

CD8+CTL在乙型肝炎发病作用中的研究现状及进展

赵永晓, 冯丽英

■背景资料

乙型肝炎的发病机制主要是机体清除HBV而引发的细胞免疫损伤。机体产生的针对HBV的CTL在病毒清除及肝细胞损伤方面均起关键作用。病毒感染短暂或持续、肝细胞损伤严重或轻微, 主要取决于CTL应答的广度和力度。

赵永晓, 冯丽英, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 本综述由赵永晓书写完成, 冯丽英审校。

通讯作者: 冯丽英, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。hysfly888@163.com
电话: 0311-66002951

收稿日期: 2008-12-12 修回日期: 2009-01-08

接受日期: 2009-01-12 在线出版日期: 2009-02-08

Current status and advance of CD8+CTL in occurrence of hepatitis B

Yong-Xiao Zhao, Li-Ying Feng

Yong-Xiao Zhao, Li-Ying Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Li-Ying Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. hysfly888@163.com

Received: 2008-12-12 Revised: 2009-01-08

Accepted: 2009-01-12 Published online: 2009-02-08

Abstract

The cellular immune response is thought to play a critical role in viral clearance and disease pathogenesis during HBV infection. Cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) response to HBV plays a key role in the viral clearance and liver cell injuries. As a main subpopulation of CTL, CD8+CTL can eliminate viral through cytotoxic mechanism and non-cytotoxic mechanism. In acute hepatitis B, the CTL response is polyclonal and multispecific, which can eliminate the virus in time; but the CTL response is monoclonal and monospecific in chronic HBV infection, which causes persistent HBV infection. This may be concerned with the dysfunction and insufficiency of the CD8+CTL.

Key Words: Hepatitis B virus; CD8+CTL; Dysfunction

Zhao YX, Feng LY. Current status and advance of CD8+CTL in occurrence of hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(4): 384-388

摘要

乙型肝炎的发病机制主要是机体清除乙肝病

毒(hepatitis B virus, HBV)而引发的细胞免疫损伤。机体产生的针对HBV的细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)在病毒清除及肝细胞损伤方面均起关键作用。CD8+CTL是CTL的主要功能亚群, 他们通过细胞毒机制和非细胞毒机制清除病毒。在急性自限性HBV感染时, CTL应答呈多克隆性和多特异性, 能够及时清除病毒; 而在慢性HBV感染时, CTL应答呈单克隆性和寡特异性, 导致HBV持续感染。慢性HBV感染可能与CD8+CTL数量不足及功能缺陷有关。

关键词: 乙型肝炎病毒; CD8+CTL; 功能缺陷

赵永晓, 冯丽英. CD8+CTL在乙型肝炎发病作用中的研究现状及进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(4): 384-388

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/384.asp>

0 引言

乙型肝炎的发病机制尚不十分明确, 亦无特殊治疗方法, 抗病毒治疗只能抑制病毒复制, 不能彻底地清除病毒, 因此阐明乙型肝炎的发病机制尤为重要。目前认为, 乙型肝炎的发病机制主要是机体清除乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)而引发的细胞免疫损伤。机体产生的针对HBV的细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)在清除病毒中发挥关键作用。HBV特异性CTL对感染肝细胞的识别被认为是引起肝细胞损伤和清除病毒的中心环节。病毒感染短暂或持续、肝细胞损伤的严重或轻微, 主要取决于CTL应答的广度和力度^[1]。本文就CTL在乙型病毒性肝炎发病中作用的研究现状作一综述。

1 CTL的结构、分型

细胞免疫功能的执行者是T淋巴细胞, 而CD4+T细胞和CD8+T细胞代表两类主要的T细胞亚群。其中CD8+T细胞可分为幼稚型和效应/记忆型, CTL是其效应阶段, 也是CD8+T细胞的主要功能亚群。根据膜表面抗原分子及T细胞抗原受体(TCR)的不同将CTL分为3个亚群: (1)CD3+CD4-CD8+细胞, 即CD8+CTL, 他通过

■同行评议者

孙殿兴, 主任医师, 白求恩国际和平医院肝病科; 张占卿, 主任医师, 上海市(复旦大学)公共卫生中心

TCR $\alpha\beta$ 识别靶细胞特异性抗原和 I 类MHC分子; (2)CD3+CD4+CD8-细胞, 即CD4+CTL, 他通过TCR $\alpha\beta$ 识别靶细胞特异性抗原和 II 类MHC分子; (3)CD3+CD4-CD8-TCR $\gamma\delta$ +细胞, 即NKT细胞, 是MHC非限制性的T细胞; 其中CD8+CTL是机体细胞免疫的主要效应细胞^[2]. 静止的CTL以前体细胞形式存在, 在识别并结合靶细胞表面抗原多肽-MHC- I 类分子复合物后, 活化为抗原特异性的CTL效应细胞, 发挥特异性杀伤靶细胞的功能. CD8+CTL在细胞免疫中具有重要作用, 特别是在抗病毒、抗胞内感染的作用尤为明显.

