

- 9 陈良恩. B7-H1/PD-1抑制途径对慢性乙型肝炎患者T细胞免疫功能影响的研究[D]. 军事医学科学院. 2007.
- 10 沈立萍. 慢性乙肝患病状况调查与PD-1/PD-L1信号通路作为乙肝免疫治疗靶位的研究[D]. 中国疾病预防控制中心. 2009.
- 11 叶翮. PD-1/PD-L1通路在HBV感染中作用的研究[D]. 华中科技大学同济医学院. 2009.
- 12 谢璋怡. PD-1/PD-L1信号参与慢性乙型肝炎病毒特异性CTL功能衰竭的研究[D]. 第三军医大学. 2008.
- 13 车财妍, 翁鹏剑, 洪玲珍, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞PD-1表达的研究[J]. 中国现代医生. 2010,48(29):19-21.
- 14 谢冬英, 陈凤娟, 林炳亮, 等. PD-1和PD-L1表达与慢性HBV感染者肝脏病变程度的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版. 2010,4(3):287-293.
- 15 徐成润. 慢性乙型肝炎组织中PD-L1的表达与临床相关性的研究[D]. 第二军医大学. 2010.
- 16 申民强, 孙趁意, 刘占举, 等. B7-H1及其受体PD-1分子在原发性肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 世界华人消化杂志. 2008,16(27):3110-3113.
- 17 曾珍, 石峰, 张敏娜, 等. 肝细胞癌患者CD8⁺T淋巴细胞上PD-1高表达的意义研究[J]. 传染病信息. 2009,22(2):83-85.
- 18 彭建平, 孙克伟, 伍玉南, 等. 慢性乙型肝炎患者树突状细胞诱导的HBV特异性细胞毒性T细胞PD-1的表达[J]. 临床肝胆病杂志. 2012,28(12):926-929.
- 19 吴令杰. 不同慢性HBV感染转归患者PD-1基因拷贝数的变异[J]. 广东医学. 2011,32(2):198-200.
- 20 Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res. 2009,15(3):971-979.

(收稿日期: 2014-12-12)

(本文编辑: 孙荣华)

杜林林, 何玲玲, 赵亚林, 等. PD-1/PD-L1在慢性乙型肝炎相关原发性肝癌中免疫调节作用的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版. 2014, 8(6): 860-862.

自然杀伤细胞在慢性乙型肝炎中双重作用的研究进展

明芳 章幼奕 秦刚 赵云

人类肝脏自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)自然富集, 肝内优势突出了其在控制嗜肝病毒感染的的重要性。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染中NK细胞为研究者提供了有利的机会来考虑这些免疫效应细胞在肝脏独特环境的重要功能。NK细胞在乙型肝炎中的作用仍在研究中。近年来数据表明, NK细胞是能够发挥抗病毒和免疫调节功能, 也通过死亡受体途径导致肝损伤。下面将NK细胞的抗病毒和致病作用作进一步概述。

一、NK细胞在肝脏微环境中的概况

了解HBV感染中NK细胞的作用, 首先要知道肝脏的微环境, 其特殊功能是以微环境的耐受性而著名的。这种“免疫特权”状态为病原体形成慢性感染提供了一个有利的环境。肝脏的耐受性是由多方面因素造成的, 局部免疫环境, 细胞因子和营养环境, 还有影响肝脏的靶细胞和其他特殊的专细胞类型。

NK细胞生物功能是调节多样的细胞表面受体、细胞因子平衡信号。肝窦内皮细胞和枯否细胞与NK细胞的配体的相关性是一个刚刚开始进行研究的领域。比如: 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)NK细胞Tim-3基因的表达升高, 可以下调其功能^[1]。而其配体galectin-9, 由Kupffer细胞强表达, Kupffer细胞能够产生免疫抑制细胞因子IL-10和TGF- β 可能使NK细胞耐受, 进而影响NK细胞^[2], 仍需进一步探讨。通过肝血窦或迁移到实质, NK细胞可以直接与被感染的肝细胞接触。肝脏NK细胞从

肝细胞收到的信号可进一步形成, 用少量的MHC I类分子上调细胞NK细胞的抑制性配体^[3]。

肝和外周血NK细胞的比例有最显著的区别。在健康的肝脏, NK细胞百分比通常是外周的3倍, 大约占肝内单核细胞的1/3。肝脏NK细胞表现出表型及功能特征, 也是不同于外周NK细胞的。特别是, 肝内NK细胞大多数有CD56^{bright}表型, 这被认为是一个早期的分化阶段, 而不同于CD56^{dim}表型主要在外周^[4-5]。

