

· 临床论著 ·

慢性 HBV 感染者外周血单个核细胞分泌

干扰素 α 功能初探

程兆晶 周宝桐 张丽帆 侍效春 韩扬 张月秋 徐虹 刘晓清

【摘要】 目的 旨在检测慢性HBV感染者外周血单个核细胞(PBMC)分泌干扰素 α (IFN- α)的情况,以探究其外周血浆细胞样树突状细胞(pDC)和单核细胞功能是否存在缺陷。**方法** 前瞻性纳入2012年7月至2013年3月北京协和医院肝炎门诊就诊的慢性乙型肝炎(CHB)患者16例,同期选取与年龄相匹配的HBV携带者16例和健康人18例。采集血样,分离PBMC,分别与含未甲基化的胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸序列的寡脱氧核苷酸2216(CPG ODN2216)、聚肌苷酸胞苷酸(poly I:C)刺激共培养,并用酶联免疫吸附试验(ELISA)测量其分泌IFN- α 量。**结果** 经ODN2216刺激后,CHB组患者PBMC分泌IFN- α 量平均为31.20(7.33~44.04) pg/ml,HBV携带者组PBMC分泌IFN- α 量平均为109.91(13.74~240.27) pg/ml,健康对照组PBMC分泌IFN- α 量平均为107.95(48.59~227.33)。CHB患者组显著低于健康对照组,差异具有统计学意义($Z = -2.691$, $P = 0.007$)。CHB患者组显著低于HBV携带者组,差异具有统计学意义($Z = -2.206$, $P = 0.027$)。经poly(I:C)刺激后,三组PBMC分泌IFN- α 量差异无统计学意义($F = 0.628$, $P = 0.427$)。**结论** 较HBV携带者和健康对照组,CHB患者体内PBMC中树突状细胞分泌IFN- α 明显下降,而单核细胞分泌IFN- α 量无显著性降低。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;树突状细胞;干扰素 α ;免疫

The features of peripheral blood mononuclear cells secreting interferon-alfa in patients with chronic hepatitis B virus infection CHENG Zhaojing*, ZHOU Baotong, ZHANG Lifan, SHI Xiaochun, HAN Yang, ZHANG Yueqiu, XU Hong, LIU Xiaoqing. *Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: LIU Xiaoqing, Email: liuxqpumch@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the features of peripheral blood mononuclear cell (PBMC) secreting interferon-alfa (IFN- α) and evaluate the function of pDC and monocyte to produce IFN- α in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Methods** The fresh blood samples were collected from 16 patients with chronic hepatitis B, 16 age matched patients with HBV carrier and 18 age matched healthy individuals as controls from July in 2012 to March in 2013 in Peking Union Medical College Hospital. PBMCs were isolated, respectively and then stimulated in vitro by CPG oligodeoxynucleotides (CPG ODN)2216 or polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) as stimulators and measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for IFN- α production. **Results** With CPG ODN2216 stimulation, the level of IFN- α production was 31.20 (7.33-44.04) pg/ml in CHB group, 109.91 (13.74-240.27) pg/ml in HBV carrier group and 107.95 (48.59-227.33) pg/ml in healthy control group, respectively. Lower levels of IFN- α production in CHB group were observed comparing with in healthy control group ($Z = -2.691$, $P = 0.007$), and with in HBV carrier group ($Z = -2.206$, $P = 0.027$). There were no significant differences between the three groups ($F = 0.628$, $P = 0.427$) with poly (I:C) stimulation. **Conclusions** There was no significant difference in IFN- α production from PBMCs pulsed with CPG ODN 2216 between HBV carrier group and healthy control group. Impaired function of pDC secreting IFN- α was found in the patients with CHB, while no significant difference in monocyte secreting. It suggested immune suppression is present in patients with CHB.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Dendritic cell; Interferon-alpha (IFN- α); Immunity

