

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.023

聚乙二醇干扰素 α -2a 对慢性乙型肝炎患者树突状细胞 B7-H1 表达的影响 *

汪 云¹ 汪佳欣¹ 李红霞¹ 梅夏齐¹ 王媛媛¹ 宋 波¹ 梁 琦^{2Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 黑龙江省疾病预防控制中心 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要 目的: 观察聚乙二醇干扰素 α -2a 对慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞功能及 B7-H1 的影响, 探讨慢性乙型肝炎病毒逃逸的机制。**方法:** 慢性乙型肝炎患者 31 例, 给予聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g 抗病毒治疗 52 周, 分别于 0、12、26、52 周检测肝功能、HBV-DNA; 流式细胞术检测外周血 mDC 表面 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a、B7-H1 水平。根据患者 HBV-DNA 水平, 将患者分为应答组(A 组)、非应答组(B 组), 10 例健康志愿者作正常对照组(C 组)。**结果:** 慢性乙肝患者的树突状细胞膜表面分子 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a 的表达均降低。聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗后应答组膜表面分子 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a 的表达高于非应答组 $65.3 \pm 6.2\%$ vs $44.2 \pm 5.5\%$, $67.2 \pm 7.4\%$ vs $37.3 \pm 7.2\%$, $68.4 \pm 3.6\%$ vs $42.5 \pm 7.3\%$, $65.6 \pm 6.8\%$ vs $43.2 \pm 3.9\%$, $49.4 \pm 9.5\%$ vs $37.5 \pm 7.9\%$, ($P < 0.05$)。应答组 B7-H1 表达水平较治疗前下降, 非应答组 B7-H1 水平无明显变化 $12.73 \pm 3.8\%$ vs $25.24 \pm 2.92\%$, ($P < 0.05$)。**结论:** 慢性乙型肝炎患者树突状细胞功能低下, 聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗可以提高树突状细胞功能, 降低 B7-H1 表达, 促进 HBV-DNA 的清除。树突状细胞功能低下及 B7-H1 高表达是乙型肝炎病毒免疫逃逸的因素之一。

关键词: 聚乙二醇干扰素 α -2a; 慢性乙型肝炎; 树突状细胞功能; B7-H1; HBV-DNA

中图分类号: R512.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)08-1485-05

Dynamic Changes of the Expression of B7-H1 on DCs in Chronic Hepatitis B Patients Treated with PEG-IFN α -2a*

WANG Yun¹, WANG Jia-xin¹, LI Hong-xian¹, MEI Xia-qi¹, WANG Yuan-yuan¹, SONG Bo¹, LIANG Qi^{2Δ}

(1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Heilongjiang Provincial Center for Disease Control, Harbin, Heilongjiang, 150036, China)

ABSTRACT Objective: To study the dynamic changes of the expression of B7-H1 on dendritic cells (DCs) in chronic hepatitis B (CHB) patients undergoing PEG-IFN α -2a therapy. **Methods:** 31 patients with chronic hepatitis B were given with PEG-IFN α -2a 180 μ g, once a week for 52 weeks. Hepatic function and HBV-DNA were detected at week of 0, 12, 26, 52 respectively. The expression of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a, B7-H1 on DCs were detected by flow cytometry. According to HBV-DNA levels, the patients were divided into responding group (A), non-responding group (group B), 10 healthy volunteers as control group (group C). **Results:** The expression of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a on DCs in patients with CHB were lower than control group ($P < 0.05$). After PEG-IFN α -2a therapy, the expression of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a on DCs upregulated in responding group than non-responding group ($65.3 \pm 6.2\%$ vs $44.2 \pm 5.5\%$, $67.2 \pm 7.4\%$ vs $37.3 \pm 7.2\%$, $68.4 \pm 3.6\%$ vs $42.5 \pm 7.3\%$, $65.6 \pm 6.8\%$ vs $43.2 \pm 3.9\%$, $49.4 \pm 9.5\%$ vs $37.5 \pm 7.9\%$, ($P < 0.05$)). B7-H1 expression on DCs were persistently decreased in the responding group after PEGIFN α -2a treatment, while nonresponding group maintained high level of B7-H1 expression ($12.73 \pm 3.8\%$ vs $25.24 \pm 2.92\%$, ($P < 0.05$)). **Conclusion:** PEG-IFN α -2a therapy can improve the function of dendritic cells. The expression of B7-H1 on DCs was down-regulated with HBV-DNA clearance after PEGIFN α -2a treatment. Dendritic cell dysfunction indicated by the increased B7-H1 expression is one of the factors of hepatitis B virus immune escape.

