

- [27] Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease[J]. Cell, 2006, 126(2): 257-268.
- [28] Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(36): 13421-3426.
- [29] Ogawa H, Ishiguro K, Gaubatz S, et al. A complex with chromatin modifiers that occupies E2F-and Myc-responsive genes in G0 cells[J]. Science, 2002, 296(5570): 1132-1136.
- [30] Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells[J]. Oncogene, 2007, 26(34): 5017-5022.
- [31] Wu L, Timmers C, Maiti B, et al. The E2F1-3 transcription factors are essential for cellular proliferation[J]. Nature, 2001, 414(6862): 457-462.
- [32] He X, He L, Hannon GJ. The guardian's little helper: microRNAs in the p53 tumor suppressor network[J]. Cancer Res, 2007, 67(23): 11099-11101.
- [33] Ian G, Cannell B, Bushell M. Regulation of Myc by miR-34c[J]. Cell Cycle, 2010, 9(14): 2726-2730.
- [34] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth[J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8433-8438.
- [35] Rokhlin OW, Scheinker VS, Taghiyev AF, et al. MicroRNA-34 mediates AR-dependent p53-induced apoptosis in prostate cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(8): 1288-1296.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2011-12-08)

· 综 述 ·

树突状细胞与慢性乙型肝炎的关系研究现状

朱其荣¹综述, 秦波^{2△}审校

(1. 川北医学院附属医院感染科, 四川南充 637007; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

关键词: 树突状细胞; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒药

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.18.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)18-1874-04

1 树突状细胞(dendritic cell, DC)的生物学特征

美国学者 Steinman 于 1973 年首次在小鼠脾中发现 DC。DC 是目前所知的抗原递呈能力最强的专职抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC), 是自体、异体混合淋巴细胞反应中重要的刺激细胞, 作用比其他 APC 强 10~100 倍^[1]。未成熟的 DC 位于抗原入侵部位, 具有捕获、处理抗原的能力, 但因缺乏 T 细胞活化所必需的辅助信号分子, 如 CD40、CD54、CD86、MHC-I、MHC-II 等而不能激活 T 细胞。成熟的 DC 迁移至外周淋巴器官, 失去捕获、处理抗原的能力, 而获得激活初始型 T 细胞的能力。

DC 均来源于骨髓多能造血干细胞, 分为髓系树突状细胞(DC1)和淋巴系树突状细胞(DC2)。DC1 诱导 Th1 和 CTL 反应, DC2 诱导 Th2 反应。DC2 及其前体在外来抗原刺激后分泌大量 I 型干扰素(α 、 β), 直接通过活化信号的转录子和活化因子 STAT4 促进 Th1 分化, 而 Th1 和 CTL 反应对清除病毒感染发挥着至关重要的作用。

DC 表面表达的协同刺激信号包括 TNF/TNFR 超家族: CD40/CD40L, OX40/OX40L, 4-1BB/4-1BBL; RANK/RANKL 和免疫球蛋白超家族: CD28/CTLA-4/B7, PD-1/PD-L1/PD-L2, ICOS/CL50^[2]。DC 表面的一个新型 DC 特异性的 C 型凝集素(DC-SIGN)与初始型 T 细胞表面的 ICAM-3 高亲和力结合, 使 DC 与初始型 T 细胞牢固黏附, 诱导 T 细胞活化增殖, 在协同刺激信号的参与下, 有效的发挥免疫应答作用。

