

# 慢性乙型肝炎患者的个体化免疫调节治疗

福军亮 王福生

慢性乙型肝炎(简称“慢性乙肝”)需要长期抗病毒治疗的概念已经形成共识。按照循证医学的原则和根据最新的研究成果,美国肝脏病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)和欧洲肝脏病协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)分别发布了乙型肝炎实践指南<sup>[1-2]</sup>,我国在 2010 年 12 月发布了修改的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>,这使得慢性乙肝的抗病毒治疗更加规范、科学、合理。但迄今为止,任何药物或治疗方案都难以使所有患者经长期抗病毒治疗达到并保持理想的治疗效果。虽然治疗前选择合适的患者、合适的时机、合适的药物、合适的方案,是提高疗效的重要措施,但在很多情况下,慢性乙肝患者的疾病进展及抗病毒治疗的难点并不完全在于 HBV,而患者的个体因素可能更为关键。慢性乙肝各个自然病程的免疫状态不尽相同,正是这种免疫状态决定着抗病毒的时机,而且也影响了抗病毒的治疗效果。因此,了解患者的免疫状态,并适时地加上一定的免疫干预措施,有可能达到最终治愈乙型肝炎的目的。

## 一、慢性乙肝患者个体化免疫调节治疗的依据

HBV 感染及其疾病进展的机制目前还不十分清楚。越来越多的证据表明,病毒、宿主肝脏细胞、机体免疫系统及三者之间的相互作用是控制 HBV 感染疾病进展的关键因素<sup>[4]</sup>。一般而言,成人和儿童感染 HBV 后分别有 5%~10% 和 60%~90% 的患者会进展为慢性感染。成人和儿童之间的慢性感染

率差异如此之大的原因,最重要的是宿主的免疫反应,特别是 HBV 特异性的免疫应答<sup>[5]</sup>。

## (一)免疫系统是控制、清除 HBV 感染的重要因素

目前,通常根据病毒-宿主相互作用的结果可将慢性乙肝的自然病程分为免疫耐受期、免疫清除期(免疫活化期)、低复制期(非活动携带状态)和再活化期 4 个阶段<sup>[6-8]</sup>。免疫耐受期内,机体的免疫系统和病毒和平共处,几乎不对病毒进行攻击,病情相对稳定,疾病进展缓慢。一项对中国台湾地区 240 例免疫耐受期患者进行长达 10.5 年的随访研究发现,只有 5% 进展成为肝硬化,无一例进展为肝癌,这说明免疫耐受期患者的预后较好<sup>[9]</sup>。同样一项对 57 例免疫耐受期的中国患者进行的 5 年随访观察发现,一直处在免疫耐受期则疾病进展缓慢,一旦从免疫耐受期进入免疫清除期则意味着疾病进展<sup>[10]</sup>。

当机体对病毒的免疫耐受状态被打破,免疫系统即开始对病毒进行攻击,同时感染的肝细胞受累,肝脏不断地被修复、损伤,HBV 持续复制与机体免疫应答相互影响,导致慢性乙肝的发生与发展<sup>[5]</sup>。当病毒复制能力显著高于机体的免疫清除能力时,临床上表现为病毒载量的持续上升;当病毒复制能力与机体清除病毒的能力大致相同时,机体的病毒载量处于稳定的、相对不变的水平;当机体对病毒的免疫清除能力显著高于病毒复制能力时,临床上表现为病毒载量持续下降。显然,在上述前两种情况下,病毒复制持续地诱导着机体的免疫应答,从而导致肝脏发生不同程度的炎症和肝细胞坏死,甚至发生肝纤维化等病理改变;而在第 3 种情况下,机体的免疫应答有效控制病毒复制后,肝脏的炎症和坏死才得到缓解。因此,只有使机体产生了有效的抗病毒免疫应答,才能真正达到临床完全控制病毒复制甚至清除病毒的目的。

许多研究已证实,将有抗 HBV 免疫记忆的供者的骨髓或外周血移植给受者,受者可获得抗 HBV 免疫记忆<sup>[11-12]</sup>。并且在临床上慢性乙肝患者接受既往有 HBV 感染、现已痊愈并获得 HBV 免疫记忆的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2011.04.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30901328)