CD56^{bright}NK细胞以分泌细胞因子如IFN- γ 为主要功能, CD56^{dim}NK细胞以杀伤功能为主。NK细胞间杀伤功能的差异可能与NK细胞胞内信号转导有关。即使部分肝内CD56^{dim}CD16⁺NK细胞的表达低水平的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR), 这仍可能会限制其能力^[4]。NK细胞是在胎肝生成, 少量的NK细胞是在成人肝内生成的, 这与其不成熟的表型相符合。有一个有趣的研究说明了成人肝NK细胞的来源, 即在肝移植术后不久, 供肝的NK细胞迅速被移植患者的NK细胞和前体细胞代替^[6]。这些数据表明, 来源于骨髓的NK细胞前体细胞来自循环的招募, NK细胞一旦迁徙至肝即被“签名”肝脏NK细胞。肝NK细胞在HBV感染炎症浸润时富集^[7-8]。趋化信号的调节和人肝NK细胞及前体细胞仍待进一步的研究。特别最近是有关在小鼠模型的发现, NK细胞的趋化因子受体CXCR6对病毒和半抗原有“记忆”的功能^[9]。

二、NK细胞在慢性乙型肝炎中的抗病毒作用

已有较多的证据支持NK细胞的抗病毒作用^[10-11]。最近研究发现在控制人类的持续性病毒感染(如人免

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.06.033

基金项目: 卫生厅青年项目(No. Q201208)

作者单位: 226006 南通市, 江苏南通市第三人民医院感染科

通讯作者: 章幼奕, Email: youyizhang@hotmail.com

疫缺陷病毒和丙型肝炎病毒感染), 特定的基因 KIRs 和 HLA 分子的相互作用^[10, 12]。KIRs 和病毒控制之间的关联可能是 NK 细胞的不同功能的结果^[13], NK 细胞对持续的病毒感染可以发挥免疫压力, 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染中 KIRs 和病毒控制之间的联系已被证实^[14], 有国内外学者报道, 表达 KIR3DS1 的患者, 在感染早期 NK 细胞具有较高的效应功能^[15]。且 KIR3DS1 和 HLA-Bw4-80Ile 对艾滋病患者有保护性作用^[16]。研究已发现一个 KIR 与 HLA-C 的基因组合(KIR2DL3 和 HLA-C1)与 IFN- α 治疗丙型肝炎的反应呈正相关, 也与其自发性病毒清除者正相关, 提示这些基因在丙型肝炎病毒感染起保护作用^[17]。

在 HBV 感染中, NK 细胞通过直接影响或间接调节 T 细胞反应发挥抗病毒活性。NK 细胞通过产生的细胞因子如 IFN- γ 可以促进 T 细胞的反应, 研究表明 T 细胞的缺失或抑制使抗病毒反应受到限制^[18]。NK 细胞可能直接通过颗粒酶/穿孔或死亡受体途径裂解感染肝细胞。然而通过这些机制将病毒清除只能以被感染的肝细胞死亡为代价。清除 HBV 的非细胞溶解机制通过细胞因子如 IFN- γ , 在调节抗病毒治疗发挥关键作用。但在急性和慢性 HBV 感染中, NK 细胞的这些机制的作用仍然存在争议。

在乙型肝炎病毒感染的动物模型已证明 NK 细胞的抗病毒的潜力, 急性 HBV 感染的转基因小鼠, NK 细胞有效地抑制 HBV 复制, 并在清除病毒方面起了很大的作用。在黑猩猩模型中, 研究发现 NK 细胞在非细胞溶解清除 HBV 早期阶段发挥了作用, 并伴随着肝内 IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α 的增加。然而在这个模型中, 随后的实验表明了起关键作用的是 T 细胞而不是 NK 细胞。研究显示在急性 HBV 感染时, 循环的 NK 细胞数目增加^[19], 并在病毒血症后达到顶峰, 但其激活和功能随病毒载量的增加而受到抑制^[20]。其抑制 NK 细胞的活化和效应功能可能与免疫抑制细胞因子 IL-10 诱导有关, 使得乙型肝炎病毒积极逃避免疫反应^[20], 在人乙型肝炎病毒接种后到可检测到病毒复制前, 无 NK 细胞的参与的数据。然而, 土拨鼠感染高剂量密切相关的土拨鼠肝炎病毒模型表明, 感染后 NK 细胞活化受体 NKp46 立即上调^[21], 表明 NK 细胞可能在最早阶段控制 HBV 作了重大贡献。