2 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染与肝脏 DC

CHB 患者 DC 功能受损在宿主免疫抑制和病毒持续感染

中起着非常重要的作用。乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染者肝脏内 DC 情况目前知晓甚少, 已有研究证实慢性 HBV 感染者肝小叶内炎症区的 HLA-DR⁺ DC 位于狄氏间隙, 并与淋巴细胞密切接触, 而慢性活动性乙型肝炎患者 DC 位于汇管区周边部^[3]。肝脏 DC 与骨髓来源的 DC 的最大区别是 Ia 抗原的低水平表达, 即使提高高系-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)的浓度和(或)延长体外培养时间, 也不能使肝脏 DC 的 Ia 抗原表达增强, 说明肝脏 DC 处于不成熟阶段。HBV 感染人体后定位于肝脏, 并在肝脏复制, 因此估计机体对病毒的免疫反应起始于肝脏。持续性 HBV 感染时, HBV 特异性 CTL 应答减弱或者根本无应答, 处于免疫紊乱状态, 其产生机制可能与 DC 有关^[4]。Zhang 等^[5]研究表明, 儿童 HBV 感染者肝脏内 DC 亚型的数量在免疫激活期比免疫耐受期多, 并且与血清 HBV-DNA 载量呈负相关, 与血清 ALT 呈正相关。HBV 感染者肝组织中乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)阳性 DC 较多见, 肝组织中 DC HBsAg 阳性率与甘露糖受体(mannose receptor, MR)表达水平呈正相关, HBV 感染者 MR 介导的 HBsAg 与 DC 的相互作用及后续的 DC 的受损主要发生部位在肝脏^[6]。

慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者肝组织内广泛分布浆细胞样 DC(pDCs)、骨髓来源的 DC(mDCs), 并且表现型成熟; 肝脏内有活性的 pDCs 能产生 IFN- α , 体外实验发现 IFN- α 能诱导浸润肝脏的淋巴细胞产生白细胞介素(IL)-12、IL-10, 阻断 IFN- α 的生成将显著减少 IL 类细胞因子的产生; 同时 ACHBLF 患者

△ 通讯作者, Tel: 15923261188; E-mail: cqjinbo@126.com。

外周血中 pDCs 的数量显著减少,产生 IFN- α 的量也显著降低,在那些治疗无效死亡的患者表现尤为明显。提示 ACH-BLF 患者肝脏内聚集大量有活性的 pDCs,并对慢性 HBV 感染者调节免疫反应^[7]。Tang 等^[8]研究发现慢性病毒性肝炎(CHB、CHC)患者肝脏淋巴结中 pDCs、mDCs 的数量与非病毒性肝炎患者、健康志愿者没有差别,而 HBV 或丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV)相关性肝癌患者与单纯性病毒性肝炎患者相比,肝脏淋巴结中成熟的 mDCs 的数量呈 1.5 倍降低,pDCs 数量呈 4 倍增加($P < 0.01$),提示病毒性肝炎相关性肝癌患者肝脏淋巴结中 DC 的组成混乱,这可能是肝癌患者细胞免疫反应不充分的原因之一。HBV 转基因小鼠(HBV-TM)肝脏 DC 在同种异体混合淋巴细胞反应、HBsAg 浓缩的 T 淋巴细胞增殖试验中诱导 T 细胞增殖的能力显著降低($P < 0.05$),来自 HBV-TM 的肝脏 DC 产生 IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 的量显著低于来自正常 C57BL/6 小鼠的肝脏 DC,提示 HBV-TM 的肝脏 DC 诱导先天免疫和获得性免疫的功能受损,这可能能够解释慢性 HBV 携带者 HBV 特异性免疫反应弱或者几乎不可测,从而得到启发,上调原位肝脏 DC 的功能可能是治疗慢性 HBV 携带者的方法之一^[9]。

