于Th1细胞的分子有 β 2肾上腺能受体、淋巴细胞激活基因因子3, CD_w150, CD162, CD49f/CD29等), 而CCR-3, CCR-4, CCR-7和CCR-8只能在Th2细胞表达, CD30也只与Th2细胞有关^[2]。Th1细胞持续表达免疫球蛋白黏液素3(T cell immunoglobulin mucin 3, Tim-3), 并可能通过半乳凝素类-9(Tim-3-galectin-9)途径抑制Th1细胞介导的免疫反应和诱导外周免疫耐受^[3-4]。

2 辅助性T细胞的细胞分化和相互转换

机体正常时, Th1和Th2细胞功能处于动态平衡状态, 维持机体正常的细胞免疫和体液免疫功能; 当机体受到异己抗原攻击时, Th1和Th2细胞中某一亚群功能升高, 另一亚群功能降低, 该现象即为Th1/Th2漂移。Th1和Th2细胞均从Th0细胞极化而来, Th0细胞向Th1或Th2细胞的极化可

表 1 人类Th1和Th2细胞主要表面标志

表面标志	Th1细胞	Th2细胞
CD30	-	+++
CCR	CCR5	CCR3
Tim-3	+	-

受到局部的细胞因子浓度、免疫活性激素、抗原的类型和浓度、抗原呈递细胞的类型及细胞受体与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的亲力的强弱等多种因素的影响^[5]。微环境中细胞因子的种类是影响Th细胞分化的关键因素。一般认为, Th细胞前体(Th cell precursor)在抗原的刺激下, 分化为中间阶段的Th0细胞, 进而在不同的微环境中, Th0细胞选择性分化为Th1或Th2细胞。

2.1 局部微环境 在诸多细胞因子中, IL-12和IL-4对Th0细胞选择性分化起关键性调节作用: 在巨噬细胞所产生的IL-12作用下, 诱导转录活化蛋白4激活, 有利于Th0细胞向Th1细胞分化^[6]; 而在应答早期, 由NKT细胞和DC所产生的IL-4, 可促使Th0细胞分化为Th2细胞。如果环境中同时存在IL-4和IL-12, Th0细胞倾向于极化成Th2细胞^[7]。IL-12受体(IL-12R) β 1在Th1和Th2细胞均表达, 而IL-12R β 2选择性表达于Th1细胞。未致敏CD4⁺T细胞被抗原激活后表达IL-12R, 但IL-4可抑制IL-12R β 2表达, 阻断IL-12的信号转导, 使其下游信号转导和转录活化蛋白(STAT)-4不能被激活, 而发挥抑制Th1细胞的作用^[8]。IFN- γ 能上调IL-12R β 2的表达, 在Th2细胞发育早期, IFN- γ 可持续表达, 使这些细胞仍保持对IL-12应答能力, 克服IL-4对IL-12R β 2表达的抑制作用。Th2细胞分化后, 因IFN- γ 表达缺失, IL-4完全抑制了Th2细胞上IL-12R β 2的表达, 使之失去对IL-12的反应性。因此, 短期培养中Th2细胞可逆转为Th1细胞, 但长期培养后, 或慢性疾病中的Th2细胞却不能逆转^[8-9]。IFN- γ 受体由 α , β 链构成, IFN- γ 与受体选择性结合后激活信号转导因子-IFN- γ (STR-INF- γ), STR-INF- γ 对T细胞产生抑制作用。Th1和Th2细胞膜表面均有INF- γ 受体 α 链, 但INF- γ 受体 β 链只在Th0细胞、Th2细胞组成性表达, 在Th1细胞是缺失的。因此, 由于Th1细胞中STR-INF- γ 不能活化而脱离了IFN- γ 对其的抑制作用; 但STR-INF- γ 在Th2细胞中可被激活, 所以IFN- γ 对Th2细胞显示出了选择性的抑制作用^[10]。IL-4能通过诱导STAT6激活, 导致Th0向Th2极

■创新盘点

本文论述了近年对Th1/Th2细胞免疫应答功能变化与疾病关系的研究进展, 初步阐明了人类Th1/Th2细胞的生理和病理作用, 并为Th1或Th2介导的免疫性疾病的临床治疗提供了理论依据。

