

树突状细胞与慢性乙型肝炎

谢秋, 王建华, 牛勃

■背景资料

树突状细胞是人类最重要的抗原提呈细胞, 促进细胞免疫的功效是其他抗原提呈细胞的100倍。HBV感染持续存在的基础是其复制的模板cccDNA, 目前的抗病毒药物对此无直接作用, 主要靠机体病毒特异性T淋巴细胞清除被病毒感染的肝细胞以及长期病毒复制导致的cccDNA库耗竭。因此恢复或增强机体的特异性免疫格外重要, 关于慢性乙型肝炎的免疫治疗研究也日益深入。

谢秋, 王建华, 牛勃, 首都儿科研究所生物技术室 北京市100020

作者贡献分布: 文献检索、资料分析和论文撰写由谢秋完成; 选题和审校由王建华与牛勃完成。

通讯作者: 牛勃, 100020, 北京市, 首都儿科研究所生物技术室。niub2004@126.com

电话: 010-85695544

收稿日期: 2008-12-30 修回日期: 2009-02-28

接受日期: 2009-03-02 在线出版日期: 2009-04-18

Dendritic cells and chronic hepatitis B

Qiu Xie, Jian-Hua Wang, Bo Niu

Qiu Xie, Jian-Hua Wang, Bo Niu, Department of Biotechnology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Correspondence to: Bo Niu, Department of Biotechnology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China. niub2004@126.com

Received: 2008-12-30 Revised: 2009-02-28

Accepted: 2009-03-02 Published online: 2009-04-18

Abstract

The immune function disorders in patients with chronic hepatitis B (CHB) lead to persistent damage of their liver cells and have impact on the ability to clear the virus. Dendritic cells (DCs) are the most important antigen-presenting cells in body. They help to generate sufficient immune response by the invasion of pathogens. The quantity and functionality of DCs directly correlate with the normal function of the host's immune response. Not only can DCs be resistant to the virus, but also serve as vehicles for the virus to spread and escape immune injury. Therefore the research on DCs and improving their function under the state of CHB is quite significant.

Key Words: Dendritic Cells; Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus

Xie Q, Wang JH, Niu B. Dendritic cells and chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(11): 1112-1116

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者免

疫功能发生紊乱, 导致持续性肝细胞损害, 影响对病毒的清除能力。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内最主要的抗原递呈细胞, 激发机体能够针对外界病原体的侵入产生足够的免疫反应, 其数量、功能正常与否直接影响机体的免疫应答。他不仅可以作为宿主抗病毒的功能细胞, 也可以作为有利于病毒传播和逃避免疫损伤的载体。因此, 对CHB状态下DCs性质的研究及功能提高途径的探索具有重要意义。

关键词: 树突状细胞; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒

谢秋, 王建华, 牛勃. 树突状细胞与慢性乙型肝炎. 世界华人消化杂志 2009; 17(11): 1112-1116

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1112.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic Hepatitis B, CHB)的发展和结局, 取决于环境、病毒和宿主的免疫应答等多方面因素。其中患者自身的免疫状态极大地影响到治疗效果。目前传统治疗方法多采用 α -干扰素, 通过降解病毒mRNA直接抑制肝细胞中病毒的复制, 并间接刺激免疫系统, 但乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)清除率仅为30%, 核苷酸类似物和其他病毒复制的抑制剂如拉米夫定、阿德福韦酯等虽能有效抑制病毒复制, 但长期服用易导致抗药性突变体的发生, 病毒反弹, 宿主的免疫系统未能得到根本的改善与调节。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是人体内最主要的抗原递呈细胞, 是T细胞依赖性免疫应答的重要辅助细胞, 能够激发机体针对外界病原体的侵入产生足够的免疫反应。因此在各类感染性疾病包括HBV感染中受到了广泛关注和重视, 研究日益深入。

