

# 慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡

游 晶, 庄 林, 马永良, 唐宝璋

游晶, 唐宝璋, 昆明医学院第一附属医院感染病科 云南省昆明市 650032

庄林, 马永良, 昆明市第三人民医院肝病科 云南省昆明市 650041

游晶, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事病毒性肝炎及感染性疾病的基础与临床研究.

通讯作者: 游晶, 650032, 云南省昆明市, 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: 2006-11-23 接受日期: 2006-12-27

## Research advances in the imbalance of helper T lymphocyte subpopulations and cytokine network in patients with chronic hepatitis B

Jing You, Lin Zhuang, Yong-Liang Ma, Bao-Zhang Tang

Jing You, Bao-Zhang Tang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Lin Zhuang, Yong-Liang Ma, Department of Hepatopathy, the Third Municipal People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, Yunnan Province, China

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

Received: 2006-11-23 Accepted: 2006-12-27

### Abstract

Helper T (Th) lymphocytes, important immune regulating cells of organism, could be divided into four functional subsets, Th0, Th1, Th2, Th3, on the basis of the immunoregulatory cytokines that these clones produced. Most of the current work in this field is exploratory and focuses on Th1 and Th2 subsets. Th1 cells secrete interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2) and tumor necrosis factor- $\beta$  and are principally involved in cell-mediated immunity. They play an important role in the protection against intracellular pathogens, including a variety of viruses. Th2 cells secrete interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6 and IL-10 and regulate the humoral immune response. Th0 cells are naive Th cells, secreting Th1/Th2 phenotype cytokines at low levels. However, Th3 cells, which secrete active transforming growth factor- $\beta$ , exert a negative immu-

noregulatory action on the immune response. The cross-regulatory properties of Th1 and Th2 subset cells and relevant cytokines network are very important to maintain normal immunity of organisms. HBV can destroy the balance of Th lymphocytes and cytokines network. The imbalance of pro-inflammatory Th1 and anti-inflammatory Th2 cytokine production play an important role in the immunopathogenesis of hepatitis B virus infection and alter chronic liver disease development, progression and outcome.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Helper T lymphocytes; Cytokines network; Immune

You J, Zhuang L, Ma YL, Tang BZ. Research advances in the imbalance of helper T lymphocyte subpopulations and cytokine network in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):791-799

### 摘要

辅助性T细胞(helper T cell, Th细胞)是根据功能分类的一个T细胞亚群, 根据所分泌细胞因子的不同, Th细胞可分为Th0、Th1、Th2和Th3 4种亚群, 其中研究最多的是Th1和Th2两个亚群. Th1/Th2细胞及其细胞因子网络的调节对维持机体正常的免疫功能至关重要. 乙型肝炎病毒(HBV)感染机体后, 多种因素影响Th细胞增殖并且调节其亚型比例, 细胞因子网络受到破坏, 在细胞因子介导下便可造成肝脏等组织和器官的损害, 直接或间接地影响到乙型肝炎发病及其转归.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 辅助性T细胞; 细胞因子网络; 免疫

游晶, 庄林, 马永良, 唐宝璋. 慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡. *世界华人消化杂志* 2007;15(8):791-799  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/791.asp>

### 0 引言

近年来, 随着蛋白质多肽纯化技术的日臻完善, mAb技术日趋完美, 分子生物学技术的迅速发展及其与免疫学的结合, 推动了细胞免疫功能和细胞因子研究的进程. 细胞免疫功能和细胞

### 背景资料

国内外学者普遍认为, Th1免疫应答与胞内感染的免疫性和防御性有关, 同时导致组织损伤, 而Th2应答则与感染慢性化, 甚至疾病进展有关. Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡与乙型肝炎的发病有密切的相关性, 研究他们之间的关系对乙型肝炎发病机制的探讨、病情评估、治疗药物的选择、预后的判断具有重要意义.

**研发前沿**  
目前, HBV感染相关肝病患者肝组织内Th细胞亚群及相关细胞因子变化的研究以及细胞因子的应用性治疗研究已成为研究的热点, 关于病毒性肝炎细胞因子的应用性治疗的研究尚处于初期探索阶段, 值得进一步深入研究和探讨。

因子的核心是T细胞及其亚群, 同时自然杀伤细胞(NK)及NKT细胞也同样发挥重要作用. 辅助性T细胞是根据功能分类的一个T细胞亚群, 根据所分泌细胞因子的不同, Th细胞可分为Th0, Th1, Th2和Th3 4种亚群, 其中研究最多的是Th1和Th2两个亚群.

细胞因子既是免疫系统的信息传递介质, 又是神经、内分泌及其他系统和免疫系统相互联系的重要桥梁. 细胞因子的生物活性及受体表达均具有网络特点, 即一种细胞因子可与多种靶细胞作用及/或一种靶细胞可受多种细胞因子的调节, 不同细胞因子之间可彼此诱生、增减受体表达、相互协同或拮抗进行调节和影响生物学效应. 由于细胞因子来源复杂, 种类繁多和作用广泛, 他们所组成的细胞因子网络(network of cytokine)就极为复杂. 通过细胞因子网络, 体细胞相互交流信息, Th细胞能协助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, 在机体的防御机制中起着重要作用. 乙型肝炎病毒(HBV)感染机体后, 在细胞免疫导致的肝损伤中T细胞及其所释放的细胞因子起着重要的作用, 多种因素影响Th细胞增殖并且调节其亚型比例, 细胞因子网络受到破坏, 在细胞因子介导下便可造成肝脏等组织和器官的损害, 直接或间接的影响到乙型肝炎发病及其转归. 我们就近年来慢性乙型肝炎发生、发展进程中的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡方面的研究作一综述.

