

# Kupffer细胞与HBV慢性感染引起的肝损伤

龚建平, 廖汪洋, 何益平

龚建平, 廖汪洋, 何益平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010

通讯作者: 龚建平, 400010, 重庆市, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科. gongjianping11@126.com

电话: 023-63036701 传真: 023-63036701

收稿日期: 2008-04-02 修回日期: 2008-07-07

接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-08-28

## Relationship between Kupffer cells and the liver injury induced by chronic HBV infection

Jian-Ping Gong, Wang-Yang Liao, Yi-Ping He

Jian-Ping Gong, Wang-Yang Liao, Yi-Ping He, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com

Received: 2008-04-02 Revised: 2008-07-07

Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-08-28

## Abstract

The infection of hepatitis B virus (HBV) is the most common cause of many kinds of chronic liver diseases such as liver cirrhosis and liver cancer. Kupffer cells are the first cells to be exposed to the materials absorbed from gastrointestinal tract, and play a key role in innate immune responses and host defence. Activated Kupffer cells can express TLRs, FasL, PD-L1 and secrete lots of inflammatory mediators, reactive oxygen species, nitric oxide (NO) and so on, which can take effect on HBV-infected hepatocytes, and play critical roles in the progress of immunotolerance of chronic HBV infection and subsequent liver injury.

**Key Words:** Kupffer cell; Chronic hepatitis B virus infection; Liver injury

Gong JP, Liao WY, He YP. Relationship between Kupffer cells and the liver injury induced by chronic HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(24): 2735-2740

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)感染是目前世界上导致许多慢性肝脏疾病最常见的病因, HBV感染所致的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可以导致肝硬化以及肝细胞肝癌。Kupffer细胞是门脉系统的第一道屏障, 也是机体固有免疫系统的重要组成部分, 能通过表达TLR、FasL、PD-L1或者产生分泌大量的炎症因子、氧自由基和NO等, 作用于HBV感染的肝细胞, 在慢性HBV感染的免疫耐受和肝损伤过程中起着重要作用。

**关键词:** Kupffer细胞; 慢性HBV感染; 肝损伤

龚建平, 廖汪洋, 何益平. Kupffer细胞与HBV慢性感染引起的肝损伤. *世界华人消化杂志* 2008; 16(24): 2735-2740

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2735.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是目前导致许多慢性肝脏疾病最常见的病因, 全世界约有3.5亿慢性HBV感染者, 我国约1.2亿。HBV感染所致的慢性乙型肝炎(CHB)可以导致肝硬化以及肝细胞肝癌, 每年导致约100-200万患者死于这类疾病。有关HBV感染过程中肝脏适应性免疫系统的作用国内外已有广泛研究, 大量的研究表明, CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞和CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞在HBV的清除中起着重要作用。但是, 对于肝脏固有免疫系统, 特别是肝脏的巨噬细胞Kupffer细胞(KC)在HBV慢性感染中的作用国内外却鲜有报道。近年来有研究证实, KC有抑制HBV病毒复制的作用, 并可能在HBV感染患者的免疫耐受及肝损害等过程中起着重要的作用。本文就KC在HBV感染过程中所起的作用作一综述。

## 1 KC概述

KC是肝脏的巨噬细胞, 占全身巨噬细胞总数的80%-90%, 是体内最大的巨噬细胞群; 同时KC定居于肝窦, 占肝脏细胞总数的15%, 占肝窦细胞总数的30%, 是肝内主要的LPS反应细胞和炎症细胞因子主要来源。生理条件下, KC

## ■背景资料

KC是肝脏的巨噬细胞, 占全身巨噬细胞总数的80%-90%, 是体内最大的巨噬细胞群; 同时KC定居于肝窦, 占肝脏细胞总数的15%, 占肝窦细胞总数的30%, 是肝内主要的LPS反应细胞和炎症细胞因子主要来源。

## ■同行评议者

殷正丰, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院; 陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