1 DCs生理功能

DCs在体内广泛分布, 但含量很少, 仅占人外周血单个核细胞的1%以下。根据成熟状态主要分为未成熟DCs和成熟DCs, 正常情况下体内绝大多数是未成熟DCs, 表达低水平MHC II类分

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

子, 共刺激分子和黏附分子, 主要参与抗原的摄取、加工、处理。随着DCs的分化成熟, 逐渐丧失了摄取、加工、处理抗原的能力, 而表达高水平的MHC I/II类分子及共刺激分子B7等, 获得递呈抗原, 刺激机体产生免疫应答的能力。在T淋巴细胞增殖反应中, DCs是重要的辅佐细胞, 通过与抗原特异性的T淋巴细胞形成DCs-T簇, DCs表面的淋巴细胞功能相关抗原-3(LFA-3)和黏附分子ICAM-1等可分别与T细胞上的LFA-2及CD11a发生作用, 促进信号传递, 同时DCs表达B7-1、B7-2等共刺激信号, 这些信号协同作用, 诱导T细胞的活化, 活化的T细胞分泌IL-2等因子, 进一步促进T细胞的增殖, 从而能够针对外界病原体的侵入激发足够的免疫反应。

DCs启动初始细胞免疫应答, 驱使初始T淋巴细胞发育成效应T淋巴细胞以及抗原特异性的记忆T淋巴细胞。根据表型和功能的差别, 外周血中DCs分为2个亚群, 髓样树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs), 均起源于多能造血干细胞。细菌和病毒感染时, mDCs主要发挥抗原提呈功能, 释放大量的IL-12, 诱导Th0细胞分化为Th1细胞, 后者产生Th1型细胞因子介导细胞免疫应答; pDCs则随之产生高水平的I型干扰素, 不仅对病毒复制产生直接抑制作用, 还能激活NK细胞、B细胞、T细胞和mDCs细胞, 从而诱导并增强抗病毒的免疫应答。mDCs在激活初始T细胞引发适应性免疫应答中具有重要作用。动物模型和临床研究均发现过继性回输病毒抗原体外致敏的mDCs能介导产生大量的特异性T细胞免疫应答。

2 CHB状态下DCs功能受损

抗病毒免疫主要依赖于细胞免疫, 但在机体产生免疫应答的过程中, T细胞不能识别游离的蛋白质抗原, 必须经由DCs等抗原递呈细胞将其摄取、加工处理成多肽并与MHC分子连接后, 才能为T细胞所识别。被病毒感染的患者通常有免疫低下或免疫耐受的表现, 研究发现许多病毒感染如丙型肝炎病毒、艾滋病毒、单纯性疱疹病毒、麻疹病毒等宿主体内都伴随有不同程度的DCs功能受损^[1-4]。DCs的作用与其细胞亚群、成熟程度有关。HBV感染中, DCs表达共刺激分子及MHC II类分子明显低于正常, 同时刺激T淋巴细胞增生和细胞因子分泌的能力亦低于正常。因此HBV感染后的慢性化与DCs功能缺陷有

关。由于DCs功能的缺陷, 进一步造成CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)功能不足, 因而形成HBV慢性持续性感染状态。因此CTL应答的强弱对控制HBV感染具有重要的作用^[5-6]。

国内外学者对此进行了大量研究工作。Kurose *et al*^[7]用HBV转基因鼠模型研究HBV感染后机体免疫耐受状态和DCs的关系, 结果发现机体对HBV的耐受状态并不是因为淋巴细胞功能缺陷, 而是由于抗原提呈功能缺陷, 特别是DCs功能缺陷引起。因此诱导成熟的DCs细胞进行免疫过继治疗对重建慢性乙肝患者的细胞免疫有重要的意义。

