

慢性HBV感染的免疫治疗

于贤杰, 王贵强

于贤杰, 北京大学第一医院病毒研究室 北京市 100034
王贵强, 北京大学第一医院感染疾病科 北京市 100034
通讯作者: 王贵强, 100034, 北京市, 北京大学第一医院感染疾病科. wangqg@hotmail.com
电话: 010-66551122-2370
收稿日期: 2007-03-30 接受日期: 2007-04-13

Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infections

Xian-Jie Yu, Gui-Qiang Wang

Xian-Jie Yu, Laboratory of Virology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Gui-Qiang Wang, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Correspondence to: Gui-Qiang Wang, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. wangqg@hotmail.com
Received: 2007-03-30 Accepted: 2007-04-13

Abstract

The immune system functions to control and clear virus infections. Viral persistence has been closely associated with dysfunctional specific immunity, especially cellular immunity. Current antiviral therapies have been disappointing. Immunotherapies with strategies to boost or restore the virus-specific immune response of patients with chronic hepatitis B virus infection have been proposed for curing persistent infections, and are attracting increasing attention. This review summarizes recent advances in the field of immunology and the immunotherapy of chronic HBV infections, including dendritic, regulatory T and CD8⁺ T cells, and discusses therapeutic vaccines.

Key Words: Chronic hepatitis B virus infection; Immunotherapy; Dendritic cell; Regulatory T cell; CD8⁺ T cell; Therapeutic vaccine

Yu XJ, Wang GQ. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infections. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(16):1835-1840

摘要

目前现有的抗病毒药物对慢性HBV感染的疗

效不甚满意。HBV感染的控制和清除有赖于机体的免疫系统,其感染慢性化与机体特异性免疫,尤其是细胞免疫功能低下密切相关。旨在通过增强或恢复机体抗HBV免疫功能以控制和清除HBV感染的免疫治疗是被人们寄予厚望的一种治疗策略,备受关注。本文将从树突状细胞、调节性T细胞、CD8⁺T细胞、治疗性疫苗等几个方面对近几年慢性HBV感染的免疫学和免疫治疗研究进展进行综述。

关键词: 慢性HBV感染; 免疫治疗; 树突状细胞; 调节性T细胞; CD8⁺T细胞; 治疗性疫苗

于贤杰, 王贵强. 慢性HBV感染的免疫治疗. 世界华人消化杂志 2007;15(16):1835-1840
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1835.asp>

0 引言

尽管有效的HBV疫苗已经存在20多年,但HBV感染所致的慢性肝炎依然是严重危害人类健康的全球性疾病,是人类十大死亡原因之一^[1]。中国作为HBV感染的高发流行区,慢性HBV感染的危害尤为严重。因此,寻求和探索能够有效抑制或消除HBV,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及死亡的治疗方法或药物显得尤为迫切和重要。然而,目前国内外公认的有效抗HBV药物-干扰素和核苷(酸)类似物,无法清除cccDNA,对携带者无效,只适应于已进展成为肝炎或存在并发症的患者,并且前者由于存在副作用限制其广泛应用,且有效率仅为30%左右;后者抗病毒作用较强,但疗效不能持久,停药复发率高,且长期应用经济负担重,而且还有耐药性变异问题而影响疗效。近几年研究表明HBV感染的控制和清除有赖于机体的免疫系统,其感染慢性化与机体针对HBV的特异性免疫,尤其是细胞免疫的缺陷或低下相关,但现有的抗HBV药物无法帮助恢复这种免疫缺陷,故而很难清除病毒。因此,目前认为增强或恢复机体针对HBV的特异性免疫,尤其是细胞免疫的治疗策略能够最终消除HBV的慢性感染,并且

背景资料
目前严重危害人类健康的慢性病毒感染(如HBV、HCV、HIV)疾病与机体的免疫功能缺陷或不健全密切相关,而现有的抗病毒药物疗效不甚满意。旨在重建和增强机体免疫功能的免疫治疗被人们称为从根本上征服病毒感染一条希望之路。免疫学与病毒学的不断进步,为人们更深入地了解慢性病毒感染的机制进而设计出更为有效的免疫治疗方法提供了保障。