Key words: PEG-IFN α -2a; Chronic hepatitis B; Dendritic cells (DCs); B7-H1; HBV-DNA

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1485-05

前言

树突状细胞(Dendritic cell, DC)是目前发现的功能最强、唯

一能激活静息 T 淋巴细胞的抗原提呈细胞, 是免疫反应的启动者和承担者, 与 HBV 持续感染密切相关。对慢性 HBV 感染者与健康人群的研究发现, 慢性 HBV 感染者伴有不同程度的

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(D201076); 黑龙江省教育厅基金项目(11551250)

作者简介: 汪云(1966-), 女, 硕士, 副主任医师。主要研究方向: 病毒性肝炎发病机制的研究, E-mail: wangyunwy@sohu.com

Δ 通讯作者: 梁琦, E-mail: wangyun85939563@163.com

(收稿日期: 2013-10-10 接受日期: 2013-10-29)

DC 数量及功能下降^[1,2]。B7-H1 主要表达在活化的 T 淋巴细胞、单核细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞以及部分肿瘤组织上^[3,4]。病毒感染,可以上调宿主淋巴细胞表面 B7-H1 的表达,诱导病毒特异性 T 淋巴细胞免疫功能降低,阻断 B7-H1 共刺激分子信号途径,能够提高抗原特异性 T 淋巴细胞对病毒的清除能力,控制病毒的持续感染^[5]。干扰素(IFN)作为重要的免疫调节剂,是目前公认的治疗慢性乙型肝炎的有效抗病毒药物之一。我们应用聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎取得了一定的效果,并观察了治疗前后树突状细胞功能及 B7-H1 表达的变化,报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

PEG-IFN α -2a 购自上海罗氏制药有限公司,HBV DNA 荧光定量 RT-PCR 检测试剂盒购自中山医科大学达安基因股份有限公司。巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);荧光标记的抗人 CD1a、CD80、CD83、CD86、人类白细胞抗原 HLA-DR 单克隆抗体、白细胞介素-4 (IL-4)、肿瘤坏死因子 TNF- α 、干扰素 IFN- γ (购自美国 Chemicon 公司,哈尔滨医科大学第四医院生物治疗中心提供);淋巴细胞分离液(上海恒信化学试剂有限公司产品);RPMI 1640 培养基、异硫氰酸荧光素(FITC)-Dextran (美国 Sigma 公司产品);鼠抗人单克隆抗体 B7-H1-PE 及其同型 IgG1PE (美国 e-Biosciences 公司),FACS Clibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.2 研究对象

2008-01 至 2011-04 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科住院慢性乙型肝炎患者,年龄 18~60 岁,诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[6],除外甲、丙、戊型肝炎病毒感染,除外自身免疫性疾病,除外 HIV 感染及其他慢性病。近六个月内未使用干扰素、核苷类似物、免疫调节剂,无饮酒史。入选标准:患者 HBsAg 阳性 6 个月以上;乙肝五项:HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性,HBsAb、HBeAb 阴性;血清 HBV-DNA(PCR 定量检测) $>1 \times 10^5 \text{ copy} \cdot \text{mL}^{-1}$;血清 ALT 范围在正常值上限的 2 倍-10 倍之间;血清总胆红素(TBil) $\leq 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。治疗开始时,所有患者均自愿签署知情同意书。健康志愿者 10 人为对照组。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 慢性乙型肝炎患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μg ,每周一次,皮下注射,治疗 52 周。分别于 0、12、26、52 周采集外周血 50 毫升备检。

1.3.2 疗效判断标准 PEG-IFN α -2a 治疗应答组 A:PEG-IFN α -2a 治疗 26 周后 HBV DNA 定量转阴或下降 $\geq 2 \text{ copy} \cdot \text{mL}^{-1}$,HBeAg 阴性或阳性,ALT 下降;非应答组 B:PEG-IFN α -2a 治疗 26-52 周,HBV DNA 无改变或下降 $<2 \text{ copy} \cdot \text{mL}^{-1}$,HBeAg 阳性,ALT 下降或无改善。