作者单位:100039 北京,解放军第三〇二医院肝病生物治疗研究中心

通信作者:王福生,电子邮箱:fswang@public.bta.net.cn

本文直接使用的缩略语:HBV (hepatitis B virus),乙型肝炎病毒;HBsAg (hepatitis B virus surface antigen),乙型肝炎病毒表面抗原;HBcAg (hepatitis B virus core antigen),乙型肝炎病毒核心抗原;HBeAg (hepatitis B virus e antigen),乙型肝炎病毒 e 抗原

供者的骨髓移植后,能够发生 HBsAg 的清除<sup>[13-14]</sup>,可见免疫应答对清除 HBV 和抗原有决定性的作用。进一步研究发现这些慢性乙肝患者的痊愈是与抗 HBcAg,而不是抗 HBsAg 的 CD<sub>4</sub> T 淋巴细胞免疫应答反应相关,这提示在诱导机体抗病毒应答时,提高 HBcAg 特异性的 CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>8</sub> T 淋巴细胞反应非常重要。

## (二) 免疫应答能力决定抗病毒疗效

免疫应答对病毒的清除有着重要作用,而在慢性乙肝患者体内这种免疫应答却存在着缺陷,使得机体不能清除病毒,导致病毒反复,病情迁延。特异性 T 淋巴细胞免疫应答是清除病毒的最重要因素,在 HBV 急性感染转向慢性感染的患者缺乏早期的 HBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)反应,并且慢性乙肝患者循环中的特异性 T 淋巴细胞功能也是衰竭的,以致无法清除病毒<sup>[15]</sup>。作为抗原提呈功能最为强大的树突状细胞(DC)在慢性乙肝患者体内的数量和功能均存在缺陷,髓系 DC(mDC)和浆细胞样 DC(pDC)表面的共刺激分子 CD<sub>80</sub>、CD<sub>86</sub>及主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II 类分子的水平也明显降低,辅助 HBV 特异性 CTL 的细胞反应能力降低<sup>[16-18]</sup>,因而不能协助 CTL 有效地清除体内 HBV。除了正向的免疫应答在慢性乙肝患者体内发生了功能缺陷,同时负向的免疫调节因素反而增强,抑制了有效的免疫应答,如慢性乙肝患者体内不仅调节性 T 淋巴细胞(Treg)的数量增加<sup>[19-20]</sup>,而且抑制性的共刺激分子 PD-1 及其配体 PD-L1 表达也明显升高<sup>[21]</sup>,持续增强的负性调节信号严重损伤了病毒特异性 CTL 抗病毒功能,使得病毒在体内持续复制。

免疫应答不仅对清除病毒至关重要,而且在相当程度上决定了抗病毒治疗的疗效。慢性乙肝患者接受抗病毒治疗以后,通常的预后分为 3 种:完全应答,部分应答,无应答。随访研究发现,3 种不同应答方式的患者在治疗过程中产生的抗 HBV 免疫应答的动态变化有显著的差别。对抗病毒治疗无应答者,机体抗 HBV 免疫应答能力持续低下,部分应答者抗病毒免疫应答能力轻微升高,而完全应答者其抗病毒免疫应答能力显著升高<sup>[22-24]</sup>。

## (三) 优化个体化治疗方案

HBV cccDNA 是 HBV 复制的原始模板,半寿期长,不易降解,与感染 HBV 的肝细胞共存亡。而现有的各种抗 HBV 药物的作用靶点均在 cccDNA 水平以上,无法清除 cccDNA。因此,在各种抗病毒药

物治疗时,只能暂时抑制 HBV 的复制及表达,而 HBV cccDNA 仍滞留于体内,一旦停止抗 HBV 治疗后,HBV cccDNA 可以重新复制及表达引起复发。正是由于目前抗病毒药存在这种“先天不足”,我们认为目前的抗病毒治疗只是一个“狭义”的抗病毒治疗,无法清除病毒抗原(HBeAg、HBsAg)和 HBV cccDNA。因而,我们在设计新的抗 HBV 策略时,应研发能清除 HBV cccDNA 的新的抗 HBV 药物和疗法以及整套的个体化治疗方案。基于对 HBV 复制周期、慢性肝病发病机制及抗病毒治疗免疫应答的认识,若要最终清除 cccDNA,那么通过提高机体免疫应答,恢复特异性细胞免疫,如 CTL 免疫功能,特异性破坏 HBV 感染细胞,依靠机体本身去摧毁 HBV 复制的“大本营”,使残留于肝细胞内的 HBV cccDNA 降解,达到彻底根治 HBV 感染的目的。