研发前沿
慢性HBV感染的免疫治疗近年来备受学者关注。主要是治疗性疫苗的研究,其中疫苗的设计是关键。许多学者从各个方面作了探索,但目前尚无大的突破。DC治疗更是刚刚起步,尚无大规模的临床实验见诸报道。

这也应该成为未来慢性HBV感染治疗的研究焦点之一^[2-4]。免疫治疗策略通过激发和增强机体的免疫功能,以控制和清除病毒,成为人们从根本上征服慢性HBV感染的一条希望之路。此外,发现慢性乙型肝炎患者接受HBV自愈者的骨髓移植后得到治愈,直接证实了免疫治疗的有效性^[2,6]。因此,免疫治疗日益受到重视并成为目前研究热点。慢性病毒感染的免疫学基础的不断进展,为人们探求有效治疗慢性病毒感染如HIV、HBV、HCV等提供了新的途径和思路。本文将就近几年慢性HBV感染的免疫学和免疫治疗研究进展进行综述。

1 树突状细胞(DC)及其介导的免疫治疗

目前DC在人类主要分为两大类, MDC(myeloid DC, conventional DC)和PDC(plasmacytoid DC)。两者在外周血含量低,因为现在已经能够在体外通过细胞因子(主要是GM-CSF和IL-4)诱导外周血单核细胞或骨髓干细胞分化来得到数量可观的MDC,对该类细胞的研究更为详尽,且已经被用于治疗各种肿瘤和慢性感染性疾病的动物模型和临床试验中。DC是目前公认的体内功能最强的抗原提呈细胞,也是唯一能够刺激活化初始性T细胞(naïve T cell)的抗原提呈细胞。他功能众多,具有很强的可塑性,能通过膜表面的分子或分泌的细胞因子直接或间接影响辅助性T细胞(Th细胞)的分化,也是Th细胞帮助产生记忆性CD8⁺ T细胞的重要的中间环节^[5]。其中, PDC, 又称作IPC(type 1 interferon-producing cells),病毒刺激后能够产生大量的I类干扰素,调节各种免疫细胞如NK细胞、MDC、T细胞、B细胞的功能,被认为是天然免疫和特异性免疫的桥梁和抗病毒天然免疫中最重要的细胞^[7]。可见, DC在机体抗病毒免疫的启动、转归及维持中的重要地位。因此,该类细胞在探究慢性病毒感染的免疫机制和免疫治疗中受到高度重视。

目前国内外已有不少文章报道慢性HBV感染者的MDC(或是单核细胞诱导分化的或外周血中存在)和PDC数目减少和功能存在缺陷,后者表现为:在体外促成熟后某些共刺激分子(如CD80, CD86)表达低下,分泌细胞因子(如IL-12, TNF- α)的能力下降,体外混合淋巴反应功能低下,诱导Th细胞向Th1型细胞分化的能力下降等^[8-11]。存在缺陷的DC不能有效地呈递抗原或刺激活化特异性T细胞,进而出现慢性HBV感染中特异性T细胞免疫反应低下。因此,恢复慢性

HBV感染者DC的功能,增强其活化特异性细胞免疫的能力,则有望纠正慢性HBV感染中的免疫低下,有助于清除HBV。我们和其他课题组都发现改善慢性HBV患者DC功能能够增强HBV特异性细胞反应^[12-13]。然而DC功能低下的原因目前并不清楚,但已基本明确DC不支持HBV的复制^[14],这也为DC免疫治疗的安全性提供了保障。需要指出的是,DC功能缺陷究竟是病毒感染所致结果还是导致病毒持续感染的原因至今仍不清楚,有待于进一步研究。此外,DC功能低下在导致免疫功能低下中的作用也存在争议^[3]。

研究DC介导的慢性HBV感染的免疫治疗是基于两点:一是慢性HBV感染中DC存在功能的低下,可能是HBV感染慢性化的原因之一,需要恢复DC功能;二是DC独特而又强大的免疫学功能使其成为良好的免疫学疫苗。