3 慢性 HBV 感染与外周血 DC

HBV 感染导致一系列慢性肝脏损伤,HBV 逃避免疫监视系统的机制目前仍不清楚。机体免疫功能降低导致 HBV-DNA 基因组长期存在和 HBV 感染者疾病进展。流式细胞仪检测发现慢性 HBV 感染者外周血中 pDC2 的数量显著低于健康人($P < 0.01$),ELISA 实验检测发现 pDC2 产生 IFN- α 、IL-12 的功能也显著减弱,血清中 pDC2 的数量及 CD4⁺/CD8⁺ 的比值在 HBV-DNA 阳性患者组高于 HBV-DNA 阴性患者组($P < 0.01$),提示慢性 HBV 感染者外周血中 pDC2 数量的降低及 pDC2 产生 IFN- α 功能的减弱可能是导致宿主免疫功能降低的原因之一^[10]。有研究显示,DC 的功能与 HBV 基因型有关,HBV B 和 C 基因型感染者外周血 pDCs 的数量及其产生 IFN- α 的能力与血清 ALT 水平呈负相关,在免疫清除阶段未甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(CpG)刺激外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)产生 IFN- α 的量在 C 基因型低于 B 基因型患者^[11],提示可能与 CHB 患者抗病毒治疗效果和肝脏炎症进展有关。

密度梯度离心法从 CHB 母亲患者全血中分离外周血和胎儿脐带血 PBMC,在含重组人 IL-4、TNF- α 和 GM-CSF 的 AIM-V 介质培养基中培养,培养的第 9 天,收集成熟的 DC 并分析表型,检测 DC 产生 IL-12 的量。CHB 母亲的胎儿脐带血的 DC 表达 CD80、CD83 水平较正常脐带血、健康成人外周血、CHB 成人患者外周血的 DC 低($P < 0.05$),并且 CHB 母亲的胎儿脐带血的 DC 产生 IL-12 的量也降低($P < 0.05$),提示 CHB 母亲患者的胎儿脐带血的 DC 的成熟度和功能都降低^[12],这可能与母婴传播 HBV 容易形成 CHB 且抗病毒疗效差有关。在 HBV 相关性肝硬化和肝癌患者中研究发现肝硬化和肝癌患者 PBMC 和 DC 的数量显著降低,DC 表达表面分子 HLA-DR、CD1 α 、CD80 和 CD86 降低,混合淋巴细胞反应中 DC 的刺激能力和上清液中 DC 分泌的 IL-12 的水平显著降低;但肿瘤抗原脉冲后 DC 的水平提高,尤其是肝硬化患者,来自肝硬化和肝癌患者 PBMC 的 DC 表型和功能受损可能在 HBV 感染和肝癌患者的免疫逃逸中起一定的作用^[13]。CHB 患者的 pDC1 表达共刺激分子 CD80、CD86 减少,自身混合淋巴细胞反应(allostimulatory mixed lymphocyte reaction, AM-

LR)受损,DC 亚型的前体 pDC1 数量在肝硬化患者降低,而 pDC2 在 CHB 患者和肝硬化患者均降低,CHB 患者 PBMC 分泌 IFN- α 的量显著降低,提示可能与 HBV 感染疾病进展有关^[14]。

Li 等^[15]研究显示慢性乙型重症肝炎(chronic severe hepatitis B, CSHB)患者外周血 DC 表达 toll-like receptors(TLR)1、2、7 水平显著增加,TLR-3 表达则比 CHB 患者更低;CSHB 死亡病例 TLR-3 显著减少,TLR-2 显著增加;线性回归分析显示,TLR-3 水平与疾病严重指标(总胆红素、凝血酶原时间、肌酐、白细胞计数)密切相关,提示 TLR-2、TLR-3 可能参与 CSHB 的发病,TLR-3 可能影响 CSHB 的预后。脾切除的 CHB 患者表达 CD80、CD1a 和 HLA-DR 水平显著高于脾肾均切除者,而脾肾均切除的 CHB 患者 IL-10 水平高于仅脾切除者,提示 CHB 患者疾病进展的过程中 DC 的表型和功能随着 TCM(traditional Chinese medicine, TCM)综合征类型的不同而有所差别^[16]。