■应用要点

本文阐述了Th细胞及相关细胞因子之间的相互影响及作用,对目前在临床中究竟采用何种指标评价体内细胞免疫功能有一定启发作用。

化,活化的STAT6诱导Th2细胞特异性的转录因子GATA-3的表达,GATA-3在转录水平调节Th2细胞的极化,并通过下调IL-12受体 β 链的表达而抑制Th1细胞的极化,促进Th2细胞的极化^[11]. IL-18能与IL-12协作,通过激发IFN- γ 表达与合成,促进Th1应答^[12]. IL-18作为一种促炎性细胞因子,主要来源于人单核巨噬细胞和肝组织中的Kupffer细胞,促进Tc和Th1细胞增殖,抑制Th2类细胞因子产生和Fas凋亡,其受体只在Th1细胞表面选择表达. IL-13能与IL-4受体 α 2链结合,调节Th2分化; IL-6能上调细胞因子信号抑制分子1(suppressor of cytokine signaling1, SOCS1)表达而抑制Th1分化,同时促进活化CD4⁺T细胞分泌IL-4诱导Th2分化. 近年来发现, TGF- β 能激发IFN- γ 表达与合成,促进Th1应答^[13].

2.2 APC类型 树突状细胞(dendritic cell, DC)是专职和最有效的APC,在Th细胞的调节中有着重要作用. 巨噬细胞是IL-12的主要来源,因此当活化的巨噬细胞为APC时,他能刺激Th向Th1分化和激活,而B细胞提呈抗原则诱导Th2分化和激活. NK细胞或专职的APC受到抗原的刺激后产生IFN- γ 和IL-12, IFN- γ 和IL-12刺激Th1细胞产生IFN- γ , IFN- γ 又上调多种细胞MHC-I类和MHC-II类分子的表达,从而加速抗原向T细胞的呈递. IFN- γ 还诱导其他细胞分泌致炎性细胞因子和趋化因子. IFN- γ 可以抑制IL-4的分泌,阻止Th0细胞向Th2细胞的极化,相反非专职的APC如肥大细胞、嗜酸性粒细胞等受到抗原刺激后产生大量IL-4和IL-10,抑制IFN- γ 和IL-12的分泌,阻断Th0细胞向Th1细胞的极化^[14]. DC诱导Th细胞分化还与呈递的抗原本质和局部环境有关,如PGE2存在可以抑制DC细胞分泌IL-12,促使Th细胞向Th2分化^[15]. 目前看来,在抗原递呈过程中,DC细胞和初始T细胞相互作用时DC细胞分泌IL-12的水平是决定DC细胞诱导T细胞分化方向的关键因素.

2.3 抗原类型和浓度 抗原对Th细胞的分化也有调控作用. 抗原的数量会影响T细胞的分化,高剂量水溶性蛋白质抗原促进Th2细胞的形成,对Th1起抑制作用. 许多实验发现,较低剂量的抗原和低亲和力的DC与Th细胞间相互作用有利于诱发Th2免疫反应,而且长期低剂量的抗原刺激对反应性T细胞持续不断的刺激本身就利于Th2反应的发展^[16]. 另外,超抗原TESS诱导Th2细胞分化. 而纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)主要诱导Th1细胞分化.

2.4 激素的作用 激素对Th1/Th2分化的影响:如前列腺素E2,通过抑制Th1型细胞因子(IL-2和IFN- γ)的产生,从而促进Th2型细胞因子(IL-4和IL-5)的产生;又如糖皮质激素、孕酮、25(OH)D3促进Th2分化而抑制Th1应答,而雄激素、脱氢表雄甾酮可促进Th1分化.

2.5 黏附分子的作用 朗格汉斯细胞向Th1细胞提成抗原时,有赖于其表面的细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, IAM-1)和淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)等共刺激分子与Th1细胞表面相应配体结合,才能有效激活之;而向Th2细胞提成抗原时,无需上述黏附分子的参与.

3 Th1/Th2和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染

乙型肝炎病毒感染时,细胞免疫在肝细胞损害及病毒清除中起重要作用,而Th应答类型与机体的免疫状态密切相关. 正常机体中, Th1/Th2处于动态平衡中, Th1/Th2的不平衡可造成疾病的不同病理状态, Th1/Th2比例是否平衡是机体能否有效清除病毒和病毒感染细胞的主要因素之一. 如果Th1细胞亚群占优势,将促进细胞免疫反应,增强CD⁺8 T细胞的活性,从而清除细胞内病毒,但同时增加了肝脏的炎症反应从而加重肝细胞的损伤. 如果Th2细胞占优势,将促进体液免疫反应,并抑制细胞免疫反应,细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxicity t lymphocyte, CTL)细胞活性减弱,肝细胞损伤减轻. 急性自限性乙肝患者表现为强烈的、多克隆和非特异性的CTL和Th细胞反应,相反在慢性乙肝病毒感染者,免疫反应很弱,不能检测到特异性的T细胞反应. 抗病毒反应的减弱是病毒持续存在的主要原因. 乙型肝炎病毒对感染肝细胞的直接细胞毒作用是有限的,肝细胞损伤与宿主的免疫反应有关. 普遍认为HBV感染后细胞免疫功能低下是导致HBV感染慢性化的重要原因之一^[17]. 许多研究发现乙肝患者体内存在的Th1/Th2细胞因子失衡,且此失衡可能与T细胞本身的功能缺陷有关,但是也有学者不赞同并提出此失衡与APC功能缺陷有关^[18-19]. 研究证实,急性自限性乙型肝炎患者外周血T细胞所分泌的细胞因子以Th1亚型占优势;随访接受IFN- α 治疗的慢性乙型肝炎患者,其中产生完全应答并最终清除HBV的患者的体内的Th1类细胞因子显著升高,同时Th2类细胞因子显著下降, Th细胞由Th2占优势型向Th1占