## 1 Th细胞亚群的概念、分类及功能

**1.1 Th细胞亚群** 细胞免疫功能和细胞因子的核心是T细胞及其亚群. T细胞是由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成, 在胸腺内分化成熟, 获得其功能及学习识别自我, 胸腺完成阳性选择(让识别抗原/MHC的克隆增殖, 成熟并移行至周围)和阴性选择(排除能将自身抗原作为异物起反应的克隆)的双重功能. T细胞抗原识别受体(TCR)是T细胞识别蛋白抗原的特异性受体, 不同的T细胞克隆其抗原识别受体的分子结构也是不相同的. CD4和CD8分子可同时表达于胸腺内早期胸腺细胞, 称为双阳性胸腺细胞(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>, DP). 而在成熟T细胞这二种分子是互相排斥的, 只能表达一种分子, 故可将成熟T细胞分为二类, 即TCR $\alpha\beta$ TCR4<sup>+</sup>细胞(CD4<sup>+</sup>细胞)和TCR $\alpha\beta$ TCR8<sup>+</sup>(CD8<sup>+</sup>细胞)细胞亚群. 在外周淋巴组织中CD4<sup>+</sup>T细胞约占65%,

CD8<sup>+</sup>T细胞约占35%. 前者又称为辅助性/诱导性T细胞(TH/I), 后者又称为抑制性/细胞毒性T细胞(Ts/c), 因而Th细胞是根据功能分类的一个T细胞亚群.

**1.2 细胞因子网络** 细胞因子是由淋巴细胞和单核巨噬细胞等产生的多肽类因子, 具有广泛的生物学活性, 包括促进靶细胞的增殖和分化, 增强抗感染和细胞杀伤效应, 促进炎症过程等. 由于细胞因子来源复杂, 种类繁多和作用广泛, 他们所组成的细胞因子网络就极为复杂. 这个细胞因子网络包括所有白细胞介素(interleukines, ILs)、干扰素(interferon, IFN)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、生长因子(growth factor, GF)和趋化因子(chemokine)等. 当病毒侵袭肝脏时, 会激活机体的免疫系统, 刺激巨噬细胞释放一系列细胞因子, 各种细胞因子在机体内构成统一的网络, 相互协调又相互拮抗, 保护机体, 抵抗侵袭, 保持机体正常的免疫应答. 如果某种细胞因子产生或其受体表达异常, 无论是亢进还是缺乏, 细胞因子网络平衡被打破, 都会导致病理性改变或加重炎症、坏死或促进炎症慢性化.

**1.3 Th细胞亚群的分类和免疫学功能** Th细胞在细胞免疫应答过程中起着重要的辅助作用, Th细胞的功能分化是近几年来基础免疫学的一大研究热点. 大部分学者认为, Th1或Th2本身是一个功能性的概念<sup>[1-10]</sup>. 根据所分泌细胞因子的不同, CD4<sup>+</sup>Th细胞可分为Th0, Th1, Th2和Th3 4种亚群. 4种亚群的功能是不同的, Th0细胞是天然T细胞, 是未成熟的Th前体细胞(Th cell precursor, Thp), 主要分泌IL-2, IL-4, IL-5和IFN- $\gamma$ , 接受刺激后可转变成Th1或Th2<sup>[11-14]</sup>. Th1细胞主要分泌IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\beta$ 和IL-12, 他们有利于B细胞产生有调理作用的抗体(IgG, IgA)和与补体相结合的抗体(IgM, IgG); 促进巨噬细胞的活化; 引起T淋巴细胞介导的细胞毒(CTL)作用和细胞免疫. 以Th1为主的免疫应答主要引起依赖于吞噬细胞的炎症, 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, IL-9, IL-10和IL-13, 主要功能为促进体液免疫反应, 他们引起较强的抗体反应(包括IgE), 促进嗜酸性粒细胞的分化与活化, 产生一种不依赖于吞噬细胞的炎症, 中和细胞外病原体并与细胞内病原所致的进展性疾病相关联<sup>[15-18]</sup>. IL-10在小

鼠被归为一种Th2细胞因子,但在人类,Th1和Th2亚群都能分泌IL-10.在实际研究中一般只以高表达IFN- $\gamma$ 和IL-4分别代表Th1细胞和Th2细胞.Th3细胞除分泌大量IL-10外,主要高表达转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ ),但是不或低表达IL-2,IL-4和IFN- $\gamma$ ,可以下调抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC),并能抑制Th1/Th2细胞的活化增生,起免疫抑制作用,在诱导免疫耐受中起重要作用<sup>[19-25]</sup>.Th1,Th2,Th3细胞分泌的细胞因子可以相互下调对方的生长分化,刺激自身增殖.Th1细胞分泌的IFN- $\gamma$ 可抑制Th2细胞增殖,Th2细胞产生的IL-4,IL-10以及Th3细胞分泌的TGF- $\beta$ 则均可抑制Th1细胞生长分化.

