

慢性丙型肝炎患者外周骨髓系来源抑制细胞增加与病毒复制的相关性

金磊, 张学秀, 曾庆磊, 冯国华, 张纪元, 陈黎明, 徐向升, 张政, 王福生

■背景资料

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是肝硬化和肝癌的主要原因之一。多数患者在感染HCV后转为慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC)。在CHC患者, HCV特异性的CD8 T细胞应答明显减弱, 并常因病毒逃逸和突变而失去作用, 或被调节性T细胞或抑制分子所抑制, 但是尚不完全清楚造成CD8 T细胞功能失调的抑制机制。目前研究发现, 髓系来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 对机体的抗病毒免疫应答有抑制作用, 但在CHC中的特点尚不清楚。

金磊, 张纪元, 陈黎明, 徐向升, 张政, 王福生, 中国人民解放军第三〇二医院肝病生物治疗研究中心 北京市 100039
张学秀, 曾庆磊, 冯国华, 王福生, 北京大学解放军三〇二医院(教学医院)肝病生物治疗研究中心 北京市 100039
金磊, 解放军第三〇二医院主管技师, 主要从事传染病临床免疫学与免疫治疗研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81302593, 81271848

北京市科技新星基金资助项目, No. Z121107002512071

作者贡献分布: 金磊与张学秀对此文所作贡献均等; 本文由金磊、张纪元、张政及王福生设计; 实验操作由曾庆磊与冯国华完成; 陈黎明与徐向升提供了病例资料; 数据分析、论文写作及修改由张学秀、张纪元及王福生完成。

通讯作者: 王福生, 教授, 主任医师, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第三〇二医院肝病生物治疗研究中心. fswang302@163.com

电话: 010-66933333

收稿日期: 2013-12-16 修回日期: 2014-02-12

接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-04-18

Increased myeloid-derived suppressor cells correlate with viral persistence in patients with chronic hepatitis C

Lei Jin, Xue-Xiu Zhang, Qing-Lei Zeng, Guo-Hua Feng, Ji-Yuan Zhang, Li-Ming Chen, Xiang-Sheng Xu, Zheng Zhang, Fu-Sheng Wang

Lei Jin, Ji-Yuan Zhang, Li-Ming Chen, Xiang-Sheng Xu, Zheng Zhang, Fu-Sheng Wang, Liver Disease Research Center for Biological Therapy, Beijing 302 Hospital, Beijing 100039, China

Xue-Xiu Zhang, Qing-Lei Zeng, Guo-Hua Feng, Fu-Sheng Wang, Liver Disease Research Center for Biological Therapy, Beijing 302 Hospital, Peking University, Beijing 100039, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81302593 and 81271848; and Beijing Nova Program of China, No. Z121107002512071

Correspondence to: Fu-Sheng Wang, Professor, Chief Physician, Liver Disease Research Center for Biological Therapy, Beijing 302 Hospital, 100 4th Western Middle Ring Road, Beijing 100039, China. fswang302@163.com
Received: 2013-12-16 Revised: 2014-02-12
Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To investigate the characteristics and clinical significance of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in patients with chronic hepatitis C (CHC).

METHODS: The frequencies and phenotypes of peripheral blood MDSCs were analyzed in 61 patients with CHC, including 14 rapid virological response (RVR) cases and 22 early virological response (EVR) cases, and 25 healthy controls (HC). The correlations between the characteristics of MDSCs and clinical markers were analyzed.

RESULTS: The frequencies of peripheral MDSCs in CHC patients at baseline were significantly higher than those in the HC group (1.33% vs 0.7%, $P < 0.001$), which were positively correlated with HCV RNA load ($r = 0.636$, $P < 0.001$). T cell receptor (TCR) ζ expression on CD8 T cells was negatively correlated with the frequencies of MDSCs in CHC patients at baseline ($r = 0.690$, $P < 0.001$), and could be restored by *L*-arginine *in vitro*. The frequencies of MDSCs decreased after antiviral therapy, which were higher in the RVR group than in the EVR group ($P = 0.024$). TCR ζ expression on CD8 T cells increased in both RVR and EVR cases.