慢性乙型肝炎患者体内, 持续高水平的病毒血症和肝耐受环境结合起来促进抗病毒 T 细胞的耗竭。在 T 细胞反应的功能不全, 无效的病毒控制, 持续的肝脏炎症情况下, 大量活化的 NK 细胞有可能起到代偿性抗病毒作用, 这是合理的。最近的数据表明, NK 细胞解除免疫耐受发挥了关键作用。观察到活化的 HBV 特异性 T 细胞, 特别是在肝内, 能上调死亡受体, 使其容易受到自然杀伤细胞的消除^[22]。此外, 有些研

究表明, 在慢性乙型肝炎患者, NK 细胞产生 IFN- γ 产生缺陷^[23-24], 使非溶细胞直接抗病毒作用及促进 T 细胞反应的效率低下。有学者认为, 在 NK 细胞的这种选择性的功能缺陷可能是由于 IL-10 和 TGF- β 在肝脏的影响, 由于在体外阻断抑制细胞因子 IL-10 和 TGF- β 表达后 NK 细胞的功能随之被恢复^[24]。慢性乙型肝炎中, 如同在急性感染一样, 存在 IL-10 大量的诱导^[25], 是 NK 细胞这种选择性的功能缺陷的主要原因^[23]。小鼠模型表明这些免疫抑制细胞因子可以通过调节其受体表达修复 NK 细胞功能。IL-10 通过维持较高比例的低反应 NKG2A⁺ Ly49⁻ NK 细胞亚群而有助于肝脏 NK 细胞的调节^[26]。慢性乙型肝炎患者, NK 细胞产生 IFN- γ 的抗病毒治疗功能的部分恢复与 NKG2A 表达下调联系在一起^[24]。在慢性乙型肝炎患者 NK 细胞功能受损, 被认为是由 TGF- β 下调 NKG2D/DAP10 和 2B4/SAP 表达而引起^[27]。树突状细胞(dendritic cells, DC)功能障碍是慢性乙型肝炎感染一个因素, DCs 是至关重要的抗原递呈细胞, 负责启动抗病毒免疫应答。在近年研究发现, HBV 调节浆细胞样 DC(plasmacytoid dendritic cells, PDC)-NK 细胞的交互作用使 NK 细胞产生 IFN- γ 能力受损^[28], 强调了 NK 细胞与其他免疫细胞相互作用的重要性。而恩替卡韦治疗可以提高慢性乙型肝炎患者 DCs 的生物活性^[29]。

三、NK 细胞在 HBV 感染的致病作用

乙型肝炎病毒是非细胞病变的病毒, 是免疫反应触发介导肝脏疾病。在 HBV 转基因小鼠模型证明, 急性肝炎的炎症高峰期为非特异性浸润炎症, 类似的结果来自 HBV 持续感染患者的研究, 其浸润的非抗原特异性淋巴细胞被发现是与肝脏炎症相联系在一起的^[30]。在 HBV 转基因小鼠其中一个最大的炎症浸润成分是 NK1.1⁺CD3⁻ NK 细胞, 较其基线数量增加 10 ~ 12 倍^[31]。NK 细胞浸润已被证明与假单胞菌引起的肝损害、小鼠巨细胞病毒性肝炎及持续性丙型肝炎病毒感染相关。

大量活化的肝内 NK 细胞有助于 HBV 通过数量效应机制诱导的肝损伤。如上所述, 在 HBV 感染, 循环 NK 细胞首先溶细胞清除 HBV, 非细胞溶解机制次之^[23]。肝内 NK 细胞在这方面尚未彻底研究, 但最近的一项研究表明, 与健康对照组或 HBV 携带者相比, 在活动性乙型肝炎患者同样偏重于前者^[32]。然而, 一些研究表明, 肝细胞可能是对穿孔素/颗粒酶介导的细胞毒性有抵抗力的, 小鼠模型支持 TNF 配体超家族死亡配体通过诱导细胞凋亡来介导肝损伤。目前已逐渐认识到细胞凋亡在肝脏炎症的起始部分起了一部分作用; 在慢性乙型肝炎中, 已被证明是免疫反应引起受感染的细胞凋亡, 而不是免疫耐受性^[33]。