2 CTL抗病毒的作用机制

CTL通过对病毒相关抗原表位的识别、活化后, 可以通过两种不同的机制清除病毒: (1)细胞毒机制: 经穿孔素、颗粒酶途径杀伤感染肝细胞, 或通过Fas/FasL途径启动靶细胞的凋亡, 在清除病毒的同时可造成感染肝细胞的损伤, 以上两种细胞毒途径可以独立存在, 也可以协同作用; (2)非细胞毒机制: 通过分泌细胞因子IFN- γ 、TNF- α 等清除细胞内病毒而不杀伤感染肝细胞.

2.1 细胞毒机制 人体被HBV感染后, MHC- I 类抗原限制的CD8+CTL可以通过2条细胞毒途径清除HBV: 一是通过穿孔素和颗粒酶途径, 使感染的肝细胞溶解破坏的同时清除HBV: CTL被激活后, 其细胞内的穿孔素以及其他介质以脱颗粒形式释放出来, 在Ca²⁺的作用和中性pH条件下, 以单聚体的形式与靶细胞膜结合, 在靶细胞膜上形成管状结构, 导致膜的完整性受损, 一些电解质和大分子物质流出胞外, 致使靶细胞因渗透压改变而溶解死亡^[3]. 颗粒酶是CTL胞内颗粒中的一类丝氨酸蛋白酶, 可经穿孔通道进入细胞而促进杀伤作用. 同时穿孔素还可以促发靶细胞对颗粒酶快速的内饮作用. 二者可独立或协同作用. 二是通过Fas途径介导靶细胞凋亡: CTL识别抗原时诱导自身表达FasL, 并与靶细胞表面Fas结合, 启动凋亡信号, 活化细胞死亡程序, 介导靶细胞凋亡而清除HBV. 后者在清除病毒时, 无细胞内容物(如溶酶体酶)外漏, 可保护正常组织细胞免遭损害, 并能激活内源性核酸内切酶可降解病毒DNA, 阻止靶细胞死亡所释放的病毒再度感染旁邻正常细胞, 在抗病毒感染中具有更重要的生物学意义.

CD8+CTL通过细胞毒机制清除HBV的作用特点是: (1)杀伤效应具有抗原特异性, 且受MHC- I 类分子限制; (2)可连续杀伤靶细胞, 杀伤效率高. 对靶细胞进行攻击后的CTL细胞与裂

解的靶细胞分离后, 又可继续攻击其他的靶细胞, 一个CTL细胞在几小时内可以杀伤数十个靶细胞.

2.2 非细胞毒机制 CTL效应功能除能以细胞毒性破坏感染细胞清除HBV外, 还能产生细胞因子通过非细胞毒效应抑制病毒基因的表达和复制^[1]而不引起细胞损伤. 免疫系统在识别病毒抗原后分泌抗病毒的细胞因子IFN- γ 、TNF- α 和IL-2等, 这些因子通过作用于肝细胞, 使肝细胞应答细胞因子诱导的信号和激活特定的细胞内信号转导途径发挥抗病毒作用, 并能增强抗原提呈及NK细胞、单核巨噬细胞对病毒的杀伤吞噬作用.

3 CTL在急性HBV感染中的作用

急性HBV感染时, HLA- I 分子限制的CTL对病毒外膜、衣壳和多聚酶蛋白的多个抗原表位有活跃的特异的CTL应答, 表现为多克隆性(指一株CTL能识别多个表位进行应答)和多特异性(指多个TCR能与一个MHC-抗原肽复合体相互作用), 在清除病毒同时伴随着肝细胞的损伤^[1].

