

乙型病毒性肝炎的免疫动力学

胡敏鹏, 郑琦, 江家骥

胡敏鹏, 郑琦, 江家骥, 福建医科大学附属第一医院肝病中心 福建省福州市 341000

作者贡献分布: 本文综述由胡敏鹏与郑琦完成; 江家骥审校。
通讯作者: 江家骥, 教授, 主任医师, 341000, 福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院肝病中心. jiang_jjc@yahoo.com.cn
收稿日期: 2011-02-22 修回日期: 2011-04-21
接受日期: 2011-04-26 在线出版日期: 2011-05-08

Kinetics of immune responses to hepatitis B virus infection

Min-Li Hu, Qi Zheng, Jia-Ji Jiang

Min-Li Hu, Qi-Zheng, Jia-Ji Jiang, Clinical and Research Center for Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 341000, Fujian Province, China

Correspondence to: Professor Jia-Ji Jiang, Clinical and Research Center for Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 341000, Fujian Province, China. jiang_jjc@yahoo.com.cn

Received: 2011-02-22 Revised: 2011-04-21

Accepted: 2011-04-26 Published online: 2011-05-08

Abstract

The pathogenesis of hepatitis B is mainly triggered by the host's cellular immune responses to hepatitis B virus (HBV) infection, and the immune responses against the virus depends on the interaction of various immune cells. Current research of immunity to hepatitis B infection mainly focuses on understanding the differences between patients who can control HBV infection and those with persistent infection. In this paper, we analyze how immunological events influence the development of innate and adaptive immunity needed to control HBV infection and explore the mechanisms by which high levels of viral antigens, CD4⁺ T cells, programmed death 1 (PD-1), the presence of regulatory T cells, and impaired dendritic cell functions maintain the HBV-specific immunological failure.

Key Words: Hepatitis B virus; Natural killer cells; CD4⁺ T cells; CD8⁺ T cells; CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells; Programmed death 1; Dendritic cells

Hu ML, Zheng Q, Jiang JJ. Kinetics of immune responses to hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(13): 1381-1388

摘要

乙型肝炎的发病机制主要是机体清除乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)而引发的细胞免疫病理改变, 机体对病毒的免疫应答有赖于一系列免疫活性细胞的相互作用。目前国内外主要就HBV感染控制者和感染持续者间的免疫差异原因进行研究。本文就乙型肝炎病毒感染状态下机体控制HBV感染下各相关免疫细胞间的作用机制以及对导致HBV特异免疫缺陷的因素(如高病毒抗原、CD4⁺ T淋巴细胞、程序死亡-1、调节性T淋巴细胞和损伤的树突状细胞)作一综述。

关键词: 乙型肝炎病毒; 自然杀伤细胞; CD4⁺ T淋巴细胞; CD8⁺ T淋巴细胞; CD4⁺CD25⁺调节性T淋巴细胞; 程序死亡1; 树突状细胞

胡敏鹏, 郑琦, 江家骥. 乙型病毒性肝炎的免疫动力学. 世界华人消化杂志 2011; 19(13): 1381-1388

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1381.asp>

0 引言

乙型肝炎的发病机制主要是机体清除乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)而引发的细胞免疫病理改变, 机体对病毒的免疫应答有赖于一系列免疫活性细胞的相互作用, 包括: 非特异性免疫反应细胞如自然杀伤(natural killer, NK)T细胞、单核巨噬细胞在病毒感染早期阶段起重要作用。树突状细胞(dendritic cell, DC)是诱导适应性免疫所必须, 在T淋巴细胞的发育中起重要作用, 启动和诱导病毒特异性T淋巴细胞应答。病毒特异性T淋巴细胞是抗病毒应答的主要效应细胞, 通过诱导病毒感染靶细胞凋亡和分泌炎症细胞因子清除病毒。病毒和宿主免疫系统两方面相互作用决定HBV感染的临床结局^[1-3]。大部分宿主可有效控制病毒感染, 彻底清除病毒而缓解; 另一部分宿主却因不能形成有效的免疫应答清除病毒, 导致病毒的慢性持续感染。机体免疫系统的各个免疫成分密切相关, 不同成分间相互联系, 其中一种功能受损都会影响到其他免疫成分的作用。

■背景资料

人是乙型肝炎病毒(HBV)易感的主要物种。目前对HBV感染相关疾病的研究着重在免疫学方面, 乙型肝炎的发病机制主要是机体清除HBV引发的细胞免疫病理改变, 机体对病毒的免疫应答有赖于一系列免疫活性细胞的相互作用。