死亡配体肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(the TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 已被

发现与肝损伤有关,小鼠肝NK细胞TRAIL配体最初被发现表达在其转移瘤。据报道在健康人群中,在循环和肝脏的NK细胞均表达少量的TRAIL^[34]。但是有研究发现在乙型肝炎中,NK细胞可以上调这种配体^[8]。TRAIL高度表达在CD56^{bright}的NK细胞。TRAIL死亡受体,TRAIL2(DR5),此前被认为是局限于肿瘤组织,但是在慢性乙型肝炎患者肝组织活检发现其在肝细胞表面表达上调。乙型肝炎患者的NK细胞能够诱导的人肝细胞细胞凋亡,研究显示这部分原因仍归因于TRAIL^[8]。

Fas途径参与肝细胞凋亡和HBV相关的肝疾病。一项在人源化小鼠模型的研究表明,DC激活NK细胞通过Fas/FasL系统诱导HBV感染的肝细胞变性^[35]。HBV患者NK细胞FasL的表达与慢加急性肝功能衰竭的进展相关,且NK细胞活化受体NKp30和NKp46升高,这支持NK细胞介导的肝损伤通过Fas途径^[36]。然而,在人感染HBV,NK细胞通过Fas途径介导肝损伤更为直接的证据尚未完全明确。NK细胞也是TNF的重要来源,TNF是促炎细胞因子,已被证明对肝脏有损伤。在慢性乙型肝炎,肝脏TNF和TNFR1表达增强^[37],但是否有NK细胞的参与,并杀死肝细胞,还有待证实。

如何活化或抑制NK细胞受体、细胞因子和病毒因素等结合起来去调节肝损伤和清除病毒,需要更深入的研究。在慢性乙型肝炎,主要激活NK细胞受体NKG2D和NKp46一样有可能发挥关键作用,最近的一项研究推翻了NKG2D配体在肝细胞能够防止重型肝炎的论点^[38]。对于TRAIL途径,笔者发现IFN- α 能够强有力地改善NK细胞配体表达^[8],这是IFN- α 治疗乙型、丙型肝炎主要机制的一个依据^[39-40]。在干扰素治疗期间,NK细胞效应功能增强诱导NKp46表达^[39]。细胞因子IL-2和IFN- γ ,也证明能够诱导TRAIL^[34],最近的一项研究示IFN- γ 刺激促进NK细胞的TRAIL表达^[41]。肝细胞TRAIL介导细胞凋亡的敏感性是由NEMO控制的,蛋白激酶IKK调节NF- κ B的激活,促进死亡诱导受体上调,并能够被IL-8^[8]、TGF- β ^[42]或HBV蛋白^[43]所激发。TNF诱导肝细胞死亡的敏感性,最近证明是被病毒感染所调节的,其能促进细胞凋亡蛋白酶的诱导^[44]。TNF与FasL通过激活Bid和Bim途径来诱导肝细胞凋亡^[45]。综上所述,NK细胞需要结合各种复杂因素促进NK细胞的激活来介导肝损伤。

四、促进慢性乙型肝炎中NK细胞保护作用的研究前景

尽管有可用性的预防性疫苗,HBV仍造成在世界范围内大约有4亿人持续感染。病毒本身是无细胞病变,但触发免疫反应导致持续的肝脏炎症和纤维化进展。这些免疫介导的病理过程最终导致肝硬化和肝细

胞癌,导致每年超过100万HBV感染相关的患者死亡。虽然引入新的抗病毒药物治疗,但慢性感染的治愈率仍然很低。在慢性乙型肝炎中,有大量活化的NK细胞,其可能在早期发挥病毒遏制作用。随着慢性感染的进展,NK细胞如T细胞一样,对肝配体和细胞因子耐受,产生功能性缺陷,从而限制自己的抗病毒功效^[23]。然而,在慢性乙型肝炎中,NK细胞有致病功能促进肝损伤^[8],又进一步通过HBV特异T细胞缺失来制约抗病毒作用^[27]。但是,阻断调节其作用不会没有风险,因为NK细胞可能正利用这些相同的通路发挥重要的保护肝脏作用。这需要仔细研究多方面的免疫反应,去确定哪一部分可以被用来控制病毒血症和病情进展。