体外通过细胞因子GM-CSF和IL-4诱导外周血单核细胞或骨髓干细胞分化为DC,加入相关抗原和促成熟剂(或免疫佐剂)后,回输入体内治疗HIV的动物实验和临床研究在国外已有很多报道,已发现此方法能够诱导机体产生有效抑制HIV的特异性T细胞反应,并证实了DC临床治疗的安全性和可行性^[15]。DC治疗HBV感染的动物实验已有报道,但关于其在临床上的研究国外尚无报道。我国学者任红 *et al*^[22]在2005年报道,用HBsAg负载的DC治疗19例慢性乙型肝炎患者,发现能够有效抑制病毒复制,但其结论有待于更大样本的临床试验进一步证实。然而,我们可以从DC治疗在HIV的临床试验和HBV的动物模型研究中总结经验,指导未来人类慢性HBV感染的DC治疗。

其中尤值得一提的是DC治疗在HIV感染者中的研究。Lu *et al*^[15]在2004年首次报道灭活HIV负载的DC在18例HIV患者中的应用,发现病毒载量在第112天下降80%,其中8例患者在1 a内病毒载量下降90%,剩余10例则只表现出一过性微弱反应。病毒载量的下降与外周血中能够分泌IL-2和IFN- γ 的CD4⁺ T细胞和表达穿孔素的特异性CD8⁺ T细胞的数目增加呈正相关。这与Kundu *et al*^[16]应用重组HIV-1蛋白抗原和抗原肽负载DC对病毒载量无影响的报道截然不同。作者分析认为可能是灭活病毒的抗原性优于重组蛋白和抗原肽的原因。但在最近的两个相关报道中,DC的治疗效果却令人不甚满意。其中, Garcia *et al*^[17]对接受HAART治疗的12例HIV患者中应用热灭活HIV负载的DC(皮下注射),发现仅能够激发弱的

Th1和HIV特异性的CD8⁺T细胞反应, 一过性地部分控制HIV的复制. 近年来Ide *et al*^[18]用TNF和HIV表位相关的7个抗原肽负载DC治疗4例接受1年HAART治疗的男性患者, 发现只有2例患者能检测到比较局限的分泌IFN- γ 的CD8⁺T细胞. 可见目前DC介导的免疫治疗在HIV感染中疗效的不确定性, 可能与选取的患者的疾病进展程度、应用DC的数量和成熟度、抗原的选取等因素的不同有关. 因此, 有待于设计更为完善的大样本的临床试验研究来进一步证实.

DC介导的免疫治疗在HBV转基因小鼠中有诸多报道. 其中, 美国学者Shimizu *et al*^[19]发现, 回输活化的DC能够打破HBV转基因小鼠体内的免疫耐受, 诱发抗原特异性CTL反应, 但不能抑制病毒基因的表达和病毒复制. 日本学者Akbar *et al*^[20]却发现只有回输HBsAg负载的DC才能使HBV转基因小鼠的表面抗原转阴, 产生抗体. 这些研究初步显示了DC在HBV转基因小鼠中的有效性, 为DC介导的免疫治疗在人HBV的感染中的应用做好铺垫, 但有待于进一步的研究. 此外, 德国学者陆蒙吉等也在土拨鼠肝炎动物模型中对DC的免疫治疗进行了多方面的探索.

DC介导的免疫治疗是个非常复杂的过程, DC制备必须个体化, 其有效性受到以下因素的制约: DC的种类和质量、抗原负载的方式、剂量和输入途径以及患者的选择等^[21]. 我们可以初步推测: 灭活病毒优于抗原肽或重组蛋白, 成熟的DC优于非成熟DC, 促成熟剂中混合细胞因子(IL-1、IL-6、TNF、CD40L)优于其他细胞因子. 总之, DC免疫治疗依然处于早期阶段, 需要进行更多的基础研究和临床试验来获得最佳优化的DC治疗方案.