**1.4 CD8+T细胞的类Th细胞样功能** CD8+T细胞常规认为仅具有杀伤功能,被称为细胞毒性T细胞(CTL).近年来大量CD8+T细胞被克隆,并通过体内实验证实CD8+T细胞可大量分泌细胞因子,可行使许多类似于传统Th细胞的功能,并将这些细胞按分泌细胞因子谱系的不同分为Tc0,Tc1,Tc2几个亚群.绝大多数的CD8+T细胞分泌IL-2,IL-12与IFN- $\gamma$ 而不产生IL-4,为Tc1亚群,少部分只产生IL-4,而不产生IL-2,IL-12与IFN- $\gamma$ ,为Tc2亚群;或者是既分泌IL-2与IFN- $\gamma$ ,又产生IL-4的为Tc0亚群.CD8+T细胞的Tc细胞亚群与CD4+T细胞的Th细胞亚群非常相似:Tc1与Th1均分泌IL-2,IFN- $\gamma$ ,IL-12等I型细胞因子,而Tc2与Th2均分泌IL-4,IL-5,IL-6,IL-9和IL-10等II型细胞因子<sup>[26-32]</sup>.IL-12和IFN- $\gamma$ 促进Tc1细胞分化,IL-4则诱导Tc2的产生,在初始阶段,CD8+T细胞较CD4+T细胞需要更高剂量的IL-4才能诱使其分化为Tc2群细胞.CD8+T细胞在分化为Tc1或Tc2形式后,互相均不可发生逆转.研究表明,分泌I和II型细胞因子的CD4+和CD8+细胞存在于各种患者发病的不同阶段,而I、II型细胞因子反应的相对平衡似乎影响着许多感染性疾病的临床过程,分泌I型细胞因子的细胞亚群(Th1、Tc1细胞)与抗感染过程相关,而分泌II型细胞因子的细胞亚群(Th2、Tc2细胞)则与疾病的进一步发展相关<sup>[26-32]</sup>.此外,自然杀伤(NK)细胞可产生IFN- $\gamma$ 、IL-2和肿瘤坏死因子(TNF),属于Th1样细胞,肥大细胞、B细胞、嗜碱性粒细胞、CD3+CD4+ NK1.1+细胞可合成IL-4,IL-5,IL-10等II型细胞因子,可见一些细胞的类型已经超出Th1或Th2的分型.有人建议合称为I型或II型细胞,目前似以Th1样细胞

及Th2样细胞称谓更佳.Chen *et al*<sup>[33]</sup>发现,CD4+和CD8+T细胞均能分泌TGF- $\beta$ ,作为胃肠黏膜产生IgA的辅助或启动因素,参与肠黏膜免疫,并抑制Th1/Th2细胞的功能,建议称此类细胞为Th3亚型,并得到Mosmann *et al*<sup>[34]</sup>的支持.

**1.5 Th1/Th2平衡** Th1/Th2细胞的调节对维持机体正常的免疫功能至关重要.体内体外试验均证实Th1细胞与Th2细胞能相互拮抗,Th1细胞通过分泌IFN- $\gamma$ 抑制Th2极化,Th2细胞也能通过分泌IL-4限制Th1型反应.另一方面,IL-12与IFN- $\gamma$ 能分别促使天然的CD4+ T细胞和CD8+ T细胞转化为Th1和Tc1细胞,而IL-4则能促使T细胞分化为Th2和Tc2细胞,并使CTL杀伤效力下降和IFN- $\gamma$ 减少,因此,I型和II型的T细胞反应常常是交叉调节的.Th1细胞可分泌IFN- $\gamma$ 而不分泌IL-4,Th2细胞可分泌IL-4而不分泌IFN- $\gamma$ ,Th3细胞可分泌TGF- $\beta$ ,但不分泌IL-2和IFN- $\gamma$ ,通常以这3种细胞因子作为鉴别Th1,Th2和Th3的标志.除了细胞因子产物,一些细胞表面标记也可用来辨别Th1和Th2,如Th1细胞表达两条IL-2受体链( $\beta$ 1和 $\beta$ 2),而Th2细胞仅表达IL-2受体 $\beta$ 1链,相反,Th2细胞表达两条IFN- $\gamma$ 受体肽链( $\alpha$ 和 $\beta$ ),而Th1细胞仅表达IFN- $\gamma$ 受体 $\alpha$ 链.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/Th2的失衡与自身免疫病、过敏性疾病、肿瘤、移植排斥反应以及感染性疾病的发生、发展有着密切的关系.

## 2 Th细胞亚群、细胞因子与HBV清除和感染的慢性化

HBV感染机体时,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,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.在HBV特异性抗原的刺激下,CD4+T细胞在不同细胞因子作用下分化为Th1和Th2两种类型,并因此而影响细胞因子网络之间的平衡<sup>[35-36]</sup>.如果Th1细胞亚群占优势,将促进细胞免疫反应,增强CD8+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,CTL细胞活性减弱,肝细胞损伤减轻.抗病毒反应的减弱是病毒持续存

**应用要点**  
Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡参与了HBV感染后多种疾病状况的发生、发展,深入了解HBV感染中Th1/Th2平衡状况与发病的关系,寻找调节和平衡Th1/Th2应答的措施,诱导适宜的免疫应答,就有可能达到治疗慢性乙型肝炎的目的.

### 名词解释

**辅助性T细胞(Th细胞):**是根据功能分类的一个T细胞亚群,根据所分泌细胞因子的不同, Th细胞可分为Th0, Th1, Th2和Th3 4种亚群, Th0细胞是天然T细胞,是未成熟的Th前体细胞,接受刺激后可转变成Th1或Th2, Th1细胞在机体抗内病原体感染中发挥重要作用, Th2细胞主要功能为促进体液免疫反应,中和细胞外病原体并与细胞内病原体所致的进展性疾病相关联, Th3细胞能抑制Th1/Th2细胞的活化增生,起免疫抑制作用,在诱导免疫耐受中起重要作用, Th1, Th2和Th3细胞分泌的细胞因子可以相互下调对方的生长分化,刺激自身增殖。