在动物模型中,NK细胞已被证明通过TRAIL和NKG2D杀死星状细胞,来阻止纤维化的进展^[46]。最近在丙型肝炎的一项研究,IFN- α 治疗抗纤维化作用部分可能有利于提高了NK细胞杀死星状细胞的能力^[47]。肝脏NK细胞也能产生IL-22,IL-22能保护肝细胞,限制组织损伤^[48]。这是慢性乙型肝炎中NK细胞有抗纤维化作用和(或)肝细胞保护功能的重要证据。肝细胞癌的发展是在慢性乙型肝炎的患者的一个主要的威胁。最近研究数据也指出,NK细胞在慢性乙型肝炎的抗肿瘤作用中承担了一个关键的角色^[49]。成年人急性乙型肝炎病毒感染表现出的固有免疫系统的能力,给开发免疫治疗的新疗法一些提示。只有更好地理解NK细胞在慢性乙型肝炎的双重作用,才能成功地利用其来研究靶向治疗。仔细探讨人肝脏NK细胞的发育和“education”的路径,将会加深对肝NK细胞反应的机制的理解,未来才能在嗜肝病毒感染中操纵NK细胞免疫,以阻止致病效应同时利用其至关重要的保护功能。

参考文献

- 1 Ju Y, Hou N, Meng J, et al. T cell immunoglobulin-and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2010,52(3):322-329.
- 2 Tu Z, Bozorgzadeh A, Pierce RH, et al. TLR-dependent cross talk between human Kupffer cells and NK cells[J]. *J Exp Med*,2008,205(1):233-244.
- 3 Chen Y, Wei H, Sun R, et al. Increased susceptibility to liver injury in hepatitis B virus transgenic mice involves NKG2D-ligand interaction and natural killer cells[J]. *Hepatology*,2007,46(4):706-715.
- 4 Burt BM, Plitas G, Zhao Z, et al. The lytic potential of human liver NK cells is restricted by their limited expression of inhibitory killer Ig-like receptors[J]. *J Immunol*,2009,183(3):1789-1796.
- 5 Shi FD, Junggren HG, La Cava A, et al. Organ-specific features of natural killer cells[J]. *Nat Rev Immunol*,2011,11(10):658-671.
- 6 Moroso V, Famili F, Papazian N, et al. NK cells can generate from precursors in the adult human liver[J]. *Eur J Immunol*,2011,41(11):3340-3350.
- 7 Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, et al. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B[J]. *J Med*