CONCLUSION: In CHC patients, MDSCs may suppress immune response by down-regulating TCR ζ expression on CD8 T cells, resulting in viral persistence.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C; Myeloid-derived suppressor cells; Antiviral therapy

Jin L, Zhang XX, Zeng QL, Feng GH, Zhang JY, Chen LM, Xu XS, Zhang Z, Wang FS. Increased myeloid-derived suppressor cells correlate with viral persistence in patients with chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(11): 1574-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1574.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1574>

摘要

目的: 分析慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者外周骨髓系来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的特征及其与病毒复制的关系。

■同行评议者

陈汝福, 教授, 中山大学第二附属医院肝胆胰外科

方法: 采用流式细胞术检测了61例CHC患者[包括14例快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)患者、22例早期病毒学应答患者(early virological response, EVR)]和25例健康对照(healthy control, HC)的外周血MDSCs频率, 并分析其与临床病毒载量和肝脏生化指标之间的相关性。

结果: 基线水平CHC组MDSCs的频率高于健康组(1.33% vs 0.7%, $P < 0.001$), 且与HCV RNA载量呈正相关($r = 0.636$, $P < 0.001$), 与谷丙转氨酶水平无关($r = 0.156$, $P = 0.229$); CD8 T细胞表面的T细胞受体(T cell receptor, TCR) ζ 链表达降低与CHC组MDSCs频率升高呈负相关($r = 0.690$, $P < 0.001$), 在体外加入L-精氨酸可使其恢复; 抗病毒治疗后, MDSCs频率呈下降趋势, 且RVR组基线水平的MDSCs频率高于EVR组($P = 0.024$)。

结论: CHC患者外周血MDSCs频率升高可能通过下调CD8 TCR ζ 链表达抑制机体的抗病毒应答, 从而引起病毒的复制, 抗病毒治疗可使CD8 TCR ζ 链的表达部分恢复。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙型肝炎; 髓系来源抑制细胞; 抗病毒治疗

核心提示: 本文研究了慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C)患者外周血髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)与病毒复制及抗病毒应答的关系, 发现丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者中MDSCs频率升高, 与HCV RNA载量呈线性正相关, 且快速病毒学应答(rapid virological response)组MDSCs基线频率高于早期病毒学应答患者(early virological response)组。

金磊, 张学秀, 曾庆磊, 冯国华, 张纪元, 陈黎明, 徐向升, 张政, 王福生. 慢性丙型肝炎患者外周血髓系来源抑制细胞增加与病毒复制的相关性. 世界华人消化杂志. 2014; 22(11): 1574–1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1574.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1574>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染严重威胁人类健康, 全球约有1.6亿例慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者, 是肝硬化和肝癌的主要原因之一^[1]. 急性HCV感染患者能够产生功能完整、多特异性的免疫应答, 从而清除病毒; 但多数患者在感染HCV后转为慢性丙型肝炎, 而且HCV特异性CD8 T细胞应答明显减弱,

且常因病毒逃逸和突变而失去作用, 或被调节性T细胞或抑制分子所抑制^[2-5].

髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是未成熟的髓系细胞亚群^[6], 在人类常表达髓系标记CD11b和CD33, 但不表达人白细胞DR抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)及CD3、CD19、CD56等淋巴细胞表面的分子^[7,8]. 目前研究认为, MDSCs可抑制机体对肿瘤、病毒和细菌感染等疾病的免疫应答, 且主要通过半胱氨酸剥夺^[9]、活性氧上调^[10]、诱导调节性T细胞^[11]和增加L-精氨酸的代谢^[12]等途径发挥作用. 研究发现, HBV转基因小鼠肝脏中MDSCs频率明显高于健康小鼠, 这可抑制自身T细胞和乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)特异性淋巴细胞的增殖^[13]. 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者中, MDSCs频率与HIV-1病毒载量呈正相关, 并可通过诱导精氨酸酶抑制CD8 T细胞的增殖^[14,15]. 最近, 有研究提示MDSCs可能通过下调T细胞的功能而促进肝病的进展. 但是, MDSCs在CHC患者中的变化特点尚不清楚. 因此, 该研究选择CHC患者作为研究对象, 分析其外周血MDSCs的表达特点及其与临床指标的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择我院2011-11/2012-11收治的CHC患者61例, 其中男38例, 女23例, 年龄19-70岁. 诊断符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》标准和2004年中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学分会修订的《丙型肝炎防治指南》标准^[16,17]. CHC患者均经血液感染, 入院前6 mo内未进行抗病毒治疗, 入院前1 mo内未进行保肝、降酶治疗, 临床检查排除其他类型病毒感染、自身免疫性疾病、酒精性肝病, 近期无外伤和感染性疾病等. 入院后接受聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林治疗, 其中14例发生快速病毒学应答(rapid virological response, RVR), 22例发生早期病毒学应答(early virological response, EVR). 此外, 同时纳入25例健康志愿者作为健康对照(healthy control, HC)组, 均身体健康, 既往无肝脏相关疾病, 近期无外伤、感染性疾病及自身免疫性疾病. HC组年龄、性别与CHC组均衡. CHC组患者和健康志愿者均签署知情同意书, 并获得本单位伦理委

■ 研发前沿

MDSCs在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染小鼠中频率升高, 并发现其可通过下调CD8 TCR ζ 链的表达而促进病毒复制和肝病进展。

■ 相关报道

MDSCs可抑制机体对肿瘤、病毒和细菌感染等疾病的免疫应答,主要通过半胱氨酸剥夺、活性氧上调和增加L-精氨酸的代谢等来发挥作用。

表 1 各组患者基本资料

分组	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	ALT(U/L)	HCV RNA($\times 10^6$ IU/mL)
HC	25	18/9	28(20–35)	ND	ND
CHC	61	38/23	45(19–70)	72(11–254)	5.975(0.003–47.980)
CHC–RVR	14	10/4	40(19–56)	86(27–193)	14.966(0.022–48.000)
CHC–EVR	22	13/9	42(20–63)	74(27–202)	3.710(0.028–11.570)

HC: 健康对照; CHC: 慢性丙型肝炎; RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ND: 未检测; ALT: 谷丙转氨酶。

员会批准。研究对象基本资料如表1。藻红蛋白(phycoerythrin, PE)标记的鼠抗人CD33抗体购自美国的PharMingen公司; PE标记的T细胞受体(T cell receptor, TCR) ζ 抗体购自法国的Beckman Coulter Immunotech SAS公司; 异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的鼠抗人CD3抗体购自中国的SungeneBiotect公司; 其余抗体购自美国BD公司; 髓系来源抑制细胞的表型为Lin⁻¹HLA-DR⁺CD33⁺CD11c⁺。

1.2 方法

1.2.1 外周血MDSCs的检测: 取全血200 μ L置于流式管中, 加入FITC标记的鼠抗人Lin-1抗体、多甲藻黄素叶绿素蛋白(peridinin chlorophyll protein, PerCp)标记的鼠抗人HLA-DR抗体、别藻蓝蛋白(allophycocyanin, APC)标记的鼠抗人CD11b抗体和PE标记的鼠抗人CD33抗体, 避光孵育30 min后, 裂解红细胞, 用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗涤2遍, 加入170 μ L 1%多聚甲醛固定, 置于4 $^{\circ}$ C冰箱保存, 24 h内经流式细胞仪检测。

1.2.2 CD8 T细胞TCR ζ 链的检测: 取部分外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)加入FITC标记的鼠抗人CD3抗体和APC标记的鼠抗人CD8抗体, 混匀后分为2管, 避光孵育30 min后, PBS洗涤2遍; 固定破膜, 再分别加入PE标记的鼠抗人TCR ζ 链抗体和同型对照, PBS洗涤2遍, 加入170 μ L 1%多聚甲醛固定, 置于4 $^{\circ}$ C冰箱保存, 24 h内经流式细胞仪检测。