由于HBV不能在体外组织培养中生长, 而黑猩猩是惟一能被感染的动物, 这些缺陷一直阻碍了HBV感染免疫病理的研究^[4]. 迄今的研究认为急性HBV感染时CD8+T细胞在病毒的清除和发病中均起主要作用. Thimme *et al*^[5]通过分别对CD4+T和CD8+T缺失的黑猩猩研究就证明了这一点. 急性乙型肝炎患者的体内可测到较高频率的CTL群体, 这部分细胞具有分泌穿孔素、颗粒酶及IFN- γ 的能力, 也说明当病毒侵入机体后, 特异性CTL可通过细胞毒途径和非细胞毒途径抑制病毒复制并清除病毒. 也有研究认为在急性HBV感染中非细胞毒机制更早于细胞毒机制发挥抗HBV作用. Guidotti *et al*^[6]对急性乙型肝炎黑猩猩模型进行研究, 通过对其进行每周采血和肝脏穿刺发现, 感染后约8 wk肝内的各种HBV DNA分子, 包括cccDNA达峰值, 此后迅速降低, 同时第8周出现IFN- γ mRNA, 并逐渐升高. 在病毒的降低过程中并无ALT升高或肝组织病变, 直至10-12 wk开始出现炎症, 表明肝内病毒清除与肝细胞损伤不是同时发生, HBV清除在肝损伤前开始, 但是病毒的清除与IFN- γ mRNA同时出现. 由此推测机体可能在感染病毒的早期存在一种有效的清除HBV而不引起肝细胞损伤的机制, 而这种机制可能与IFN- γ 有密切关系.

4 CTL在慢性HBV感染中的作用

慢性HBV感染时, 1个克隆的CTL只对病毒的单

■ 研发前沿

急性自限性乙型肝炎患者体内可以观察到强烈的多克隆、多特异性的CTL应答, 可以及时清除病毒; 而在慢性乙型肝炎患者体内CTL应答很弱或检测不到, 是单克隆性、寡特异性的, 导致病毒持续存在, 病程迁延. HBV特异性CTL功能缺陷, 应答的减弱是乙型肝炎病毒持续存在、感染慢性化的主要原因.

■相关报道

Lau *et al* 在临床研究发现, 进行骨髓移植或外周血干细胞移植时, 慢性乙型肝炎患者在接受了对HBV有免疫力的骨髓后, 可以清除体内的HBsAg, 有一部分甚至发生了HBsAg的血清学转换, 而且已经证实受者体内的T细胞来源于供者。

一或少数表位应答, 且应答性很弱, CTL应答呈单克隆性和寡特异性, 因此感染得以持续, 肝内炎症和肝细胞损伤也较轻微^[1]。在慢性HBV的感染过程中, CTL数量不足及功能缺陷影响了CTL的功能, 导致机体不能及时清除病毒。

4.1 CTL数量不足与慢性HBV感染 在对黑猩猩的研究中发现, 感染乙肝病毒之前去除体内的CD8+T细胞, 可以导致病毒的持续感染和病毒的高复制^[5]。这说明足够的CD8+T细胞在病毒的清除方面起着关键的作用。

既往研究表明急性自限性HBV感染患者体内出现强烈而多克隆的CTL反应, 同时伴随血清转氨酶升高及肝脏病理损害, 进而引起HBV的清除; 而在慢性乙肝患者体内CTL反应非常微弱甚至检测不到^[7]。Maini *et al*^[8]及Sobao *et al*^[9]研究发现, 在病毒载量高的患者外周血中, 表位特异性的CTL很低, 而且即使在病毒载量低、anti-HBe(+)的患者外周血中并不都能检测出表位特异性的CTL。可能的原因: (1)病毒特异性CTL优先隔室在肝内, 外周血中特异性CTL相对减少。(2)慢性肝炎病程长, 清除病毒过程中消耗了大量的特异性CTL, 致使特异性CTL处于耗竭状态。(3)特异性CTL的数量低于检测标准。(4)检测方法不敏感。然而病毒抗原特异性CTL的研究是揭示病毒性肝炎免疫发病机制的关键, 了解抗原特异性CTL的数量及功能变化有利于阐明病毒性肝炎的发病机制, 也有利于抗病毒治疗过程中机体免疫状态的检测^[10]。近年来MHC/肽四聚体复合物(tetramer)技术为检测表位特异性CTL提供了定量标准^[11], 也为进一步了解慢性HBV感染患者表位特异性CTL与病毒复制及肝脏损害之间的相关性提供了可能。