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.02.005

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 & 北京协和医学院 & 北京协和医院感染内科(程兆晶、周宝桐、张丽帆、侍效春、韩扬、张月秋), 门诊部(徐虹)

通讯作者: 刘晓清, Email: liuxqpumch@126.com

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是一种严重影响公众健康的传染病。我国 HBV 感染者有 9 300 多万人, 其中 3 000 多万为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者^[1]。HBV 慢性感染的免疫机制尚未明确。近年来, 越来越多的研究显示, 天然免疫在 HBV 感染慢性化中起到关键作用。其中, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和单核细胞作为重要的天然免疫细胞, 在 HBV 感染慢性化机制中发挥的作用值得探究。本研究通过用含未甲基化的胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸序列的寡脱氧核苷酸 2216 (cytosine guanine dinucleotides oligodeoxy nucleotides 2216, CPG ODN 2216) 和聚肌苷酸胞苷酸 (polyinosinic-polycytidylic acid, poly I:C) 刺激慢性 HBV 感染者的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 以探究其浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) 和单核细胞分泌干扰素- α (interferon- α , IFN- α) 的能力是否存在缺陷。

资料与方法

一、研究对象

本研究中慢性 HBV 感染患者均来自北京协和医院肝炎门诊, 健康对照组来源于北京协和医院健康体检中心。共纳入于 2012 年 7 月至 2013 年 3 月就诊的 CHB 患者 17 例, 与 CHB 组年龄相匹配的 HBV 携带者 17 例, 同时选取与 CHB 组年龄相匹配的健康人 18 例。CHB 组入选标准: ①符合慢性乙型肝炎的诊断标准^[2]; ②既往 6 个月内未接受过抗病毒治疗或免疫调节治疗。排除标准: ①存在现症其他感染, 包括人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV), 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)、戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、EB (Epstein-Barr virus) 病毒、细菌、真菌感染; ②肝硬化或肝癌患者; ③存在自身免疫疾病, 肿瘤, 血液系统疾病及肾功能不全者; ④妊娠患者。

HBV 携带者入选标准: ①既往或现在可证实的 HBV 感染史超过 6 个月, 血清学检查 HBV 表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性; ② HBV 脱氧核糖核酸 (hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA) $> 10^3$ 拷贝/ml; ③丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 正常范围; ④既往未接受过抗病毒治疗或免

疫调节治疗; ⑤年龄与慢性乙型肝炎组相匹配。排除标准: 同 CHB 组。健康对照组入选标准: ①年龄与 CHB 相匹配的健康人群; ②既往无 HBV 感染史, 血清学检查 HBsAg (-)。排除标准: 同 CHB 组。

二、方法

1. 主要试剂和仪器: ODN 2216 购自美国 Invitrogen 公司, Poly (I:C) 购自德国 Sigma 公司, VeriKine TM Human IFN- α ELISA Kit 购自 PBL Biomedical Laboratories 公司, GIBCO TMAIM-V 无血清培养基购自美国 Invitrogen 公司。酶标仪型号 Multiscan MK3, 购自美国 Thermo Scientific 公司; 24 孔细胞培养板购自美国 Corning 公司。

2. 实验步骤: 肝素钠抗凝管收集外周血 9 ml, 常规分离 PBMC, 在 24 孔培养板, 按 1×10^6 /孔的浓度加入细胞, 每孔加入细胞悬液 500 μ l。每份实验样本分别按照以下各孔加入, 每孔培养体系为 1 ml: ①空白孔: 500 μ l 细胞悬液 + 500 μ l 细胞培养液; ② CPG ODN 2216 孔: 500 μ l 细胞悬液 + 500 μ l CPG ODN 2216 (工作浓度 3 μ g/ml); ③ poly (I:C) 孔: 500 μ l 细胞悬液 + 500 μ l poly (I:C) (工作浓度 100 μ g/ml)。置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 孵育 17 h, 收取细胞上清液 200 μ l。随后用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定 IFN- α 含量, 酶标仪下读取 450 nm 时的吸光度。根据 IFN- α 标准品做标准曲线, 应用 Origin 8 SRO 软件拟合数据。根据吸光度 (S/CO) 计算上清液中 IFN- α 的含量 (pg/ml)。