在的主要原因。适宜的Th1/Th2应答最终能清除病毒。由HBcAg诱导的免疫应答侧重于Th1细胞,而HBeAg是非颗粒性分泌抗原,分泌性HBeAg诱导的免疫应答侧重于Th2细胞。Milich *et al*<sup>[37]</sup>体外试验观察到, HBeAg和HBcAg刺激PBMC后产生的细胞因子种类不同, HBeAg引起IL-4(和少量的 $\gamma$ 干扰素)升高, HBcAg则引起IL-2、 $\gamma$ 干扰素(和少量的IL-4)增加。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Th1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,而以Th2细胞反应占据优势。慢性乙肝病毒感染免疫耐受患者外周血中有大量HBeAg,而HBeAg作为耐受原,优先清除外周血对HBcAg特异的Th1细胞,从而阻碍了Th1细胞对细胞免疫应答的辅助作用,而使免疫应答转为Th2类<sup>[38]</sup>, Th2细胞占优势时倾向于发生持续性的HBV感染。Bozkaya *et al*<sup>[39]</sup>研究表明,循环中的HBeAg下调机体抗病毒清除机制正是由于引起了抗炎性的Th2型细胞因子产量的增加所致。邢汉前 *et al*<sup>[40]</sup>对HBV慢性感染免疫耐受期患者的研究表明,免疫耐受期患者肝内浸润的CD3+, CD4+, CD8+T淋巴细胞数量明显多于正常肝组织,但明显少于免疫活动期患者,肝脏汇管区CD4/CD8比值也明显少于免疫活动期患者,肝细胞内HBcAg阳性表达明显高于免疫活动期患者,而外周血及肝细胞内HBV高复制,外周血HBeAg高表达,肝组织无炎症或轻微炎症损伤,提示免疫耐受期患者肝内浸润的T淋巴细胞数量虽增多,但不足以产生有效的免疫应答以清除HBV病毒,与免疫耐受期患者肝组织内CD4+T淋巴细胞增多以Th2类为主,肝组织内Th1/Th2细胞比例失调有关。Hodgson *et al*<sup>[41]</sup>研究发现,急性病毒性肝炎恢复后的患者,其血清及肝组织中IFN- $\gamma$ 水平会升高,并且肝脏中的IFN- $\gamma$ 水平升高会持续多年,提示IFN- $\gamma$ 可能在肝脏中的潜伏性肝DNA病毒的长期控制治疗上起着重要作用。在黑猩猩中也发现HBV DNA水平的下降伴随着IFN- $\gamma$ 的增加<sup>[42]</sup>。近年来研究发现,急性HBV感染的病毒清除主要是通过非细胞病变的抗病毒机制,即细胞非裂解机制病毒清除过程来完成<sup>[43]</sup>。Guidotti *et al*<sup>[44]</sup>研究发现, HBV急性感染的黑猩猩,在肝脏T淋巴细胞浸润的高峰之前,就出现了肝脏和血清的HBV DNA的清除。效应细胞分泌表达的IFN  $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 细胞因子是介导非细胞裂解病毒清除机制的重要因素。Penna *et al*<sup>[45]</sup>检测了13例

急性自限性乙型肝炎急性期和恢复期患者外周血Th细胞分泌的细胞因子,急性期产生Th1样细胞因子明显比对照组高,恢复期患者Th细胞表现为Th0功能,同时分泌Th1和Th2细胞因子,但水平下降。Bertoletti *et al*<sup>[46]</sup>通过对慢性乙型肝炎肝组织内Th细胞分泌的细胞因子的研究证实, CD4+T细胞不但产生IFN- $\gamma$ , IL-2等Th1样细胞因子,而且还产生IL-4, IL-5和IL-10等Th2样细胞因子。Th2样细胞因子可抑制Th1细胞功能,使Th1样细胞因子(IL-2、IFN- $\gamma$ )分泌减少,机体免疫反应的效应降低,清除病毒能力减弱,导致病毒持续性感染。有研究显示<sup>[47]</sup>, Th2样细胞与Th1样细胞相比更容易被诱导免疫耐受,而HBeAg可以充当耐受原耗竭Th1样细胞,使得Th2样细胞占优势,此时和HBeAg共存的HBeAg特异性的Th2细胞是低活性的<sup>[48]</sup>,不能清除HBeAg,这样可产生慢性感染的状态并且持续下去。Angus *et al*<sup>[49]</sup>曾报道,在HBeAg转基因小鼠中, IFN- $\alpha$ 能够使HBeAg特异的Th1/Th 2细胞的动态平衡倾向于Th1亚群。Rossol *et al*<sup>[50]</sup>动态检测了应用IFN- $\alpha$ 治疗的33例慢性乙型肝炎患者的细胞因子含量,发现与对照组比较,慢性乙肝患者血清中IL-12水平较高。在清除了HBV和发生HBe转换的患者中, IL-12和Th1样细胞因子的活性明显增强,而在持续感染者中无变化。说明干扰素能通过调节Th1/Th2细胞的平衡而发挥其治疗作用。Xing *et al*<sup>[51]</sup>、Lohr *et al*<sup>[52]</sup>对慢性乙型肝炎患者IFN- $\alpha$ 治疗的随访研究,结果表明对IFN- $\alpha$ 治疗产生完全应答并最终清除HBV的患者体内Th1样细胞因子浓度显著升高,同时Th2样细胞因子浓度明显下降, Th细胞由Th2优势型向Th1优势型转换。Cavanaugh *et al*<sup>[53]</sup>、Kimura *et al*<sup>[54]</sup>、Milich *et al*<sup>[37]</sup>给HBV转基因小鼠注射IL-12, IL-18后,发现其不仅抑制HBV在转基因小鼠肝脏中的复制。也抑制HBV在肾脏的复制,发现IL-12、IL-18能使HBeAg特异的Th2细胞亚群向Th1细胞亚群转变, IL-12、IL-18的抗病毒作用是其诱导Th1样细胞因子如IL-2、IFN- $\gamma$ 的产生能力密切相关。Sugahara *et al*<sup>[55]</sup>用1.2 mg/d的胸腺肽- $\alpha$ 1治疗7例慢性乙型肝炎患者,持续24 wk,结果显示,其中2例HBV DNA转阴, ALT下降, IFN- $\gamma$ 诱导产生的Th1样外周白细胞反应上升,肝脏中NK细胞和CD8+T细胞显著增殖。结果表明,胸腺肽治疗慢性乙型肝炎患者可以通过Th1样反应诱导NK细胞和CD8+T细胞显著增殖,起到清除HBV、控制感染的作用。