■同行评议者

王江滨, 教授, 吉林大学中日联谊医院消化内科

■ 研发前沿

HBV感染导致的
急慢性感染机制是
目前的研究热点。

1 急性HBV感染

1.1 天然免疫 急性乙型肝炎患者的发病过程与感染猩猩模型极相似, HBV感染大约4-7 wk后, 病毒开始活跃复制, 约8 wk时肝内的HBV DNA和cccDNA达到峰值, 此后迅速降低; 第8周出现干扰素(interferon, IFN) γ mRNA, 14-16 wk达峰值, 病毒清除与肝内IFN- γ 产生一致. 这个过程清除了90%以上的病毒却不伴ALT的升高或肝组织病变^[4]. 病毒感染早期产生的IFN- γ 主要来源是NK/NKT淋巴细胞, 控制早期病毒的复制, 并促使病毒特异性和非特异性细胞聚集到肝内发挥免疫应答功能^[5-7]. Fisticaro等^[8]发现NK/NKT淋巴细胞在HBV DNA升至峰值前迅速活化, 表现为表面活化受体(CD69和NKG2D)的表达在感染早期显著升高, 同期伴随NK/NKT淋巴细胞的细胞毒功能和分泌IFN- γ 的水平显著升高. 由此证明了HBV感染的早期, NK/NKT的功能活化对控制HBV感染起重要的作用.

急性乙型肝炎患者发病的潜伏期, 循环中大量的NK细胞先于HBV复制的高峰出现, HBV复制的高峰伴随着一个典型的产生IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-2(interleukin-2, IL-2)的自限性感染过程, 随后开始出现HBV特异的CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞的应答, 但较微弱, 直至HBV复制和NK/NKT淋巴细胞的应答下降, 适应性免疫才完全被激活^[8,9]. 而发展成慢性感染的动物模型缺乏这一急性期反应, 不能产生足够的适应性免疫. 因此, 天然免疫对于控制早期HBV感染非常重要. 感染早期NK/NKT淋巴细胞分泌大量的免疫活化成分IFN- γ 和IL-2, 是后续形成有效的适应性免疫的重要因素.

1.2 适应性免疫 急性自限性肝炎患者外周血HBV DNA下降之后, HBV特异性的T淋巴细胞应答高峰延迟出现, HBV特异性的CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞对病毒抗原应答发生的时间是基本一致的, 表现为分泌IFN- γ 、IL-2等效应细胞因子的细胞频数显著增加, 而分泌IFN- γ 的CD8⁺ T淋巴细胞频数峰值高于CD4⁺ T淋巴细胞^[8,9]; 这种情况同样见于淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染的小鼠模型. 这可能是CD8⁺ T淋巴细胞自身有更强的分化增殖能力, 更有效的抗原提呈, IL-2和IL-15更好地促进其早期的增殖活化等因素有关^[10]. HBV特异性的CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞分泌IL-2的高峰先于IFN- γ , 这意味着急性自限性

的HBV感染患者, IL-2是感染宿主早期控制病毒和抗原清除所必需的. CD4⁺ T淋巴细胞分泌的IL-4和IL-10逐渐升高, 当Th1型细胞因子(IL-2、IFN- γ 等)消失后, IL-4和IL-10达到峰值, 血清中可测到抗-HBs抗体^[6]. HBV感染被清除之后, 病毒特异的抗体和特异的记忆性T淋巴细胞应答在几年内仍可以检测到.

2 慢性HBV感染

2.1 天然免疫 NK/NKT淋巴细胞作为天然免疫的效应细胞, 不但参与HBV的控制, 同时也是致肝损害的原因^[11-13]; 在急性HBV感染早期抑制病毒的复制, 并诱导适应性免疫应答进一步清除病毒, 但在慢性HBV感染中的作用及机制仍不确定.

Zou等^[14]利用MHV-3诱导的暴发性肝衰竭小鼠模型探讨了肝脏NK细胞在病毒诱导的肝衰竭中作用, 发现Balb/cJ小鼠感染MHV-3后, NK细胞在肝脏迅速大量募集和活化, 且杀伤活性显著增强, 分泌IFN- γ 和TNF- α 的水平也显著上调, 而且可通过Fas/FasL和NKG2D/NKG2DL途径损伤肝细胞, 表明肝脏NK细胞在MHV-3诱导的小鼠暴发性肝衰竭中可能发挥重要作用. 另一项研究发现肝脏NK细胞在多聚胞嘧啶核苷酸(polyinosinic: polycytidylic acid, poly I:C)诱导HBV转基因小鼠肝脏损伤中发挥决定性作用, 该损伤依赖于IFN- γ 的产生, 用低剂量Con A诱导HBV转基因小鼠肝细胞损伤实验发现, 肝脏NK细胞利用NKG2D识别肝细胞表面相应配体而造成肝细胞损伤^[15]. 对HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者的研究发现, 在肝脏炎症突然加剧的时候, 肝脏NK细胞可能通过TRAIL/TRAIL-R途径诱导肝细胞死亡, 这一发现为肝脏NK细胞在HBV引起的肝细胞损伤中的作用提供了直接的证据^[16]. HBeAg是抑制TRAIL介导凋亡的抑制因子, HBeAg的过表达显著降低TRAIL介导的肝细胞凋亡, 从而有利于慢性感染的形成^[17].