## ■研究前沿

HBV慢性感染可以发展成为肝硬化以及肝细胞肝癌。关于HBV慢性感染的免疫耐受和肝损伤的机制仍然不清楚。

不仅具有非特异的吞噬和清除血流中的细菌、异物等抗原性物质的功能,而且还具有特异性的免疫应答、抗肿瘤免疫、内毒素解毒、抗感染、调节微循环及物质代谢等方面的作用。病理条件下, KC可被内毒素、肿瘤坏死因子(TNF)等激活, 释放TNF、干扰素(IFN)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、氧自由基(oxygen free radical, OFR)、一氧化氮等炎性因子, 这些炎性因子参与了各种慢性肝病过程中肝损伤的发生与发展。KC在肝脏和全身巨噬细胞中所处的地位和性质, 决定了他在肝脏乃至全身天然免疫和获得性免疫反应中的重要作用, 是慢性乙型肝炎等多种肝脏疾病和肝损害发生发展的关键因素。

## 2 HBV慢性感染患者肝组织内KC的分布情况

作为肝脏巨噬细胞, 在HBV感染过程中KC要参与摄取病毒颗粒, 发挥非特异性杀伤作用, 同时活化的KC将吞噬的HBV病毒进行处理, 提呈抗原。邢汉前 *et al*<sup>[1]</sup>对HBV慢性感染患者免疫耐受期肝组织内KC的分布情况研究结果表明: 正常人肝组织的肝小叶及汇管区仅有少量KC分布; 免疫耐受期患者肝小叶及汇管区内有少量分布, 但明显多于正常的肝组织; 免疫活动区肝小叶及汇管区KC的浸润明显增多, 呈弥漫分布, 尤以界面炎、炎性坏死灶及窦周炎等部位增多明显。由此可见, HBV慢性感染患者肝组织内KC较正常肝组织显著增多, 但又明显少于免疫活动期患者, 提示KC在肝内HBV相关免疫中起了重要作用, 并参与了慢性肝炎的炎性损伤。

## 3 KC能有效抑制HBV病毒的复制

许多研究结果均已证实, 在HBV感染的早期, 即尚未出现临床症状的潜伏期, 激活的KC参与HBV病毒的清除并可抑制病毒的复制<sup>[2-3]</sup>。Kimura *et al*<sup>[4]</sup>对HBV感染的转基因小鼠肝内抗原递呈细胞(APC)的研究发现, 激活状态的肝内的APC, 尤其是KC, 在摄取病毒后可启动连锁的抑制病毒复制的效应: 激活状态的KC可分泌IL-12和TNF- $\alpha$ , 从而激活肝内的NK细胞、NKT细胞以及T淋巴细胞, 并产生IFN- $\gamma$ , 继而诱导IFN- $\alpha/\beta$ 产生并发挥作用, 这一切过程都可以抑制病毒在肝细胞内的复制并引起轻微的局部炎症。除此之外, KC表面的Toll-like受体与配体结合可激活KC而发挥抗病毒效应, 以及通过表达FasL和PD-1L诱导被病毒感染的肝细胞凋亡达到清除HBV的目的。

## 4 KC与HBV慢性感染过程中的免疫耐受

尽管KC及机体的固有免疫系统具有以上强大的抗病毒的能力, 但是HBV侵入宿主后仍可持续感染并发展到免疫耐受阶段。到目前为止, HBV感染的免疫耐受的机制国内外的研究仍不明确, 但Wieland *et al*<sup>[5]</sup>在对HBV感染患者固有免疫系统作用的观察中发现, 在HBV开始侵入并进一步感染扩大的阶段, 即感染的初期, 没有能检测到反映固有免疫系统抗感染效应的指标, 这说明在感染初期固有免疫系统会对HBV感染形成耐受。而作为肝脏固有免疫系统的重要组成部分, KC既参与了宿主对病毒感染的防御也参与了HBV的免疫耐受的过程。