2 慢性HBV感染中的CD4⁺CD25⁺调节性T细胞

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞在70年代早期最初被称作抑制性T细胞. 近几年研究表明, 慢性HBV感染者外周血和肝脏中的调节性T细胞数目增多, 在体外能够抑制HBV特异性T细胞的增殖, 祛除这些细胞能够增强特异性反应. 因此, 认为CD4⁺CD25⁺调节性T细胞参与慢性HBV感染中的免疫耐受, 是病毒持续感染的原因之一^[23-25]. 减少这些调节性细胞的数目或下调其功能有望打破机体对病毒的免疫耐受, 有利于病毒的清除, 是慢性HBV感染免疫治疗的一条新思路, 值得探讨和研究. 目前, 关于调节性T细胞的免疫治疗在肿瘤中的研究较为详尽并已显示出了

良好的前景, 如去除调节性T细胞的CD25抗体已在小鼠肿瘤模型中显示出强大的抗肿瘤效应, 在疫苗治疗前祛除肾癌患者的调节性T细胞能够使特异性T细胞增加100倍^[26], 但其在治疗HBV感染中的研究尚未见报道.

3 抗原特异性CD8⁺T细胞

CD8⁺T细胞是免疫系统控制和清除HBV感染的中心环节, 其反应低下或处于“exhausted”状态与感染慢性化直接密切相关, 目前机制不明确, 但已经证实这种功能低下是可以逆转的, 因而通过重塑这些CD8⁺T细胞的功能以控制病毒感染是可行的. 因此, 直接向患者体内回输体外扩增的功能正常的特异性T细胞的过继性免疫治疗是个很值得探索的领域. 已发现给骨髓移植患者输入体外扩增的CMV特异性CTL细胞, 能够有效控制CMV的复制^[27]. 该免疫策略在慢性HBV感染中的应用已在进行中.

新近Daniel *et al*^[28]在淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)小鼠模型中发现慢性感染中的“exhausted”的抗原特异性的CD8⁺T细胞始终选择性地高表达PD-1, 阻断PD-1/PDL-1途径能够逆转T细胞的功能并使病毒载量明显下降. 这一发现为人类慢性病毒感染的治疗提供了崭新而又充满希望的思路^[29-30]. 随后陆续有报道发现HIV感染中的特异性CD8⁺T细胞同样高表达PD-1, 在体外阻断PD-1/PDL-1途径能够使特异性T细胞反应明显增强, 相应的抗HIV药物已在研发中^[31-33]. 美国学者Isogawa *et al*^[34]也发现HBV转基因小鼠中的特异性CD8⁺T细胞IFN分泌降低的同时伴随PD-1表达升高. 急性HBV感染过程中, HBV特性型CD8⁺T细胞的体外扩增能力在清除期的升高伴随PD-1表达下调^[35]. 关于人慢性HBV感染中的抗原特异性CD8⁺T细胞与PD-1的关系目前正在研究中, 相信很快就有结果, 并将会为HBV治疗提供很好的启示.

4 治疗性疫苗

治疗性疫苗, 与预防性疫苗完全不同, 是以增强和扩大机体内已经存在的特异性免疫为目的的免疫策略. 他起源于预防性狂犬病疫苗能够使狂犬病感染者的病症减轻和发作时间延缓, 现在已被人们广泛用于尝试治疗目前用药物不能清除的慢性病毒感染, 如HIV、HPV和HBV. 他的理论基础是病毒感染的慢性化是因为机体的免疫系统不能有效控制病毒或出于不合适的免疫

相关报道
慢性病毒感染中, 无论是动物实验还是临床实验, HBV的免疫治疗研究的最多也最为详尽, 是很好的借鉴.