HBV感染的转基因鼠模型中NKT细胞的活化产生IFN- γ 来抑制病毒的复制^[18], 然而NKT在HBV慢性乙型肝炎中的作用仍需要探讨, 因为NKT细胞高表达于实验动物鼠的肝脏, 约20%-30%; 在人类, 经典的NKT细胞偶有超过1%, 因此, 更倾向于认为NK细胞是产生IFN- γ 控制病毒感染的主要来源.

2.2 适应性免疫 适应性免疫的各类效应细胞组成一个复杂的网络, 每一类效应细胞在对HBV

的免疫中均有重要作用。

CD4⁺ T淋巴细胞主要由MHC II类分子限制, 可产生多种淋巴因子, 有效抑制HBV的复制^[19-21]。同时CD4⁺ T淋巴细胞促使CD8⁺ T淋巴细胞增殖, 诱导细胞毒活性, 有效抑制HBV的复制; 并支持B淋巴细胞的激活和增殖以产生病毒特异性抗体^[22-24]。此外, 还包括具有负相调节作用的调节性T淋巴细胞(regulatory T cell, Tregs)和Th17细胞亚群。已有研究显示^[25], HBV感染自发缓解和CD4⁺ T淋巴细胞的应答密切相关。慢性HBV携带者在接受了同种HLA配对的对HBV自然免疫的捐赠者的骨髓后, 实现了HBsAg的转换伴HBcAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞应答显著增加, 经PCR证实供者和受者的HBcAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞是同一来源, 因此认为HBcAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞应答是实现血清学转换的关键^[25]。慢性乙型肝炎患者急性发作, 自发HBcAg血清转换前, 可出现HBcAg特异的CD4⁺ T淋巴细胞应答的显著增加^[26,27]。这些都提示HBcAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞应答在控制HBV实现血清学转换的重要作用。HBsAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞应答在HBV感染中的应答水平不如HBcAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞应答强烈; HBsAg特异性CD4⁺ T淋巴细胞的有限扩增, 并不表明HBsAg是弱的免疫原, 重组HBsAg疫苗免疫接种时可产生强烈的辅助T淋巴细胞应答^[28,29]。

CD8⁺ T淋巴细胞识别病毒抗原表位后活化, 经分泌穿孔素/颗粒酶依赖的途径杀伤被病毒感染的靶细胞或通过Fas/FasL途径启动感染细胞的凋亡, 造成肝细胞的损伤; 通过释放细胞因子的非细胞毒途径抑制病毒的复制, 主要是细胞毒性T淋巴细胞分泌的IFN- γ 、TNF- α 和IL-2发挥的一种转录后的抗病毒作用机制^[30,31]。研究认为, 病毒特异的CD8⁺ T淋巴细胞分泌细胞因子清除病毒是控制HBV的主要作用机制^[30]。

尽管细胞免疫是HBV清除的主要效应机制, 体液免疫在控制HBV中也有重要的作用。HBV清除与外膜抗体产生有关, B淋巴细胞产生抗体中和游离的病毒颗粒, 阻止感染。

3 慢性HBV感染中适应性免疫的缺陷

在慢性感染的动物模型(如旱獭和大猩猩), 观察到慢性感染的形成常常缺乏典型的类似自限性感染过程产生IFN- γ 和TNF- α 的高峰^[32,33], 无法形成有效的特异性抗病毒免疫应答。急性自限性乙型肝炎针对病毒的特异性的CD8⁺细胞毒性T

淋巴细胞表现为多克隆、多特异性^[21,34-35], 而慢性HBV感染患者特异性CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞往往只能识别单一抗原位点, 应答范围往往窄又弱^[36], 影响病毒的有效清除, 导致HBV感染慢性化。

HBV感染未能控制转为慢性之后, 适应性免疫功能进行性减低, 表现为血循环和肝内病毒特异性的CD4⁺ T淋巴细胞和CD8⁺ T淋巴细胞数量很少, 病毒特异性抗体水平很低。HBV感染的特异性CD8⁺ T淋巴细胞的功能存在缺陷, 产生IFN- γ 及扩增的能力下降, 穿孔素含量减少, 杀伤靶细胞的能力降低^[37-39]。尽管用覆盖HBV蛋白的肽段体外扩增外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC), 慢性乙型肝炎患者外周血抗原特异性CD8⁺ T和CD4⁺ T淋巴细胞的应答相对自限性肝炎患者仍很微弱^[39]。慢性乙型肝炎的患者, HBV特异性T淋巴细胞应答的强度与病毒负荷呈负相关性^[39]。只有在低病毒血症的患者才能检测到病毒特异性T淋巴细胞应答; 当HBV DNA>10¹⁰ copies/L偶尔能测到外膜特异性或聚合酶特异性的CD8⁺ T淋巴细胞^[40]。

