

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.047

## Th17/Treg 细胞及其失衡在乙型肝炎致病机制中的作用 \*

饶少锋 冯霞 游晶<sup>△</sup> 段勇 范晶华 张茹蕙

(昆明医科大学第一附属医院感染性疾病科 云南昆明 650032)

**摘要:**我国是乙型肝炎病毒(HBV)高感染率国家,乙型肝炎发病机制十分复杂,宿主免疫调节紊乱是导致不能有效清除病毒、病情迁延不愈的重要原因,其中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞发挥主要作用。最近,新发现的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的几种亚群为乙型肝炎致病机制的研究提供了新思路。这些新的 T 细胞亚群中,有一种被称为 Th17 细胞,表达转录因子 ROR- $\gamma$  t,并分泌各种 IL-17 因子参与免疫反应。另一种为 Treg 细胞,表达转录因子 FoxP3,主要分泌 TGF- $\beta$  因子,当 TGF- $\beta$  单独存在时,初始的效应 T 细胞分化为 Treg 细胞。辅助性 Th17 细胞(Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在分化发育、增殖及功能上有着密切的联系,并参与乙型肝炎的致病过程,对乙型肝炎的发生、发展、及愈后有一定影响。最近的研究表明,Th17 / Treg 的失调可能参与了乙型肝炎的异常免疫反应,从而导致慢性炎症的形成和 HBV 的持续感染。本文就 Th17 细胞和 Treg 细胞及其失衡在乙型肝炎致病机制中的作用予以综述,为乙型肝炎的免疫学治疗提供理论基础。

**关键词:**辅助性 Th17 细胞(Th17);调节性 T 细胞(Treg);乙型肝炎;细胞因子;动态平衡

**中图分类号:**R512.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)19-3773-04

The Role of Th17/Treg Cells and the Imbalance  
in the Pathogenesis of Hepatitis B\*RAO Shao-feng, FENG Xia, YOU Jing<sup>△</sup>, DUAN Yong, FAN Jing-hua, ZHANG Ru-yi

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650032, China)

**ABSTRACT:** Our country is high-prevalence hepatitis B virus (HBV) country, the pathogenesis of hepatitis B is very complex, host immune adjustment disorder is the main reason of causing ineffectively remove viruses and illness delayed healing, among CD4<sup>+</sup> T lymphocytes playing a major role. Recently, the newly discovered subsets of CD4<sup>+</sup> T cell provide a new idea about the pathogenesis of hepatitis B. Among these new T cell subsets, there is a subset known as Th17 cells, which express the transcription factor of ROR- $\gamma$  t and secrete many kinds of IL-17 factors involved in immune response. Another is Treg cells, which express the transcription factor of FoxP3 and can secrete TGF- $\beta$  factor. When TGF- $\beta$  is alone, the initial effect of T cell could differentiate into Treg cells. Th17 cells and Treg cells have closely association between the differentiation proliferation and function. They are both involved in the pathogenic process of hepatitis B, and play a role in the occurrence, development, prognosis of hepatitis B. Recently researches have shown that Th17/Treg imbalance may be involved in abnormal immune response of hepatitis, resulted in chronic inflammation and persistent infection of hepatitis B. This article briefly reviewed the role of Th17/Treg and their imbalance in the pathogenesis of hepatitis B, providing a theoretical basis for the immunological treatment of hepatitis B.

**Key words:** Th17 cells; Treg cells; Hepatitis B; Cytokines; Dynamic balance

**Chinese Library Classification(CLC):** R512.6 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2015)19-3773-04

## 前言

辅助性 Th17 细胞(Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)均来源于 CD4<sup>+</sup>T 细胞,它们在分化的过程中存在着密切的联系,在正常情况下,机体内 Th17 和 Treg 细胞及 Th17/Treg 是保持平衡的。当人体受 HBV 感染后,HBV 并不直接损伤肝细胞,它在肝细胞内复制增殖并表达乙型肝炎相关抗原(如 HBsAg、HBeAg、HBcAg),这些抗原与宿主胞膜或胞内

的蛋白质相互作用,形成含有自身组织蛋白的抗原,导致肝细胞自身抗原结构发生变化,机体免疫系统被激活,宿主在清除病毒的同时,也产生大量针对宿主自身组织的炎性因子<sup>[1]</sup>,使机体的免疫微环境发生改变,出现 Th17 和 Treg 细胞数量的改变及 Th17/Treg 的失衡。最近的研究表明,Th17 细胞 /Treg 细胞及其失衡与乙型肝炎相关性肝硬化、肝衰竭、肝癌等致病过程密切相关,这为探讨乙型肝炎的发病机制和防治措施提供了新思路。