## 二、个体化免疫治疗的实施步骤、策略及方法

基于对慢性乙肝免疫学发病机制的认识和临床抗病毒治疗存在不足的现状,我们近年提出了慢性乙肝抗病毒治疗的“爬坡假说”<sup>[4,25-26]</sup>,慢性乙肝患者若要达到临床痊愈的最终目标,需要跨越病毒复制、肝脏炎症和机体抗 HBV 免疫应答低下这三座“大山”。目前的抗病毒治疗和保肝治疗都是只针对了前两座大山,很难达到临床痊愈。因此,在抗病毒治疗解除免疫抑制的基础上,进行免疫调节治疗来促进免疫系统的恢复,帮助患者发生 HBeAg 和 HBsAg 血清转换,充分恢复患者抗病毒免疫应答,最终达到持久清除病毒、恢复机体免疫保护的目的。

我们在临床实践中也证实,提高机体免疫应答能明显抑制病毒的复制。我们用自体细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK 细胞)治疗慢性乙肝研究中发现,经过 14 d 诱导培养后,病毒学应答者 CIK 细胞中 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>56</sub><sup>+</sup>细胞的比例以及回输的数量要明显高于无应答者,而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞的比例和数量没有明显差异。CIK 细胞回输后慢性乙肝患者 HBV DNA 的水平明显下降,治疗后 12 周和 24 周,病毒学应答者 HBeAg 转阴率明显高于病毒学无应答者。并且在治疗 12 周后,病毒学应答者的外周血中 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>56</sub><sup>+</sup>细胞比例明显升高,随后降至基线值水平。这些结果表明,自体 CIK 细胞的回输对 HBV 有明显的抑制作用<sup>[27]</sup>。

自体 CIK 细胞治疗也能恢复 DC 亚群的数量和功能<sup>[28]</sup>。我们研究发现,CIK 细胞治疗后 24 周,病毒学应答者的外周血 mDCs 和 pDCs 的比例及其分别分泌白细胞介素(IL)-12 和 α-干扰素(IFN-α)的

水平明显升高,而无应答者未见差别。进一步分析发现,CIK 细胞回输后 24 周 mDCs 和 pDCs 的数量和分泌细胞因子的水平与 HBV DNA 水平呈明显负相关。这些结果显示,CIK 细胞的回输有可能通过提高外周血 DC 亚群数量和功能发挥抑制 HBV 的作用。但是,由于患者的免疫状态千差万别,进行免疫调节治疗仍有许多问题需要进一步明确,例如:什么患者适合做免疫调节治疗(即适应证)?何时进行免疫调节治疗(治疗时机)以及如何确定免疫调节治疗的疗程?患者适合做哪种免疫调节治疗(治疗方法的选择)?如何进行治疗效果判定?

1. 确定免疫调节治疗的适应证和治疗时机的选择:在考虑对慢性乙肝进行免疫调节治疗的时候,应着力提高有效的特异性抗病毒应答,同时降低由于非特异性免疫应答而造成的肝损害,达到“双赢”的结果。根据目前对慢性乙肝免疫发病机制的认识,我们认为并不是所有的慢性乙肝患者都适合做免疫调节治疗,有些患者免疫耐受程度较高,即使接受了免疫调节治疗也不能有效激发机体的免疫应答,而有些患者免疫耐受程度较低,通过人为地上调其免疫功能,可有效地激发抗病毒免疫应答,显著改善患者的预后。应该选择具有一定免疫功能的患者,即肝脏炎症程度好转、免疫压力缓解、有免疫功能恢复潜力的患者,同时与抗病毒药物联合应用可以达到较好的效果。

免疫调节治疗是在抗病毒和保肝治疗基础上进行的,对患者的康复可起“推波助澜”的效果。但是慢性乙肝的临床表现和免疫学状态复杂多变,并不是所有的慢性乙肝患者都能获得良好的免疫调节治疗效果。首先,免疫耐受期患者整体免疫应答能力并不低下,只是对病毒特异性耐受,不对其进行攻击,肝脏无炎症,病情长年无进展或进展缓慢,对此期患者既不需要进行抗病毒治疗,也不需要进行免疫调节治疗。当接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者病毒被抑制以后,出现 HBV DNA 转阴、转氨酶恢复正常,免疫功能恢复成为主要关注的问题。此时,如果患者进一步能够达到 HBeAg 血清转换,说明机体免疫应答得到较好的恢复,基本达到自身免疫平衡,可能不需要进行免疫调节治疗;也有部分患者 HBeAg 转阴,但未出现 HBeAb 转阳,说明免疫应答能力部分恢复,但是未达到自身免疫平衡,还需要进行免疫调节治疗,此时免疫调节治疗就显得十分必要,是慢性乙肝免疫调节治疗的最佳适应证。由于此时免疫耐受的阈值得到了部分降低,免疫治疗效果可能会