4.1 慢性HBV感染患者KC上TLRs的表达减少  
肝脏暴露于大量来自胃肠道及循环系统来源的抗原之中<sup>[6]</sup>, KC作为肝脏固有免疫系统的主要监视和效应细胞, 通过表面的结构识别受体来识别这些抗原, 其中就包括TLR系统。TLR系统在早期HBV感染的宿主的防御过程中起着重要作用。虽然尚未发现TLR有直接的抗病毒作用, 但是观察表明TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9的激活均可使KC产生抗病毒因子并参与机体的抗病毒免疫<sup>[7]</sup>。一个最显著的例子就是TLR3能够被人工模拟的双链RNA的病毒模拟产物poly(I:C)(与众多病毒的复制中间产物结构相同)激活并诱导巨噬细胞产生类似病毒感染的免疫反应<sup>[8-10]</sup>。Wu *et al*<sup>[11]</sup>的研究结果也证实TLR3和TLR4被激活的KC有明显的抑制HBV病毒的复制的功能, 其中TLR3是通过与其配体结合后激活KC并产生IFN- $\beta$ 发挥抗病毒效应, 而TLR4所激活的KC发挥的抗病毒效应的机制还尚待进一步研究。虽然KC可以通过TLR的激活发挥一系列的抗病毒效应, 但是在仍有5%-10% HBV感染患者发展到免疫耐受期。一些研究也证实某些病毒可以通过使固有免疫系统的TLR的功能衰减来降低宿主的防御功能<sup>[12-14]</sup>, HBV也可能正是如此而逃过免疫监视最终形成免疫耐受。Visvanathan *et al*<sup>[15]</sup>的研究结果证实HBeAg阳性的患者肝内KC的TLR2、TLR3、TLR4等表达明显减少。先前的研究并未报道HBV慢性感染患者KC上TLR2表达的作用, 但此研究表明TLR2在KC上的表达与HBeAg的状态有密切的关系, 而以前的研究一致认同HBeAg的阳性状态是HBV急性感染患者感染状态持续所必须<sup>[16]</sup>。HBeAg阳性患者的KC表达TLR2明显的下调, 可以导致KC产生的前炎性因子和其他细胞因子的

减少, 那么KC的抑制病毒复制的作用就不能充分发挥. 另一方面, 研究还观察到, TLR3和TLR4以及TLR9在HBV耐受患者KC上的表达也明显减少, 但与HBeAg的状态没有明显关系<sup>[15]</sup>. 另外, Jiang *et al*对LPS诱导的肝炎小鼠模型的研究发现<sup>[17]</sup>poly(I:C)能够通过激活TLR3或者直接作用于KC而下调TLR4在KC上的表达, 进而诱导了宿主免疫系统对LPS的耐受, 那么我们也可以推测HBV也可能有同样的机制作用于KC, 并抑制KC上相关TLRs的表达从而导致HBV感染的免疫耐受.

**4.2 慢性HBV感染患者的KC表达FasL增加** Fas/FasL系统是介导细胞凋亡的重要途径之一, FasL与Fas抗原结合之后, 可通过细胞凋亡途径使Fas阳性靶细胞死亡. 其介导的正常细胞凋亡对维持机体的生理功能具有重要意义. 病毒感染导致的宿主靶细胞凋亡是病毒致病的一个主要原因, 乙肝病毒感染机体之后, 可导致机体Fas/FasL系统的表达及分布异常, 从而出现细胞凋亡的异常, 最终致肝组织损害和HBV感染慢性化. 近来有研究表明, 在慢性乙型肝炎感染后肝脏的炎症反应过程中, 肝脏KC表达FasL增强在慢性HBV感染过程中起着重要的作用.