1.2.3 细胞培养和CD8 T细胞TCR ζ 链的检测: 按Das已报道的方案进行PBMCs培养, 取PBMCs置于96孔板, 加或不加L-精氨酸, 置于37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂温箱孵育1 h后, 加入阻断剂monensin (2 μ mol/L), 再孵育10 h。孵育结束后, 分别加入FITC标记的鼠抗人CD3抗体和APC标记的鼠抗人CD8抗体, 避光孵育30 min后, PBS洗涤2遍; 固定破膜, 再分别加入PE标记的鼠抗人TCR ζ 链抗体

和同型对照, PBS洗涤2遍, 加入170 μ L 1%多聚甲醛固定, 置于4 $^{\circ}$ C冰箱保存, 24 h内经流式细胞仪检测。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 2组资料比较用Mann-Whitney *U*检验, 多组间指标比较用Kruskal-Wallis秩和检验, 两个变量间相关性分析用Spearman秩相关性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHC组MDSCs基线频率 MDSCs圈门策略如图1A所示。流式细胞仪检测结果显示, 与HC组比较, CHC组外周血MDSCs基线频率明显升高, 且有统计学差异(P<0.001), 如图1B所示。

2.2 CHC组MDSCs基线频率与临床指标的相关性 临床上反映HCV感染疾病进程的2个重要指标是HCV RNA载量和转氨酶水平。我们将CHC组MDSCs基线频率与HCV RNA载量和谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平进行了相关性分析。结果提示, CHC组MDSCs基线频率与HCV RNA定量水平呈线性正相关($r = 0.636$, $P < 0.001$), 而与基因分型无关, 如图2A所示; 与ALT水平无相关性($r = 0.156$, $P = 0.229$), 如图2B所示。

2.3 CHC组CD8 T细胞TCR ζ 链的基线表达水平与MDSCs频率的相关性 CHC组和HC组CD8 T细胞TCR ζ 链的圈门策略如图3A, CHC组CD8 T细胞TCR ζ 链基线表达水平明显低于HC组($P < 0.001$)(图3B), 而且与MDSCs频率呈负相关($r = 0.690$, $P < 0.001$)(图3C); 抗病毒治疗后RVR组和EVR组MDSCs频率较基线水平增加($P = 0.016$, $P < 0.001$)(图3B)。有报道称, L-精氨酸缺乏可下调CD8 T细胞TCR ζ 链的表达, 因此我们对PBMCs加或不加精氨酸进行体外培养, 结果显示, 加入L-精氨酸后可使CD8 T细胞TCR ζ 链的表达增加(图3D)。

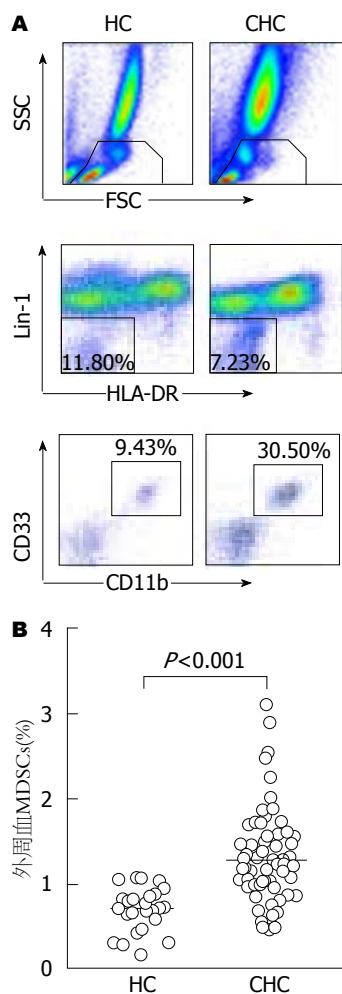


图1 CHC组和HC组外周血MDSCs基线频率。A: MDSCs圈门策略; B: CHC组MDSCs频率高于HC组。HC: 健康对照; CHC: 慢性丙型肝炎; MDSCs: 髓系来源抑制细胞。