4 DC 的功能状态与血清 HBV-DNA 载量的关系

RT-PCR 和流式细胞仪检测 CHB 患者 DC 表达 PD-L1、PD-L2 水平,并检测血循环中 DC 产生增殖同源 T 细胞的潜能,实时 PCR 检测血清 HBV-DNA 滴度,同时测定 HBV 标志物和肝功能,结果显示 CHB 患者血循环中 PD-L1 表达呈正调节($P < 0.01$),HBV-DNA 载量大于 10^6 copy/mL 的 CHB 患者其血循环 DC 表达 PD-L1 的水平高于 HBV-DNA 载量小于 10^6 copy/mL 的 CHB 患者($P < 0.05$),血循环 DC 表达 PD-L1 水平与血浆病毒载量呈正相关;CHB 患者血循环 DC 的潜能显著降低,在体外应用抗 PD-L1 单克隆抗体阻断 PD-L1 表达能够增加 DC 产生同源 T 细胞的能力,提示 CHB 患者 DC 产生高水平的 PD-L1 与 T 细胞耗竭和高 HBV-DNA 载量有关^[17]。分离 CHB 患者 PBMC,在含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中加入 GM-CSF、IL-4、TNF 的作用下孵育 7 d, FACS 检测 DC 的数量和表型,发现 CHB 患者的 DC 数量、DC 表达表面分子 CD83、CD86 的量显著减少($P < 0.05$),DC 指数与血清 HBV-DNA 呈负相关($P < 0.05$)^[18]。Gao 等^[19]发现 HBV-DNA 水平小于或等于 10^6 copy/mL 的 CHB 患者比 HBV-DNA 水平大于 10^6 copy/mL 的 CHB 患者 pDCs 的数量增加($P < 0.05$),而 mDCs 水平与病毒载量无明显相关。提示 CHB 患者外周血 DC 的功能和成熟存在缺陷,DC 的功能状态与 HBV-DNA 载量密切相关,因此寻找恢复或者改善 DC 功能的方法将可能对治疗 CHB 带来希望。

也有学者提出 CHB 患者的 DC 的增殖速度显著低于健康人,CHB 患者 DC 表达表面分子低于健康人,尤其是 HLA-DR、CD86、CD80 和 CD83 分子,但这种差别在 HBV-DNA $> 10^5$ copy/mL 的高病毒载量组和 HBV-DNA $< 10^3$ copy/mL 的低病毒载量组间差异无统计学意义;混合淋巴细胞反应中 DC 的刺激能力在两组不同病毒载量患者间也无差异^[16,20]。

5 抗病毒治疗对 DC 的影响

目前已上市用于治疗 CHB 的抗病毒药包括 IFN 类(普通 IFN、聚乙二醇 IFN α -2a)及核苷类似物(拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定),其共同点是只能抑制病毒,不能清除病毒,疗效尚不令人满意。研究已证实 DC 在 HBV 感染疾病进展中发挥至关重要的作用,对 DC 的进一步研究将对 CHB 的治疗有益。

5.1 IFN 对 DC 的影响 IFN 可调节 T 细胞及 B 细胞功能,促进巨噬细胞及 NK 活性,促进细胞表面组织相容性白细胞抗

原的表达,从而起到调控免疫应答的作用。聚乙二醇 IFN α -2 α 治疗 4 周时 mDCs 产生的 B7-H1、CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞的数量显著增加,4 周以后,抗病毒应答者 B7-H1 的表达持续降低,而无应答者的 B7-H1 的表达维持在高水平。在应答者,产生 HBV 特异性 IFN- γ 的 T 细胞数量显著增加,而在无应答者则显著降低。无论是应答者还是无应答者,阻断 B7-H1 信号转导通路将增加产生 HBV 特异性 IFN- γ 的 T 细胞的数量^[21],说明聚乙二醇 IFN α -2 α 治疗 CHB 时 T 细胞和 mDC 表达 B7-H1 的动态变化能够预测抗病毒治疗的效应,抑制 B7-H1 信号转导通路可能增强抗病毒后的 T 细胞免疫反应。