调控Th1/Th2平衡的因素很多, 但IL-12、IFN- $\gamma$ 、IL-4发挥的作用更加突出. 利用T细胞受体(TCR)转基因T细胞研究Th1/Th2的相互转换, 发现Th1能转化为Th2, 但Th2不能直接逆转化为Th1, 进一步的分析发现, Th1和Th2都能表达IL-12受体 $\beta$ 1链, 但仅Th1能表达 $\beta$ 2链, 缺乏 $\beta$ 2链的Th2自然不能逆转为Th1, 但当Th2分泌IL-4、IL-10的能力被中和后, 可以产生IFN- $\gamma$ , 后者再促进IL-12受体 $\beta$ 2的表达, 导致Th2对IL-12的应答<sup>[56]</sup>. 机体抗病毒感染应以Th1介导的细胞免疫为主, 一旦发生Th2漂移, 状况较差. 临床上曾用IFN- $\gamma$ 或IL-2治疗病毒性感染性疾病, 并获得成功, 推测与此类细胞因子能间接逆转Th2至Th1有一定关系, 是否当机体处在Th1状态时, 不必考虑使用IFN- $\gamma$ 或IL-2进行治疗, 值得探讨.

总之, 无论是机体通过自身免疫反应清除HBV, 最终成为急性自限性乙型肝炎, 还是通过外源性的免疫调节剂(如IFN- $\alpha$ 、IL-12、胸腺肽- $\alpha$ 1等)激发免疫反应清除慢性肝炎患者体内的HBV, Th1样细胞占主导地位是两者的共同特点, 说明Th1样细胞和HBV的清除密切相关.

### 3 Th细胞亚群、细胞因子与肝细胞损伤

HBV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. 病毒在宿主细胞内复制, 产生病毒蛋白, 细胞内的主要组织相容性复合体(MHC-I)类分子选择性的与之结合, 并输送到细胞表面形成复合物, 此复合物被TCR所识别, 激活CD8+T细胞, 产生穿孔素和颗粒酶, 将靶细胞破坏, 这是HBV引起肝细胞损伤的主要原因, 也是机体清除细胞内病毒的主要机制. 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<sup>[57-58]</sup>. 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- $\gamma$ 的分泌, 而HBcAg/HBeAg促进IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 的产生. HBV感染, Th1、Th2总量和Th1/Th2的比率都是低下的<sup>[59]</sup>. 病毒感染PBMC时都对Th1、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、

肝细胞损伤. 乙型肝炎患者在急性期或慢性活动期时, ALT、AST、TB等上升显著, 表明此时肝脏受损, 当损伤达到一定的程度就成为重症肝炎. Fukuda *et al*<sup>[60]</sup>研究发现, 在乙型肝炎的活动期, Th1样细胞因子IL-2和IFN- $\gamma$  mRNA表达上升, 并且与ALT的上升水平呈正相关. Lohr *et al*<sup>[52]</sup>研究表明, 重症乙型肝炎患者的Th1细胞增殖反应比非重症的急性乙型肝炎患者强, 类似的结果也在慢性重症肝炎患者中获得证实. Franco *et al*<sup>[61]</sup>把HBsAg特异性Th1类细胞输入HBsAg转基因小鼠体内, 结果产生了一过性的肝脏炎症性坏死, 并且显示对IFN- $\gamma$ 敏感性较高的品系肝损害较为显著. 上述结果均表明, Th1样细胞和肝损伤有密切联系, Th1细胞分泌的细胞因子通过直接或间接作用增强NK细胞、巨噬细胞, 特别是CD8+T细胞活性, 促进细胞免疫反应, 加重肝细胞的炎症损伤.

### 4 Th细胞亚群、细胞因子与肝纤维化

肝纤维化和/或肝硬化是由于胶原或其他细胞外基质(ECM)的合成、降解失衡导致在肝内过量沉积<sup>[62-63]</sup>. 近年来大量研究表明, TGF- $\beta$ 1与肝纤维化的关系主要涉及其促进细胞外基质的产生并抑制其降解、抑制肝细胞的再生, 其基因多态性与肝纤维化也存在一定的关系<sup>[64-72]</sup>. 慢性乙肝由于肝组织的炎性反应, 被激活的肝脏间质细胞大量表达TGF- $\beta$ , 其既有促进肝脏纤维组织沉积的作用也有免疫抑制作用, 免疫抑制作用表现在抑制T细胞增殖、抑制CTL成熟, 抑制IL-2、IFN- $\gamma$ 等细胞因子的产生、抑制多型核细胞和血管内皮的炎性反应等. Dong *et al*<sup>[73]</sup>发现, HBV转基因感染引起的小鼠肝纤维化中, 肝组织中细胞因子IL-10明显高于正常, 而IL-2与IFN- $\gamma$ 则下降. Louis *et al*<sup>[74]</sup>给Balb/c小鼠每周1次注射刀豆蛋白A, 发现在注射第2次时, 血清IL-2和IFN- $\gamma$ 水平升高, 但从第3次注射后迅速降低, 而IL-10水平在注射20 wk后比第1周上升7倍, 同时出现明显肝纤维化, 而裸鼠则在注射6 wk后仍未出现任何纤维化改变, 强烈提示Th1/Th2在肝纤维化的发病机制中有重要作用. IL-10能下调特定的免疫应答, 他可抑制T细胞炎性趋化, 从而减轻炎性因子对肝细胞的损害, 调节肝细胞增生以及抑制肝纤维化; 但同时IL-10作为一种免疫下向调节因子,