诸多文献报道认为CHB外周血DCs细胞数量、表型及功能均存在异常^[8-10], 直接导致患者体内的天然免疫损伤。慢性乙肝患者外周血mDCs频数与血清谷丙转氨酶(ALT)水平、病毒载量呈负相关。患者组中不同病程患者的mDCs频数存在差异^[11]。Zheng *et al*^[12]调查了包括CHB患者、急性HBV感染完全恢复者(血清anti-HBs阳性)和HBV疫苗接种有效应答者(血清anti-HBs阳性)共75例, 发现只有CHB患者的DCs在HBsAg刺激后并不能有效地增加MHC II类分子, B7家族和IL-12的表达与分泌, 这进一步影响到T细胞的激活与增殖, 在HBV病毒负荷量高的患者中这一功能缺陷尤为明显, 两者呈负性相关。Zhang *et al*^[13]研究认为循环DCs亚群数量的减低可能是由于DCs从血液迁移到肝脏的结果。31名处于免疫活动期的HBV患儿外周循环DCs数量明显低于15名处于免疫耐受期的患儿, 但均伴随肝内DCs亚群的数量增高, 并与血浆病毒载量呈负相关, 与血清中ALT量呈正相关, 提示进入肝内的DCs亚群直接参与病毒的清除和肝脏的损伤。在CHB和丙型肝炎患者体内, NK/NKT淋巴细胞亚群的功能也呈下降趋势。

最近, Tavakoli *et al*^[14]提出不同看法, 认为多数相关实验研究是基于外周血单核细胞来源刺激分化出的DCs, 存在诸多干扰因素。而将外周血DCs的前体细胞CD11c⁺ mDCs和CD123⁺ pDCs分选出来进行研究可能更有助于直接了解DCs的相关功能变化及与HBV持续化感染的关系。研究人员调查了血清中含高病毒载量的CHB患者(HBV DNA>10⁸拷贝数/L, ALT高于2倍正常值)、低病毒载量CHB患者(HBV DNA<10⁸拷贝数/L, ALT波动于正常-2倍, 抗-HBeAg阳性)

■研究前沿

通过各种方法在体外扩增DCs的同时采用病毒抗原冲击刺激, 提高其抗原提呈能力, 诱导抗原特异性细胞毒性免疫反应清除病毒感染, 如何最大发挥树突状细胞的最适疫苗功能有待规范和完善。

■创新盘点

本文从树突状细胞的生理功能出发引申出慢性乙型肝炎状态下其发生的改变,结合最新研究进展强调细胞免疫在抗病毒感染过程中发挥的主导作用。

和正常对照组各38名,采用上述方法发现三者外周循环总的DCs细胞数量、mDCs、pDCs的频数之间并无统计学差异,体外激发混合淋巴细胞反应(MLR)的能力也并无显著差别。个体DCs随着时间的变化在一定程度上发生数量和表型分子表达比例上的波动。此项研究无疑是从另一个角度上重新审视CHB状态下DCs发生的变化。

当机体遭受HBV入侵时,未成熟DCs摄取抗原,并进行相应的加工处理。研究发现DCs功能缺陷与患者血清中HBV DNA负荷量存在相关性,病毒在DCs细胞内是否能大量复制,Untergasser *et al*^[15]对这一问题进行了细致的研究。将HBV基因组DNA通过腺病毒载体转染入单核细胞来源的DCs内,发现HBsAg和HBeAg低水平表达,无HBV DNA复制。野生型HBV直接作用于DCs细胞或采用连接有海洋腔肠荧光素酶(*renilla reniformis*)报告基因的HBV重组体时,仅有少数细胞内能检测到HBV DNA,胞核内HBV-cccDNA与荧光素酶活性均未被发现,表明病毒颗粒在DCs细胞内脱衣壳和内化过程被阻止。电子显微镜观察到DCs细胞内吞小泡中含有亚病毒颗粒,胞质内未见病毒颗粒和衣壳。从而推测循环血液中DCs细胞只是摄取病毒抗原进行相关的加工处理从而能有效提呈,并不涉及HBV内化和核内转运,参与病毒转录和复制。这一现象同样存在于慢性丙型肝炎患者DCs细胞中^[16]。