Fas在不同的组织表达不同, 在肝脏或激活的成熟淋巴细胞有强表达; 正常肝组织不表达FasL. 乙肝病毒感染可诱导并增强FasL在KC的表达. 肝组织内Fas、FasL表达增强, 其中Fas主要集中在肝细胞, 占93.5%(58/62), FasL主要表达于单个核细胞, 如淋巴细胞和KC, 而且Fas/FasL表达率与肝组织炎症程度明显相关<sup>[18]</sup>. HBV感染的肝细胞表达Fas, 此时KC表达FasL增加并于被感染的肝细胞结合, 导致大量被感染的肝细胞凋亡同时可清除HBV; 但肝组织内淋巴细胞也要表达Fas, KC此时表达FasL增加也会导致淋巴细胞的大量凋亡并导致抗病毒因子的产生减少, 反过来又导致了HBV的清除障碍. 因此感染HBV的肝细胞的凋亡并不能完全破坏HBV基因在感染组织的复制<sup>[19]</sup>, 同时发生的局部的淋巴细胞的凋亡也可能促使免疫耐受形成. 可见Fas/FasL表达水平与肝组织损伤程度相关, 而在HBV清除中的作用还存在着争议.

已有报道在外周HBV感染可诱导活化诱导的淋巴细胞凋亡(activation-induced cell death, AICD), 造成HBV慢性感染的外周免疫耐受, 此AICD发生与HBV感染诱导慢性乙型肝炎外周血淋巴细胞Fas表达增加有关<sup>[20]</sup>. 而在慢性HBV

感染患者的肝组织局部, AICD现象发生的情况以及肝内淋巴细胞浸润和凋亡情况还尚待进一步的研究.

有报道肝移植患者术后的免疫耐受的产生与KC诱导的肝内T淋巴细胞的凋亡密切相关. Sun *et al*对移植后患者肝内KC细胞和T淋巴细胞的研究结果表明<sup>[21]</sup>, 移植后肝内的KC能抑制肝内组织局部的T淋巴细胞的增殖并表达FasL诱导其凋亡, 从而大大降低了宿主对移植物产生的免疫反映, 造成局部的免疫耐受, 有利于移植肝的存活. 同时该研究也表明KC表达FasL增加还能诱导Th1细胞的凋亡并使Th2/Th3的分化增加, 提示KC可能在外周的免疫耐受或者限制免疫反应中起到一定作用. 因此, 可以假设在慢性HBV感染的患者肝组织内也一定有效应淋巴细胞的聚集, 这些淋巴细胞表达的Fas与KC表达的FasL结合后就引起效应淋巴细胞凋亡, 这可能是肝脏炎症时浸润肝组织淋巴细胞发生活化反应后被清除的途径, 但同时应考虑在慢性HBV感染肝组织发生炎症时, 肝组织浸润的效应淋巴细胞经活化后凋亡可能造成肝脏局部淋巴细胞的数量减少和活性下降, 从而导致肝脏局部细胞免疫效应降低, 因此不利于继续清除被HBV感染肝细胞, 导致感染状态持续存在并最终形成HBV在肝组织内的免疫耐受.

**4.3 慢性HBV感染患者的KC表达PD-L1** 程序性死亡-1分子(PD-1)是免疫系统的一种负性调节分子, 属于CD28家族的一员. 在活体内PD-1可在T细胞、B细胞及髓样细胞上表达, 其中主要表达于激活的T细胞. PD-1有两种配体即PD-L1和PD-L2. 在肝组织内, APC、非实质细胞包括窦状内皮细胞和KC上均表达PD-L1<sup>[22-23]</sup>. Iwai *et al*<sup>[24]</sup>对腺病毒感染的小鼠肝内PD-1/PD-L1与T淋巴细胞的关系的研究表明, 当组织发生炎症和感染时, 激活的T细胞可以表达PD-1, 同时肝组织的KC能够表达PD-L1, 此时PD-1/PD-L1信号能够明显地抑制活化的T淋巴细胞的增殖. Mazanet *et al*<sup>[25]</sup>的观察说明PD-1/PD-L1途径在抑制效应T细胞增殖的同时还抑制了某些细胞因子(例如INF- $\gamma$ )的合成. 此外, Boni *et al*<sup>[26]</sup>对慢性HBV感染患者的HBV特异性CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞和HBV特异性CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的观察发现, HBV慢性感染的患者与急性感染相比CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞和CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的免疫应答水平都十分弱, 而且T淋巴细胞不仅仅数量上有缺失而且功能上有很程度的衰弱. 进一步研究发现衰竭的T

#### ■相关报道

Kimura *et al*对HBV感染的转基因小鼠肝内抗原递呈细胞(APC)的研究发现, 激活状态的肝内的APC, 尤其是KC, 在摄取病毒后可启动连锁的抑制病毒复制的效应.