IFN- α 治疗 CHB 患者 3 个月结束时显示外周血单核细胞的 CD1 α DC 的百分比增加,HBV-DNA 转阴的患者 CD1 α DC 的增加更显著,同时 CD1 α DC 表达 HLA-DR、CD80 和 ICAM-1 也增加。提示在体内 CD1 α DC 能够被 IFN- α 诱导,并且免疫相关分子 HLA-DR、CD80 和 ICAM-1 上调^[22],这可能是 IFN- α 治疗 CHB 患者的重要的免疫相关机制之一。

IFN- α 治疗 CHB 儿童患者 52 周,分别于抗病毒前、抗病毒后 2、12、24、36、52 周检测 mDCs、pDCs 的数量和功能,发现所有患者抗病毒治疗之前 pDCs 数量明显减少,IFN- α 治疗前 2 周内由 CpG 诱导的内源性 IFN- α 的产生量也明显降低,抗病毒治疗应答者在治疗过程中 pDCs 的数量和功能不断增加,并于 12 周达到高峰,同时伴随着病毒清除、HBeAg 血清学转换、循环中 mDCs 和 Th1 细胞增加,而抗病毒治疗无应答者 DC 亚型无变化,提示 pDCs 与 CHB 儿童患者 IFN- α 治疗清除病毒有关^[23],IFN- α 治疗 CHB 患者时血中 pDCs 数量和功能的恢复可能是抗病毒治疗疗效的良好预测指标。

5.2 核苷类似物对 DC 的影响 Zheng 等^[24]发现拉米夫定在体外作用于从 CHB 患者分离的 DC 时,DC 表达 CD1 α 、CD83、HLA-DR 显著增加,同时 DC 分泌 IL-12 的水平也显著升高 ($P < 0.05$),刺激同种异基因混合白细胞反应的能力也增强,提示从 CHB 患者来源的 DC,其表型分子表达低下和同种混合淋巴细胞反应受损的状况,在体外与拉米夫定共培养时可能得到恢复。Li 等^[25]观察拉米夫定治疗 CHB 患者时循环 DC 和淋巴细胞亚型的变化,发现持久应答组,DC 表达 HLA-DR 在 12 周时出现短暂下降,48 周时恢复 ($P < 0.05$);48 周时,CD80、CD40 和 CD1 α 较基线水平升高 ($P < 0.05$),而 YMDD 变异组,DC 表达的 CD83 和 HLA-DR 水平在拉米夫定治疗 12 周时下降 ($P < 0.05$),HLA-DR 一直较基线水平低 ($P < 0.05$)。持久应答组,拉米夫定治疗 12 周时淋巴细胞亚型没有显著变化,但与基线水平相比,48 周时 CD4⁺T 细胞升高,NK 细胞下降 ($P < 0.05$),而 YMDD 变异组,淋巴细胞亚型没有显著变化。拉米夫定治疗 CHB 患者 1 个月后外周血中 DC 的 T 细胞增殖能力较治疗前显著增高,治疗后 3、12 个月与治疗前 1 个月相比没有显著变化,DC 的活性没有进行性增加^[26]。

阿德福韦酯治疗 CHB 患者 6 个月,治疗结束时 mDCs 的数量、协同刺激作用、成熟度均显著增加,并且 mDCs 产生 TNF- α 、IL-12 的能力增强,而 pDCs 的数量和功能在治疗前后没有明显变化^[27],这可能是抗病毒治疗疗效不持久的原因之一。Lu 等^[28]调查了恩替卡韦对 CHB 患者 DC 的影响,发现恩替卡韦组 DC 表达 CD1 α 、CD83、CD80、HLA-DR 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),恩替卡韦组 DC 分泌 IL-12 水平显著高于对照组,IL-6 水平低于对照组,而且恩替卡韦组 DC 刺激淋巴细胞增殖的能力也显著高于对照组,表明恩替卡韦治疗 CHB 能增强 DC 的生物学活性。以上可看出核苷类似物治疗 CHB