1.3.3 一般指标检测 全自动生化仪检测肝功能,酶联法检测 HBV 血清学标志,RT-PCR 方法检测血清 HBV-DNA。

1.3.4 PBMC 的分离 采集患者外周血 40 mL,肝素抗凝 (40 U·

mL⁻¹)。采集后 2 h 内用密度梯度离心法获取单个核细胞以无血清 RPMI1640 悬浮沉淀细胞、计数,调整细胞浓度到 $(4-9) \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$,置于 6 孔板中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数 5%的 CO_2 孵箱中温育 2 h,去除未贴壁细胞,获得单个核细胞。

1.3.5 DC 体外定向诱导分化和培养 按照 Roman 等^[7]分离培养 DC 的方法稍作修改。单核细胞用预温至 37 $^{\circ}\text{C}$ 的无血清 RPMI 1640 清洗 3 次,弃洗液。加入完全培养基 RPMI 1640(含 10%胎牛血清)中,按含 rhGM-CSF 1000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 rhIL-4 1000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的终浓度加入细胞因子,置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数 5%的 CO_2 温箱中培养。隔日半量换液 1 次 (含细胞因子 rhGM-CSF 500 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,rhIL-4 500 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$),第 5 天补加 TNF- α 20 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,共培养 7 d,于培养第 7 天收集 DC。

1.3.6 DC 表型及 B7-H1 检测 收集培养第 7 天的 DC,PBS 洗涤,完全培养基调整细胞浓度至 $0.5 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$,分若干管。加入荧光标记抗体及相应同型对照抗体 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 45 min,待 DC 表面抗原抗体反应结束后 PBS 洗涤细胞 3 次,调整终体积为 0.5 mL,上流式细胞仪检测 CD80、CD83、CD86、HLA-DR、CD1a 和 B7-H1。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况、肝功能及 HBV-DNA 水平

31 例患者入选,其中男 24 例,女 7 例,平均年龄 38.5 ± 11.3 岁。应答组 15 例,平均年龄 37.78 ± 11.45 ,非应答组 16 例,平均年龄 36.32 ± 12.12 。两组患者治疗前肝功能 ALT、AST,HBV-DNA 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后应答组肝功能 ALT、AST 明显低于非应答组,应答组 HBV-DNA 水平低于非应答组,两组比较差异显著($P < 0.05$)。见表 1-3。

2.2 外周血树突状细胞功能及 B7-H1 的表达

慢性乙型肝炎患者 HLA-DR、CD1a、CD86、CD80 和 CD83 表达均明显低于正常人群($P < 0.05$)。应答组与非应答组树突状细胞 HLA-DR、CD1a、CD86、CD80 和 CD83 表达水平在治疗前无明显差异($P > 0.05$)。治疗后应答组 HLA-DR、CD1a、CD86、CD80 和 CD83 表达随时间延长,表达增强,52 周时与治疗前相比具有统计学意义 ($P < 0.05$)。非应答组在治疗前后 HLA-DR、CD1a、CD86、CD80 和 CD83 表达无明显变化($P > 0.05$),随治疗时间延长表达无明显增加。应答组患者共刺激分子 B7-H1 的表达水平较治疗前下降($P < 0.05$),非应答组 B7-H1 治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4-6,图 1-2。

3 讨论

慢性乙型肝炎患者 DC 功能低下是乙型肝炎病毒感染免疫逃逸的原因之一^[8,9]。患者体内树突状细胞抗原递呈功能缺

表 1 治疗前各组一般临床资料

Table 1 General information of patients in the three groups before the treatment

Group	n	Age(year)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA(copy/mL)
Responding A	15	37.78± 11.45	223.54± 173.8	213.43± 127.03	(166.65± 159.04)10 ^{6*}
Nonresponding B	16	36.32± 12.12	216.35± 142.67	235.25± 128.34	(143.65± 111.45)10 ⁶
Control C	10	36.34± 11.42	26.84± 13.36	35.42± 8.49	<5X10 ²

Note:* compared with B P>0.05.

表 2 治疗 26 周各组一般临床资料

Table 2 General clinical data at treatment 26th week

Group	n	LT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA(copy/mL)
Responding A	15	67.22± 43.23	45.65± 23.62	(35.06± 57.62)10 ^{3*}
Non-responding B	16	143.35± 65.27	85.25± 48.54	(112.21± 103.65)10 ⁵
Control C	10	33.32± 11.32	23.31± 11.35	<5X10 ²

Note:* compared with B, control D P<0.05.