### ■应用要点

进一步研究KC细胞在慢性HBV感染发展过程中地作用有助于探索HBV感染免疫耐受的机制,并可以为慢性HBV感染患者的免疫治疗提供新的靶点。

淋巴细胞要表达PD-1,而通过注射PD-L1抗体阻断PD-1/PD-L1通路的患者的T淋巴细胞无论是数量还是功能上都有明显改善,并显著增强了抗病毒效应。因此, KC表达的PD-L1与T淋巴细胞所表达的PD-1结合可导致T淋巴细胞增殖被抑制、功能衰竭以及抗病毒因子合成减少,这可能也是HBV感染逃过宿主免疫系统的监视并形成慢性感染而发展为免疫耐受的重要途径。

## 5 KC与HBV慢性感染过程中的肝损伤

国内外关于KC的在各种肝脏疾病中的肝损伤作用已经有许多研究所证实,包括病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肝切除以及移植术后的缺血再灌注损伤等。在这些肝脏疾病中KC是主要前炎症因子的来源,并能分泌各种细胞因子(包括TNF、IFN、IL等)、过氧化物、一氧化氮、化学增活素,释放溶酶体酶和蛋白水解酶等,这些物质均有毒性和趋化性,从而导致肝细胞的坏死并介导肝脏的病理损伤<sup>[27]</sup>。

由于缺乏足够的肝脏的标本以及在人体上操作的困难性,以前的许多有关肝损伤的研究结果都是通过观察肝脏疾病时某些细胞或某些因子的数量和表现型所得出的结论,而这些结论虽然可以证明某些细胞或细胞因子在肝损伤中起到了作用,但不足以完全阐述他们参与肝损伤过程中的具体机制。于是为了研究肝脏疾病的免疫病理状况,一些模仿人类肝损伤的动物模型应运而生。近来最常用于研究的鼠类模型主要有刀豆蛋白A(Con A)诱导的肝损伤模型,脂多糖(LPS)诱导的肝损伤模型,乙醇诱导的肝损伤模型以及近期报道较多的Poly(I:C)诱导的肝损伤模型。Con A可促T细胞的有丝分裂,静脉注射可诱导小鼠发生爆发性肝炎,常被作为研究自身免疫性肝炎的肝损伤机制的特征模型;LPS肝炎小鼠的模型是由格兰氏阴性菌细胞壁的组成部分LPS诱导的败血症的肝炎模型,常被用来研究细菌内毒素感染所引起的肝损伤的机制。对以上两种模型中的观察研究发现, KC在两种模型中均可作为启动点,既通过直接的诱导效应细胞对肝细胞产生各种细胞毒性作用,又间接地通过释放前炎症因子(主要是TNF- $\alpha$ 、IFN和化学增活素)来引起肝损伤。这两种模型的肝损伤研究国内外已有众多报道,但是对于HBV等慢性病毒感染所引起的肝损伤机制报道却很少,而进来研究较多的Poly(I:C)是一种人工

合成的病毒RNA的模拟,因而他能够触发机体产生类似病毒感染的免疫应答,与前两种模型相比, Poly(I:C)诱导的肝损伤模型被认为更具有病毒性肝炎的病理特征<sup>[28]</sup>。