4.2 CTL功能缺陷与慢性HBV感染 通过tetramer技术结合胞内因子染色分析, 发现比单纯tetramer方法所得到的表位特异性CTL要多。在这些能被tetramer检测出的CTL中, 有的不具有分泌细胞因子或穿孔素的能力, 表明慢性乙肝患者外周血的CTL数量不能反映其功能, 体内存在的CTL数量并不能代表机体的免疫状态。在慢性乙肝患者体内, HBcAg18-27特异性CTL可以被检测到, 但这部分表位特异性的CTL存在着功能缺陷, 其产生穿孔素、颗粒酶及IFN- γ 的能力低下甚至缺失^[12]。Maini *et al*^[8]也报道, 病毒载量低、ALT正常的慢性乙肝患者, HBV特异性CD8+T细胞占循环中CD8+T细胞频度高, 表现为静止

性表型, 但在体外抗原刺激下, 体外增殖能力迅速增加、IFN- γ 的产生及细胞毒活性增强; 而病毒载量高、ALT升高的慢性乙肝患者, HBV特异性CD8+T细胞占循环中CD8+T细胞频度低, 而且在体外抗原刺激下, 增殖能力低下。这种病毒特异性CTL的功能缺陷在HIV、CMV中也有报道^[13-14]。

CTL功能缺陷可能的原因: (1)病毒的高复制状态。在感染LCMV(淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒)的动物模型中发现, 持续的高病毒复制可以导致T细胞功能的逐渐丧失^[15]。在临床试验中发现HBV特异性CTL的反应强度与血清的病毒载量呈负相关, 在低病毒载量时可以检测到较强的T细胞反应, 在较高病毒载量时, T细胞反应很弱, 甚至检测不到^[16]。You *et al*^[17]还报道T细胞的功能缺陷与血清病毒载量呈明显的直线相关, 高病毒载量在T细胞的低反应中起重要作用。(2)病毒变异影响CTL对病毒的识别。Webster *et al*^[18]在研究中发现HBcAg特异性CD8+T细胞的缺失可能是病毒变异引起的。(3)CD4+T细胞不足, 因为CD8+T细胞功能的充分发挥需要CD4+T细胞的辅助。(4)抑制性受体的表达。程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)是CD28共刺激家族中的一种抑制性受体, 可以被T细胞表达^[19]。他的配体PD-L1表达在肝脏中的抗原提呈细胞, PD-L1与PD-1相互作用导致T细胞抗病毒功能的抑制和T细胞的凋亡^[20]。通过给LCMV感染的小鼠注射封闭PD-1或PD-L1的抗体可以恢复LCMV特异性CD8+T的分泌细胞因子的能力及细胞毒性, 也引起病毒载量的显著降低^[21]。在给HBV转基因小鼠注射PD-L1的封闭抗体后也发现肝脏中的CTL分泌IFN- γ 增多^[14, 22]。在临床研究中也发现阻断了PD-1与PD-L1的反应可以引起HBcAg特异性CD8+T细胞数量上的增加和扩增能力的增强。这说明PD-1与PD-L1的反应抑制了病毒特异性CTL的功能。(5)凋亡相关蛋白的高表达。Lopes *et al*^[23]研究发现凋亡前体蛋白Bim在慢性乙型肝炎患者中的HBV特异性CD8+T中的表达是上调的, 通过阻断Bim介导的细胞凋亡, 可以恢复HBV特异性CD8+T的功能。(6)T细胞功能缺陷与调节性T细胞(CD4+CD25+T)有一定关系^[24]。调节性T细胞在预防免疫病理损伤的同时也参与了病毒的持续感染。

5 结论

HBV感染后病毒的清除与宿主特异性的CTL应

答的强度及宽度密切相关. 急性自限性乙肝患者体内可以观察到强烈的多克隆、多特异性的CTL应答, 可以及时清除病毒; 而在慢性乙肝患者体内CTL应答很弱或检测不到, 是单克隆性、寡特异性的, 导致病毒持续存在, 病程迁延. HBV特异性CTL功能缺陷, 应答的减弱是乙肝病毒持续存在、感染慢性化的主要原因. 宿主的特异性细胞免疫状态决定了HBV感染后的临床转归. 通过一些免疫调节治疗可以恢复CTL的功能, 这为我们治疗慢性HBV感染提供了新的方向. 在临床研究发现, 进行骨髓移植或外周血干细胞移植时, 慢性乙型肝炎患者在接受了对HBV有免疫力的供者(Anti-HBs和/或Anti-HBc阳性)的骨髓后, 可以清除体内的HBsAg, 有一部分受者甚至发生了HBsAg的血清学转换, 产生乙肝表面抗体, 而且通过染色体检测, 已经证实受者体内的T细胞来源于供者^[25]. Luo *et al*^[26]在肝移植中也有类似发现. 这说明慢性乙型肝炎患者特异性的细胞免疫功能障碍, 一旦获得正常的细胞免疫功能, 就能及时清除病毒, 这为我们对乙肝患者进行特异性的免疫治疗提供了新的理论依据.