慢性活动性肝炎时肝脏局部的病毒特异CD8⁺ T淋巴细胞数增多, 但同时会募集大量的非特异性免疫细胞浸润肝脏, 导致肝内特异的CD8⁺ T淋巴细胞浸润比例降低; 特异性CD8⁺ T淋巴细胞无法控制病毒清除, 却因为非特异性免疫细胞在肝脏内的大量聚集造成肝脏炎症损害, 病变累积最终发生严重的慢性肝病^[37]。慢性乙型肝炎患者外周血和肝内病毒特异性T淋巴细胞分泌不同类型的细胞因子, 外周血分泌TH1(IFN- γ 、TNF- α 及IL-2)细胞因子的病毒特异性T淋巴细胞数多于分泌IL-10的特异性T淋巴细胞数, 而肝内浸润的CD8⁺ T淋巴细胞则产生更多的IL-10。说明肝内的IL-10⁺CD8⁺ T淋巴细胞数增加, 可能是限制肝脏炎症同时也是病毒持续感染的机制^[41]。在肝内的IL-10⁺CD8⁺ T淋巴细胞数增多的情况下, 肝内CD4⁺ T淋巴细胞分泌的前炎症因子TNF- α 仍然明显升高, 与肝脏炎症、纤维化直接相关。慢性乙型肝炎患者外周血分泌细胞因子的HBV特异性T淋巴细胞数比例很低, 占总CD4⁺或CD8⁺ T淋巴细胞的0.00%-1.93%, 这低于其他慢性病毒感染(如HIV-1), 分泌细胞因子的HIV特异T淋巴细胞占总CD4⁺或CD8⁺ T淋巴细胞的0.8%-18.0%^[41,42]。

4 适应性免疫缺陷的机制

慢性乙型肝炎发生机制仍不明确, 包括持续高

■相关报道

在急性HBV感染研究中, Fisticaro等发现NK/NKT淋巴细胞在HBV DNA升至峰值前迅速活化, 表现为表面活化受体(CD69和NKG2D)的表达在感染早期显著升高, 同期伴随NK/NKT淋巴细胞的细胞毒功能和分泌IFN- γ 的水平显著升高。而在慢性感染中发现特异性CD8⁺ T淋巴细胞无法控制病毒清除, 是因为非特异性免疫细胞在肝脏内的大量聚集造成肝脏炎症损害, 病变累积最终发生严重的慢性肝病, 提出是适应性免疫机制缺陷导致HBV感染慢性化的观点。

■创新盘点

本综述对近两年的研究报道做了概述,认为适应性免疫机制缺陷导致HBV感染慢性化是近年来较新研究方向,并且总结了导致适应性免疫缺陷的可能原因,如高滴度的病毒抗原、CD4⁺ T淋巴细胞的数量、PD-1或Tregs的表达上调、DC功能的缺陷等。特别是提出肝脏炎症损害可能是非特异性免疫细胞造成的,这与过去认为的主要是特异性免疫细胞导致肝脏损害的观点不同。

滴度的病毒抗原、CD4⁺ T细胞的数量、程序死亡1(programmed death 1, PD-1)或Tregs的表达上调、DC功能的缺陷等。

4.1 高病毒抗原 在LCMV感染的小鼠模型中,持续高滴度的病毒抗原导致T淋巴细胞功能逐渐丧失,先是IL-2产生的耗竭,随之是细胞毒功能和TNF- α 产生的耗竭,最后丧失的是IFN- γ 的效应功能。这样T淋巴细胞功能的逐渐丧失称之为T淋巴细胞耗竭。不断地接触病毒抗原被认为是HBV感染T淋巴细胞功能耗竭的机制^[43]。慢性乙型肝炎患者中检测到核心抗原和聚合酶抗原特异性CD8⁺ T淋巴细胞应答,而缺乏外膜抗原特异性的T淋巴细胞应答,这与急性肝炎患者中常测到外膜抗原特异性T淋巴细胞的情况是不同的^[39];这是否意味着慢性HBV感染外膜抗原特异的T淋巴细胞的严重缺乏是因为外周血高水平的外膜抗原的持续暴露;提示不同抗原特异性T淋巴细胞亚群功能紊乱的差异,与环境中不同的病毒抗原的持续暴露有关。

HBV特异性T淋巴细胞应答中的优势表位的排序会因病毒持续感染而改变。Core18-17抗原表位是急性肝炎时HLA-A2限制性的优势表位,但不是绝对的;在许多患者pol1455-63、Env181-91以及Env335-43都可能是特异性CD8⁺ T淋巴细胞应答的优势表位^[9,44,45]。在慢性乙型肝炎患者HBV DNA水平高于 1×10^7 copies/L时,无论体外直接检测还是体外培养扩增都检测不到Core18-17抗原表位特异的T淋巴细胞应答^[40,45]。这种HBV特异性T淋巴细胞群功能的差异认为与T淋巴细胞受体、T淋巴细胞靶表位病毒序列的不同以及抗原提呈细胞对T淋巴细胞的提呈等有关,在慢性感染中,针对T淋巴细胞应答的优势表位趋于消失,次优势表位增加。