患者可能会增加 DC 数量和改善 DC 的生物学特性从而提高机体免疫,但由于目前这方面研究尚少,需更多的循证医学证据支持。

总之,现有研究表明 CHB 患者 DC 的数量和功能降低,对 DC 的进一步研究将对 CHB 的治疗开辟广阔的前景,特别是对免疫耐受期的患者,打破机体免疫耐受状态,提高机体免疫应答机制,可有效提高临床治疗效果。

参考文献:

- [1] Massard G, Tongio MM, Wihlm JM, et al. The dendritic cell lineage: a ubiquitous antigen-presenting organization [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(1): 252-258.
- [2] Monika CB. Costimulatory molecules and modulation [J]. *Immunol*, 1999, 7(3): 9-11.
- [3] Vanden-Oord JJ, De-Vos R, Facchetti F, et al. Distribution of non-lymphoid, inflammatory cells in chronic H BV infection [J]. *J Pathol*, 1990, 160(3): 223-230.
- [4] Rehermann B, Fowler P, Sidney J, et al. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis [J]. *J Exp Med*, 1995, 181(3): 1047-1058.
- [5] Zhang Z, Chen D, Yao J, et al. Increased infiltration of intrahepatic DC subsets closely correlate with viral control and liver injury in immune active pediatric patients with chronic hepatitis B [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(2): 173-180.
- [6] Op den Brouw ML, Binda RS, Geijtenbeek TB, et al. The mannose receptor acts as hepatitis B virus surface antigen receptor mediating interaction with intrahepatic dendritic cells [J]. *Virology*, 2009, 393(1): 84-90.
- [7] Zhang Z, Zou ZS, Fu JL, et al. Severe dendritic cell perturbation is actively involved in the pathogenesis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(3): 396-406.
- [8] Tang TJ, Vukosavljevic D, Janssen HL, et al. Aberrant composition of the dendritic cell population in hepatic lymph nodes of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(3): 332-338.
- [9] Hasebe A, Akbar SM, Furukawa S, et al. Impaired functional capacities of liver dendritic cells from murine hepatitis B virus (HBV) carriers: relevance to low HBV-specific immune responses [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 139(1): 35-42.
- [10] Xing LH, Ma WP, Zhang XS, et al. Identification of circulating type II pre-dendritic cells (pDC2) and its clinical significance in chronic hepatitis B virus infection [J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2007, 21(3): 247-249.
- [11] Wang K, Fan X, Fan Y, et al. Study on the function of circulating plasmacytoid dendritic cells in the immunoreactive phase of patients with chronic genotype B and C HBV infection [J]. *J Viral Hepat*, 2007, 14(4): 276-282.
- [12] Zhang HH, Yang HX, Xi HL, et al. Study of phenotypes and functions of cord blood dendritic cells from fetuses