创新盘点

本文主要是以近年来的基础免疫学和病毒感染慢性化机制的进展为基础,借鉴HIV和肿瘤的免疫治疗的经验,对慢性HBV的免疫治疗进行综述,提出了一些展望和建议。

耐受状态^[36]。尽管疫苗用于治疗这些感染性疾病的合理性存在争议^[36],但不少临床研究报道已初步提示他们在慢性感染性疾病中可能的有效性。

鉴于HBV预防性疫苗的成功应用,治疗性疫苗的探索也是从应用这类单纯表面抗原疫苗开始的,并已显示出了一定的有效性,但远不尽人意^[4]。因此,为了增强免疫效果,表面抗原疫苗联合应用佐剂或免疫调节因子,如IL-2, IL-12, GM-CSF, CpG等的研究正在进行中。疫苗与抗病毒药物联合应用、表面抗原与表面抗体的复合物的应用也是研究热点。这些联合应用是目前疫苗免疫策略研究的主要方向。其中疫苗联合抗病毒药物的临床研究已有报道。Dahmen *et al*^[37]发现皮下注射乙肝疫苗加拉米夫定治疗14例慢性乙肝患者中有9例患者出现病毒清除。在Horiike *et al*^[38]的研究中,拉米夫定与疫苗联合组中有9例患者出现DNA阴转,联合组e抗原转换明显高于单纯拉米夫定组,显示出联合治疗的优越性。Helvacı *et al*^[39]在一项interferon-alpha-2b治疗儿童慢性乙肝的临床对照研究中发现加用疫苗能降低血清病毒载量,但不能维持。

相比蛋白疫苗, DNA疫苗具有许多优点,如能够同时激活体液和细胞免疫、因本身含有天然佐剂如CpG等有利于Th1型细胞反应、由于需要在胞内从头合成抗原能如灭活病毒疫苗一样激发CTL反应,因而也倍受研究者青睐。其中, Mancini *et al*^[40]2004年首次报道DNA疫苗(preS2+S)在慢性HBV感染(11例常规治疗无效的慢性HBV携带者)中的研究,结果发现有5例患者出现病毒DNA量一过性下降,大部分患者仅出现一过性特异性分泌IFN- γ 的T细胞反应。目前其他能够同时编码表面抗原和其他免疫调节分子如IL-12的DNA疫苗的临床研究正在进行中^[2]。

各种治疗性疫苗的安全性和耐受性在治疗HBV感染中得到证实,并能在某种程度上增强机体针对HBV的特异性反应,有助于降低HBV复制,但疗效不甚满意,大多维持时间不长,表现为一过性,且在病毒载量高时,疗效不显著。因此,该免疫策略有待于进一步探讨,关键在于疫苗的设计。更加有效的疫苗免疫策略应该尽量包含有助于清除病毒的抗原、增大剂量、含有能够有效活化天然免疫和后天免疫系统的佐剂或免疫调节剂、与抗病毒治疗联合应用、选择合适的患者(病毒载量最好不要太高)^[2, 36]。

细胞因子IL-12能够刺激活化NK细胞,促进Th1型细胞反应,增强CD8⁺ T细胞功能,在细

胞免疫中起重要作用。已发现IL-12能够通过诱导细胞产生IFN- γ 完全抑制HBV转基因小鼠肝内的病毒复制^[41],并在体外能够恢复慢性乙肝患者特异性T细胞的功能^[42-43]。在临床研究中, Rigopoulou *et al*^[44]联合应用重组IL-12和拉米夫定治疗15例慢性乙型肝炎患者,发现IL-12能够增强HBV特异性Th1细胞的反应,提高IFN-r的生成,更明显抑制病毒复制,但中断拉米夫定,病毒载量会缓慢升高。

总之,免疫治疗是被人们寄予厚望能够终止病毒慢性感染的一种治疗策略,也正在从各个方面进行研究,并已得到了一些可靠结论,显示出某些免疫治疗的可行性和有效性,但目前尚无大的突破,依然处于探索阶段。然而,我们相信随着免疫学的不断进展和病毒感染慢性化机制的不断揭示,最终能够寻求到有效的免疫治疗策略,消除HBV、HIV等慢性病毒感染。