表 3 治疗 52 周各组一般临床资料

Table 3 General clinical data at treatment 52th week

Group	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA(copy/mL)
Responding A	15	26.32± 14.54	25.26± 22.04	(23.62± 27.56)10 ^{2*}
Non-responding B	16	86.35± 32.73	67.23± 22.25	(68.25± 83.65)10 ⁵
Control C	10	14.12± 23.33	23.21± 11.02	<5X10 ²

Note:* compared with B, control D P<0.05.

表 4 治疗前各组外周血树突细胞表面 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a、B7-H1 表达(%)

Table 4 The expressions of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a, B7-H1 on DC before treatment (%)

Group	n	HLA-DR	CD80	CD86	CD83	CD1a	B7-H1
Responding A	15	44.3± 4.2	37.9± 5.4	34.2± 5.3	25.1± 6.4	32.4± 5.5	29.48± 8.2*
Non-respondingB	16	42.5± 6.3	38.6± 5.1	35.5± 6.9	32.5± 4.9	36.3± 4.6	27.49± 8.35
Control C	10	94.5± 3.5	91.6± 6.4	84.7± 5.2	82.9± 6.8	62.2± 4.2	5.23± 2.6

Note:* compared with B P>0.05.

表 5 治疗 26 周各组外周血树突细胞表面 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a、B7-H1 表达(%)

Table 5 The expressions of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a, B7-H1 on DC at 26th week(%)

Group	n	HLA-DR	CD80	CD86	CD83	CD1a	B7-H1
Responding A	15	58.3± 6.9	55.3± 4.7	57.3± 8.7	49.1± 7.9	48.4± 6.8	18.21± 5.1*
Non-respondingB	16	46.3± 5.2	37.6± 8.4	41.2± 4.8	38.2± 5.6	36.3± 6.8	25.52± 4.25
Control C	10	96.9± 4.3	93.2± 4.8	81.7± 3.9	85.2± 6.2	64.5± 6.6	4.11± 3.7

* compared with B P<0.05

表 6 治疗 52 周各组外周血树突细胞表面 HLA-DR、CD80、CD86、CD83、CD1a、B7-H1 表达(%)

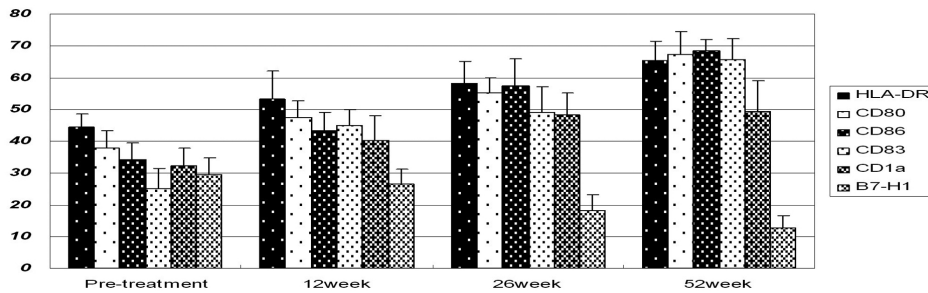
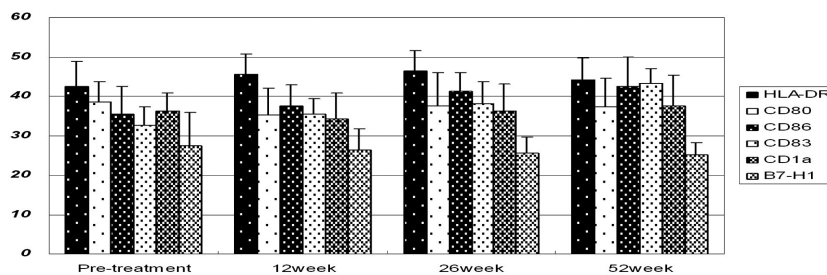
Table 6 The expressions of HLA-DR, CD80, CD86, CD83, CD1a, B7-H1 on DC at 52th week (%)

Group	n	HLA-DR	CD80	CD86	CD83	CD1a	B7-H1
Responding A	15	65.3± 6.2	67.2± 7.4	68.4± 3.6	65.6± 6.8	49.4± 9.5	12.73± 3.8*
Non-respondingB	16	44.2± 5.5	37.3± 7.2	42.5± 7.3	43.2± 3.9	37.5± 7.9	25.24± 2.92
Control C	10	94.0± 4.4	95.6± 4.56	86.7± 4.8	83.4± 5.6	65.2± 5.8	5.14± 3.7

Note:* compared with B P<0.05.