三、统计学处理

统计分析使用 SPSS 17.0 软件, 采用 Kolmogorov-Smirnov test 检验变量是否服从正态性分布; 正态分布变量数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布变量数值以中位数及四分位间距表示。使用 Levene's test 进行方差齐性检验; 两组正态分布变量比较用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的样本采用非参数秩和检验。用 One-Way ANOVA test 对多组正态分布独立变量进行方差分析。使用卡方检验, Fisher 精确概率进行频数分析。 $P < 0.05$ (双侧) 时, 组间差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者基本情况

共纳入总人群 50 例。其中慢性乙型肝炎患者 16 例, 慢性 HBV 携带者 16 例, 健康对照组 18 例, 受试者基线资料详见表 1。

表1 受试者的基本情况

| 组别 | 例数 | 性别比 (男/女) | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 家族史 [例(%)] | e抗原阳性 [例(%)] | HBV DNA (log ₁₀ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$) |
|----------|----|--------------|-----------------------------|---------------|-----------------|--|
| CHB组 | 16 | 3.00 (12/4) | 38.06 ± 11.10 | 11 (68.8) | 10 (62.5) | 6.25 ± 1.46 |
| 慢性HBV携带组 | 16 | 1.00 (8/8) | 32.63 ± 10.68 | 5 (31.3) | 6 (37.5) | 6.49 ± 1.12 |
| 健康对照组 | 18 | 1.25 (10/8) | 32.11 ± 7.80 | 1 (5.56) | — | — |

注：“—”：健康人群为阴性

表2 各组分泌IFN-α量的比较 (pg/ml)

| 刺激剂 | CHB组 (n=16) | HBV携带者组 (n=16) | 健康对照组 (n=18) | P | 95%CI |
|------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------|---------------|
| 无刺激剂 | 9.55 (2.52 ~ 39.12) | 6.17 (3.14 ~ 38.28) | 3.50 (1.35 ~ 14.97) | 0.939 | 0.934 ~ 0.943 |
| ODN2216 | 31.20 (7.33 ~ 44.04) | 109.91 (13.74 ~ 240.27) | 107.95 (48.59 ~ 227.33) | 0.018 | 0.013 ~ 0.018 |
| Poly (I:C) | 37.50 (4.40 ~ 44.45) | 10.44 (3.46 ~ 36.08) | 7.06 (2.89 ~ 22.80) | 0.427 | 0.432 ~ 0.451 |
| P | 0.294 | 0.000 | 0.000 | | |
| 95%CI | 0.287 ~ 0.305 | 0.000 ~ 0.000 | 0.000 ~ 0.000 | | |

二、IFN-α含量检测值

经过细胞刺激剂ODN 2216和poly (I:C) 刺激共培养后, CHB患者分泌IFN-α量分别为: 未经刺激源刺激为9.55 (2.52 ~ 39.12) pg/ml, 经CPG ODN 2216刺激后31.20 (7.33 ~ 44.04) pg/ml, 经poly (I:C) 刺激后37.50 (4.40 ~ 44.45) pg/ml。

HBV携带者分泌IFN-α量分别为: 未经刺激源刺激为6.17 (3.14 ~ 38.28) pg/ml, 经ODN 2216刺激后109.91 (13.74 ~ 240.27) pg/ml, 经poly (I:C) 刺激后10.44 (3.46 ~ 36.08) pg/ml。

健康对照人群分泌IFN-α量分别为: 未经刺激源刺激为3.50 (1.35 ~ 14.97) pg/ml, 经ODN 2216刺激后107.95 (48.59 ~ 227.33) pg/ml, 经poly (I:C) 刺激后7.06 (2.89 ~ 22.80) pg/ml, 见表2。