5 参考文献

- 1 Mailliard ME, Gollan JL. Emerging therapeutics for chronic hepatitis B. *Annu Rev Med* 2006; 57: 155-166
- 2 Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S44-S48
- 3 Bertolotti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449
- 4 Michel ML, Mancini-Bourguin M. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S108-S114
- 5 Castellino F, Germain RN. Cooperation between CD4⁺ and CD8⁺ T cells: when, where, and how. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 519-540
- 6 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
- 7 Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 275-306
- 8 van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, Kwekkeboom J, Janssen HL. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 738-746
- 9 Duan XZ, Zhuang H, Wang M, Li HW, Liu JC, Wang FS. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2). *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 234-242
- 10 Zheng BJ, Zhou J, Qu D, Siu KL, Lam TW, Lo HY, Lee SS, Wen YM. Selective functional deficit in dendritic cell--T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 217-224
- 11 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
- 12 Zhang HH, He Y, Zhao H, Piao WH, Liu MC, Xi HL, Yu M, Wang GQ. The effect of stimulation of dendritic cell on HBV-epitopic cytotoxic T-lymphocyte. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1171-1176
- 13 Duan XZ, He HX, Zhuang H. Restoration in vitro of impaired T-cell responses in patients with chronic hepatitis B by autologous dendritic cells loaded with hepatitis B virus proteins (R2). *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 970-976
- 14 Untergasser A, Zedler U, Langenkamp A, Hosel M, Quasdorff M, Esser K, Dienes HP, Tappertzhofen B, Kolanus W, Protzer U. Dendritic cells take up viral antigens but do not support the early steps of hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 43: 539-547
- 15 Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-1365
- 16 Kundu SK, Engleman E, Benike C, Shaper MH, Dupuis M, van Schooten WC, Eibl M, Merigan TC. A pilot clinical trial of HIV antigen-pulsed allogeneic and autologous dendritic cell therapy in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 551-560
- 17 Garcia F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcami J, Morente V, Alos L, Ruiz A, Setoain J, Fumero E, Castro P, Lopez A, Cruceta A, Piera C, Florence E, Pereira A, Libois A, Gonzalez N, Guila M, Caballero M, Lomena F, Joseph J, Miro JM, Pumarola T, Plana M, Gatell JM, Gallart T. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 1680-1685
- 18 Ide F, Nakamura T, Tomizawa M, Kawana-Tachikawa A, Odawara T, Hosoya N, Iwamoto A. Peptide-loaded dendritic-cell vaccination followed by treatment interruption for chronic HIV-1 infection: a phase 1 trial. *J Med Virol* 2006; 78: 711-718
- 19 Shimizu Y, Guidotti LG, Fowler P, Chisari FV. Dendritic cell immunization breaks cytotoxic T lymphocyte tolerance in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1998; 161: 4520-4529
- 20 Akbar SM, Furukawa S, Hasebe A, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Production and efficacy of a dendritic cell-based therapeutic vaccine for murine chronic hepatitis B virus carrier. *Int J Mol Med* 2004; 14: 295-259
- 21 Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med* 2004; 10: 475-480
- 22 Chen M, Li YG, Zhang DZ, Wang ZY, Zeng WQ, Shi XF, Guo Y, Guo SH, Ren H. Therapeutic effect of autologous dendritic cell vaccine on patients with chronic hepatitis B: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1806-1868
- 23 Kondo Y, Kobayashi K, Ueno Y, Shiina M, Niitsuma H, Kanno N, Kobayashi T, Shimosegawa T. Mechanism of T cell hyporesponsiveness to HBcAg is associated with regulatory T cells in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4310-4317
- 24 Xu D, Fu J, Jin L, Zhang H, Zhou C, Zou Z, Zhao JM, Zhang B, Shi M, Ding X, Tang Z, Fu YX, Wang FS. Circulating and liver resident CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunol* 2006; 177: 739-747
- 25 Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778
- 26 Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 868-878
- 27 Peggs KS, Verfuert S, Pizzey A, Khan N, Guiver M, Moss PA, Mackinnon S. Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *Lancet* 2003; 362: 1375-1377
- 28 Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687
- 29 Okazaki T, Honjo T. Rejuvenating exhausted T cells during chronic viral infection. *Cell* 2006; 124: 459-461
- 30 Blattman JN, Greenberg PD. PD-1 blockade: rescue from a near-death experience. *Nat Immunol* 2006; 7: 227-228
- 31 Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, Boulassel MR, Delwart E, Sepulveda H, Balderas RS, Routy JP, Haddad EK, Sekaly RP. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8⁺ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006; 12: 1198-1202
- 32 Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, Mackey EW, Miller JD, Leslie AJ, DePierres C, Mncube Z, Duraiswamy J, Zhu B, Eichbaum Q, Altfeld M, Wherry EJ, Coovadia HM, Goulder PJ, Klenerman P, Ahmed R, Freeman GJ, Walker BD. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006; 443: 350-354
- 33 Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med* 2006; 203: 2223-2227
- 34 Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. *Immunity* 2005; 23: 53-63
- 35 Boettler T, Panther E, Bengsch B, Nazarova N, Spangenberg HC, Blum HE, Thimme R. Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8⁺ T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection. *J Virol* 2006; 80: 3532-3540
- 36 Autran B, Carcelain G, Combadiere B, Debre P. Therapeutic vaccines for chronic infections. *Science* 2004; 305: 205-208
- 37 Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66: 452-460
- 38 Horiike N, Fazle Akbar SM, Michitaka K, Joukou K, Yamamoto K, Kojima N, Hiasa Y, Abe M, Onji M.