尽管目前关于HBV感染如何导致DCs功能受损机制并不甚清楚,但已知与下列因素有关:程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1),他是CD28共刺激家族中的一种抑制性受体,在T淋巴细胞和B淋巴细胞等都表达,他的配体PD-L1(B7-H1)组成性表达在肝脏中的抗原呈递细胞如DCs、Kupffer细胞和星形细胞上。许多研究表明内源性PD-L1的高表达参与着抗肿瘤抗病毒反应。PD-L1与肝浸润T淋巴细胞上的PD-1之间的相互作用导致T淋巴细胞抗病毒效应功能的抑制和细胞凋亡^[17]。在慢性乙型肝炎患者中,外周血mDCs和单核细胞上PD-L1表达水平平均高于健康人^[18-19],抑制mDCs发育成熟和细胞因子分泌,导致DCs功能受损。

Geng *et al*^[20]研究发现B7-H1/ PD-L1共抑制信号途径的异常升高与HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞功能耗竭有关,后者可能直接导致HBV慢性持续性感染。这一现象同样存在于HCV, HIV-1

感染中。

免疫活动期时,伴随着下降的病毒负荷量,CHB患者mDCs上调的PD-L1与血清ALT含量呈正相关。当阻断PD-L1的信号传导时能提高HBV特异性T细胞的频数,增加IFN- γ 和I型细胞因子IL-12等的分泌^[19]。

CHB患者会发生特异性免疫损伤,体内针对HBV的特异性T淋巴细胞反应减弱,不同T淋巴细胞亚群的受损程度不同,往往在削弱针对病毒优势表位的T淋巴细胞反应的同时,却增强了对次优势表位的反应^[21]。从这些患者的外周血中分离出来的病毒特异性T淋巴细胞大部分已经失去了增殖和产生细胞因子的能力,极大影响着机体的抗病毒能力。因此诱导出高数量的特异性CTL就十分有必要。

3 关于CHB的DCs研究进展

3.1 诱导特异性CTL产生 通过在体外扩增DCs的同时采用病毒抗原冲击刺激,能够提高其抗原提呈能力,诱导抗原特异性免疫反应清除病毒感染。可以通过抗原蛋白或多肽片段与DCs共培养,病毒载体(腺病毒、逆转录病毒)介导,裸DNA化学或物理方法转染等。外周循环中的HBsAg不能引起完全的免疫应答,使免疫调节和抗原提呈功能低下,而在体外用病毒相关抗原冲击致敏DCs,再回输体内,DCs就可以把HBV抗原提呈给T细胞,从而提高CTL和CD4⁺ Th功能,打破免疫耐受、恢复细胞免疫应答,这对有效清除HBV具有关键作用。Chisari *et al*^[22]研究发现用含HBsAg DNA的疫苗只能在一部分HBV转基因小鼠中出现刺激抗体反应,但无特异CTL反应出现,而用IL-4, GM-CSF活化骨髓来源的DCs疫苗在所有小鼠均能刺激脾细胞CTL反应。Akbar *et al*^[23]制备了HBsAg冲击脾细胞来源的DCs疫苗治疗HBV转基因鼠模型,虽然只有进行了腹腔内注射的10%发生了完全应答,但无疑为乙肝的治疗提供了新的有效思路。使用HBcAg多肽刺激DCs可比HBsAg多肽更有效地提呈病毒抗原,提高诱导特异性T细胞应答的能力^[24]。研究人员将HBV-S、HBV-C和HBV-E基因分别携带入腺相关病毒(AAV),并用之转染DCs,诱导特异的抗HBV的CTL,结果发现携带有核心抗原的DCs所诱导的CTL能产生最多的IFN- γ ,细胞毒活性最强^[25-26]。

有学者利用HBsAg和HBcAg两种外源蛋白含有的丰富体液与细胞免疫抗原表位将两者重

组混合抗原,以期介导出更强的机体免疫.实验证明在小鼠中可以产生以IFN- γ 反应为主的Th1细胞免疫,增强针对HBV的特异性体液免疫和细胞免疫,为研制新的治疗性乙型肝炎疫苗提供了新的思路 and 理论依据^[27-28].国内王福生 *et al* 制备了HBsAg和HBcAg共负载的乙肝特异性DCs疫苗,使树突状细胞得以负载双重抗原而增强免疫反应.