CD4⁺ T淋巴细胞通过CD40依赖的共刺激分子直接活化DC和CD8⁺ T淋巴细胞,或者通过分泌细胞因子如IL-4和IL-2间接地辅助B细胞和CD8⁺ T淋巴细胞应答。HBcAg特异的CD8⁺ T淋巴细胞的激活和抑制,严格依赖CD4⁺ Th细胞。在LCMV诱导的小鼠肝炎模型,CD4⁺ T淋巴细胞没有提供辅助作用,会阻碍CD8⁺ T淋巴细胞发育成效应性T淋巴细胞应答,增加CD8⁺ T淋巴细胞功能的耗竭^[46,47]。

4.2 病毒对免疫的影响 病毒蛋白对病毒和宿主间的免疫动力学产生影响,患者外周血的病毒抗原调节宿主的免疫应答。HBx蛋白是多功能蛋白,调节各种细胞内信号的传导通路,HBx改

变了感染肝细胞对免疫介导的肝细胞凋亡的敏感性。研究进一步证实HBx蛋白可能既是肝细胞的凋亡前体,也是抗凋亡的因素,取决于NF- κ B^[48,49]。HBV可产生大量仅包含HBsAg的非感染性亚病毒颗粒,可以是病毒颗粒的 10^3 - 10^6 倍,大量亚病毒颗粒会消耗掉许多病毒特异性T淋巴细胞,从而使特异性T淋巴细胞克隆性缺失, T淋巴细胞应答更趋低下^[50]。核心蛋白的分泌形式-HBeAg,不是HBV感染或复制所必须,但在HBV慢性感染中起重要作用。HBeAg会下调单核细胞上TLR2的表达,减少炎症因子TNF- α 的表达^[51]。HBeAg缺失或HBeAg转换为HBeAb会导致IL-12和IFN- γ 的升高,从而增强CD8⁺ T淋巴细胞功能^[27,52]。这些研究证明HBeAg会抑制Th1型的免疫应答, HBeAg消失会增强CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞的活化。HBsAg/HBeAg持续存在引起新产生的免疫活性细胞不断发生耐受性。

慢性HBV感染者适应性免疫细胞进行性的功能减退和数量减少,在很大程度上影响了感染者中病毒群体的组成。由于慢性HBV感染者未能迅速地控制病毒复制,逃避T和B淋巴细胞的变异病毒不断增加。在慢性HBV感染中,可检测到具有辅助性T淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞和B淋巴细胞表位变异的HBV变异株^[53]。据推测这种选择主要发生在HBV感染的起始阶段。在后期, T和B淋巴细胞表位似乎被限定在病毒群体中,进一步提示在慢性HBV感染者中,免疫应答的削弱导致体内的T和B淋巴细胞活化不能对病毒产生选择性压力。病毒逃逸免疫会影响到胞内T淋巴细胞表位的处理提呈,包括与MHC分子的结合和T淋巴细胞受体的活化^[54]。病毒逃逸变异也影响到对特异性抗体的识别。这种变异多见于HCV感染,因为HBV有更多相关的重叠读码框。

4.3 PD-1对CD8⁺ T细胞的作用 PD-1分子信号传导通路,是抑制病毒特异性T淋巴细胞功能的一个主要的内在机制,可在T淋巴细胞、B淋巴细胞和髓样细胞上表达。配体PD-L1表达在肝脏的抗原提呈细胞,如肝血窦内皮细胞、Kupffer细胞和星状细胞,在肝脏浸润T淋巴细胞上PD-1和PD-L1相互结合抑制抗病毒功能和相应T淋巴细胞的凋亡。

HBV感染小鼠模型的研究将HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞输入HBV转基因小鼠,这些特异性CD8⁺ T淋巴细胞移行至肝脏,识别肝细胞上的同源性抗原,很快失去了分泌IFN- γ 的能力,

同时出现PD-1表达上调^[55], 可见病毒特异性T淋巴细胞功能与PD-1表达的直接相关性. 急性乙型肝炎发病早期外周血HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1表达明显升高, 随着疾病恢复, HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1表达逐渐下降, 这提示早期PD-1上调有效抑制了过强的免疫反应, 减轻了CD8⁺ T淋巴细胞介导的免疫病理损伤. 而在急性肝衰竭患者发病早期, PD-1表达却无明显上调, 这与急性肝衰竭的免疫病理损害的发生密切相关^[56].

与急性HBV恢复期的患者相比, 慢性乙型肝炎患者pentamer⁺CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1的表达显著上调, 而且与血HBV-DNA复制水平呈正相关, 配体PD-L1在PBMC上也显著上调. 阻断PD-1/PD-L1途径后, 体外重组HBV抗原刺激HBV特异性T淋巴细胞, 其增殖功能和IFN- γ 的产生显著增加. 由此提示PD-1上调参与了T淋巴细胞功能紊乱, 通过阻断PD-1/PD-L1途径, 病毒特异性T淋巴细胞功能增强. Evans等^[57]的研究进一步说明HBV病毒复制水平与CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1的表达直接相关. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者, 血HBV DNA下降的同时, HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞表达PD-1显著下降, 伴有病毒特异性T淋巴细胞应答的进一步改善. 同时HBeAg的消失与PD-1表达下降直接相关, 独立于病毒载量因素. 慢性HBV感染患者, PBMC上PD-L1的表达水平高于健康对照组, PD-L1的表达与免疫抑制因子IL-10相关, 与血转氨酶水平负相关^[58]. 这与慢性病毒感染中, PD-1/PD-L1途径下调病毒特异性T淋巴细胞应答并限制免疫介导的肝损伤有关.

