

HBV抗原肽冲击的DC对慢性乙型肝炎及HBV携带者的免疫治疗作用

牛春燕, 任天顺, 陈旭, 成碧萍

牛春燕, 陈旭, 成碧萍, 西安医学院附属医院消化内科 陕西省西安市 710077
任天顺, 西安医学院附属医院普外科 陕西省西安市 710077
作者贡献分布: 此课题由牛春燕与任天顺设计; 研究过程由牛春燕、陈旭及成碧萍操作完成; 数据分析及论文写作由牛春燕完成。
通讯作者: 牛春燕, 副主任医师, 710077, 陕西省西安市, 西安医学院附属医院消化内科. nchy69@163.com
电话: 029-84278402
收稿日期: 2009-06-14 修回日期: 2009-07-30
接受日期: 2009-08-10 在线出版日期: 2009-09-08

Efficacy of immunotherapy using autologous dendritic cells pulsed with hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B

Chun-Yan Niu, Tian-Shun Ren, Xu Chen, Bi-Ping Cheng

Chun-Yan Niu, Xu Chen, Bi-Ping Cheng, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China
Tian-Shun Ren, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. nchy69@163.com
Received: 2009-06-14 Revised: 2009-07-30
Accepted: 2009-08-10 Published online: 2009-09-08

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of immunotherapy using hepatitis B surface antigen (HbsAg)-pulsed autologous dendritic cells (DCs) in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: After autologous DCs were loaded with HbsAg and cultured, they were intravenously infused back to patients. The overall course of treatment was divided into four phases: three months of intensive therapy, three months of consolidation therapy, six months of observation of short-term curative effect, and one year of observation of long-term curative effect. A high-throughput detection of HBV mutations was performed in each patient before

therapy. Liver and renal function, HBV DNA level and HBV markers were measured in all patients before and after each treatment.

RESULTS: HBV core gene mutations occurred in 15.1% of patients (58/384). Of 134 patients with HBeAg-positive CHB, 58 showed virological response to the therapy, 21 showed serological response, and 75 showed biochemical response. Of 102 patients with HBeAg-negative CHB, 40 showed virological response, and 53 showed biochemical response. Complete response was observed in 112 (29.2%) and 124 (32.4%) patients in one and two years, respectively. After treatment, serum HBsAg, HBeAg and HBV DNA levels significantly decreased (2484.39 ± 185.2 ng/L vs 1616.28 ± 169.81 ng/L; 32.1 ± 5.78 ng/L vs 69.9 ± 7.61 ng/L; $0.08 \pm 1.78 \times 10^8$ copies/L vs $1.79 \pm 1.21 \times 10^8$ copies/L, all $P < 0.05$ or 0.01). No serious adverse events were noted during and after treatment.

CONCLUSION: HbsAg-pulsed DCs are effective in the treatment of CHB patients and HBV carriers.

Key Words: Chronic hepatitis B; Autologous dendritic cell; Immunotherapy

Niu CY, Ren TS, Chen X, Cheng BP. Efficacy of immunotherapy using autologous dendritic cells pulsed with hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(25): 2635-2639

摘要

目的: 观察HBV抗原肽冲击的自体树突状细胞对慢性乙型肝炎(CHB)及HBV携带者的疗效及安全性。

方法: HBV抗原肽致敏的树突状细胞, 经培养后回输给患者, 总疗程6 mo, 分为: 密集治疗期(第1-3月), 10-20 d为1个周期; 巩固治疗期(第4-6月), 30 d为1周期。临床疗效跟踪期(第7-12月); 远期疗效观察期(第13-24月)。首次治疗前行高通量HBV变异基因检测, 每次治疗前、后

背景资料
我国人群的HBV检出率为9.09%, 约有1.1亿人为慢性HBV感染, 慢性乙型肝炎的发病率和死亡率与病毒持续复制和疾病进展为肝硬化或肝癌密切相关。纵向研究表明, 慢性乙型肝炎确诊后, 肝硬化累积5年发生率约8%-20%, 肝脏失代偿5年累积发生率约20%。肝硬化患者每年HBV相关肝细胞癌的发生率为2%-5%。HBV慢性化主要与机体免疫状况、病毒载量及两者的平衡关系有关, 其中树突状细胞(DC)发挥着极其重要的作用。现有的治疗慢性乙型肝炎的药物之所以对HBV携带者疗效不佳, 最主要的原因就是免疫耐受而使抗病毒药不能发挥作用, 只能抑制病毒的复制, 却不能清除病毒。