陷,不能把病毒抗原的信号传递给机体的免疫系统,患者仅产生弱的或检测不到的针对 HBV 特异的 CTL 反应,所以不能清除体内的病毒,造成感染的慢性化^[13]。而 HBV 引起 DC 功能下

降的机制尚不十分明确。DC 数量的减少及成熟障碍可能与 HBV 直接感染树突状细胞所致。已有文献报道证实 DC 内发现乙肝病毒^[10]。DC 数量及功能的改变和 HBV 感染可互为因

图 1 PEG-IFN α -2a 治疗后应答组 DC 表面共刺激分子表达(单位:%)Fig. 1 The expression of costimulatory molecules in responding group with PEG-IFN α -2a treatment图 2 PEG-IFN α -2a 治疗后非应答组 DC 表面共刺激分子表达(单位:%)Fig.2 The expression of costimulatory molecules in nonresponding group with PEG-IFN α -2a treatment(%)

果,形成恶性循环,加重了慢性乙肝的治疗难度。Padovan 等^[11]认为 IFN α -2b 促进了淋巴细胞亚群中的 CD80 / 86 和 HLA 的表达,能提高 CTL 反应。McRae 等^[12]的研究发现被干扰素刺激的 DC 具备激活 NK 细胞的能力,这种 DC 激活 NK 的原因可能归于被 IFN 调高的体内非特异性免疫反应的启动和调整。HBV 病毒对 DC 的感染,可以诱导 DC 的凋亡,从而导致 DC 分泌 IL-12 和刺激 T 细胞增殖的能力受到抑制。IL-12 是 DC 细胞释放的迄今为止所发现的最有效的 CTL 和 NK 细胞活性刺激因子。IL-12 可促进由丝裂原激活的 CTL 和 NK 细胞的增殖,增强这两种细胞的细胞毒作用并诱导其 IFN 产生,同时增强许多效应细胞诸如: NK 细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、T 细胞以及巨噬细胞等的溶细胞活性,与共刺激分子协同作用,调节 TH0 细胞向 Th1 细胞的发育,促进 Th1 细胞分泌 IFN- γ 和 IL-2,介导细胞免疫应答^[13]。

本研究显示,慢性乙肝患者树突状细胞功能低下,CD80、CD86 和 CD83 等表面分子表达减少,B7-H1 表达增加。聚乙二醇干扰素治疗应答组肝功能下降明显,DC 细胞功能上调,这种改变与血清 HBV-DNA 的水平呈明显负相关。HBV-DNA 低水平的患者 DC 的数量和 CD83、CD86 的表达水平明显高于 HBV-DNA 复制水平高的患者。一方面,反向证明了 DC 的功能缺陷参与慢性乙肝患者 HBV 感染的慢性化;另一方面,说明 DC 参与慢性乙肝患者体内 HBV 的清除,其数量及功能的上调可促使机体产生有效的免疫应答而清除 HBV。因此,对于 HBV DNA 阳性的患者,在临床治疗上可应用以 DC 为基础的抗 HBV 免疫疗法。我们通过对慢性乙肝患者干扰素抗病毒有

效治疗,动态检测 DC 抗病毒前、中、后变化,证实 DC 表面共刺激因子 CD80、CD86 和 CD83 可以随着 HBV 病毒的有效抑制而得到部分恢复($P < 0.05$)。

干扰素治疗初期应答组 B7-H1 分子的表达无明显变化,随着肝功能好转及病毒载量下降及 DC 功能的上调,B7-H1 水平下降。随着治疗时间的延长,B7-H1 表达水平呈现下降趋势,而非应答组患者由于炎症反应改善不明显,B7-H1 表达水平无明显变化。应答组患者树突细胞功能增强,B7-H1 水平下降,提示干扰素可以抑制 B7-H1 的表达,促进 T 淋巴细胞对病毒的清除。但通过何种途径进行抑制上不明确。干扰素疗效与多种因素有关^[14],如患者的性别、年龄、病程、病毒载量、肝脏病理的炎症程度以及 HBV 基因型等。王永华^[15]等发现 B7-H1 阻断后 CD3AK 细胞分泌 IFN- γ 和 TNF- α 的水平明显提高,而分泌 IL-10 的水平明显下降,这提示 B7-H1 阻断后可以通过改变 CD3AK 细胞分泌细胞因子的水平,间接促进 CD3AK 细胞增殖活化,增强 CD3AK 细胞的免疫功能,同时也可通过 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子增强 CD3AK 细胞对肿瘤细胞的间接杀伤作用。B7-H1 通路在负调 T 淋巴细胞免疫反应和 DC 功能上发挥重要作用^[16,17]。在 HBV 转基因小鼠和人体内的研究都发现,HBV 的持续感染状态和 DC 被 HBV 感染及由其引起的抗原呈递能力的下降有关^[10]。而 B7-H1 和 PD-1 表达的上调,一定程度上又可降低 T 淋巴细胞的功能,从而减轻肝脏的炎性反应。对防止肝细胞大量破坏而引起功能衰竭具有积极作用。这些研究均说明,B7-H1 途径对抗病毒免疫效应具有双面性,在一些情况下能限制过多浸润性 T 淋巴细胞引起的组织损伤,具