4.4 CD4⁺CD25⁺ Tregs的调节作用 CD4⁺CD25⁺ Tregs通过调节机体免疫应答中CD4⁺辅助T淋巴细胞和CD8⁺效应T淋巴细胞的功能, DC和NK细胞等免疫细胞的功能, 在病毒感染中起重要作用. Tregs在HBV和宿主的抗病毒免疫效应细胞间起着免疫调控作用, 一方面抑制肝脏过度免疫病理损伤, 另一方面也可能减缓了宿主特异性T淋巴细胞对病毒的清除, 从而有利于病毒的持续感染; 影响着宿主免疫应答的结局.

急性乙型肝炎患者外周血Tregs频数在发病初期低于正常值, 进入恢复期后Tregs数量逐渐增加, 在病愈后恢复正常水平. 发病初期较低的Tregs数量有利于特异性细胞免疫应答对病毒的清除, 而恢复期Tregs数量的增加则有利于抑制感染组织的炎症损伤. 慢性乙型肝炎的患者外

周血Tregs频数, 较健康人和HBV感染恢复期患者增高, 与外周血HBV病毒载量成正相关^[59,60], PBMC和肝脏炎症浸润细胞高频率表达FOXP3 mRNA^[60,61]. 病毒复制越活跃, 机体Tregs比例越高, 说明机体因为Tregs的免疫抑制, 促进了病毒的复制^[43].

Tregs的功能研究发现, Tregs本身对抗-CD3抗体和HBV抗原刺激没有明显的增殖反应和IFN- γ 分泌, 但可产生IL-10, 抑制自体的PBMC增殖和IFN- γ 分泌, 其中对HBV抗原引起的细胞免疫应答抑制作用较强^[59,60]. Tregs可抑制HBV特异的Th细胞应答和CD8⁺ T淋巴细胞的免疫应答. 慢性乙型肝炎患者外周血的PBMC去除Tregs细胞后, 予HBcAg或HBsAg刺激, PBMC增殖明显增强; 重新加入这些Tregs后, PBMC的增殖和IFN- γ 的产生则明显被抑制. 说明Tregs会抑制HBV特异的细胞毒性T淋巴细胞细胞应答, 引起免疫应答下降^[59-61]. 同样, 外周血Tregs能够抑制由CD8⁺ T淋巴细胞介导的抗病毒免疫反应, 去除Tregs后PBMC中的HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞的数量增加、功能增强, 此现象不仅限于慢性乙型肝炎患者, 也可见于感染HBV恢复后的患者^[62,63].

慢性乙型肝炎患者肝脏局部FOXP3⁺ Tregs的表达和病情轻重相关, 免疫组织化学可见在肝脏汇管区的淋巴细胞核上表达FOXP3. 慢性重型乙型肝炎患者和免疫清除期的慢性乙型肝炎患者肝内FOXP3的表达高于免疫耐受期的患者, 说明Tregs调节机体对HBV的清除和肝脏炎症的损伤起重要作用.

4.5 DC在慢性感染中的作用 DC细胞是专职的抗原提呈细胞, 是诱导适应性免疫所必须. 由于他们在T淋巴细胞发育中的重要作用, DC群的功能改变解释慢性乙型肝炎患者T和B淋巴细胞的免疫的低反应状态. 虽然, DC可能被动物模型的嗜肝病毒感染, 但排除了HBV在人类DC内的复制^[64,65]. 浆样DC(plasmacytoid dendritic cell, pDC)在人类病毒感染的免疫应答中, 是产生IFN- α 的主要细胞, 是活化天然免疫和适应性免疫的活化分子, DC提呈抗原至T淋巴细胞, 产生细胞因子IL-12和TNF- α , 诱导T淋巴细胞活化, 抑制病毒^[66]. DC功能的损伤会抑制宿主特异的T淋巴细胞免疫应答. 在慢性HBV感染中, pDC和髓样DC(myeloid dendritic cell, mDC)的表型和功能受损, 外周血中mDC和pDC的细胞因子释放能力明显降低. 循环DC亚群的数量减低可能

■应用要点

本文对HBV感染导致慢性肝炎的基础免疫方面的研究做了概述, 对慢性肝炎患者发病主要机制有更新的认识, 各类相关免疫细胞在机体抗HBV感染中起着不可忽视的作用, 同时也可能导致感染的进一步加重, 那么如何处理这些免疫细胞为将来的免疫治疗HBV感染提供了可能的参考价值.