- whose mothers had chronic hepatitis B[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2005, 13(6):417-420.
- [13] Qian S, Shi M, Zhang H, et al. Phenotype and function of myeloid dendritic cells pulsed with hepatitis B virus antigens in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(4):248-252.
- [14] Duan XZ, Zhuang H, Wang M, et al. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection(R2)[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(2):234-242.
- [15] Li N, Chen MQ, Qian ZP, et al. Correlation of the expression of toll-like receptors in monocyte-derived dendritic cells with prognosis of chronic severe hepatitis B[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(2):117-124.
- [16] Wang L, Feng XX, Zhang W, et al. Relationship between the phenotypes and functions of peripheral blood dendritic cells and the different spleen deficiency syndrome types in patients with chronic hepatitis B[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2009, 7(10):934-939.
- [17] Peng GP, Sun W, Wu W, et al. PD-L1 expression in circulating dendritic cells of patients with chronic hepatitis B[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2008, 37(4):364-372.
- [18] Wang K, Chen LY, Wang B, et al. Phenotype of peripheral blood mononuclear cells derived dendritic cells from patients with chronic hepatitis B[J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2006, 20(3):250-253.
- [19] Gao B, Chen HS, Zhao GM, et al. Relationship between the quantities of peripheral dendritic cells and of serum HBV DNA and the inflammatory reaction levels in the liver[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2005, 13(6):414-416.
- [20] Chen MQ, Shi GF, Lu Q, et al. Phenotypes and functions of dendritic cells derived from peripheral blood monocytes of chronic hepatitis B patients with different HBV DNA loads[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2007, 15(1):19-23.
- [21] Li YG, Chen LE, Chen GF, et al. Dynamic changes of B7-H1 expression on mDCs and T cells in chronic hepatitis B patients treated with PEG-IFN alpha-2a[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2008, 16(6):421-424.
- [22] Yu YS, Tang ZH, Han JC, et al. Expression of ICAM-1, HLA-DR, and CD80 on peripheral circulating CD1 alpha DCs induced in vivo by IFN-alpha in patients with chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9):1447-1451.
- [23] Zhang Z, Zhang H, Chen D, et al. Response to interferon-alpha treatment correlates with recovery of blood plasmacytoid dendritic cells in children with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(6):751-759.
- [24] Zheng PY, Zhang DY, Lu GF, et al. Effects of lamivudine on the function of dendritic cells derived from patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(34):4641-4645.
- [25] Li HW, Wang HF, Wang FS, et al. Clinical profiles of circulating dendritic cell phenotype and lymphocyte subsets in patients chronically infected with HBV during lamivudine treatment[J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2006, 20(1):43-46.
- [26] Akbar SM, Horiike N, Chen S, et al. Mechanism of restoration of immune responses of patients with chronic hepatitis B during lamivudine therapy: increased antigen processing and presentation by dendritic cells[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(3):200-205.
- [27] Van der Molen RG, Sprengers D, Biesta PJ, et al. Favorable effect of adefovir on the number and functionality of myeloid dendritic cells of patients with chronic HBV[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4):907-914.
- [28] Lu GF, Tang FA, Zheng PY, et al. Entecavir up-regulates dendritic cell function in patients with chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(10):1617-1621.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-09)

(上接第 1849 页)

- [3] 周东升, 崔泓. 十堰市 2000~2008 年食品中铅、镉、砷、汞污染状况[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(8):1875.
- [4] Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 1):5-19.
- [5] 王学琴, 杨欢春, 魏秋宁, 等. 重金属污染监测 9 类粮食的结果分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33(5):466-467.
- [6] 黄湘东, 龙朝阳, 梁春穗, 等. 广东省市售大米、花生及其制品中黄曲霉毒素污染水平调查[J]. *华南预防医学*, 2007, 33(3):62-63.
- [7] 刘萍, 张进忠. 重庆市主要农产品的重金属污染现状变化趋势及对策[J]. *微量元素与健康研究*, 2005, 22(1):31-33.
- [8] 庞国兴, 丁雷霞, 姜军, 等. 青岛地区花生种植地黄曲霉毒素污染调查分析[J]. *检验检疫科学*, 2008, 18(2):64-65.
- [9] 孙秀山, 单世华, 王传堂, 等. 山东花生黄曲霉毒素污染情况调查初报[J]. *山东农业科学*, 2006(5):57-58.
- [10] 汤松, 禹山林, 廖伯寿, 等. 我国花生产业现状、存在问题及发展对策[J]. *花生学报*, 2010, 39(3):35-38.
- [11] 应英, 沈向红, 汤盛, 等. 杭州地区部分食品重金属污染状况监测研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2006, 16(12):1498-1500.
- [12] 赵惠玲, 高洁. 北京市大兴区 2006~2009 年部分食品重金属污染物的监测分析[J]. *职业与健康*, 2010, 26(20):2328.

(收稿日期:2012-02-03 修回日期:2012-04-06)