背景资料
姚登福, 教授, 南通大学附属医院分子医学中心

相关报道

彭建平 *et al* 对 CHB 患者外周血 DC 的研究发现, CHB 患者外周血 DC 可被 HBV DNA 感染, 并可检测到, 而且患者 DC HBV DNA 载量与 DC 功能有密切关系, 病毒载量低者 DC 功能好, 病毒载量高者 DC 功能差. 国内外的动物实验和人体临床研究也已证实, DC 增强免疫疗法的基本原理是提高 CHB 患者体内 DC 功能, 诱导强烈的 HBV 特异性免疫反应清除病毒.

检查 HBV-M, HBV DNA, 血常规、肝功能、肾功能、肝胆胰脾 B 超及血 HBV DNA 载量.

结果: 384 例慢性 HBV 感染患者中, 发生 C 区变异最多: 58 例 (15.1%); HBeAg(+) CHB 134 例中, 分别有 58 例 (43.3%)、21 例 (15.7%)、75 例 (55.6%) 发生单项病毒学、血清学及生化学应答; HBeAg(-) 慢 CHB 102 例中, 分别有 40 例 (39.2%)、53 例 (52%) 发生单项病毒学及生化学应答; 81 例慢性 HBV 携带者中, 28 例及 33 例分别发生病毒学、血清学应答. 1 年时, 完全应答 112 例 (29.2%), 2 年时, 完全应答 124 例 (32.4%); 与治疗前相比 HBsAg、HBeAg 及血清 HBV DNA 载量均发生显著性的变化 ($2484.39 \pm 185.2 \text{ ng/L}$ vs $1616.28 \pm 169.81 \text{ ng/L}$; $32.1 \pm 5.78 \text{ ng/L}$ vs $69.9 \pm 7.61 \text{ ng/L}$; $0.08 \pm 1.78 \times 10^8 \text{ copies/L}$ vs $1.79 \pm 1.21 \times 10^8 \text{ copies/L}$, $P < 0.05$ 或 0.01); 治疗期间及结束后, 无严重不良反应发生.

结论: HBV 抗原肽冲击的树突状细胞可用于 CHB 的治疗, 疗效及安全性确切.

关键词: 慢性乙型肝炎; 树突状细胞; 免疫治疗

牛春燕, 任天顺, 陈旭, 成碧萍. HBV 抗原肽冲击的 DC 对慢性乙型肝炎及 HBV 携带者的免疫治疗作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(25): 2635-2639
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2635.asp>

0 引言

HBV 感染人体后, 机体的免疫反应决定疾病的发生、发展与转归, 机体对 HBV 形成免疫耐受是 HBV 持续感染的主要原因. 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是人体内功能最强的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 其功能状态直接影响细胞和体液免疫应答. 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者 DC 功能低下, 导致机体内 T、B 淋巴细胞呈耐受状态, 因此, 打破免疫耐受状态, 诱导有效的机体免疫, 抑制并清除 HBV 是 CHB 免疫治疗的关键. 目前, 用于治疗 CHB 的药物主要有干扰素和核苷类似物, 因不良反应明显、疗程难以确定、长期应用费用增加及导致耐药突变等限制了其广泛应用^[1]. 本研究以 HBV 抗原表位肽在体外冲击患者自体 DC 细胞后, 予以回输, 观察该方法对 CHB 的疗效及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取 2006-06/2008-08 在我院门诊就诊