2.4 CHC组MDSCs频率在抗病毒治疗后的变化特点 抗病毒治疗随访中, RVR组在抗病毒治疗第4周即检测不到HCV RNA, 而EVR组在第12周检测不到HCV RNA, 但ALT水平变化趋势在两组之间无统计学差异(图4A, B)。RVR组MDSCs的基线频率高于EVR组($P = 0.024$)(图4C), 在抗病毒治疗后两组间MDSCs频率均降低, 但无统计学差异; 两组CD8 T细胞TCR ζ 链的表达水平在抗病毒治疗后呈上升趋势, 但无统计学差异(图4D)。

3 讨论

MDSCs是免疫调节细胞, 可负性调节适应性免疫应答^[10,18,19], 本研究的目的主要是了解其在CHC患者中的表达特点及其与病毒复制和抗病毒应答的关系。有研究发现, MDSCs在HIV-1感染中的频率与高效抗逆转录病毒治疗的疗效密

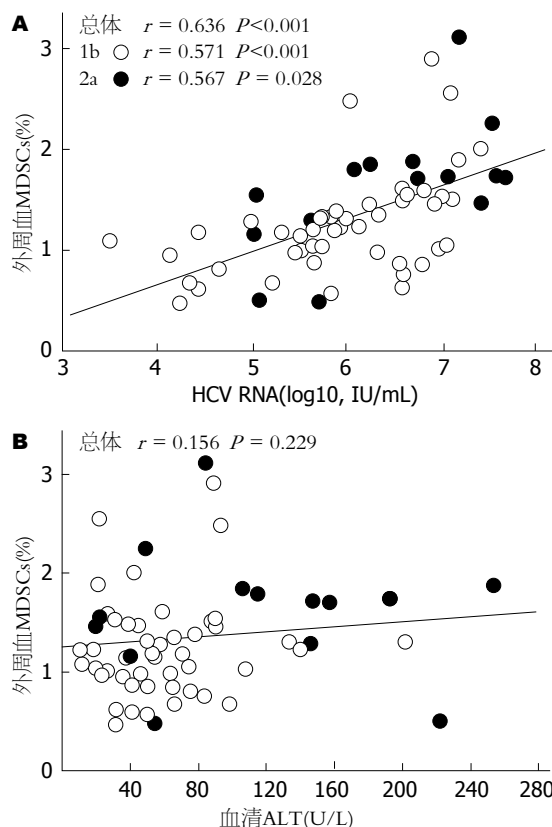


图2 CHC患者MDSCs基线频率与HCV RNA载量和ALT水平的相关性。A: MDSCs基线频率与HCV RNA载量呈线性正相关, 与基因型无关; B: MDSCs基线频率与ALT水平无线性关系。MDSCs: 髓系来源抑制细胞; ALT: 谷丙转氨酶。

切相关: 在初治患者中, MDSCs频率与HIV-1病毒载量呈正相关, 在抗病毒治疗后, 其频率逐渐下降^[15]。本研究发现, CHC组MDSCs基线频率高于HC组, 且其水平与HCV RNA载量呈线性正相关; 在抗病毒治疗后, 随HCV RNA载量降低, MDSCs水平亦呈下降趋势。在CHC患者抗病毒治疗中, EVR和RVR用来评价短期抗病毒效果: 抗病毒治疗4 wk检测不到HCV RNA(<100 IU/mL)定义为RVR, 提示实现持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)的可能性较大; 抗病毒治疗12 wk血浆HCV RNA消失或与基线水平相比下降值 $\geq 2\log$ 定义为EVR^[20], EVR是实现SVR最精确的预测指标^[20]。在本研究中, 我们发现MDSCs频率高低与CHC患者的抗病毒应答可能相关, RVR组MDSCs基线频率高于EVR组, 而且有效的抗病毒应答常伴随MDSCs频率的下降和CD8 T细胞TCR ζ 链表达的恢复, 这提示较高频率的MDSCs可能有潜在预测SVR的价值, 但尚需大规模的研究来证实。

L-精氨酸代谢发生于MDSCs中, 其可通过

■ 创新盘点

本研究对CHC患者MDSCs频率升高与病毒复制及抗病毒应答的关系进行了研究, 结果发现MDSCs频率与HCV RNA载量呈线性正相关, 并可能与抗病毒应答相关。

■应用要点

本研究发现CHC患者外周血MDSCs频率升高可能通过下调CD8 TCR ζ 链表达抑制机体的抗病毒应答, 从而造成病毒的复制, 抗病毒治疗可部分恢复CD8 TCR ζ 链的表达, 对临床预测CHC抗病毒应答有一定意义。