名词解释

PD-1/PD-L: 两者分别是CD28家族和共刺激分子B7家族的成员, 其中后者包括PD-1, PD-2. 两者结合后抑制T细胞活化, 在机体的免疫耐受中起重要作用。

同行评价

本文将近几年慢性HBV感染的免疫学和免疫治疗研究进展进行了阐述, 为人们探求有效治疗慢性病毒感染的方法提供了新途径和新思路, 科学性较强, 具有重要的临床指导意义。

- In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2005; 32: 156-161
- 39 Helvacı M, Kizilgunesler A, Kasirga E, Ozbal E, Kuzu M, Sozen G. Efficacy of hepatitis B vaccination and interferon-alpha-2b combination therapy versus interferon-alpha-2b monotherapy in children with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 785-791
- 40 Mancini-Bourguine M, Fontaine H, Scott-Algara D, Pol S, Brechot C, Michel ML. Induction or expansion of T-cell responses by a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Hepatology* 2004; 40: 874-882
- 41 Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 1997; 71: 3236-3243
- 42 Suri D, Schilling R, Lopes AR, Mullerova I, Colucci G, Williams R, Naoumov NV. Non-cytolytic inhibition of hepatitis B virus replication in human hepatocytes. *J Hepatol* 2001; 35: 790-797
- 43 Lohr HF, Pingel S, Bocher WO, Bernhard H, Herzog-Hauff S, Rose-John S, Galle PR. Reduced virus specific T helper cell induction by autologous dendritic cells in patients with chronic hepatitis B - restoration by exogenous interleukin-12. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 107-114
- 44 Rigopoulou EI, Suri D, Chokshi S, Mullerova I, Rice S, Tedder RS, Williams R, Naoumov NV. Lamivudine plus interleukin-12 combination therapy in chronic hepatitis B: antiviral and immunological activity. *Hepatology* 2005; 42: 1028-1036

电编 何基才 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会征文启事

本刊讯 为提高我国消化内镜诊疗技术的整体水平,《中华消化内镜杂志》编辑部拟于2007-08在新疆乌鲁木齐召开“全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会”,邀请消化和消化内镜专家作有关专题学术报告.会议将出论文汇编,并授予继续教育 I 类学分,《中华消化内镜杂志》将择优刊登应征论文.

1 征文内容

征文内容包括消化系统疾病的内镜(食管镜、胃镜、十二指肠镜、小肠镜、大肠镜、肠道镜、腹腔镜、超声内镜等)诊疗技术;内镜外科的临床应用及进展;食管、胃、肠、肝胆、胰腺疾病的基础研究、临床诊治及其进展(炎症、溃疡、出血、肿瘤、异物等);消化系统疾病的中医、中西医结合治疗及其进展;消化内镜消毒及护理技术,消化系统疾病的急诊护理.

2 征文要求

应征文章按《中华消化内镜杂志》稿约要求撰写打印,并寄3000字以内全文及500字以内的论文摘要各一份;已投《中华消化内镜杂志》尚未发表的稿件,请注明稿号.应征文章经单位推荐盖公章后,寄南京市紫竹林3号《中华消化内镜杂志》编辑部卜小乐、赵在文同志收.邮编: 210003.信封左下脚注“征文”字样,同时汇寄审稿费10元.请自留底稿,恕不退稿.截稿日期2007-05-31.有关会议的具体事项另行通知.联系电话: 025-83472831, 86086091.