的 CHB 患者 384 例, 其中男 278 例, 女 106 例, 年龄 18-58 (平均 38.2 ± 10.5) 岁, 病程 1-26 mo. 有家族史者 78 例 (父母或兄弟姐妹). HBeAg 阳性 134 例, 年龄 19-53 岁, 男 84 例, 女 50 例; HBeAg 阴性 102 例, 年龄 19-55 岁, 男 69 例, 女 33 例. 慢性 HBV 携带者 81 例, 年龄 20-56 岁, 男 48 例, 女 33 例. MCS+ED 血细胞分离机 (美国血液技术公司), 微电脑控制 CO₂ 培养箱 (Intr logic, 美国), 倒置显微镜 (Olympus, 日本), -86℃ 超低温冰箱 (美国热电公司), PCR 仪 (Applied Biosystems 7500, 美国), 实时核酸杂交定量分析系统 (通亿公司), VICTOR2 高通量液态基因分析系统 (美国应用生物系统公司). HBV 抗原表位肽购自中国人民解放军第四军医大学全军基因诊断技术研究所. 本研究经过西安医学院附属医院伦理委员会批准, 所有患者签署书面知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 病例纳入标准: (1) 符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[2] 诊断标准; (2) 1 mo 前血清白蛋白 $> 35 \text{ g/L}$, TBIL \geq 正常 1.5 倍, 凝血酶原活动度 (PTA) $> 60\%$; (3) 依从性好; (4) 6 mo 内未用任何抗病毒药物及免疫调节药物治疗, 期间也不使用任何抗 HBV 药物及免疫调节剂. 排除对象: (1) 血清抗-HCV、抗-HIV 阳性者; (2) 其他病毒性、药物性、酒精性肝病及自身免疫性疾病者; (3) 确诊肿瘤、肝硬化失代偿期、其他传染病 (如结核); (4) 有明显的心、脑、肾功能障碍者; (5) 甲状腺功能异常者; (6) 有血液病、糖尿病、酗酒和吸毒史者; (7) 妊娠和哺乳期、育龄期妇女.

1.2.2 DC 制备及体外培养: 用 MCS+ 血细胞分离机采集患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) $(1-4) \times 10^9$. 在符合千级空气层流净化室、GLP (good laboratory practice) 的实验室条件下, 置于透气性培养袋中, 于不同时间加入一定剂量的培养液. 用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和白介素 4 (IL-4) 等细胞因子诱导扩增出 DC, 于 37℃, 50 mL/L CO₂ 悬浮培养. 所有可能开放的操作均在百级超净台内进行. 于培养的第 7 天, 加入 HBV 抗原表位肽, 同时做细菌培养、真菌及支原体检测, 至第 10 天, 如活细胞 $> 95\%$, 将 DC 细胞悬液离心、去上清, 再用 2 g/L 白蛋白及 IL-2 100 IU/L 的生理盐水洗涤 2 次, 最后将细胞悬浮于 100 mL 含白蛋白 (5 g) 的生理盐水中, 经静脉回输给患者, 同时以 IL-2 50 万 U 皮下注射.

表 1 384例CHB患者HBV基因变异检测结果

变异基因	C	C,P	C,X	CPX	P	PX	S	S,C	S,X	SCX	S,P	SCP	SPX	X	SCPX
<i>n</i>	58	38	18	30	12	6	12	5	2	3	3	8	2	24	8
比例(%)	15.1	9.9	4.7	7.8	3.1	1.6	3.1	1.3	0.5	0.8	0.8	2.1	0.5	6.3	2.1

表 2 HBV抗原表位肽冲击的CD对CHB的治疗效果

诊断	<i>n</i>	单项应答			时间顺序应答			治疗1年后联合应答			治疗2年后联合应答		
		病毒学	血清学	生化学	初始	持久	复发	完全	部分	无	完全	部分	无
HBeAg(+)	134	58	21	75	85	76	25	52	49	33	46	57	31
HBeAg(-)	102	40		53	59	46	22	37	40	25	39	36	27
慢性HBV携带者	81	28	33		31	25	8	23	36	22	27	31	22

表 3 抗HBV-DC治疗前后HBsAg、HBeAg及HBV DNA定量比较

指标	HBsAg(ng/L)	HBeAg(ng/L)	HBV DNA × 10 ⁸ copies/L
治疗前	2484.39 ± 185.2	69.9 ± 7.61	1.79 ± 1.21
治疗后	1616.28 ± 169.81 ^b	32.1 ± 5.78 ^b	0.08 ± 1.78 ^a
<i>n</i>	384	134	384
<i>t</i> 值	3.36	2.45	1.61
<i>P</i> 值	<0.001	<0.005	<0.05

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 治疗前.

1.2.3 治疗方法: 总疗程共6 mo, 分为(1)密集治疗期(第1-3月), 10-20 d为1个周期; (2)巩固治疗期(第4-6月), 30 d为1周期. (3)临床疗效跟踪期(第7-12月); (4)远期疗效观察期(第13-24月).