三、各组分泌IFN-α量的比较

研究发现, 经ODN 2216刺激后, 在CHB组, HBV携带者组及健康对照组, 分泌IFN-α量差异具有统计学意义 ($P = 0.018$)。其中CHB组分泌IFN-α量显著低于健康对照组, 差异具有统计学意义 ($Z = -2.691$, $P = 0.007$)。CHB组亦低于HBV携带者组, 差异具有统计学意义 ($Z = -2.206$, $P = 0.027$), 但HBV携带者组与健康对照组相比差异

无统计学意义 ($t = 0.100$, $P = 0.857$), 见图1。

研究发现, 经poly (I:C) 刺激后, CHB组, HBV携带者组及健康对照组, 分泌IFN-α量差异无统计学意义 ($P = 0.427$)。两组之间比较, 分别为CHB组与HBV携带者 ($t = 1.692$, $P = 0.080$), CHB组与健康对照组 ($t = 0.395$, $P = 0.578$), HBV携带者组与健康对照组 ($t = -0.815$, $P = 0.234$), 差异亦无统计学意义。

另外, 各组中经ODN 2216刺激和poly (I:C) 分泌IFN-α量存在差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。HBV携带者经poly (I:C) 刺激后分泌IFN-α量显著低于经ODN2216刺激 ($Z = -3.467$, $P = 0.001$)。健康对照组亦得出了同样的结论 ($Z = -2.927$, $P = 0.003$)。而CHB组中, 经poly (I:C) 刺激后分泌IFN-α量与经ODN 2216刺激差异无统计学意义 ($P = 0.546$)。

讨 论

I型干扰素(interferon-α/β, IFN-α/β)是一种重要的抗病毒、抗增殖及免疫调节因子, 目前已成功应用于临床实践, 用于治疗慢性丙型肝炎, CHB及部分恶性肿瘤。病毒感染初期, pDC可通过快速分泌大量的I型干扰素以抵御病毒感染^[3]。表达于pDC表面的Toll样受体(Toll-like receptor 9, TLR9), 可通过myD88-IRF7-NF-κB和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导通路的活化, 促使pDC产生大量IFN-α。本研究发现, 在健康对照组, TLR9刺激剂CPG ODN 2216共同培养后, 与未加细胞刺激剂相比, 分泌IFN-α量显著增多 ($P = 0.000$)。HBV携带者组也发现了同样情况 ($P = 0.000$), 但是在CHB组, 经ODN 2216刺激后, 未见IFN-α量的显著增加 ($P = 0.122$)。提示在CHB患者中, pDC