利用热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)具有的免疫载体分子作用, Peng *et al*^[29]将HBV核心区的表位肽18-27连接于结核分枝杆菌HSP70的C端,转化至毕氏酵母菌株GS115中表达出的融合蛋白发现能够有效激活DCs, CD40、CD86分子表达上调, IL-12p70和TNF- α 大量分泌,介导出HBV特异性CTL产生.

3.2 与CIK细胞协同研究除了以上各种直接修饰DCs的方法外,人们使用细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)时发现他能够影响患者体内的DCs,两者相辅相成的关系有助于进一步加速病毒的清除.

CIK细胞是体外培养的单核细胞经多种细胞因子(IFN- γ 、IL-2、anti-CD3和IL-1 α)共同诱导产生的一类MHC非限制性高效细胞毒细胞.与DCs共同培养时,前者能直接促进DCs高表达特异性共刺激分子、MHC II类分子、黏附分子,加强抗原提呈作用,分泌大量IL-12参与机体免疫调节,同时也增强了CIK细胞毒性^[30].CIK细胞过继免疫治疗CHB,除可以有效抑制HBV复制也能改善受损的DCs.李元元 *et al*^[31]发现HBV病毒载量下降 ≥ 2 个log或转阴,HBsAg阴转和血清转换率显著增高的同时外周血mDCs、pDCs比例明显提高,病毒应答者mDCs产生的IL-12, pDCs产生的IFN- γ 也明显增多. Shi *et al*^[32]也观察到相同结果.此外在治疗HCV感染时也能够很好的改善外周循环DCs^[33].

刘树人 *et al*^[34]探讨了采用HBsAg冲击致敏的自体DCs细胞诱导的HBsAg特异性CIK细胞对CHB的治疗作用.将研究对象分为HBsAg特异性CIK细胞治疗组(特异性CIK组, 23例),拉米夫定组(LAM组, 17例)和干扰素(IFN-2b组, 13例),所有病例均按标准诊断为CHB常规分离外周血单个核细胞,进一步培养诱导成为HBsAg冲击致敏的DCs及HBsAg特异性CIK细胞,分别经皮下(起到抗原递呈作用,诱导机体的免疫识别功能)和静脉回输.另选LAM和IFN α 2b常规治疗作为对照,观察HBV标志物、肝功能的变

化和不良反应,治疗结束后随访.结果发现自体HBsAg冲击致敏的DCs及其诱导的HBsAg特异性CIK细胞可促进CHB患者HBeAg和HBV DNA阴转, HBeAg/HBeAb的血清转换率提高,同时肝功能也得到恢复^[35-36],疗效高于拉米夫定治疗组,显示出了较好的临床应用前景.

4 结论

从多方面研究DCs与CHB的关系具有重要意义,能更清楚阐明病毒侵袭机体的作用机制,协同免疫效应细胞建立更有效的免疫反应来清除病毒具有潜在的巨大优势,但一系列问题诸如介导病毒清除的免疫细胞的最佳数量、表型和效应功能等需要做更深入的研究.大量的新方法新思路无疑为今后DCs细胞治疗CHB的大规模临床应用开辟了新的道路.