**同行评价**  
本文综述了慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡, 文章内容较丰富, 科学性较高, 带有普及性的特点, 具有一定的实际应用价值.

可以抑制Th1活性,抑制IFN- $\gamma$ 与IL-2分泌.研究表明,IFN- $\gamma$ 是一种很强的抗纤维化因子,可显著抑制细胞外ECM合成,同时促进胶原降解<sup>[75-78]</sup>.因此,肝纤维化的发生可能是体内Th1/Th2相关因子合成谱失调及多种细胞因子通过旁分泌或自分泌影响靶细胞异常代谢的结果,众多免疫因子通过调节肝细胞及星状细胞促进或抑制肝纤维化的形成和发展.

## 5 Th细胞亚群、细胞因子与肝细胞癌

慢性HBV感染患者Th1/Th2细胞及细胞因子网络的失衡与肝癌的发生与发展有着十分密切的关系<sup>[79-80]</sup>.曹志新 *et al*<sup>[81]</sup>研究发现,人肝癌组织中Th1类细胞因子表达弱,Th2类细胞因子表达强,呈现Th2细胞因子表达模式,肝癌组织局部微环境处于免疫抑制状态,肿瘤细胞易发生免疫逃逸.陈群 *et al*<sup>[82]</sup>、孙晓玲 *et al*<sup>[83]</sup>研究发现,原发性肝癌患者血清和血单个核细胞培养液中TNF含量均明显升高,TNF导致机体细胞因子网络调节紊乱,过量的TNF不仅可以抑制IgG和IgM的产生,而且影响某些克隆细胞的分化,使T细胞不能对肿瘤细胞发挥正常的免疫反应之效<sup>[84]</sup>.研究表明,肝细胞肝癌时,机体细胞免疫功能下降,表现为淋巴细胞减少和T细胞亚群及NK细胞的数量与功能的异常,血清IL-2水平,CD4+/CD8+比值明显低于正常人群,而SIL-2R,IL-6,TNF $\alpha$ ,IL-10水平则较正常人明显为高<sup>[85-88]</sup>.HBV相关性肝硬化患者发生肝癌的机会很大,有人认为是由于Th2型细胞因子抑制Th1型细胞活化,使其不能产生有效的抗肿瘤免疫.TGF- $\beta$ 1是控制肝脏细胞生长和增殖的重要细胞因子,但发现在肝细胞癌患者肝组织中,TGF- $\beta$ 1的表达不是减弱而是增强.许佳平 *et al*<sup>[89]</sup>测定了119例急、慢性肝炎、肝硬化、肝癌患者TGF- $\beta$ 1的含量,结果显示肝癌患者TGF- $\beta$ 1水平明显高于其他各组,5例肝癌患者经治疗后1个月内TGF- $\beta$ 1水平较治疗前有明显降低.

总之,Th细胞亚群和细胞因子网络失衡参与了HBV感染后多种疾病状况的发生、发展.多种因素影响Th细胞增殖并且调节其亚型比例,细胞因子网络受到破坏,在细胞因子介导下便可造成肝脏等组织和器官的损害,直接或间接的影响到乙型肝炎的发病及其转归.

## 6 参考文献

1 Grogan JL, Mohrs M, Harmon B, Lacy DA, Sedat

- JW, Locksley RM. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity* 2001; 14: 205-215
- 2 Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693-1711
- 3 Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 9-18; quiz 18, 21
- 4 Lohr J, Knoechel B, Abbas AK. Regulatory T cells in the periphery. *Immunol Rev* 2006; 212: 149-162
- 5 London CA, Abbas AK, Kelso A. Helper T cell subsets: heterogeneity, functions and development. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 63: 37-44
- 6 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 2005; 175: 5-14
- 7 Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173
- 8 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573
- 9 吴厚生, 秦慧莲. 特异免疫应答细胞: T淋巴细胞与特异性细胞免疫. 陈慰峰. 医学免疫学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 89-97
- 10 Dong C, Flavell RA. Th1 and Th2 cells. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 47-51
- 11 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
- 12 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
- 13 Ebner S, Hofer S, Nguyen VA, Furhapter C, Herold M, Fritsch P, Heufler C, Romani N. A novel role for IL-3: human monocytes cultured in the presence of IL-3 and IL-4 differentiate into dendritic cells that produce less IL-12 and shift Th cell responses toward a Th2 cytokine pattern. *J Immunol* 2002; 168: 6199-6207
- 14 Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 81-87
- 15 Garcia G, Weiner HL. Manipulation of Th responses by oral tolerance. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 238: 123-145
- 16 Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 207-214
- 17 Marth T, Ring S, Schulte D, Klensch N, Strober W, Kelsall BL, Stallmach A, Zeitz M. Antigen-induced mucosal T cell activation is followed by Th1 T cell suppression in continuously fed ovalbumin TCR-transgenic mice. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3478-3486
- 18 Liu L, Rich BE, Inobe J, Chen W, Weiner HL. Induction of Th2 cell differentiation in the primary immune response: dendritic cells isolated from adherent cell culture treated with IL-10 prime naive CD4+ T cells to secrete IL-4. *Int Immunol* 1998; 10:



- 1017-1026
- 19 Inobe J, Slavin 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
- 20 Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000; 100: 655-669
- 21 Szabo SJ, Sullivan BM, Stemmann C, Satoskar AR, Sleckman BP, Glimcher LH. Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. *Science* 2002; 295: 338-342
- 22 Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, Glickman J, Nieuwenhuis E, Iijima H, Mizoguchi A, Mizoguchi E, Mudter J, Galle PR, Bhan A, Autschbach F, Sullivan BM, Szabo SJ, Glimcher LH, Blumberg RS. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med* 2002; 195: 1129-1143
- 23 Fantini MC, Becker C, Tubbe I, Nikolaev A, Lehr HA, Galle P, Neurath MF. Transforming growth factor beta induced FoxP3+ regulatory T cells suppress Th1 mediated experimental colitis. *Gut* 2006; 55: 671-680
- 24 Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 263-276
- 25 Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, Roncarolo MG. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737-742
- 26 Maggi E, Manetti R, Annunziato F, Cosmi L, Giudizi MG, Biagiotti R, Galli G, Zuccati G, Romagnani S. Functional characterization and modulation of cytokine production by CD8+ T cells from human immunodeficiency virus-infected individuals. *Blood* 1997; 89: 3672-3681
- 27 Vukmanovic-Stejic M, Vyas B, Gorak-Stolinska P, Noble A, Kemeny DM. Human Tc1 and Tc2/Tc0 CD8 T-cell clones display distinct cell surface and functional phenotypes. *Blood* 2000; 95: 231-240
- 28 Halverson DC, Schwartz GN, Carter C, Gress RE, Fowler DH. *In vitro* generation of allospecific human CD8+ T cells of Tc1 and Tc2 phenotype. *Blood* 1997; 90: 2089-2096
- 29 Chipeta J, Komada Y, Zhang XL, Deguchi T, Sugiyama K, Azuma E, Sakurai M. CD4+ and CD8+ cell cytokine profiles in neonates, older children, and adults: increasing T helper type 1 and T cytotoxic type 1 cell populations with age. *Cell Immunol* 1998; 183: 149-156
- 30 Berner B, Akka D, Jung T, Muller GA, Reuss-Borst MA. Analysis of Th1 and Th2 cytokines expressing CD4+ and CD8+ T cells in rheumatoid arthritis by flow cytometry. *J Rheumatol* 2000; 27: 1128-1135
- 31 Ochi H, Wu XM, Osoegawa M, Horiuchi I, Minohara M, Murai H, Ohayagi Y, Furuya H, Kira J. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyperIgEaemic myelitis. *J Neuroimmunol* 2001; 119: 297-305
- 32 Thomas MJ, Noble A, Sawicka E, Askenase PW, Kemeny DM. CD8 T cells inhibit IgE via dendritic cell IL-12 induction that promotes Th1 T cell counter-regulation. *J Immunol* 2002; 168: 216-223
- 33 Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994; 265: 1237-1240
- 34 Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-146
- 35 Bertolotti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449
- 36 Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, Ghany M, Hoofnagle JH, Sette A, Rehermann B. Cellular immune responses to the hepatitis B virus polymerase. *J Immunol* 2004; 173: 5863-5871
- 37 Milich DR, Schodel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol* 1997; 71: 2192-2201
- 38 Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999; 44: 759-764
- 39 Bozkaya H, Bozdayi M, Turkyilmaz R, Sarioglu M, Cetinkaya H, Cinar K, Kose K, Yurdaydin C, Uzunalimoglu O. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1675-1679
- 40 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 陈黎明, 李保森, 游绍莉, 赵军, 周光德, 潘登. HBV慢性感染患者免疫耐受期肝组织内T、B淋巴细胞的变化. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1529-1534
- 41 Hodgson PD, Michalak TI. Augmented hepatic interferon gamma expression and T-cell influx characterize acute hepatitis progressing to recovery and residual lifelong virus persistence in experimental adult woodchuck hepatitis virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 1049-1059
- 42 Pancholi P, Lee DH, Liu Q, Tackney C, Taylor P, Perkus M, Andrus L, Brotman B, Prince AM. DNA prime/canarypox boost-based immunotherapy of chronic hepatitis B virus infection in a chimpanzee. *Hepatology* 2001; 33: 448-454
- 43 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 73-76
- 44 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-829
- 45 Penna A, Del Prete G, Cavalli A, Bertolotti A, D'Elios MM, Sorrentino R, D'Amato M, Boni C, Pilli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022-1027
- 46 Bertolotti A, D'Elios MM, Boni C, De Carli M, Zignego AL, Durazzo M, Missale G, Penna A, Fiaccadori F, Del Prete G, Ferrari C. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 1997; 112: 193-199
- 47 Milich DR. Influence of T-helper cell subsets and crossregulation in hepatitis B virus infection. *J Viral*