6 参考文献

- 1 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 123-127
- 2 龚非力. 医学免疫学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 151-152
- 3 Keefe D, Shi L, Feske S, Massol R, Navarro F, Kirchhausen T, Lieberman J. Perforin triggers a plasma membrane-repair response that facilitates CTL induction of apoptosis. *Immunity* 2005; 23: 249-262
- 4 Wieland SF, Spangenberg HC, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional template in infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2129-2134
- 5 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76
- 6 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
- 7 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50
- 8 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, Bertoletti 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
- 9 Sobao Y, Tomiyama H, Sugi K, Tokunaga M, Ueno T, Saito S, Fujiyama S, Morimoto M, Tanaka K, Takiguchi M. The role of hepatitis B virus-specific memory CD8 T cells in the control of viral replication. *J Hepatol* 2002; 36: 105-115
- 10 Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertoletti A, Pilli M, Cavallo C, Cavalli A, Urbani S, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology* 2001; 33: 963-971
- 11 Tsai SL, Lee TH, Chien RN, Liao SK, Lin CL, Kuo GC, Liaw YF. A method to increase tetramer staining efficiency of CD8+ T cells with MHC-peptide complexes: therapeutic applications in monitoring cytotoxic T lymphocyte activity during hepatitis B and C treatment. *J Immunol Methods* 2004; 285: 71-87
- 12 张蓓, 付晓岚, 王靖雪, 韩俊峰, 吴玉章. 乙型肝炎患者HBcAg18-27表位特异性细胞毒性T细胞的研究. *免疫学杂志* 2007; 23: 319-330
- 13 Kakimi K, Isogawa M, Chung J, Sette A, Chisari FV. Immunogenicity and tolerogenicity of hepatitis B virus structural and nonstructural proteins: implications for immunotherapy of persistent viral infections. *J Virol* 2002; 76: 8609-8620
- 14 Yang PL, Althage A, Chung J, Chisari FV. Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13825-13830
- 15 Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. *J Virol* 2003; 77: 4911-4927
- 16 Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, Laccabue D, Zerbini A, Cavalli A, Missale G, Bertoletti A, Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4225
- 17 You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Chen HY, Yu L, Tang BZ, Huang JH. Effect of viral load on T-lymphocyte failure in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1112-1119
- 18 Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL, Williams R, Dusheiko G, Bertoletti A. Longitudinal analysis of CD8+ T cells specific for structural and nonstructural hepatitis B virus proteins in patients with chronic hepatitis B: implications for immunotherapy. *J Virol* 2004; 78: 5707-5719
- 19 Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-548
- 20 Dong H, Zhu G, Tamada K, Flies DB, van Deursen JM, Chen L. B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes. *Immunity* 2004; 20: 327-336
- 21 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
- 22 Maier H, Isogawa M, Freeman GJ, Chisari FV. PD-1: PD-L1 interactions contribute to the functional suppression of virus-specific CD8+ T lymphocytes

■创新盘点

本文着重介绍慢性乙型肝炎患者特异性细胞免疫状态, 特别是CTL的功能障碍, 进一步阐明了HBV持续感染的原因及机制.

■同行评价

本文对CTL在乙型病毒性肝炎免疫发病中的作用进行了综述,内容详实准确,提供了许多有意义的新信息。

- in the liver. *J Immunol* 2007; 178: 2714-2720
- 23 Lopes AR, Kellam P, Das A, Dunn C, Kwan A, Turner J, Peppas D, Gilson RJ, Gehring A, Bertoletti A, Maini MK. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. *J Clin Invest* 2008; 118: 1835-1845
- 24 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
- 25 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
- 26 Luo Y, Lo CM, Cheung CK, Lau GK, Fan ST, Wong J. Identification of hepatitis B virus-specific lymphocytes in human liver grafts from HBV-immune donors. *Liver Transpl* 2007; 13: 71-79

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传递、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。(常务副总编辑: 张海宁 2009-02-08)