Dong *et al*<sup>[29]</sup>对Poly(I:C)诱导的肝损伤小鼠模型中NK细胞的观察研究发现, NK细胞在注射了Poly(I:C)小鼠的肝大量的聚集,并能产生明显的肝损伤作用。而在此过程中, KC依然是免疫反应的启动点: KC上表达TLR3, Poly(I:C)作为其配体,二者结合后引起KC的活化,并分泌IL-12,观察表明NK细胞在肝内的聚集依赖于IL-12的产生,从而导致接下来的一系列反应NK细胞既能够通过细胞毒作用直接杀伤被病毒感染的肝细胞,又可以通过产生TNF- $\alpha$ 等细胞因子或者是通过VCAM-1的表达导致间接的肝损伤,而在损伤过程中IFN- $\gamma$ 不起关键性的作用。而Chen *et al*<sup>[30]</sup>对用HBsAg转基因鼠建立的Poly(I:C)诱导的肝损伤模型的研究却得出了相反的结论,即在Poly(I:C)诱导的肝损伤过程中, NK细胞的导致肝损伤的机制主要依赖于IFN- $\gamma$ ,而不依赖KC和IL-12的产生。另外,各种动物模型的研究均表明KC产生TNF在慢性病毒性肝炎的肝损伤中起重要作用。这个观点最近也存在争论, Biburger和Tiegs<sup>[31]</sup>通过对半乳糖基神经酰胺- $\alpha$ 诱导的肝损伤的研究提出,该模型中导致肝损伤的TNF- $\alpha$ 主要源自肝内淋巴细胞,尤其是NKT细胞,而并非KC。

另外, Tang *et al*<sup>[32]</sup>的研究发现,慢性HBV感染的肝损伤可能与KC表达FasL增加有关。前文已经提到, FasL在KC的表达与肝组织的炎症程度明显相关,因此肝组织中由于淋巴细胞和KC中FasL表达的增强、肝细胞出现FasL的表达及Fas表达的增强,导致了Fas/FasL途径凋亡的肝细胞和淋巴细胞增加,从而致肝组织损害,也是HBV感染损伤肝脏的主要机制之一。

KC细胞在其他各种动物模型以及其他疾病中所导致的肝损伤的作用已经有很多文献所报道<sup>[33-34]</sup>。值得一提的是,在LPS或Con A诱导的肝损伤中KC通过分泌IL-12、TNF- $\alpha$ 、过氧化物和各种化学增活素所致的肝损伤作用,以及其他在肝脏疾病中KC发挥的各种不同的肝损伤作用,这些作用也同样可能参与了HBV慢性感染所介导的肝损伤。

## 6 结论

HBV慢性感染可以发展成为肝硬化以及肝细胞

肝癌. 关于HBV慢性感染的免疫耐受和肝损伤的机制仍然不清楚. 而KC作为机体固有免疫系统的重要组成部分, 能有效地抑制HBV病毒复制, 并能在HBV感染患者的免疫耐受及肝损害等过程中发挥重要的作用. 因此进一步研究KC细胞在慢性HBV感染发展过程中地作用有助于探索HBV感染免疫耐受的机制, 并可以为慢性HBV感染患者的免疫治疗提供新的靶点.