1.2.4 治疗前后的指标观察: 治疗前、后检查HBV-M, 血HBV DNA载量, 高通量HBV变异基因检测, 血尿常规、肝功能、肾功能、肝胆胰脾B超, 胸部透视及心电图(必要时). HBV DNA ≥ 1 × 10⁶ copies/L为阳性.

统计学处理 采用治疗前后自身对照, 指标的比较应用配对*t*检验及χ²检验, 所有数据利用SPSS12.0软件进行统计分析, *P*<0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 HBV变异基因检测结果 384例CHB患者中, 发生C区变异最多, 为58例(15.1%), 其次为C区+P区变异, 为38例(9.9%), CPX变异30例(7.8%), X区变异为24例(6.3%)(表1).

2.2 HBV抗原表位肽冲击的CD对CHB的治疗效果 HBeAg(+)-CHB 134例中, 分别有58例(43.3%)、21例(15.7%)、75例(55.6%)发生单

项病毒学、血清学及生化学应答. 1年后, 完全、部分、无应答分别为52例(38.8%)、49例(36.6%)、33例(24.6%). 2年后, 完全、部分、无应答分别为46例(34.3%)、57例(42.5%)、31例(23.1%). HBeAg(-)-CHB 102例中, 分别有40例(39.2%)、53例(52%)发生单项病毒学及生化学应答. 1年后, 完全、部分、无应答分别为37例(36.3%)、40例(39.2%)、25例(24.5%). 2年后, 完全、部分、无应答分别为39例(38.2%)、36例(35.3%)、27例(26.5%). 慢性HBV携带者81例中, 分别有28例(34.6%)、33例(40.7%)发生单项病毒学及血清学应答. 1年后, 完全、部分、无应答分别为23例(28.4%)、36例(44.4%)、22例(27.2%). 2年后, 完全、部分、无应答分别为27例(33.3%)、31例(38.3%)、22例(27.2%)(表2).

2.3 治疗前后HBsAg、HBeAg及血清HBV DNA载量的变化 治疗前后HBsAg、HBeAg及血清HBV DNA载量的变化, 差异均有显著性(表3).

3 讨论

卫生部公布的2005年度传染病疫情信息显示, 我国乙型肝炎的患者数位列所有传染病第2位,

创新盘点

本文检测了全部观察病例的基因突变区域, 并进行分析, 为治疗方案的制定提供了理论基础及指导; 对所有观察病例完成了2年的随访, 证实DC治疗的疗效确切, 具有进一步应用及拓展前景, 并为今后及其他有关CHB的发病机制和免疫治疗等研究提供了参考依据.

应用要点

近年来许多研究证实慢性乙型肝炎患者外周血中存在DC表型功能及其亚群平衡失调等现象,提出DC在HBV的免疫耐受形成中充当主要角色。CHB体内MDC和PDC细胞数量和功能均有不同程度的降低,从而影响机体的天然免疫应答和特异性免疫应答等方面,而控制或清除体内的病毒,必须依靠机体针对多子活化慢性乙肝患者外周血中DCs,经体外HBsAg致敏,刺激自身的T淋巴细胞,可有效抑制HBeAg的表达,其抑制率明显大于未负载抗原的DCs及未经DCs刺激的T细胞等,而且其最大抑制率可达87.8%。这种DC治疗方法具有治疗慢性乙肝的作用,为治疗CHB开辟了一条新的用途。

仅次于肺结核。CHB的后果是进展为肝纤维化,并发展成为肝硬化、终末期肝病。CHB患者体内HBV持续存在不易清除的原因可能是机体免疫功能低下,对感染的HBV形成免疫耐受所致^[3]。患者免疫功能缺陷的重要原因之一是其外周血中DC数量下降,表型不成熟,功能降低,无法有效呈递HBV抗原肽,不能诱发有效的特异的体液免疫和细胞免疫应答^[4]。CHB患者病情迁延不愈的主要原因是由于HBV形成的特异性的免疫耐受所导致的病毒持续感染。而DC功能的异常可能导致抗原提呈功能失调,引起体液和细胞免疫紊乱,最终导致患者病情迁延不愈。彭建平 *et al*^[5]对CHB患者外周血DC的研究发现,CHB患者外周血DC可被HBV DNA感染,并可检测到,而且患者HBV DNA载量与DC功能有密切关系,病毒载量低者DC功能好,病毒载量高者DC功能差。