- Hepat 1997; 4 Suppl 2: 48-59
- 48 Chen M, Sallberg M, Thung SN, Hughes J, Jones J, Milich DR. Nondeletional T-cell receptor transgenic mice: model for the CD4(+) T-cell repertoire in chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2000; 74: 7587-7599
- 49 Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW, Jones RM, McMillan JS, Bowden DS. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 14-18
- 50 Rossol S, Marinou G, Carucci P, Singer MV, Williams R, Naoumov NV. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997; 99: 3025-3033
- 51 Xing T, Zhang L, Lu Q, Hou J, Feng X, Luo K. Th1/Th2 type cytokines in hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 921-924
- 52 Lohr HF, Krug S, Herr W, Weyer S, Schlaak J, Wolfel T, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH. Quantitative and functional analysis of core-specific T-helper cell and CTL activities in acute and chronic hepatitis B. *Liver* 1998; 18: 405-413
- 53 Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 1997; 71: 3236-3243
- 54 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol* 2002; 76: 10702-10707
- 55 Sugahara S, Ichida T, Yamagiwa S, Ishikawa T, Uehara K, Yoshida Y, Yang XH, Nomoto M, Watanabe H, Abo T, Asakura H. Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2002; 24: 346-354
- 56 Lamont AG, Adorini L. IL-12: a key cytokine in immune regulation. *Immunol Today* 1996; 17: 214-217
- 57 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
- 58 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
- 59 Freeman AJ, Marinou G, French RA, Lloyd AR. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 515-536
- 60 Fukuda R, Ishimura N, Nguyen TX, Chowdhury A, Ishihara S, Kohge N, Akagi S, Watanabe M, Fukumoto S. The expression of IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) mRNA using liver biopsies at different phases of acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 446-451
- 61 Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Pasquetto V, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4-positive T helper 1 cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997; 159: 2001-2008
- 62 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835
- 63 Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 231-242
- 64 Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 1992; 140: 1375-1388
- 65 Si XH, Yang LJ. Extraction and purification of TGFbeta and its effect on the induction of apoptosis of hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 527-531
- 66 Valdes F, Murillo MM, Valverde AM, Herrera B, Sanchez A, Benito M, Fernandez M, Fabregat I. Transforming growth factor-beta activates both pro-apoptotic and survival signals in fetal rat hepatocytes. *Exp Cell Res* 2004; 292: 209-218
- 67 Schonherr E, Hausser HJ. Extracellular matrix and cytokines: a functional unit. *Dev Immunol* 2000; 7: 89-101
- 68 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- 69 Akpolat N, Yahsi S, Godekmerdan A, Demirbag K, Yalniz M. Relationship between serum cytokine levels and histopathological changes of liver in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3260-3263
- 70 Gao CF. Transforming growth factor beta 1 and liver cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1074-1077
- 71 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-807
- 72 Bauer M, Schuppan D. TGFbeta1 in liver fibrosis: time to change paradigms? *FEBS Lett* 2001; 502: 1-3
- 73 Dong Y, Xi H, Yu Y, Wang Q, Jiang K, Li L. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1299-1306
- 74 Louis H, Le Moine A, Quertinmont E, Peny MO, Geerts A, Goldman M, Le Moine O, Deviere J. Repeated concanavalin A challenge in mice induces an interleukin 10-producing phenotype and liver fibrosis. *Hepatology* 2000; 31: 381-390
- 75 Weng HL, Cai WM, Liu RH. Animal experiment and clinical study of effect of gamma-interferon on hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 42-48
- 76 Weng HL, Cai WM, Wang BE, Jia JD, Zhou XQ, Shi DM, Zhang DF, Zhao YR, Hao LJ, Wang SY, Wu WF, Xian JZ. Clinical study of anti-hepatic fibrosis effect of IFN-gamma in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 943-947
- 77 Du X, Weng H, Cai W. Histological changes in



- 20 hepatic fibrosis patients with chronic hepatitis B after recombinant human interferon-gamma treatment. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9: 273-275
- 78 Weng HL, Wang BE, Jia JD, Wu WF, Xian JZ, Mertens PR, Cai WM, Dooley S. Effect of interferon-gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 819-828
- 79 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 115
- 80 邢同京, 章廉, 骆抗先, 侯金林, 张明霞, 冯筱榕. TH1/TH2类细胞因子对慢性乙型肝炎患者淋巴细胞凋亡的影响. *解放军医学杂志* 2000; 25: 16-19
- 81 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝癌组织辅助性T细胞-2细胞因子强势分泌研究. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 935-936
- 82 陈群, 王胜春, 汤斌. 慢性肝病、肝癌患者IL-6、IL-8和TNF $\alpha$ 活性测定及意义. *临床肝胆病杂志* 1998; 14: 177-179
- 83 孙晓玲. 原发性肝癌患者手术前后血清NO/NOS、TNF检测的临床意义. *放射免疫学杂志* 2005; 18: 271-272
- 84 张风蕴. 炎性细胞因子. *国外医学免疫学分册* 1992; 15: 261
- 85 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 王娜. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系. *中华肝脏病学杂志* 2005; 13: 194-195
- 86 曹驰, 李彩霞. 原发性肝癌的免疫状态与预后的相关性分析. *肿瘤防治杂志* 2004; 11: 127-130
- 87 Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH, Kim YJ, Lee HS. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 901-906
- 88 Tseng LH, Lin MT, Shau WY, Lin WC, Chang FY, Chien KL, Hansen JA, Chen DS, Chen PJ. Correlation of interleukin-10 gene haplotype with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Tissue Antigens* 2006; 67: 127-133
- 89 许佳平, 白宪光. 肝炎、肝硬化、肝癌患者外周血TGF- $\beta$ 1的监测. *中华试验和临床病毒学杂志* 2002; 16: 235

电编 李琪 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 •

## 中华医学会第七次全国消化系疾病学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会消化病学分会定于2007-05月上旬在山东省济南市召开第七次全国消化系疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下.

### 1 征文内容

消化系统疾病的流行病学、基础及临床(包括内镜诊断和治疗)研究. 因会议论文交流将按下列组别进行分会场交流, 故务必请在下列8个组别中选择1个您认为适合的交流组别, 并在论文摘要的右下角上标明.(1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性疾病; (7)胃肠激素; (8)其他.

### 2 征文要求

请提供800字左右的中文摘要一份, 摘要内容包括: 目的、方法、结果、结论, 注明作者的姓名、单位和邮政编码. 并提供电脑打印稿(附软盘), 经所在的单位审查盖章后寄至中华医学会学术会务部刘亚君收(北京东四西大街42号 邮编 100710), 信封上请注明会议名称. 请最好同时通过本次会议专用网站(网址: [www.assimilation2007.com](http://www.assimilation2007.com))邮寄电子文稿和报名. 凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文, 不予受理.