得到充分显示。如果抗病毒治疗后,血清 HBV DNA 不转阴,丙氨酸转氨酶(ALT)可正常或异常,这可能是临床上难治的慢性乙肝,即使进行免疫调节治疗,短期的疗效可能不理想。另一方面,当慢性乙肝患者的免疫细胞功能本身很不正常,例如:难治性慢性乙肝、肝癌,皆不适合马上进行免疫调节治疗。

由此可见,慢性乙肝的免疫调节治疗的范围并不很宽,适应证非常有限。因此,慢性乙肝患者每个阶段的主要矛盾不一样,解决问题的手段也不尽相同,需要不断探索适合不同免疫调节治疗方案的治疗指征,以获得良好的治疗效果。

2. 治疗方法的选择:目前单独的药物抗病毒治疗对于抑制病毒复制有明确的疗效,但 HBeAg 和 HBsAg 血清转换率很低,且易产生耐药;干扰素治疗能获得比核苷类似物更高的 HBeAg 和 HBsAg 血清转换率,但其适用范围窄,副作用多,经济负担大。有医师和研究者考虑将核苷类似物和干扰素联合治疗是否会有加强的效果?有些研究结果显示,二者联合治疗和单独治疗并无差别<sup>[29]</sup>,而另有研究表明核苷类似物联合干扰素治疗可获得更高的 HBeAg 转换率和 HBV DNA 阴转率,并且可减少耐药的发生<sup>[30-31]</sup>。研究结果有差异的原因可能是观察时间比较短(通常在 1 至 2 年内)、入选患者差别以及临床设计不一致等因素所致。因此,需要采取多中心协作、大样本临床随机对照以及较长时间观察来研究核苷类似物和干扰素联合治疗的确切效果。总之,制定合理的免疫调节治疗和核苷类抗病毒药物联合序贯治疗方案将有助于提高抗病毒疗效。根据“爬坡假说”的理论,先利用抗病毒药物有效降低病毒含量和抗原水平,降低免疫耐受阈值之后,再进行免疫调节治疗的“序贯治疗”方案有望能为目前的抗病毒治疗“锦上添花”。

3. 机体免疫状态的检测:慢性乙肝患者的个体差异很大,除了上述提到的 HBV 病毒学指标和生化指标之外,机体的免疫状态也是判断患者是否适合免疫治疗以及免疫治疗前后疗效判断的重要指标。

HBV 特异性 CTL 是清除病毒的最重要因素。体内特异性 CTL 主要是使用四聚体(tetramer)或五聚体(pentamer)染色后通过流式细胞仪检测。但是,由于慢性乙肝患者存在乙肝特异性免疫缺陷或耐受,很难通过此方法检测到特异性 CTL,往往通过体外长时间抗原或多肽刺激,或者抗原负载的 DC 刺激后再行检测。另一种常用方法是通过酶联免疫斑点实验(ELISpot),即用 HBV 多肽体外刺激 CD<sub>8</sub> T

淋巴细胞后检测其分泌细胞因子(一般是 IFN- $\gamma$ )的细胞数量。

DC 细胞是专职抗原提呈细胞,是特异性免疫和非特异性免疫之间的桥梁<sup>[16-18]</sup>。mDC 和 pDC 的特异性表面标志分别是  $lin^- HLA-DR^+ CD_{11c}^+$  和  $lin_1^- HLA-DR^+ CD_{123}^+$ , 通过流式细胞染色检测其数量和及其表面成熟分子的表达(如  $CD_{80}$ 、 $CD_{86}$  等),可以辅助判断机体对外来抗原的加工、处理和提呈能力。体外培养的 DC 的成熟状态也是决定 DCs 疫苗疗效的决定性因素之一。我们的研究表明,CIK 细胞治疗的疗效与 DC 细胞的数量和功能的恢复密切相关<sup>[28]</sup>。