\* 基金项目:云南省科技计划项目(2011WS0053,2011FZ121,2012WS0028)

作者简介:饶少锋(1986-),男,硕士研究生,从事肝病学研究,电话:18314520185,E-mail:hbcbrsf@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:游晶(1962-),女,医学博士,教授,主任医师,博士生导师,E-mail:jingyoukm@126.com

(收稿日期:2014-10-30 接受日期:2014-11-26)

## 1 Th17 细胞与乙型肝炎

### 1.1 Th17 的发现及研究概况

2005 年, Park H 在对人类自身免疫性疾病小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(EAE)、胶原诱导的自身免疫性关节炎(CIA)的研究过程中,发现了一种能特异性分泌 IL-17 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞新亚群—Th17 细胞<sup>[2]</sup>,研究表明,它在介导炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤和移植排斥等的发生和发展中发挥重要的作用。Th17 的分化途径不同于同属 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群的 Th1 和 Th2 的分化,不依赖于与 Th1 和 Th2 分化相关的关键信号转导因子 STAT1、T-bet、STAT6、GATA3。在小鼠体内,初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 IL-6 和 TGF- $\beta$  的共同作用下经 STAT3 通路活化 Th17 的特异性转录因子维甲酸受体相关孤儿受体(ROR- $\gamma$ t),并产生 IL-21、IL-17、IL-6 等细胞因子,使 CD4<sup>+</sup>T 细胞朝 Th17 细胞方向分化<sup>[3,4]</sup>。在人体中,IL-1 $\beta$  和 IL-6 是诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 分化的关键因子,并不一定需要 TGF- $\beta$ <sup>[5]</sup>。Th17 的扩增由自分泌的 IL-21 介导,通过调节经典的 IL-6 和 TGF- $\beta$  联合模式来促进 Th17 的分化并发挥正反馈作用<sup>[6,7]</sup>。HBsAg 通过与树突状细胞表面的甘露糖受体结合经内吞作用进入细胞产生大量的 IL-23, IL-23 对 Th17 的存活和功能的维持有重要作用<sup>[8]</sup>,使 Th17 产生 IL-17,同时在肝星状细胞和树突状细胞细胞也可检测到 IL-17 的受体<sup>[9]</sup>。

### 1.2 Th17 在乙型肝炎中的致病作用

过去有研究认为 HBV 感染后是否发病及慢性化与 Th1/Th2 比例失衡及 Treg 功能失调有关,但上述淋巴细胞的变化并不能完全解释乙型肝炎病理损伤的全过程<sup>[10,11]</sup>。最近的许多研究提示 Th17 与乙型肝炎的肝脏损伤程度密切相关。Wei W 等<sup>[12]</sup>研究发现在急性乙型肝炎和慢性乙型肝炎加重期, Th17 细胞在外周血中的频率明显比轻度慢性乙型肝炎和健康人群高,且 Th17 的升高与血清中 ALT 的升高呈正相关,与 HBV-DNA 无相关性。在肝损伤部位, Th17 聚集增多且聚集程度与炎症程度正相关。Th17 通过分泌 IL-17 诱导炎症因子(如 IL-6、TGF- $\alpha$  等)、趋化因子(如 MCP-1、MCP-2 等)和金属蛋白酶的表达,介导中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等炎症细胞的浸润,一方面可以参与宿主的抗感染免疫,另一方面导致肝组织炎症,而肝组织炎症反应又可使肝间质细胞大量地表达 TGF- $\beta$ ,它与 IL-6 共同作用可使初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化,进一步导致肝损伤<sup>[13]</sup>。在肝星状细胞集中的汇管区, IL-17 表达增高,并与反应肝纤维化指标的透明质酸、层粘连蛋白、III 型和 IV 型胶原纤维的血清学指标正相关<sup>[14]</sup>。最新的一项研究表明肝星状细胞表面表达 IL-17R,而活化的肝星状细胞又可分泌胶原纤维参与并促进肝纤维化<sup>[15]</sup>, Ichikawa S<sup>[16]</sup>和 Dunham RM<sup>[17]</sup>等研究发现肝星状细胞可以通过分泌维甲酸促进 Treg 分化,抑制 Th17 分化,介导肝脏的免疫耐受,这提示 Treg 也参与乙型肝炎肝纤维化, Th17 也受肝星状细胞的调节。