同行评价

本文选题较好, 具有较好的科学性和可读性。

是DC从血液迁移到肝脏的结果^[67]。慢性乙型肝炎患者的成熟mDC表达CD80、CD86降低, 成熟障碍, mDC对T淋巴细胞的刺激能力降低, 导致HBV特异性T淋巴细胞反应性不足^[68]。

5 结论

HBV感染促发的机体免疫反应是一个各类效应细胞组成复杂的网络体系, 每一类效应细胞在HBV感染的免疫中都起着不可忽视的作用^[69,70], 任何一类细胞的数量或功能的改变都会导致不同的感染结局, 这为乙型肝炎的免疫治疗的拓展提供新的策略和思路。

6 参考文献

- Mondelli MU, Varchetta S, Oliviero B. Natural killer cells in viral hepatitis: facts and controversies. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 851-863
- Bertoletti A, Maini MK, Ferrari C. The host-pathogen interaction during HBV infection: immunological controversies. *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 3: 15-24
- Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23
- 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
- Kakimi K, Lane TE, Wieland S, Asensio VC, Campbell IL, Chisari FV, Guidotti LG. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 2001; 194: 1755-1766
- Chen Y, Wei H, Gao B, Hu Z, Zheng S, Tian Z. Activation and function of hepatic NK cells in hepatitis B infection: an underinvestigated innate immune response. *J Viral Hepat* 2005; 12: 38-45
- Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S44-S48
- Fisicaro P, Valdatta C, Boni C, Massari M, Mori C, Zerbin A, Orlandini A, Sacchelli L, Missale G, Ferrari C. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut* 2009; 58: 974-982
- Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, Brown D, Amlot PL, Williams R, Vergani D, Dusheiko GM, Bertoletti A. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124
- Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8(+) T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J Immunol* 2010; 184: 287-295
- Gao B, Radaeva S, Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 513-528
- Notas G, Kisseleva T, Brenner D. NK and NKT cells

in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol* 2009; 130: 16-26

- Yamagiwa S, Kamimura H, Ichida T. Natural killer cell receptors and their ligands in liver diseases. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 1-8
- Zou Y, Chen T, Han M, Wang H, Yan W, Song G, Wu Z, Wang X, Zhu C, Luo X, Ning Q. Increased killing of liver NK cells by Fas/Fas ligand and NKG2D/NKG2D ligand contributes to hepatocyte necrosis in virus-induced liver failure. *J Immunol* 2010; 184: 466-475
- Chen Y, Wei H, Sun R, Dong Z, Zhang J, Tian Z. Increased susceptibility to liver injury in hepatitis B virus transgenic mice involves NKG2D-ligand interaction and natural killer cells. *Hepatology* 2007; 46: 706-715
- Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, Christophides T, Kennedy PT, Lampertico P, Das A, Lopes AR, Borrow P, Williams K, Humphreys E, Afford S, Adams DH, Bertoletti A, Maini MK. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *J Exp Med* 2007; 204: 667-680
- Du J, Liang X, Liu Y, Qu Z, Gao L, Han L, Liu S, Cui M, Shi Y, Zhang Z, Yu L, Cao L, Ma C, Zhang L, Chen Y, Sun W. Hepatitis B virus core protein inhibits TRAIL-induced apoptosis of hepatocytes by blocking DR5 expression. *Cell Death Differ* 2009; 16: 219-229
- Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-930
- Wang FS, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 499-512
- Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 258-266
- Tan AT, Koh S, Goh V, Bertoletti A. Understanding the immunopathogenesis of chronic hepatitis B virus: an Asian prospective. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 833-843
- Panther E, Spangenberg HC, Neumann-Haefelin C, Rösler K, Blum HE, von Weizsäcker F, Thimme R. [The role of the virus specific T-cell response in acute and chronic HBV and HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 39-46
- Dienes HP, Drebber U. Pathology of immune-mediated liver injury. *Dig Dis* 2010; 28: 57-62
- Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Gerlach TJ, Diepolder HM, Schirren CA, Hoffmann R, Wächter M, Backmund M, Pape GR. Hepatitis C virus eradication associated with hepatitis B virus superinfection and development of a hepatitis B virus specific T cell response. *J Hepatol* 2002; 37: 866-869
- 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
- Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, Hwang LH, Chang TH, Chen DS. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e

- antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992; 89: 87-96
- 27 Rossol S, Marinos 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
 - 28 Böcher WO, Herzog-Hauff S, Schlaak J, Meyer zum Büschenfeld KH, Löhr HF. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination: stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology* 1999; 29: 238-244
 - 29 Celis E, Ou D, Otvos L. Recognition of hepatitis B surface antigen by human T lymphocytes. Proliferative and cytotoxic responses to a major antigenic determinant defined by synthetic peptides. *J Immunol* 1988; 140: 1808-1815
 - 30 Cao XY, Liu J, Lian ZR, Clayton M, Hu JL, Zhu MH, Fan DM, Feitelson M. Differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma induced by woodchuck hepatitis B virus in mice. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 575-578
 - 31 Li H, Li RC, Liao SS, Gong J, Zeng XJ, Li YP. Long-term effectiveness of infancy low-dose hepatitis B vaccine immunization in Zhuang minority area in China. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 122-124
 - 32 Cote PJ, Toshkov I, Bellezza C, Ascenzi M, Roneker C, Ann Graham L, Baldwin BH, Gaye K, Nakamura I, Korba BE, Tennant BC, Gerin JL. Temporal pathogenesis of experimental neonatal woodchuck hepatitis virus infection: increased initial viral load and decreased severity of acute hepatitis during the development of chronic viral infection. *Hepatology* 2000; 32: 807-817
 - 33 Menne S, Roneker CA, Roggendorf M, Gerin JL, Cote PJ, Tennant BC. Deficiencies in the acute-phase cell-mediated immune response to viral antigens are associated with development of chronic woodchuck hepatitis virus infection following neonatal inoculation. *J Virol* 2002; 76: 1769-1780
 - 34 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
 - 35 Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3099-3105
 - 36 Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: can we clear the virus and prevent drug resistance? *Antivir Chem Chemother* 2004; 15: 299-305
 - 37 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, Bertolotti 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
 - 38 Reignat S, Webster GJ, Brown D, Ogg GS, King A, Seneviratne SL, Dusheiko G, Williams R, Maini MK, Bertolotti A. Escaping high viral load exhaustion: CD8 cells with altered tetramer binding in chronic hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2002; 195: 1089-1101
 - 39 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: 4215-4225
 - 40 Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL, Williams R, Dusheiko G, Bertolotti 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
 - 41 Chang JJ, Thompson AJ, Visvanathan K, Kent SJ, Cameron PU, Wightman F, Desmond P, Locarnini SA, Lewin SR. The phenotype of hepatitis B virus-specific T cells differ in the liver and blood in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 1332-1340
 - 42 Betts MR, Casazza JP, Koup RA. Monitoring HIV-specific CD8+ T cell responses by intracellular cytokine production. *Immunol Lett* 2001; 79: 117-125
 - 43 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
 - 44 Bertolotti A, Maini M, Williams R. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Res* 2003; 60: 61-66
 - 45 Michel ML, Mancini-Bourguin M. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S108-S114
 - 46 Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 4-13
 - 47 Urbani S, Boni C, Amadei B, Fiscaro P, Cerioni S, Valli MA, Missale G, Ferrari C. Acute phase HBV-specific T cell responses associated with HBV persistence after HBV/HCV coinfection. *Hepatology* 2005; 41: 826-831
 - 48 Clippinger AJ, Gearhart TL, Bouchard MJ. Hepatitis B virus X protein modulates apoptosis in primary rat hepatocytes by regulating both NF-kappaB and the mitochondrial permeability transition pore. *J Virol* 2009; 83: 4718-4731
 - 49 Clippinger AJ, Bouchard MJ. Hepatitis B virus HBx protein localizes to mitochondria in primary rat hepatocytes and modulates mitochondrial membrane potential. *J Virol* 2008; 82: 6798-6811
 - 50 Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68
 - 51 Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, Rirdan 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
 - 52 Ren FY, Jin H, Piao XX, Piao FS. Ribavirin and IFN-alpha combination therapy induces CD4+ T-cell proliferation and Th1 cytokine secretion in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5440-5445
 - 53 Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229
 - 54 Seifert U, Liermann H, Racanelli V, Halenius A, Wiess M, Wedemeyer H, Ruppert T, Rispeter K, Henklein P, Sijts A, Hengel H, Klotzel PM, Rehmann B. Hepatitis C virus mutation affects proteasomal epitope processing. *J Clin Invest* 2004; 114: 250-259
 - 55 Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. *Immunity* 2005; 23: 53-63

- 56 Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, Jin B, Xu B, Zou ZS, Zhang SY, Li BS, Wang HF, Wu H, Lau GK, Fu YX, Wang FS. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008; 134: 1938-1949, 1938-1949
- 57 Evans A, Riva A, Cooksley H, Phillips S, Puranik S, Nathwani A, Brett S, Chokshi S, Naoumov NV. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology* 2008; 48: 759-769
- 58 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
- 59 Peng G, Li S, Wu W, Sun Z, Chen Y, Chen Z. Circulating CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection. *Immunology* 2008; 123: 57-65
- 60 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
- 61 Stoop JN, van der Molen RG, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Inhibition of viral replication reduces regulatory T cells and enhances the antiviral immune response in chronic hepatitis B. *Virology* 2007; 361: 141-148
- 62 Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertolotti A. Modulation of the CD8⁺-T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 3322-3328
- 63 Yang G, Liu A, Xie Q, Guo TB, Wan B, Zhou B, Zhang JZ. Association of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells with chronic activity and viral clearance in patients with hepatitis B. *Int Immunol* 2007; 19: 133-140
- 64 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
- 65 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
- 66 Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 275-306
- 67 Duan XZ, Wang M, Li HW, Zhuang H, Xu D, Wang FS. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol* 2004; 24: 637-646
- 68 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
- 69 Das A, Maini MK. Innate and adaptive immune responses in hepatitis B virus infection. *Dig Dis* 2010; 28: 126-132
- 70 Hadziyannis SJ. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 129-134

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森 - 路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology*(*WJG*)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)