Treg 细胞是体内发挥免疫抑制作用的一种重要细胞亚群。其在慢性乙肝患者体内发挥着抑制 HBV 特异性免疫的作用。目前确定 Treg 的标志为  $CD_4^+ CD_{25}^+ FoxP_3^+$  或者  $CD_4^+ CD_{25}^+ CD_{127}^{-/low}$ <sup>[19-20]</sup>。检测 Treg 细胞的数量和功能,可以辅助判断体内免疫抑制状态。

其他相关的免疫学检测指标还包括  $PD_1$ - $PDL_1$  分子、 $Th_{17}$  细胞等,可以分别辅助判断细胞功能抑制和肝脏炎症水平<sup>[15,32]</sup>。目前,常用的免疫学检测指标往往是小样本量检测获得数据,只能作为现有临床检测的辅助和补充。其应用和最终的临床意义还需要大样本、多中心、对照研究后才能进一步确认。

### 三、个体化免疫治疗的前景与展望

目前,慢性乙肝的免疫治疗大多数还处于临床前研究和临床试验阶段。当前正在进行临床试验的慢性乙肝免疫治疗项目包括 CIK 细胞、HBV 抗原激活的 DCs 疫苗、特异性 CTL、HBV 多肽疫苗、免疫复合物疫苗等。DCs 疫苗是将患者自体 mDCs 提取后在体外培养成熟或用单核细胞体外诱导分化为 mDCs,并负载 HBV 抗原,从而克服其在体内的抗原提呈障碍。已有初步研究表明,mDCs 疫苗能够发挥抗病毒和免疫调节双重作用<sup>[33]</sup>。国内目前正在进行的 HBV 抗原抗体复合物疫苗的临床试验的初步结果表明,其在促进慢性乙肝患者 HBV DNA 下降,转氨酶恢复,HBeAg 血清学转换和 HBsAg 下降方面均有一定作用<sup>[34-35]</sup>。我们的研究发现,自体 CIK 细胞治疗作为一种非特异性的免疫治疗方法,也具有抗病毒和增强机体天然免疫和特异性免疫的作用。从现有的研究结果来看,CIK 细胞治疗更适用于低病毒载量和转氨酶升高的患者<sup>[27-28]</sup>。以上开展的免疫治疗项目均未发现明显的副作用和不良反应,安全性良好。如将之与现有的临床一线抗病

毒药物联合应用,或者作为一线药物的有益补充,免疫治疗的前景非常广阔。但是,其确切的疗效和适应证还需要进一步大样本的临床试验予以验证。相信随着免疫学研究理论的深入和技术的进步和发展,特别是慢性乙肝免疫发病机制的进一步阐明,将能更好地根据患者自身免疫状态制定更加合理和有效的免疫调节治疗方案,进而提高慢性乙肝的治疗效果,为更多的患者造福。

### 参 考 文 献

- [1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50:661-662.
- [2] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50:227-242.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27:1-16.
- [4] Wang FS, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3:499-512.
- [5] Wang FS. Clinical immune characterization of hepatitis B virus infection and implications for immune intervention; progress and challenges. *Hepatol Res*, 2007, 37 Suppl 3:S339-S346.
- [6] Yin HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*, 2006, 43:S173-S181.
- [7] Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*, 2005, 2:36-40.
- [8] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008, 48:335-352.
- [9] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med*, 2004, 116:829-834.
- [10] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*, 2007, 46:395-401.
- [11] Ilan Y, Nagler A, Adler R, et al. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology*, 1993, 18:246-252.
- [12] Ilan Y, Nagler A, Shouval D, et al. Development of antibodies to hepatitis B virus surface antigen in bone marrow transplant recipient following treatment with peripheral blood lymphocytes from immunized donors. *Clin Exp Immunol*, 1994, 97:299-302.
- [13] Ilan Y, Nagler A, Adler R, et al. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterology*, 1993, 104:1818-1821.
- [14] Lau GK, Lok AS, Liang RH, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology*, 1997, 25:1497-1501.
- [15] Grakoui A, John WE, Hanson HL, et al. Turning on the off switch: regulation of anti-viral T cell responses in the liver by the PD-1/PD-L1 pathway. *J Hepatol*, 2006, 45:468-472.
- [16] van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004, 40:738-746.
- [17] Duan XZ, Wang M, Li HW, et al. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol*, 2004, 24:637-646.