## 2 Treg 细胞与乙型肝炎

### 2.1 Treg 的发现及研究概况

1995 年, Sakaguchi S 等<sup>[18]</sup>通过将 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞回输裸鼠可以抑制多种自身免疫性疾病的发生,证实了天然

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞是体内存在的一类具有抑制作用的 T 淋巴细胞亚群,将该细胞命名为 Treg 细胞。根据来源的不同, Treg 细胞可分为天然调节型 T 细胞(nTreg)和诱导型调节性 T 细胞(iTreg)。天然调节型 T 细胞 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 约占外周 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 5%到 10%,在胸腺中发育产生,目前研究较多。诱导型调节性 T 细胞如 Th3 和 Tr1 是外周 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在受到特异抗原刺激并在特定的细胞因子作用下产生。大量的 TGF- $\beta$  是诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Treg 细胞的关键因子,叉头状转录因子 3(FoxP3)是 Treg 细胞的特征性转录因子,若 FoxP3 缺乏将导致 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的缺失。Treg 能够表达 CTLA-4,与 B7 配体结合后产生抑制信号,抑制 T 细胞的活化;同时, Treg 还能分泌 IL-10、TGF- $\beta$  等细胞因子,其中由 Tr1 分泌的 IL-10 可有效抑制 IL-12 的产生,而 IL-12 又是 Th1 型细胞分化的关键因子。Treg 对 IL-2 无反应,且本身也不分泌 IL-2,而 IL-2 又有刺激 Th1 细胞生长分化、激活 NK 细胞和巨噬细胞、促进 CTL 功能的作用。总之, Treg 可以通过细胞间的直接接触或分泌抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用<sup>[19]</sup>,维持机体的免疫平衡。

### 2.2 Treg 在乙型肝炎中的致病作用

Treg 在乙型肝炎的发生发展中发挥重要作用,它能抑制过强的免疫反应从而阻止肝细胞的损伤,但在抑制免疫反应的同时也阻止了机体对 HBV 的清除,从而造成了乙型肝炎感染的慢性化。在急性肝炎、爆发性肝炎的早期, Treg 表达频率较低,在恢复期频率明显提高,在用恩替卡韦等抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者时发现随着病人 HBV DNA 载量的减少, Treg 的含量也减少<sup>[20,21]</sup>。在乙型肝炎中病毒的清除依赖于机体的免疫应答,特别是特异性的 CD8<sup>+</sup>T 介导的抗病毒作用,如前所述, Treg 细胞可以抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能,使感染慢性化。关于患者外周血及肝组织中 Treg 的频率及表型,国内外的报道并不一致,对于去除 Treg 后能否增强 HBV 抗原肽诱导的抗病毒免疫应答也尚不确定<sup>[22]</sup>。

## 3 Th17/Treg 平衡与乙型肝炎

### 3.1 Th17/Treg 的相互关系

在正常情况下, Th17/Treg 是保持平衡的。Laurence A 等<sup>[23]</sup>研究发现 IL-2 能通过 STAT5 途径抑制 Th17 的分化,促进 Treg 细胞的产生,而 Treg 细胞又能抑制 T 细胞(主要是 Th1)产生 IFN- $\gamma$  和 IL-2,进而发挥负反馈调节作用。Th17 自分泌的 IL-21 能干扰 FoxP3 的表达而抑制 Treg 的产生进而促进 Th17 的发育<sup>[6]</sup>。正常情况下, TGF- $\beta$  促进 Treg 的产生,加入 IL-6 后,将抑制 Treg 诱导 Th17 的分化<sup>[24]</sup>。Treg 自分泌的 TGF- $\beta$  可以促进 Th17 的分化,在一定条件下, Treg 本身也可分化为 Th17<sup>[25]</sup>。最近的研究发现 IL-27 可以抑制 Th17 的分化和 Treg 细胞的产生,却可促进 Tr1 分泌 IL-10<sup>[26]</sup>, Tr1 是在抗原的刺激下产生与 nTreg 还是存在差别的, IL-27 对 Tr1 和 nTreg 的调节机制是不同的。Th17 和 Treg 及其分泌的细胞因子构成一个调节的网络,他们之间的相互作用十分复杂,具体机制仍不清楚(如图 1)。我们可以通过阻断或者加强相关因子的表达来上调或者下调 Th17 和 Treg 在疾病中的水平,作为预防、治疗相关疾病的新方法。