5 参考文献

- 1 Auffermann-Gretzinger S, Keffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97: 3171-3176
- 2 Lore K, Larsson M. The role of dendritic cells in the pathogenesis of HIV-1 infection. *APMIS* 2003; 111: 776-788
- 3 Kruse M, Rosorius O, Kratzer F, Stelz G, Kuhnt C, Schuler G, Hauber J, Steinkasserer A. Mature dendritic cells infected with herpes simplex virus type 1 exhibit inhibited T-cell stimulatory capacity. *J Virol* 2000; 74: 7127-7136
- 4 Grosjean I, Caux C, Bella C, Berger I, Wild F, Banchereau J, Kaiserlian D. Measles virus infects human dendritic cells and blocks their allostimulatory properties for CD4+ T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 801-812
- 5 Kunitani H, Shimizu Y, Murata H, Higuchi K, Watanabe A. Phenotypic analysis of circulating and intrahepatic dendritic cell subsets in patients with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2002; 36: 734-741
- 6 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
- 7 Kurose K, Akbar SM, Yamamoto K, Onji M. Production of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) by murine hepatitis B virus carriers: neonatal tolerance versus antigen presentation by dendritic cells. *Immunology* 1997; 92: 494-500
- 8 Arima S, Akbar SM, Michitaka K, Horiike N, Nuriya H, Kohara M, Onji M. Impaired function of antigen-presenting dendritic cells in patients with chronic hepatitis B: localization of HBV DNA and HBV RNA in blood DC by in situ hybridization. *Int J Mol Med* 2003; 11: 169-174
- 9 Beckebaum S, Cicinnati VR, Dworacki G, Muller-Berghaus J, Stolz D, Harnaha J, Whiteside TL, Thomson AW, Lu L, Fung JJ, Bonham CA. Reduction in the circulating pDC1/pDC2 ratio

■名词解释

CIK细胞: 外周血单个核细胞在体外经多种细胞因子(如IFN- γ 、IL-1、IL-2、anti-CD3 mAb)共同刺激后诱导而成的一类细胞群,具有显著的抗病毒、抗肿瘤活性.通过与肿瘤细胞接触直接杀伤肿瘤或分泌IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-6等多种抗肿瘤和抗病毒的细胞因子抑制肿瘤生长和病毒的复制,具有提高患者自身抗肿瘤和抗病毒的能力.