优势型转换^[20-21]. 其机制可能为乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)特异性的Th1细胞在体内能清除HBV从而控制感染. 而且经过对HBcAg肽段无应答的Th1细胞和对HBcAg肽段有应答的Th1细胞一起培养发现, 无应答的Th1细胞可以抑制原先有应答的Th1细胞的增殖. HBcAg免疫后IL-10表达增强, 而产生IFN- γ 的CD4⁺T细胞数量很少. 体内Th2型细胞因子IL-10的分泌增加以拮抗Th1型细胞因子IL-2的分泌, 同时由于IL-10对IL-2等Th1细胞因子的拮抗作用, 又可能削弱机体对病毒的细胞免疫功能, 造成病毒的持续感染. 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBcAg/HBeAg具有刺激不同细胞亚群, 分泌不同细胞因子的作用, HBsAg激发IL-2, IL-10和IFN- γ 的分泌, 而HBcAg/HBeAg促进IL-10, TNF- α 和IFN- γ 的产生. 但是病毒抗原刺激细胞因子的产生机制尚未完全很清楚. HBV感染Th1, Th2总量和Th1/Th2的比率都是低下的^[22]. 病毒感染PBMC时都对Th1和Th2细胞产生直接或间接的破坏作用, 其中Th1破坏多, 数量少, 功能低下, 使HBV不能得到清除, 导致持续感染. 研究表明, 慢性乙肝患者Th2细胞因子的表达占优势^[20], Priimiagi *et al*^[23]报道, 慢性乙肝患者血清IFN- γ 和IL-2的浓度与正常对照相比无显著性差异, 而在炎症活动明显时IFN- γ 浓度升高. 国内Jiang *et al*^[24]通过应用流式细胞仪研究慢性乙肝患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中单个CD4⁺T细胞内IFN- γ , IL-4和TGF- β 的表达情况, 证明慢性乙型肝炎患者PBMC中Th0细胞占多数, 在肝脏炎症活动时Th1细胞的比例显著增加, 活动期慢性乙肝患者Th1比例比非活动慢性乙肝患者明显增加, 而Th2细胞在活动和非活动慢性乙肝患者中无差异, 这与Rico *et al*^[25]通过细胞计数所取得的结果是相似. 乙型肝炎的慢性化和机体肝细胞、PBMC的损伤与细胞因子的分泌异常有极其密切的关系. 随着对Th1和Th2细胞因子功能及其调节免疫系统效应研究的深入, 对Th1和Th2细胞在慢性乙肝发病中的作用将有更全面的了解. 这种细胞因子的免疫紊乱与Th1/Th2亚型的失衡更是密切相关, 但细胞因子的信号网络庞大而错综复杂, 目前的研究还缺乏系统性. 通过外源性因子调节Th1和Th2的比例, 有可能为HBV的治疗提供一个好的前景, 但慢性乙肝患者的免疫系统十分复杂, 有些问题还需进行深入的研究.

近年对Th1/Th2细胞免疫应答功能变化与疾病关系的研究进展非常迅速, 这些研究初步阐明了人类Th1/Th2细胞的生理和病理作用, 并为Th1或Th2介导的免疫性疾病的临床治疗提供了理论依据. 然而, 由于体内细胞因子的调节系统非常复杂, 不同的细胞因子可以产生相同的作用, 而同一个细胞因子在不同的细胞和不同条件下亦能产生相反的作用. 只测定一种细胞因子或研究一个环节, 而推测整个过程或整个网络作用的结论, 很可能会出现偏失. 因此, 对于Th1和Th2细胞免疫功能的研究, 必须在充分了解细胞因子作用的多样性和复杂性的基础上进行全面综合的考虑.