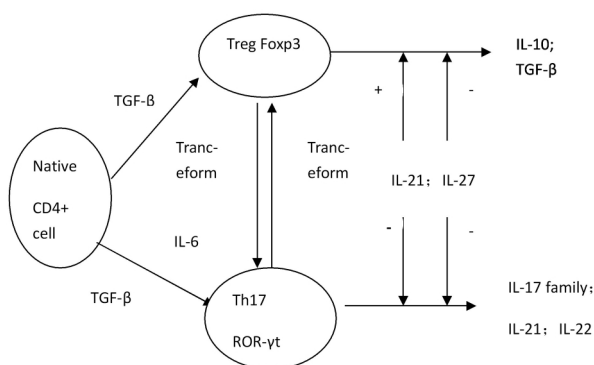


图1 Th17和Treg及其相关细胞因子的调节简略图

Fig. 1 The regulating schematic diagram of Th17 and Treg and some related cytokines

### 3.2 Th17/Treg 失衡在乙型肝炎中的致病作用

Th17/Treg 的平衡对维持免疫内环境的稳定至关重要, Th17/Treg 的失衡与乙型肝炎的病情变化和临床转归有关。与健康人和乙肝病毒携带者相比,慢性乙型肝炎和各种急慢性乙型肝炎肝衰竭患者外周血 Th17 和 Treg 细胞数目都增多,但 Th17/Treg 较健康人和乙肝病毒携带者高,由此可见, Th17 的升高较 Treg 的升高更明显<sup>[27]</sup>。Zhang GL 等<sup>[28]</sup>研究发现,急慢性乙型肝炎恢复期与进展期比较外周血 Th17 明显升高, Treg 明显降低, Th17/Treg 的失衡与 HBV 相关的急慢性肝衰竭的免疫损伤和 HBV 的再感染有关。Th17 肝内的聚集可以加重肝组织的炎症损伤,与肝硬化和肝癌的发生有关; Treg 能够抑制 HBV 特异性 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞和抗原提呈细胞的功能,与 HBV-DNA 载量有关。在用恩替卡韦等抗病毒药物治疗乙型肝炎患者时发现,随着血清中 HBV-DNA 载量的减少,外周血 Th17 频率升高, Treg 频率降低, Th17/Treg 比率升高,随着抗病毒治疗的进行病毒复制的减少,外周血单个核细胞(PBMC)在 HBcAg 刺激下 IL-17 分泌减少, Th17/Treg 比率降低<sup>[20,29]</sup>。Li J 等<sup>[30]</sup>认为这与 HBcAg 诱导 IL-10 的产生有关。Th17/Treg 的失衡与 HBV 相关急慢性肝衰竭的生存率有关<sup>[31]</sup>,恢复 Th17/Treg 比率能够延缓 HBV 相关急慢性肝衰竭的发展<sup>[32]</sup>。研究乙型肝炎患者 Th17/Treg 之间的相互关系,对于乙型肝炎的诊断、治疗和预后具有重要意义。

## 4 结语

Th17 和 Treg 在分化发育的过程中受到多种细胞因子的调节,在正常情况下它们在人体是保持动态平衡的。Th17 和 Treg 数量或功能的失衡可能与乙型肝炎的发生、发展有关,通过改变关键细胞因子而上调或下调 Th17 和 Treg 的水平,可以作为乙型肝炎诊疗的新思路。目前,对 Th17 和 Treg 的研究大都基于动物模型和人外周血水平的检测上,缺乏人体肝脏组织内研究。如细胞因子如何影响 Th17/Treg 的平衡; Th17 和 Treg 的检测能否作为乙型肝炎病情的一个评价指标;抗病毒治疗对 Th17 和 Treg 存在什么样的影响,这些问题尚待进一步的研究与探讨。在下一步的研究中,我们可以通过检测不同阶段 HBV 感染者外周血中 Treg 与 Th17 细胞频数及其特异性转录因子(FoxP3 和 ROR-γt)的水平,以探讨 Treg/Th17 失衡在 HBV 感染者致病机制中的作用及与 HBV DNA 载量、肝功能间的关