有一定保护性;但同时也下调 T 淋巴细胞功能,不利于病毒清除,可能参与了病毒感染慢性化的过程^[18,19]。监测 DC 表面共刺激分子及 B7-H1 表达水平,可以预测抗病毒的疗效,也许可以作为指导临床治疗的依据。

参考文献(References)

- [1] vail der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2004, 40: 738-746
- [2] Duan XZ, Wang M, Li Hw, et al. Decreased Frequency and Function of Circulating Plasmacytoid Dendritic Cells (pDC) in Hepatitis B Virus Infected Humans[J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24: 637-646
- [3] Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC[J]. *J Immunol*, 2002, 169: 5538-5545
- [4] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion [J]. *Nat Med*, 2002, 8: 793-800
- [5] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8T cells during chronic viral infection [J]. *Nature*, 2006, 439: 682-687
- [6] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13: 881-891
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2005, 13: 881-891
- [7] Romani N, Gruner S, Brang D, et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood[J]. *Exp Med*, 1994, 180: 83-93
- [8] Hilleman MR. Critical overview and outlook: Pathogenesis, prevention and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus[J]. *Vaccine*, 2008, 21: 4626-4649
- [9] Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, et al. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape[J]. *Immunology*, 2008, 109: 487-495
- [10] Arima S, Akbar SM, Michitaka K, et al. 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[J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11: 169-174
- [11] PadoVan E, Spagnoli GC, Ferrantini M, et al. IFN-alpha2a induces IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 production in monocyte-derived dendritic cells and enhances their capacity to attract and stimulate CD8+ effector T cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 669-676
- [12] McRae BL, Beilfuss BA, Van Severter GA. IFN-beta differentially regulates CD40 induced cytokine secretion by human dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2000, 164: 23-28
- [13] 李捍卫,王慧芬,王福生,等.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后外周血树突状细胞和淋巴细胞亚群的变化及意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2006, 20(1): 43-46
Li Han-wei, Wang Hui-fen Wang Fu-sheng, et al. Changes and significance of peripheral blood dendritic cells and lymphocyte subsets before and after antiviral therapy in chronic hepatitis B patients [J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2006, 20(1): 43-46
- [14] Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy A statistical analysis of predictive factors[J]. *Hepatology*, 1989, 10: 761-763
- [15] 王永华,庄乾元,胡志全,等.B7-H1 阻断对 CD3AK 细胞体外生物学活性的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25 (8): 671-673
Wang Yong-hua, Zhuang Qian-yuan, Hu Zhi-quan, et al. Effects of B7-H1 blockade on biologic activity of CD3AK cells in vitro[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2009, 25 (8): 671-673
- [16] Nakazawa A, Dotan I, Bifman J, et al. The expression and function of costimulatory molecules B7-2 and B7-H1 on colonic epithelial cells [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126: 1347-1357
- [17] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion [J]. *Nat Med*, 2002, 8: 793-800
- [18] 耿楠,马丽娜,马冰,等.慢性乙型肝炎患者 B7-H1 和 PD-1 信号途径表达的特点[J]. *中华传染病杂志*, 2009, 27(12): 742-745
Geng Nan, Ma Li-na, Ma Bing, et al. The expressions of B7-H1 and PD-1 signal pathway in patients with chronic hepatitis B [J]. *Chin J Infect Dis*, 2009, 27(12): 742-745
- [19] Horiike N, Md Fazle Akbar S, Ninomiya T, et al. Activation and maturation of antigen-presenting dendritic cells during vaccine therapy in patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus[J]. *Hepatol Res*, 2002, 23(1): 38-47