4 参考文献

- 1 Inobe J, Slavina AJ, Komagata Y, Chen Y, Liu L, Weiner HL. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2780-2790
- 2 Colantonio L, Recalde H, Sinigaglia F, D'Ambrosio D. Modulation of chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness during differentiation of human naive T cells into Th1 or Th2 cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 1264-1273
- 3 Sanchez-Fueyo A, Tian J, Picarella D, Domenig C, Zheng XX, Sabatos CA, Manlongat N, Bender O, Kamradt T, Kuchroo VK, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ, Strom TB. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. *Nat Immunol* 2003; 4: 1093-1101
- 4 Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, Zheng XX, Strom TB, Kuchroo VK. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005; 6: 1245-1252
- 5 Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 76-102
- 6 Nishikomori R, Usui T, Wu CY, Morinobu A, O'Shea JJ, Strober W. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R beta 2 chain expression and signaling. *J Immunol* 2002; 169: 4388-4398
- 7 Chakir H, Wang H, Lefebvre DE, Webb J, Scott FW. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J Immunol Methods* 2003; 278: 157-169
- 8 Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693-1711
- 9 Dong C, Flavell RA. Th1 and Th2 cells. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 47-51
- 10 Tau GZ, von der Weid T, Lu B, Cowan S, Kvatnyuk M, Pernis A, Cattoretti G, Braunstein NS, Coffman RL, Rothman PB. Interferon gamma signaling alters

- the function of T helper type 1 cells. *J Exp Med* 2000; 192: 977-986
- 11 Zhou M, Ouyang W. The function role of GATA-3 in Th1 and Th2 differentiation. *Immunol Res* 2003; 28: 25-37
- 12 Smeltz RB, Chen J, Hu-Li J, Shevach EM. Regulation of interleukin (IL)-18 receptor alpha chain expression on CD4(+) T cells during T helper (Th)1/Th2 differentiation. Critical downregulatory role of IL-4. *J Exp Med* 2001; 194: 143-153
- 13 Smeltz RB, Chen J, Shevach EM. Transforming growth factor-beta1 enhances the interferon-gamma-dependent, interleukin-12-independent pathway of T helper 1 cell differentiation. *Immunology* 2005; 114: 484-492
- 14 Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell* 2001; 106: 259-262
- 15 Morel PA, Feili-Hariri M, Coates PT, Thomson AW. Dendritic cells, T cell tolerance and therapy of adverse immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 1-10
- 16 Tanaka H, Demeure CE, Rubio M, Delespesse G, Sarfati M. Human monocyte-derived dendritic cells induce naive T cell differentiation into T helper cell type 2 (Th2) or Th1/Th2 effectors. Role of stimulator/responder ratio. *J Exp Med* 2000; 192: 405-412
- 17 Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertolotti A. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269-1280
- 18 Tsai SL, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Huang HC, Chuang YL, Lee TH, Liao SK, Lin CL, Kuo GC, Liaw YF. Activation of Th1 immunity is a common immune mechanism for the successful treatment of hepatitis B and C: tetramer assay and therapeutic implications. *J Biomed Sci* 2003; 10: 120-135
- 19 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109: 487-495
- 20 Xing T, Zhang L, Lu Q. Predictor of effect of interferon-alpha on patients with hepatitis B: Th1/Th2 type cytokines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2000; 80: 268-270
- 21 Cao T, Meuleman P, Desombere I, Sallberg M, Leroux-Roels G. In vivo inhibition of anti-hepatitis B virus core antigen (HBcAg) immunoglobulin G production by HBcAg-specific CD4(+) Th1-type T-cell clones in a hu-PBL-NOD/SCID mouse model. *J Virol* 2001; 75: 11449-11456
- 22 Freeman AJ, Marinos G, Ffrench RA, Lloyd AR. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 515-536
- 23 Priimiagi LS, Tefanova VT, Tallo TG, Shmidt EV, Solomonova OV, Tuisk TP, Kikosh GV, Krupskaja LM, Lisitsyna SA. Th1-cytokines in chronic hepatitis B and C. *Vopr Virusol* 2002; 47: 23-27
- 24 Jiang R, Feng X, Guo Y, Lu Q, Hou J, Luo K, Fu N. T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 422-424
- 25 Rico MA, Quiroga JA, Subira D, Garcia E, Castanon S, Sallberg M, Leroux-Roels G, Weiland O, Pardo M, Carreno V. Features of the CD4+ T-cell response in liver and peripheral blood of hepatitis C virus-infected patients with persistently normal and abnormal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2002; 36: 408-416

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起,世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>),所有办公流程一律可以在线进行,包括投稿、审稿、编辑、审读,以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流。凡在线办公系统注册的用户,将可获得世界华人消化杂志最新出版消息。(世界胃肠病学杂志社 2007-05-08)