## 7 参考文献

- 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慢性感染免疫耐受期患者肝组织内NK细胞及Kupffer细胞的研究. *中国现代医学杂志* 2007; 17: 1330-1333
- Murray JM, Wieland SF, Purcell RH, Chisari FV. Dynamics of hepatitis B virus clearance in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17780-17785
- Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000; 174: 21-34
- Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195
- Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6669-6674
- Racanello V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-S62
- Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol* 2005; 79: 7269-7272
- Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413: 732-738
- Matsumoto M, Funami K, Oshiumi H, Seya T. Toll-like receptor 3: a link between toll-like receptor, interferon and viruses. *Microbiol Immunol* 2004; 48: 147-154
- Matsumoto M, Kikkawa S, Kohase M, Miyake K, Seya T. Establishment of a monoclonal antibody against human Toll-like receptor 3 that blocks double-stranded RNA-mediated signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1364-1369
- Wu J, Lu M, Meng Z, Trippier M, Broering R, Szczeponek A, Krux F, Dittmer U, Roggendorf M, Gerken G, Schlaak JF. Toll-like receptor-mediated control of HBV replication by nonparenchymal liver cells in mice. *Hepatology* 2007; 46: 1769-1778
- Bowie A, Kiss-Toth E, Symons JA, Smith GL, Dower SK, O'Neill LA. A46R and A52R from vaccinia virus are antagonists of host IL-1 and toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10162-10167
- Harte MT, Haga IR, Maloney G, Gray P, Reading PC, Bartlett NW, Smith GL, Bowie A, O'Neill LA. The poxvirus protein A52R targets Toll-like receptor signaling complexes to suppress host defense. *J Exp Med* 2003; 197: 343-351
- Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R Jr, Ikeda M, Lemon SM, Gale M Jr. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003; 300: 1145-1148
- Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, Riordan SM, Sozzi V, Edwards R, Rodgers S, Kurtovic J, Chang J, Lewin S, Desmond P, Locarnini S. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology* 2007; 45: 102-110
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Immunopathogenesis of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B infection. *Antiviral Res* 2001; 52: 91-98
- Jiang W, Sun R, Wei H, Tian Z. Toll-like receptor 3 ligand attenuates LPS-induced liver injury by down-regulation of toll-like receptor 4 expression on macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17077-17082
- Lee JY, Chae DW, Kim SM, Nam ES, Jang MK, Lee JH, Kim HY, Yoo JY. Expression of FasL and perforin/granzyme B mRNA in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 130-135
- Pasquetto V, Wieland S, Chisari FV. Intracellular hepatitis B virus nucleocapsids survive cytotoxic T-lymphocyte-induced apoptosis. *J Virol* 2000; 74: 9792-9796
- Li L, Gu CH, Li X. [The significance of activation-induced cell death (AICD) in pathogenesis of hepatitis B] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003; 83: 1146-1149
- Sun Z, Wada T, Maemura K, Uchikura K, Hoshino S, Diehl AM, Klein AS. Hepatic allograft-derived Kupffer cells regulate T cell response in rats. *Liver Transpl* 2003; 9: 489-497
- Ishida M, Iwai Y, Tanaka Y, Okazaki T, Freeman GJ, Minato N, Honjo T. Differential expression of PD-L1 and PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues. *Immunol Lett* 2002; 84: 57-62
- Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, Shin T, Tsuchiya H, Pardoll DM, Okumura K, Azuma M, Yagita H. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 2002; 169: 5538-5545
- Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, Okazaki T, Honjo T. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med* 2003; 198: 39-50
- Mazanet MM, Hughes CC. B7-H1 is expressed by human endothelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis. *J Immunol* 2002; 169: 3581-3588
- Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, Laccabue D, Zerbini A, Cavalli A, Missale G, Bertolotti A, Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4125
- Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420
- Dong Z, Wei H, Sun R, Tian Z. The roles of innate immune cells in liver injury and regeneration. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 241-252
- Dong Z, Wei H, Sun R, Hu Z, Gao B, Tian Z. Involvement of natural killer cells in Poly(I:C)-induced liver injury. *J Hepatol* 2004; 41: 966-973
- Chen Y, Sun R, Jiang W, Wei H, Tian Z. Liver-specific HBsAg transgenic mice are over-sensitive to Poly(I:C)-induced liver injury in NK cell- and IFN-gamma-

## ■同行评价

本文选题有特色, 条理较清晰, 引用文献较新, 科学性、创新性和可读性能较好的反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

- dependent manner. *J Hepatol* 2007; 47: 183-190
- 31 Biburger M, Tiegs G. Alpha-galactosylceramide-induced liver injury in mice is mediated by TNF-alpha but independent of Kupffer cells. *J Immunol* 2005; 175: 1540-1550
- 32 Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 159-167
- 33 Su GL. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G256-G265
- 34 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.(常务副总编辑:张海宁 2008-08-28)