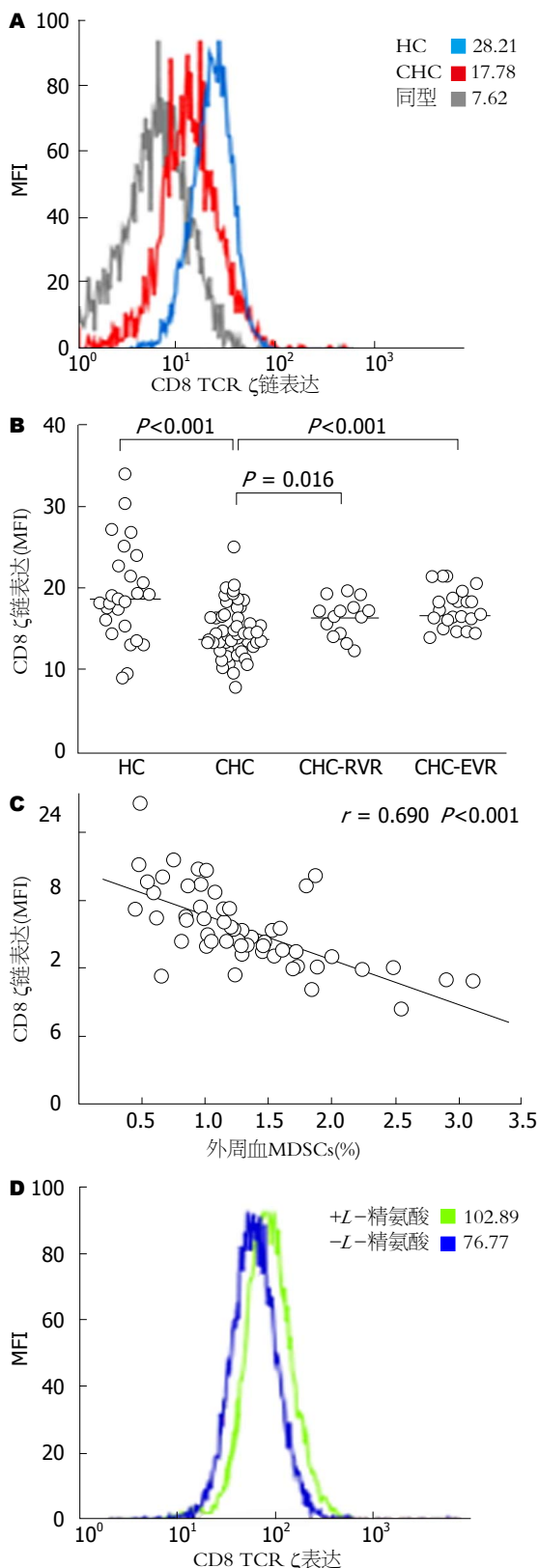


图3 CHC患者外周血CD8 T细胞TCR ζ 链的表达降低, 体外加入L-精氨酸可使其表达增加。A: CHC组CD8 T细胞TCR ζ 链基线表达水平降低; B: 抗病毒治疗后, RVR和EVR组CD8 T细胞TCR ζ 链水平较基线水平增加($P = 0.016$, $P < 0.001$); C: CHC组基线水平的CD8 T细胞TCR ζ 链表达与MDSCs频率呈负相关; D: 体外培养补充L-精氨酸可恢复CD8 T细胞TCR ζ 链的表达。HC: 健康对照; CHC: 慢性丙型肝炎; MDSCs: 髓系来源抑制细胞; MFI: 平均荧光强度。