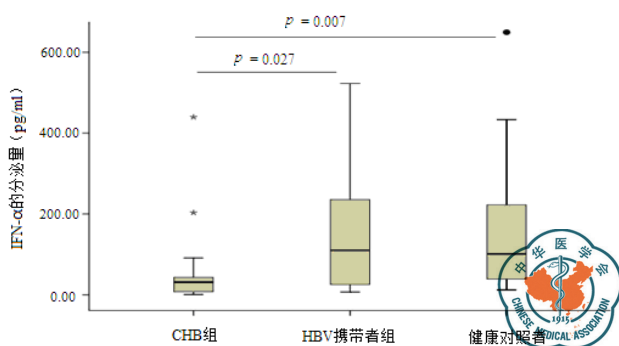


图1 各组经ODN2216刺激后分泌IFN-α量的比较

分泌 IFN- α 能力受损。

Hansmann 等^[4]研究发现,单核细胞亦分泌相当量的 IFN- α 。单核细胞高表达 TLR3,而低表达 TLR7 和 TLR9^[5]。尽管单个单核细胞分泌 IFN- α 量较少,由于单核细胞在 PBMC 中的比例远大于 pDC 的比例,因此,成为 PBMC 分泌 IFN- α 的重要来源^[4]。但是,本研究发现,在健康对照组,TLR3 刺激剂 poly (I:C) 共同培养后,分泌 IFN- α 量未见显著增多 ($P = 0.259$)。HBV 携带者组,CHB 组也发现了同样情况。研究证实,pDC 分泌 IFN- α 量显著高于单核细胞:HBV 携带组及健康对照中,经 CPG ODN 2216 刺激后分泌的 IFN- α 量要明显高于经 poly (I:C) 刺激的分泌量。但 CHB 组,pDC 与单核细胞受刺激后分泌的 IFN- α 量差异无统计学意义,提示 CHB 患者体内 pDC 分泌 IFN- α 量下降。

既往研究中,pDC 经过 Cowan 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus* Cowan, SAC)^[6],单纯性疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)^[7],或包含 DNA 的 CPG 基序 (DNA containing CPG motifs)^[8-10] 刺激后,分泌 IFN- α 量显著降低。本研究应用的刺激剂为 CPG ODN 2216,亦得到了同样的结论。CHB 组与健康对照组相比,CPG ODN 2216 刺激后分泌的 IFN- α 量显著降低,提示 CHB 组存在 pDC 的功能受损,可能是导致 HBV 持续慢性感染的重要原因。经过抗 HBV 病毒治疗后,HBV DNA 的清除及 HBeAg 的减少可导致 pDC 数量及 pDC 分泌 IFN- α 功能的恢复^[6, 11]。本研究中 1 例经过恩替卡韦 (entecavir, ETV) 抗病毒治疗 3 个月的患者,也发现了同样的现象 (数据未显示),但还需要大样本的病例加以证实。

采用 TLR9 配体刺激后,CHB 患者体内的 pDC 产生 IFN- α 的能力降低^[6-7],提示存在 TLR9 信号通路的损害。TLR 信号通路可被某些 pDC 调节受体的交叉耦合所下调,如 BDCA-2 (CD303), ILT7 (immunoglobulin-like transcript 7, CD85g), FcRIIa (CD32) 等。Xu 等^[12]提出,HBsAg 特异性通过 BDCA-2 与 pDC 结合,上调细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1) 的表达,抑制 TLR9 介导的 pDC 分泌 IFN- α 的能力,是 HBV 发生免疫逃避,并持续感染的重要机制。但也有学者对此观点提出了质疑,相关研究发现,在无 CPG 刺激的情况下,提高 BDCA-2 的浓度,并不能加强抑制 pDC 的功能。HBsAg 与 pDC 的相互作用是 TLR-CPG 共刺激受体的作用^[13]。另外,TLR9

的转录封闭,也可能为 TLR9 信号通路受损的重要原因。TLR9 的转录表达可被 NF- κ B 和 c-Jun 的过度表达所抑制,主要通过免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 相关性 pDC 调节通路,或 TLR7, TLR9 共有的髓样细胞分化蛋白 (myeloid differentiation factor 88, myD88) 通路。因此,TLR9 介导的 IFN- α 分泌可被 TLR7 配体负向调节^[14],其机制尚待进一步研究。

HBV 与 DC 之间的相互作用尚未明确,但很明显,HBV 颗粒和 HBsAg 能够减弱髓样细胞样树突状细胞 (myeloid dendritic cell, mDC) 的免疫应答反应,使得 mDC 对 T 细胞的免疫刺激降低^[15],IL-12 产生的能力减弱^[16]。动物模型中也得到了同样的结论^[17]。Beckebaum 等^[18]研究发现,单核细胞来源的 DC 暴露于 HBV 颗粒后,其刺激 T 细胞应答的能力及产生 IL-12 的能力也减弱。这一作用,可能是 HBV 直接作用于单核细胞的结果。Vanlandschoot 等^[19]研究显示,rHBsAg 可与 CD14⁺ 单核细胞特异性结合,这种结合呈 LPS 结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 依赖性,rHBsAg 抑制了 CD14⁺ 单核细胞产生细胞因子,提示 CD14⁺ 单核细胞存在特异性 rHBsAg 受体,引起单核细胞功能抑制。本研究中未发现 CHB 组 PBMC 受到 poly (I:C) 的刺激后分泌的 IFN- α 量与 HBV 携带者组,健康对照组存在差异,可能与样本量较少有关;也可能提示慢性 HBV 感染者 IFN- α 分泌受损主要表现在树突状细胞,而非单核细胞。进一步的研究可分选出 pDC 和单核细胞,分别用相应的细胞刺激剂,比较其分泌 IFN- α 量有无下降。