系,为不同阶段 HBV 感染者的诊断和预后提供依据,为乙型肝炎的免疫治疗提供理论基础。

### 参考文献(References)

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chinese medical journal, 2009, 122(1): 3-4
- [2] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. Nature immunology, 2005, 6(11): 1133-1141
- [3] Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming [J]. Nature reviews Immunology, 2008, 8(5): 337-348
- [4] Lee YK, Mukasa R, Hatton RD, et al. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells[J]. Current opinion in immunology, 2009, 21(3): 274-280
- [5] Laurence A, O'Shea JJ. T (H)-17 differentiation: of mice and men[J]. Nature immunology, 2007, 8(9): 903-905
- [6] Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger [J]. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 2010, 67(9): 1407-1421
- [7] Hwang ES. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation[J]. Yonsei medical journal, 2010, 51(4): 484-491
- [8] Xin L, Li Y, Soong L. Role of interleukin-1beta in activating the CD11c(high) CD45RB- dendritic cell subset and priming Leishmania amazonensis-specific CD4+ T cells in vitro and in vivo [J]. Infection and immunity, 2007, 75(10): 5018-5026
- [9] Wang Q, Zhou J, Zhang B, et al. Hepatitis B Virus Induces IL-23 Production in Antigen Presenting Cells and Causes Liver Damage via the IL-23/IL-17 Axis[J]. PLoS pathogens, 2013, 9(6): e1003410
- [10] Yin Y, Wu C, Song J, et al. DNA immunization with fusion of CTLA-4 to hepatitis B virus (HBV) core protein enhanced Th2 type responses and cleared HBV with an accelerated kinetic [J]. PLoS ONE, 2011, 6(7): e22524
- [11] Koay LB, Feng IC, Sheu MJ, et al. Hepatitis B virus (HBV) core antigen-specific regulatory T cells confer sustained remission to anti-HBV therapy in chronic hepatitis B with acute exacerbation[J]. Human immunology, 2011, 72(9): 687-698
- [12] Wu W, Li J, Chen F, et al. Circulating Th17 cells frequency is associated with the disease progression in HBV infected patients[J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010, 25(4): 750-757
- [13] Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B related liver diseases and fibrosis [J]. International journal of molecular medicine, 2011, 27(3): 385-392
- [14] Li J, Qiu SJ, She WM, et al. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17 (Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis[J]. PLoS ONE, 2012, 7(6): e39307
- [15] Lemmers A, Moreno C, Gustot T, et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease [J]. Hepatology, 2009, 49(2): 646-657
- [16] Ichikawa S, Mucida D, Tyznik AJ, et al. Hepatic stellate cells function as regulatory bystanders [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950), 2011, 186(10): 5549-5555
- [17] Dunham RM, Thapa M, Velazquez VM, et al. Hepatic stellate cells preferentially induce Foxp3+ regulatory T cells by production of retinoic acid [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950), 2013, 190(5): 2009-2016

- [18] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. *Journal of immunology* (Baltimore, Md: 1950), 1995, 155(3): 1151-1164
- [19] von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells[J]. *Nature immunology*, 2005, 6(4): 338-344
- [20] Zhang JY, Song CH, Shi F, et al. Decreased ratio of Treg cells to Th17 cells correlates with HBV DNA suppression in chronic hepatitis B patients undergoing entecavir treatment [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5 (11): e13869
- [21] Koay LB, Feng IC, Sheu MJ, et al. Hepatitis B virus (HBV) core antigen-specific regulatory T cells confer sustained remission to anti-HBV therapy in chronic hepatitis B with acute exacerbation[J]. *Human immunology*, 2011, 72(9): 687-698
- [22] Nan XP, Zhang Y, Yu HT, et al. Inhibition of viral replication downregulates CD4 (+)CD25 (high) regulatory T cells and programmed death-ligand 1 in chronic hepatitis B[J]. *Viral Immunol*, 2012, 25(1): 21
- [23] Laurence A, Tato CM, Davidson TS, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation[J]. *Immunity*, 2007, 26 (3): 371-381
- [24] Zhao L, Qiu de K, Ma X. Th17 cells: the emerging reciprocal partner of regulatory T cells in the liver [J]. *Journal of digestive diseases*, 2010, 11(3): 126-133
- [25] Chen Z, Lin F, Gao Y, et al. FOXP3 and ROR $\gamma$ mat: transcriptional regulation of Treg and Th17 [J]. *International immunopharmacology*, 2011, 11(5): 536-542
- [26] Pot C, Jin H, Awasthi A, et al. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells [J]. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950), 2009, 183(2): 797-801
- [27] Xue-Song L, Cheng-Zhong L, Ying Z, et al. Changes of Treg and Th17 cells balance in the development of acute and chronic hepatitis B virus infection[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12:43
- [28] Zhang GL, Xie DY, Lin BL, et al. Imbalance of interleukin-17-producing CD4 T cells/regulatory T cells axis occurs in remission stage of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2013, 28(3): 513-521
- [29] Zheng Y, Huang Z, Chen X, et al. Effects of telbivudine treatment on the circulating CD4 (+) T-cell subpopulations in chronic hepatitis B patients[J]. *Mediators of inflammation*, 2012, 2012: 789859
- [30] Li J, Wu W, Peng G, et al. HBcAg induces interleukin-10 production, inhibiting HBcAg-specific Th17 responses in chronic hepatitis B patients[J]. *Immunology and cell biology*, 2010, 88(8): 834-841
- [31] Zhai S, Zhang L, Dang S, et al. The ratio of Th-17 to Treg cells is associated with survival of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Viral Immunol*, 2011, 24(4): 303-310
- [32] Niu YH, Yin DL, Liu HL, et al. Restoring the Treg cell to Th17 cell ratio may alleviate HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *World journal of gastroenterology : WJG*, 2013, 19(26): 4146-4154