- [18] 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 Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20:234-242.
- [19] Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8<sup>+</sup>-T-cell response by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol*, 2005, 79:3322-3328.
- [20] Xu D, Fu J, Jin L, et al. Circulating and liver resident CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunol*, 2006, 177:739-747.
- [21] Chen L, Zhang Z, Chen W, et al. B7-H1 up-regulation on myeloid dendritic cells significantly suppresses T cell immune function in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol*, 2007, 178:6634-6641.
- [22] 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 Hepatol*, 2007, 47:751-759.
- [23] Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, et al. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology*, 2008, 134:1938-1949.
- [24] 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 Hepatol*, 2008, 49:396-406.
- [25] 王福生, 张纪元. 将慢性乙型肝炎抗病毒治疗进行到底——关于影响疗效和预后的机体免疫学因素. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17:164-166.
- [26] 徐向升, 王福生. 免疫评价与免疫治疗:慢性乙型病毒性肝炎临床治疗的新策略. *中华检验医学杂志*, 2009, 32:730-734.
- [27] Shi M, Fu J, Shi F, et al. Transfusion of autologous cytokine-induced killer cells inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Immunol*, 2009, 132:43-54.
- [28] Shi M, Fu J, Shi F, et al. Viral suppression correlates with dendritic cell restoration in chronic hepatitis B patients with autologous cytokine-induced killer cell transfusion. *Liver Int*, 2009, 29:466-474.
- [29] Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol*, 2003, 38:818-826.
- [30] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352:2682-2695.
- [31] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, 351:1206-1217.
- [32] Zhang JY, Zhang Z, Lin F, et al. Interleukin-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51:81-91.
- [33] Fazle Akbar SM, Furukawa S, Onji M, et al. Safety and efficacy of hepatitis B surface antigen-pulsed dendritic cells in human volunteers. *Hepatol Res*, 2004, 29:136-141.
- [34] Wang XY, Zhang XX, Yao X, et al. Serum HBeAg seroconversion correlated with decrease of HBsAg and HBV DNA in chronic hepatitis B patients treated with a therapeutic vaccine. *Vaccine*, 2010, 28:8169-8174.
- [35] Xu DZ, Zhao K, Guo LM, et al. A randomized controlled phase IIb trial of antigen-antibody immunogenic complex therapeutic vaccine in chronic hepatitis B patients. *PLoS One*, 2008, 3:e2565.

(收稿日期:2011-01-26)

(本文编辑:李建陵)

· 消息 ·

## 中华检验医学杂志引进的 CLSI 文件中文版出版

2010 年 4 月 1 日,中华检验医学杂志与国际权威临床检验标准制定机构美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI)就在中国境内翻译并使用 CLSI 相关检验标准及操作规范一事达成协议。根据协议,中华医学会中华检验医学杂志获得 CLSI 6 个临床微生物检验标准和操作规范的中文翻译权及中文版在中国境内的永久使用权。今后随着 CLSI 标准文件每年的更新,中华检验医学杂志也将对相应的中文文件进行同步补充更新。

根据安排,中华检验医学杂志将首先从 CLSI 引进 6 个临床微生物检验标准和操作规范,分别为(1) M100-S20: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (抗菌药物敏感性试验的实施标准);(2) M2-A10: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests (抗菌药物纸片法敏感性试验的实施标准);(3) M7-A8: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically (需氧菌抗菌药物稀释法敏感性试验方法);(4) M11-A7: Methods for Antimicrobial

Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria (厌氧菌抗菌药物敏感性试验方法);(5) M47-A: Principles and Procedures for Blood Cultures (血培养的原则及步骤);(6) M35-A2: Abbreviated Identification of Bacteria and Yeast (细菌及酵母样真菌的鉴定方法简本)。这是我国首次比较系统地引进 CLSI 引进临床微生物检验多项标准,引进的 6 个标准及操作规范对促进我国临床检验标准建设、提高临床检验质量和规范化管理方面具有重要意义。

我国目前所使用的临床微生物检测标准主要是参考一些国外的标准,也包括参考部分 CLSI 的相关标准,其中大多因缺乏系统性与严谨性、抑或存在翻译误差而不能为临床抗生素使用提供科学依据。目前针对 6 个临床微生物检验标准的全部翻译工作已经完成,如有购书意向,请与中华检验医学杂志编辑部联系。联系人:周彩霞;Email:zhcx@cma.org.cn;电话:010-85158273。通信地址:北京东四西大街 42 号 中华检验医学杂志编辑部,邮编:100710。

本刊编辑部