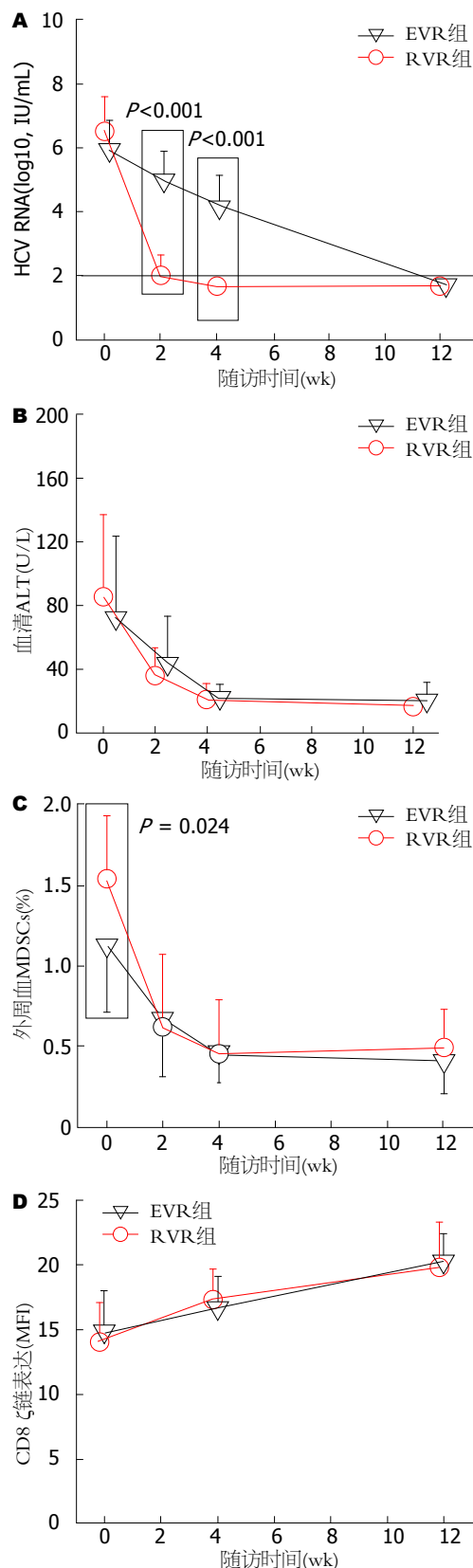


图4 抗病毒治疗随访中EVR和RVR组各项指标的变化趋势。A: HCV RNA随抗病毒治疗呈下降趋势; B: ALT水平随抗病毒治疗逐渐恢复正常; C: MDSCs频率随抗病毒治疗呈下降趋势, 但RVR组MDSCs基线频率高于EVR组($P = 0.024$); D: CD8 T细胞TCR ζ 链随抗病毒治疗逐渐增加。EVR: 早期病毒学应答; RVR: 快速病毒学应答; MDSCs: 髓系来源抑制细胞; MFI: 平均荧光强度; ALT: 谷丙转氨酶。

下调CD8 T细胞TCR ζ 链的表达来介导T细胞发挥抑制功能, 这是重要的抑制机制之一. 在本研究中, 我们检测了CD8 T细胞TCR ζ 链的表达, 以评估在不同疾病阶段MDSCs的变化情况. 我们发现CHC患者中外周血CD8 T细胞TCR ζ 链的表达低于健康人, 且与MDSCs频率呈负相关; 而且, CD8 T细胞TCR ζ 链的降低通过补充L-精氨酸进行恢复. 重要的是, EVR和RVR患者中CD8 T细胞TCR ζ 链的恢复与MDSCs的频率下降密切相关. 这些数据提示, MDSCs可能参与了HCV感染的发病过程. 最近的研究提示MDSCs主要通过诱导精氨酸酶清除L-精氨酸发挥抑制功能^[19,21,22], 这可能有助于阐述MDSCs发挥作用的机制, 但需要进一步的研究去证实.

总之, CHC患者外周血中MDSCs频率升高与病毒复制相关, 并可能对抗病毒应答有一定的预测性, 对未来制定优化治疗方案有一定的参考价值.