## (上接第 3769 页)

- [28] Woods BI, Hohl J, Lee J, et al. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical spondylotic myelopathy[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(3): 688-695
- [29] Pal GP, Sherk HH. The vertical stability of the cervical spine [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1988, 13(5): 447-449
- [30] Houten JK, Cooper PR. Laminectomy and posterior cervical plating for multilevel cervical spondylotic myelopathy and ossification of the posterior longitudinal ligament: effects on cervical alignment, spinal cord compression, and neurological outcome[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(5): 1081-1088
- [31] Adogwa O, Huang K, Hazzard M, et al. Outcomes after cervical laminectomy with instrumented fusion versus expansile laminoplasty: A propensity matched study of 3185 patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 17(4): 247-249
- [32] Boontangjai C, Keeraratnikom T, Tangtrakulwanich B. Operative results of laminoplasty in multilevel cervical spondylosis with myelopathy: a comparison of two surgical techniques[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(3): 378-382
- [33] Hirabayashi K, Miyakawa J, Satomi K, et al. Operative results and postoperative progression of ossification among patients with ossification of cervical posterior longitudinal ligament [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1981, 6(4): 354-364
- [34] Lao LF, Zhong GB, Li XF, et al. Laminoplasty versus laminectomy for multi-level cervical spondylotic myelopathy: a systematic review of the literature[J]. *J Orthop Surg Res*, 2013, 5(8): 45
- [35] Freedman B HJRJ. Cervical laminoplasty myths and realities: a meta-analysis of outcomes and complications[Z]. *spine journal*, 2009, 12(9): 23s
- [36] Kode S, Gandhi AA, Fredericks DC, et al. Effect of multilevel open-door laminoplasty and laminectomy on flexibility of the cervical spine: an experimental investigation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(19): E1165-E1170
- [37] Tomita K, Kawahara N, Toribatake Y, et al. Expansive midline T-saw laminoplasty (modified spinous process-splitting) for the management of cervical myelopathy[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998, 23(1): 32-37
- [38] Shiraishi T. Skip laminectomy--a new treatment for cervical spondylotic myelopathy, preserving bilateral muscular attachments to the spinous processes: a preliminary report [J]. *Spine J*, 2002, 2(2): 108-115
- [39] Yamanaka K, Tachibana T, Moriyama T, et al. C-5 palsy after cervical laminoplasty with instrumented posterior fusion [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20(1): 1-4
- [40] Arantes JA, Silva JG, Malheiros JA, et al. A new expansive two-open-doors laminoplasty for multilevel cervical spondylotic myelopathy: technical report and follow-up results [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(1): 49-54
- [41] Xu Nan-jian, Xu Rong-ming, Ma Wei-hu, et al. Effectiveness analysis of Vertex rod-screw system in cervical expansive open-door laminoplasty [J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2011, 25(12): 1440-1444
- [42] Mummaneni PV, Haid RW, Rodts GJ. Combined ventral and dorsal surgery for myelopathy and myeloradiculopathy [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(1 Suppl 1): S82-S89