- Viol,2006,78(5):561-568.
- 8 Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage[J]. J Exp Med,2007,204(3):667-680.
- 9 Paust S, Gill HS, Wang BZ, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses[J]. Nat Immunol,2010,11(12):1127-1135.
- 10 Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS[J]. Nat Genet,2002,31(4):429-434.
- 11 Lee SH, Miyagi T, Biron CA, et al. Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare[J]. Trends Immunol,2007,28(6):252-259.
- 12 Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection[J]. Science,2004,305(5685):872-874.
- 13 Alter G, Martin MP, Teigen N, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes[J]. J Exp Med,2007,204(12):3027-3036.
- 14 Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure[J]. Nature,2011,476(7358):96-100.
- 15 Long BR, Ndhlovu LC, Oksenberg JR, et al. Conferral of enhanced natural killer cell function by KIR3DS1 in early human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. J Virol,2008,82(10):4785-4792.
- 16 杭红蕾, 李丽. KIR多态性及其对AIDS疾病进程的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志,2012,4(3):3212-3216.
- 17 Knapp S, Warshow U, Hegazy D, et al. Consistent beneficial effects of killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL3 and group 1 human leukocyte antigen-C following exposure to hepatitis C virus[J]. Hepatology,2010,51(4):1168-1175.
- 18 Waggoner SN, Cornberg M, Selin LK, et al. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells[J]. Nature,2012,481(7381):394-398.
- 19 Fisticaro P, Valdatta C, Boni C, et al. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection[J]. Gut,2009,58(7):974-982.
- 20 Dunn C, Peppia D, Khanna P, et al. Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection[J]. Gastroenterology,2009,137(4):1289-1300.
- 21 Guy CS, Mulrooney-Cousins PM, Churchill ND, et al. Intrahepatic expression of genes affiliated with innate and adaptive immune responses immediately after invasion and during acute infection with wood-chuck hepatitis virus[J]. J Virol,2008,82(17):8579-8591.
- 22 Peppia D, Gill US, Reynolds G, et al. Up-regulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion[J]. J Exp Med,2013,210(1):99-114.
- 23 Peppia D, Micco L, Javai A, et al. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection[J]. PLoS Pathog,2010,6(12):e1001227.
- 24 Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, et al. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2011,54(2):209-218.
- 25 Das A, Ellis G, Pallant C, et al. IL-10-producing regulatory B cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Immunol,2012,189(8):3925-3935.
- 26 Lassen MG, Lukens JR, Dolina JS, et al. Intrahepatic IL-10 maintains NKG2A^{hi}Ly49^{hi} liver NK cells in a functionally hyporesponsive state[J]. J Immunol,2010,184(5):2693-2701.
- 27 Sun C, Fu B, Gao Y, et al. TGF-beta 1 down-regulation of NKG2D/DAP10 and 2B4/SAP expression on human NK cells contributes to HBV persistence[J]. PLoS Pathog,2012,8(3):e1002594.
- 28 Shi CC, Tjwa ET, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus suppresses the functional interaction between natural killer cells and plasmacytoid dendritic cells[J]. J Viral Hepat,2012,19(2):e26-e33.
- 29 Lu GF, Tang FA, Zheng PY, et al. Enterocavir up-regulates dendritic cell function in patients with chronic hepatitis B[J]. WJG,2008,14(10):1617-1621.
- 30 Maini MK, Boni C, Lee CK, et al. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection[J]. J Exp Med,2000,191(8):1269-1280.
- 31 Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. J Exp Med,2001,194(12):1755-1766.
- 32 Zhang Z, Zhang S, Zou Z, et al. Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients[J]. Hepatology,2011,53(1):73-85.
- 33 Stockinger B. Immunology: cause of death matters[J]. Nature,2009,458(7234):44-45.
- 34 Ishiyama K, Ohdan H, Ohira M, et al. Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans[J]. Hepatology,2006,43(2):362-372.
- 35 Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, et al. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendrite cells in human hepatocyte chimeric mouse[J]. Hepatology,2012,56(2):555-566.
- 36 Zou Y, Chen T, Han M, et al. Increased killing of liver NK cells by Fas/Fas ligand and NKG2D/NKG2D ligand contributes to hepatocyte necrosis in virus-induced liver failure[J]. J Immunol,2010,184(1):466-475.
- 37 Fang JW, Shen WW, Meager A, et al. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection[J]. Am J Gastroenterol,1996,91(4):748-753.
- 38 Huang M, Sun R, Wei H, et al. Simultaneous knockdown of multiple ligands of innate receptor NKG2D high efficiently prevents NK cell-mediated fulminant hepatitis[J]. Hepatology,2013,57(1):277-288.
- 39 Micco L, Peppia D, Loggi E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2013,58(2):225-233.
- 40 Ahlenstiel G, Edlich B, Hogdal LJ, et al. Early changes in natural killer cell function indicate virologic response to interferon therapy for hepatitis C[J]. Gastroenterology,2011,141(4):1231-1239.
- 41 Sarhan D, D'Arcy P, Wennerberg E, et al. Activated monocytes augment TRAIL-mediated cytotoxicity by human NK cells through release of IFN-gamma[J]. Eur J Immunol,2013,43(1):249-257.
- 42 Saitou Y, Shiraki K, Fuke H, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors in viral hepatic diseases[J]. Hum Pathol,2005,36(10):1066-1073.
- 43 Liang X, Liu Y, Zhang Q, et al. Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to TRAIL-induced apoptosis through Bax[J]. J Immunol,2007,178(1):503-510.
- 44 Wohlleb D, Kashkar H, Gärtner K, et al. TNF-induced target cell killing by CTL activated through cross-presentation[J]. Cell Rep,2012,2(3):478-87.
- 45 Schmic K, Schlatter R, Corazza N, et al. Tumor necrosis factor alpha sensitizes primary murine hepatocytes to Fas/CD95-induced apoptosis in a Bim-and Bid-dependent manner[J]. Hepatology,2011,53(1):282-292.
- 46 Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. Gastroenterology,2006,130(2):435-452.
- 47 Glässner A, Eisenhardt M, Krämer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner[J]. Lab Invest,2012,92(7):967-977.
- 48 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation[J]. Immunity,2007,27(4):647-659.
- 49 Kamimura H, Yamagiwa S, Tsuchiya A, et al. Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence[J]. J Hepatol,2012,56(2):381-388.

(收稿日期: 2013-12-04)

(本文编辑: 孙荣华)