4 参考文献

- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115 [PMID: 21091831 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x]
- Lechner F, Gruener NH, Urbani S, Uggeri J, Santantonio T, Kammer AR, Cerny A, Phillips R, Ferrari C, Pape GR, Klenerman P. CD8+ T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2479-2487 [PMID: 11009080 DOI: 10.1002/1521-4141(200009)30: 9<2479: : AID-IMMU2479>3.0.CO; 2-B]
- Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194: 1395-1406 [PMID: 11714747 DOI: 10.1084/jem.194.10.1395]
- Neumann-Haefelin C, Thimme R. Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 369: 243-262 [PMID: 23463204 DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7_10]
- Lauer GM. Immune responses to hepatitis C virus (HCV) infection and the prospects for an effective HCV vaccine or immunotherapies. *J Infect Dis* 2013; 207 Suppl 1: S7-S12 [PMID: 23390305 DOI: 10.1093/infdis/jis762]
- Young MR, Newby M, Wepsic HT. Hematopoiesis and suppressor bone marrow cells in mice bearing large metastatic Lewis lung carcinoma tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 100-105 [PMID: 2947676]
- Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, McDermott D, Quiceno D, Youmans A, O'Neill A, Mier J, Ochoa AC. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer Res* 2005; 65: 3044-3048 [PMID: 15833831]
- Filipazzi P, Valenti R, Huber V, Pilla L, Canese P, Iero M, Castelli C, Mariani L, Parmiani G, Rivoltini L. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2546-2553 [PMID: 17577033 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5829]
- Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, Rodriguez P, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res* 2010; 70: 68-77 [PMID: 20028852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2587]
- Tacke RS, Lee HC, Goh C, Courtney J, Polyak SJ, Rosen HR, Hahn YS. Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species. *Hepatology* 2012; 55: 343-353 [PMID: 21953144 DOI: 10.1002/hep.24700]
- Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, Greten TF, Korangy F. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008; 135: 234-243 [PMID: 18485901 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.020]
- Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 721s-726s [PMID: 17255300 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2197]
- Chen S, Akbar SM, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Immunosuppressive functions of hepatic myeloid-derived suppressor cells of normal mice and in a murine model of chronic hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 134-142 [PMID: 21762128 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04445.x]
- Macatangay BJ, Landay AL, Rinaldo CR. MDSC: a new player in HIV immunopathogenesis. *AIDS* 2012; 26: 1567-1569 [PMID: 22810370 DOI: 10.1097/QAD.0b013e328355e682]
- Vollbrecht T, Stirner R, Tufman A, Roeder J, Huber RM, Bogner JR, Lechner A, Bourquin C, Draenert R. Chronic progressive HIV-1 infection is associated with elevated levels of myeloid-derived suppressor cells. *AIDS* 2012; 26: F31-F37 [PMID: 22526518 DOI: 10.1097/QAD.0b013e328355b43f]
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中国预防医学杂志 2004; 38: 210-215
- 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 传染病信息 2000; 13: 141-150
- Yang B, Wang X, Ren X. Amino acid metabolism related to immune tolerance by MDSCs. *Int Rev Immunol* 2012; 31: 177-183 [PMID: 22587019 DOI: 10.3109/08830185.2012.679989]
- Kong YY, Fuchsberger M, Xiang SD, Apostolopoulos V, Plebanski M. Myeloid derived suppressor cells and their role in diseases. *Curr Med Chem* 2013; 20: 1437-1444 [PMID: 23409714 DOI: 10.2174/0929867311320110006]
- European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 2-8 [PMID: 22212565 DOI:

同行评价

本研究从MDSCs角度探讨其在CHC感染患者病毒复制和抗病毒治疗过程中的作用, 具有一定的创新性和潜在的临床应用价值. 研究设计合理, 实验方法应用得当, 实验数据可信度高.

- 10.1111/j.1478-3231.2011.02703.x]
- 21 Rodríguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev* 2008; 222: 180-191 [PMID: 18364002 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00608.x]
- 22 Sandalova E, Laccabue D, Boni C, Watanabe T, Tan A, Zong HZ, Ferrari C, Bertolotti A. Increased levels of arginase in patients with acute hepatitis B suppress antiviral T cells. *Gastroenterology* 2012; 143: 78-87. e3 [PMID: 22475535 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.041]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。