CHB患者抗病毒治疗后DC的研究显示抗病毒药物和IFN- α 可改善DC功能,促进DC增殖和成熟,增强DC抗原提呈作用,上调机体体液和细胞免疫应答,CHB病情控制,DC功能好转,说明DC功能下降是造成CHB持续感染的原因之一。HBsAg激活的DC在患者体内诱导强烈的HBV特异性免疫反应,可识别相应的HBsAg,使机体摆脱对HBV免疫耐受状态,从而彻底清除持续感染的病毒。

目前,用于CHB治疗的免疫调节剂通过调节免疫,期望改善或恢复机体免疫系统对HBV的免疫反应,但效果并不理想。而核苷类似物和干扰素等抗病毒药物只能抑制HBV的复制,不能清除肝细胞核内的共价闭合环状DNA(cccDNA),易致病毒变异及耐药,停药后容易复发,要达到持久地抑制或彻底地清除HBV,有赖于机体免疫系统功能的恢复^[6]。

在体外培养条件下,通过定向诱导扩增PBMC,可获得大量携带HBV抗原信息,并且功能正常、成熟的DC。将这些DC同输给慢性HBV感染者,可直接打破机体免疫系统对HBV的免疫耐受状态,恢复机体有缺陷的免疫系统的功能,重新启动抗HBV的免疫反应,清除病毒。所以,理论上的治疗效果应该明显优于目前的药物治疗,国内外的动物实验和人体临床研究均已得到证实^[7-8]。DC增强免疫疗法的基本原理是提高CHB患者体内DC功能,诱导强烈的HBV特异性免疫反应清除病毒。

从本文结果可以看出,经HBV抗原肽冲击

DC细胞后,无论是HBeAg阳性或HBeAg阴性及慢性HBV携带者都有一定疗效,部分患者肝功能复常,HBV DNA下降或转阴。HBV DNA水平高低与机体免疫功能相关^[9],HBV DNA水平下降提示机体免疫功能提高。HBeAg(+)慢性乙肝134例中,分别有58例(43.3%)、21例(15.7%)、75例(55.6%)发生单项病毒学、血清学及生化学应答;HBeAg(-)慢性乙肝102例中,分别有40例(39.2%)、53例(52%)发生单项病毒学及生化学应答;81例慢性HBV携带者中,28例及33例分别发生病毒学、血清学应答。1年后,完全应答112例,占29.2%,2年后,完全应答124例,占32.4%。以上结果表明,体外诱导扩增自身PBMC来源的DC,并经HBsAg致敏后的抗HBV-DC静脉回输,可有效打破慢性HBV携带者免疫系统对HBV的免疫耐受状态,有效抑制慢性HBV携带者的病毒复制,显著降低病毒抗原,促进HBeAg/HBeAb的血清学转换,部分患者的HBsAg、HBeAg及HBV DNA得到有效清除。

本文的观察,治疗后HBsAg、HBeAg、HBV DNA的定量均较治疗前明显下降,差异有显著性。全部病例在治疗期间及结束后,无严重不良反应发生。证明了本治疗方法的有效性及其安全性。

HBV易发生变异。前C区和基本核心启动子(BCP)的变异可产生HBeAg阴性变异株。P基因变异主要见于POL/RT基因片段(349-692 aa,即rt1-rt344)。在拉米夫定治疗中,最常见的是酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异,即由YMDD变异为YIDD(rtM204I)或YVDD(rtM204V),并常伴有rtL180M变异,且受药物选择而逐渐成为对拉米夫定耐药的优势株^[10]。S基因变异可导致隐匿性HBV感染(occult HBV infection),表现为血清HBsAg阴性,但仍可有HBV低水平复制(血清HBV DNA常 $<10^7$ copies/L)^[11]。本文的检测结果显示,西安地区CHB患者中,以C、CP、CPX、X及CX基因变异较多见,分别占15.1%(58例)、9.9%(38例)、7.8%(30例)及6.3%(24例),其中C区变异率最高。C基因型是我国最流行的HBV基因型之一,目前关于基因C型的研究结果差异较大。研究表明,BCP和前C区突变的发生早于HBe转换,BCP和前C区突变与疾病的进程和预后有关,是导致HBeAg阴性CHB的原因之一;另外,具有前C和/或BCP变异的CHB患者可能是发生对某种核苷(酸)类似物耐药突变的高危人群^[12-14]。因此我们认为,

有必要加强对这类人群的密切观察和动态监测.