同行评价

本文选题较好, 内容丰富, 语言流畅, 具有一定的可读性。

- and impaired function of ex vivo-generated DC1 in chronic hepatitis B infection. *Clin Immunol* 2002; 104: 138-150
- 10 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
- 11 朱文静, 谢青, 陈榕, 贾妮娜, 项晓刚, 林兰意, 郭斯敏, 王晖. CD11c⁺髓样树突状细胞在慢性乙型肝炎中频数与细胞表型的变化. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2007-2011
- 12 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
- 13 Zhang Z, Chen D, Yao J, Zhang H, Jin L, Shi M, Zhang H, Wang FS. Increased infiltration of intrahepatic DC subsets closely correlate with viral control and liver injury in immune active pediatric patients with chronic hepatitis B. *Clin Immunol* 2007; 122: 173-180
- 14 Tavakoli S, Mederacke I, Herzog-Hauff S, Glebe D, Grün S, Strand D, Urban S, Gehring A, Galle PR, Böcher WO. Peripheral blood dendritic cells are phenotypically and functionally intact in chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 61-70
- 15 Untergasser A, Zedler U, Langenkamp A, Hösel 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
- 16 Gelderblom HC, Nijhuis LE, de Jong EC, te Velde AA, Pajkrt D, Reesink HW, Beld MG, van Deventer SJ, Jansen PL. Monocyte-derived dendritic cells from chronic HCV patients are not infected but show an immature phenotype and aberrant cytokine profile. *Liver Int* 2007; 27: 944-953
- 17 Tavakoli S, Schwerin W, Rohwer A, Hoffmann S, Weyer S, Weth R, Meisel H, Diepolder H, Geissler M, Galle PR, Lohr HF, Böcher WO. Phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in chronic hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2004; 85: 2829-2836
- 18 Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. *Immunity* 2005; 23: 53-63
- 19 Chen L, Zhang Z, Chen W, Zhang Z, Li Y, Shi M, Zhang J, Chen L, Wang S, Wang FS. B7-H1 up-regulation on myeloid dendritic cells significantly suppresses T cell immune function in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol* 2007; 178: 6634-6641
- 20 Geng L, Jiang G, Fang Y, Dong S, Xie H, Chen Y, Shen M, Zheng S. B7-H1 expression is upregulated in peripheral blood CD14⁺ monocytes of patients with chronic hepatitis B virus infection, which correlates with higher serum IL-10 levels. *J Viral Hepat* 2006; 13: 725-733
- 21 Rehmann B. Chronic infections with hepatotropic viruses: mechanisms of impairment of cellular immune responses. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 152-160
- 22 Stumpfner-Cuvelette P, Benaroch P. Multiple roles of the invariant chain in MHC class II function. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1542: 1-13
- 23 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: 295-299
- 24 Kang P, Luo SL, Li SC. [Comparative study on dendritic cells stimulated with HBsAg or HBeAg in patients with chronic hepatitis B] *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2007; 21: 250-252
- 25 You H, Liu Y, Cong M, Ping W, You C, Zhang D, Mehta JL, Hermonat PL. HBV genes induce cytotoxic T-lymphocyte response upon adeno-associated virus (AAV) vector delivery into dendritic cells. *J Viral Hepat* 2006; 13: 605-612
- 26 黄呈辉, 欧阳玲, 黄建国, 黎淦平, 江鹏飞, 姚集鲁. HBV抗原基因修饰树突状细胞疫苗体外抗HBV的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1864-1869
- 27 Aguilar JC, Lobaina Y, Muzio V, García D, Pentón E, Iglesias E, Pichardo D, Urquiza D, Rodríguez D, Silva D, Petrovsky N, Guillén G. Development of a nasal vaccine for chronic hepatitis B infection that uses the ability of hepatitis B core antigen to stimulate a strong Th1 response against hepatitis B surface antigen. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 539-546
- 28 姚伟, 刘广洋, 任雅平, 李玉, 张岩锐, 任魁, 沈心亮. 重组HBcAg与HBsAg混合抗原的免疫效果. *中国生物制品学杂志* 2007; 20: 198-200
- 29 Peng M, Chen M, Ling N, Xu H, Qing Y, Ren H. Novel vaccines for the treatment of chronic HBV infection based on mycobacterial heat shock protein 70. *Vaccine* 2006; 24: 887-896
- 30 Märten A, Ziske C, Schöttker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations. *J Immunother* 2001; 24: 502-510
- 31 李元元, 施明, 张冰, 汤紫荣, 陈黎明, 福军亮, 王福生. 细胞因子诱导的自体杀伤细胞回输治疗慢性乙型肝炎患者树突状细胞功能的研究. *传染病信息* 2008; 21: 112-114
- 32 Shi M, Fu J, Shi F, Zhang B, Tang Z, Zhang Z, Zhang H, Jin L, Chen L, Wang H, Akbar SM, Wang FS. Viral suppression correlates with dendritic cell restoration in chronic hepatitis B patients with autologous cytokine-induced killer cell transfusion. *Liver Int* 2009; 29: 466-474
- 33 童春容, 耿彦彪, 江倩, 陆道培. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗白血病合并丙型肝炎的首次报告. *北京医科大学学报* 2000; 32: 251-255
- 34 刘树人, 张雁, 谢庆, 李灼亮, 余宙耀, 孔祥平. HBsAg冲击致敏的自体DCs诱导的CIK细胞对慢性乙型肝炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 897-899
- 35 苏海滨, 施明, 张冰, 汤紫荣, 李捍卫, 雷周云, 王慧芬, 王福生. CIK治疗肝硬化患者抗病毒疗效及对淋巴细胞和DC的影响. *军医进修学院学报* 2007; 28: 263-265
- 36 Gao Y, Wei L, Chen HS, Sun J, Wang SX, Wang Y. [Autologous adoptive immunotherapy without destruction of infected cells during the treatment of chronic hepatitis B] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2003; 11: 391-393

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