本研究采取的是新鲜未冰冻的 PBMC 标本,证实了 CHB 组存在 pDC 分泌 IFN- α 缺陷,显著低于 HBV 携带组和健康对照组,结果较为可靠。这为恢复树突状细胞分泌功能,及免疫治疗靶点的设计提供了一定的参考作用。但研究也存在样本量小的局限性,另外,由于实验条件所限,未进行分选 pDC 和单核细胞。进一步的研究需要扩大样本量,对分选的细胞进行功能研究,并增加肝功能异常对照组,以得到更为可靠真实的结论。

参考文献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.
- 2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 79-100.

- 3 Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors[J]. *Annu Rev Immunol*,2005,23:275-306.
- 4 Hansmann L, Groeger S, von Wulffen W, et al. Human monocytes represent a competitive source of interferon-alpha in peripheral blood[J]. *Clin Immunol*,2008,127(2):252-264.
- 5 Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, et al. Quantitative expression of Toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides[J]. *J Immunol*,2002,168(9):4531-4537.
- 6 van der Molen RG, Sperengers D, Binda RS, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2004,40(3):738-746.
- 7 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.
- 8 Wang K, Fan X, Fan Y, et al. Study on the function of circulating plasmacytoid dendritic cells in the immunoactive phase of patients with chronic genotype B and C HBV infection[J]. *J Viral Hepat*,2007,14(4):276-282.
- 9 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.
- 10 Zhang Z, Zhang H, Chen D, et al. Response to interferon- α treatment correlates with recovery of blood plasmacytoid dendritic cells in children with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2007,47(6):751-759.
- 11 张艳丽, 刘凤, 李明慧, 等. 慢性乙型肝炎干扰素治疗前后树突状细胞的变化及其与疗效相关性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2012,26(2):120-122.
- 12 Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN- α production in plasmacytoid dendritic cells[J]. *Mol Immunol*,2009,46(13):2640-2646.
- 13 Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function[J]. *PLoS One*,2011,6(1):e15324.
- 14 Marshall JD, Heeke DS, Gesner ML, et al. Negative regulation of TLR9-mediated IFN- α induction by a small-molecule, synthetic TLR7 ligand[J]. *J Leukoc Biol*,2007,82(3):497-508.
- 15 Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology[J]. *Microbiol Mol Rev*,2000,64(1):51-68.
- 16 Op den Brouw ML, Binda RS, van Roosmalen MH, et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus[J]. *Immunology*,2009,126(2):280-289.
- 17 Akbar SM, Onji M, Inaba K, et al. Low responsiveness of hepatitis B virus- transgenic mice in antibody response to T-cell-dependent antigen: defect in antigen-presenting activity of dendritic cells[J]. *Immunology*,1993,78(3):468-475.
- 18 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*,2003,109(4):487-495.
- 19 Vanlandschoot P, Van Houtte F, Roobrouck A, et al. Hepatitis B virus surface antigen suppresses the activation of monocytes through interaction with a serum protein and a monocyte-specific receptor[J]. *J Gen Virol*,2002,83(Pt6):1281-1289.

(收稿日期: 2013-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

程兆晶, 周宝桐, 张丽帆, 等. 慢性HBV感染者外周血单个核细胞分泌干扰素 α 功能初探[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 173-177.

中华医学会