从提高CHB患者免疫功能为出发点的CHB特异性免疫治疗途径, 增强CHB患者的T细胞应答是安全、有效和可行的, 特别是慢性HBV携带者, 因其血液中有较高水平的HBV患者本人及其周围人的心理负担较重, 迫切要求治疗, 采用特异性免疫治疗, 多数患者乐于接受^[15]. 但这种免疫治疗方法尚不能使所有接受治疗的患者都出现对HBV的完全应答. CHB患者外周血DC内亦可检测到HBV DNA, 说明DC亦能受到HBV的感染. 而且DC的表型、刺激同种异体T细胞增殖能力及分泌IL-12能力与DC内HBV载量呈显著负相关关系, 在一定程度上反映了DC的功能状态对机体清除HBV的影响. 因此, 寻求恢复或提高患者DCs的功能, 可能将是治疗CHB的一种新的方法^[5]. 如何充分上调DC细胞功能, 打破机体的免疫耐受, 虽然目前的研究有了较大进展, 但DC机制仍不清楚, 比如在CHB感染中, DC免疫耐受的具体信号传导通路、分子调控机制、DC疗法中DC调节抗病毒免疫应答水平、人体应用HBsAg的来源和HBsAg激活的DC生物学特性以及制定适用于临床的DC疗法等, 仍是今后相关研究要解决的问题, 需要继续长期、大样本的临床观察, 并且探讨与其他治疗方法的联合治疗以提高和维持抗病毒疗效.

4 参考文献

- 1 Guan R. Interferon monotherapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E34-E40
- 2 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *胃肠病学* 2006; 11: 550-557
- 3 Tavakoli S, Schwerin W, Rohwer A, Hoffmann S, Weyer S, Weth R, Meisel H, Diepolder H, Geissler M, Galle PR, Löhner HF, Böcher WO. Phenotype and

- function of monocyte derived dendritic cells in chronic hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2004; 85: 2829-2836
- 4 司方明, 娄海山, 郑鹏远, 熊灵军, 范毅凯, 李俊红, 白经修. 树突状细胞治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的临床观察. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3746-3748
- 5 彭建平, 孙克伟, 伍玉南, 何芳. 慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞HBV DNA载量与其功能的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3556-3560
- 6 吴邦富, 杨江英, 周贻, 张大维, 温凌, 肖间开, 王巧瑜, 吴伟鸿, 张美华, 潘洁, 彭英宇, 杨军, 吴荧. 抗HBV-DC治疗慢性HBV携带者的初步临床研究. *中国医药导报* 2008; 5: 55-57
- 7 Fazle Akbar SM, Furukawa S, Yoshida O, Hiasa Y, Horiike N, Onji M. Induction of anti-HBs in HB vaccine nonresponders in vivo by hepatitis B surface antigen-pulsed blood dendritic cells. *J Hepatol* 2007; 47: 60-66
- 8 Jiang WZ, Fan Y, Liu X, Zhang YL, Wen JJ, Hao WL, Qian M. Therapeutic potential of dendritic cell-based immunization against HBV in transgenic mice. *Antiviral Res* 2008; 77: 50-55
- 9 陈明泉, 施光峰, 卢清, 李谦, 张琼华, 秦刚, 翁心华. 不同病毒载量的慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞的表型和功能. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 19-23
- 10 Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condeary L. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696
- 11 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243-257
- 12 李彤, 庄辉. 与HBeAg阴性相关的HBV突变. *中国医学论坛报* 2009; 35: D2-D3
- 13 王杰, 李杰, 庄辉. 乙型肝炎病毒基因型研究进展. *肝脏* 2007; 12: 498-500
- 14 Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *J Gen Virol* 2006; 87: 1873-1882
- 15 郑鹏远, 白蓉, 娄海山, 唐芙蓉, 白经修, 司方明, 璐新, 徐建强. HBsAg疫苗冲击树突状细胞联合乙肝免疫球蛋白对慢性乙型肝炎及HBV携带者的疗效. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1735-1738

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技期刊引证报告(核心版)发布《世界华人消化杂志》 2007年影响因子0.568

本刊讯 2007年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2353, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第86位, 内科医学类28种期刊的第5位. 2007年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.568, 内科医学类28种期刊的第15位. 即年指标0.082, 他引率0.69, 引用刊数372种, 扩散因子15.81, 学科影响指标0.54. (科学编辑: 李军亮 2009-09-08)