

# 趋化因子在乙型肝炎发病机制中的作用

王惠, 甄真 (河北医科大学第三医院 感染科, 石家庄 050051)

乙型肝炎病毒是一种部分环化的双链DNA病毒, 属嗜肝DNA病毒科, 其导致的肝脏病理变化主要以肝细胞变性、坏死, 淋巴、单核细胞浸润及纤维组织增生为特征。趋化因子是具有吸引白细胞移行到感染部位的低分子量(多为8~10 kD)蛋白质。趋化因子与其相应受体结合后可激活多种炎性细胞, 促使其发育、成熟、趋化、游走, 并在炎症部位聚集、活化, 释放多种炎性因子, 介导炎性反应, 在机体免疫反应中起重要作用, 也参与血管生成、组织损伤与修复、肿瘤的生长及转移<sup>[1,2]</sup>。近年研究发现, 趋化因子与乙型病毒性肝炎的发生、发展、治疗和预后等密切相关。

## 1 概述

1.1 趋化因子 1986年以来陆续发现了一类主要由免疫细胞产生的具有趋化白细胞作用的细胞因子。1992年第3届国际趋化因子研讨会上将其定义为chemoattractant (chemotactic) cytokine, 译为趋化因子。

现已知的趋化因子有50多种, 依据分子N-端半胱氨酸(cysteine, Cys)残基排列的不同, 可分为4个亚家族, 即CXC、CC、C和CX3C。

(1)CXC家族: CXC家族又称为 $\alpha$ 亚族, 其氨基酸序列中前两个Cys之间被其他氨基酸隔开, 成员主要包括CXCL1~CXCL16。根据其第一个Cys前是否有谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(glutamic acid-leucine-arginine, ELR)结构分为2组: ELR CXC趋化因子, 主要趋化中性粒细胞, 促进血管生成; 非ELR CXC趋化因子, 主要趋化淋巴细胞, 抑制血管生成。

(2)CC家族: CC家族又称为 $\beta$ 亚族, 前两个Cys直接相邻, 成员主要包括CCL1~CXCL28, 主要趋化T淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。

(3)CX3C家族: CX3C家族为 $\delta$ 亚族, 前两个半胱氨酸之间由3个氨基酸相隔, 也称为Fractalkine(分形素), 目前只有CX3C1一个成员, 作用于自然杀伤细胞、活性T细胞和单核细胞。

(4)C家族: C家族即 $\gamma$ 亚族, 由2个Cys组成, 目前仅有XCL1、XCL2两个成员, 作用于淋巴细胞。

趋化因子的共同特点: ①分子量小, 多在8~10 kD; ②来自于同一个祖先基因; 蛋白质一级结构上具有同源性, 多数趋化因子含有4个保守的Cys, 1、3位Cys及2、4位Cys

形成功能必需的两对二硫键; ③不同趋化因子具有相似的空间结构, N-端可折叠性好, 有3个 $\beta$ 折叠, C-端有1个 $\alpha$ 螺旋; ④其相应的受体属于G蛋白偶联受体。

趋化因子的基本功能: ①趋化作用; ②上调整合素的表达, 活化白细胞; ③促进细胞脱颗粒和生物活性物质释放; ④生长因子活性, 促进细胞增殖; ⑤调节血管生成。

1.2 趋化因子受体 趋化因子是通过与靶细胞上各自受体结合而介导白细胞的迁移。趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的跨膜受体, 通常表达于免疫细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等细胞膜上。趋化因子受体属于7次跨膜的G蛋白偶联受体超家族(G-protein coupled receptors, GPCRs), 富含7个含疏水氨基酸的G螺旋穿膜区结构, 经异源三聚体G蛋白传递信号。根据趋化因子的种类, 趋化因子受体分为4类: CXCR、CCR、XCR和CX3CR。趋化因子与受体结合后激活G蛋白, 通过一系列信号转导, 趋化靶细胞游走至炎症部位, 并聚集、活化、释放多种炎性介质, 在机体抗感染等免疫应答过程发挥着重要作用。趋化因子与受体之间并非一一对应关系。

## 2 趋化因子及其受体与乙型肝炎

有研究证实, 病毒感染与宿主细胞趋化因子及其受体的表达相互影响, 相互制约, 病毒感染可诱导宿主细胞趋化因子及其受体的表达, 而后者表达的强弱又可影响宿主对病毒的免疫应答。同时, 某些病毒本身能编码趋化因子或趋化因子受体样分子, 从而干扰趋化因子及其受体的网络功能<sup>[3]</sup>, 影响疾病的转归。在机体清除HBV的过程中, 尤其以病毒特异性杀伤性T淋巴细胞(CTL)为主要效应细胞的细胞免疫应答在机体抗HBV病毒免疫中起着关键性作用。CTL要发挥清除病毒的作用就必须首先到达病毒感染局部, 其中趋化因子起着重要作用。有研究表明, CXC亚族趋化因子主要参与急性炎症反应中炎性细胞的趋化和活化, 而CC亚族趋化因子则主要在慢性炎症过程中介导单核细胞及淋巴细胞等的趋化和活化<sup>[4]</sup>。

### 2.1 趋化因子与乙型肝炎

2.1.1 白细胞介素-8(CXCL8) 白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是1987年Yoshimura等<sup>[5]</sup>从细菌脂多糖刺激的人外周血单核白细胞上清液中纯化得来, 属于ELR CXC趋化因子。其编码基因定位于4q12~q21, 编码99个氨基酸的前体蛋白, 由于其N-端剪切的差异, 成熟的IL-8包含多种多肽分子, 以72、78个氨基酸残基的多肽多见。

IL-8是一种多功能因子,其生物学功能无种属特异性。近年来发现IL-8对中性粒细胞、T细胞、单核细胞有趋化作用,能引起白细胞脱粒和弹性蛋白酶的释放,参与免疫反应、代谢反应和急性炎症期反应的调节,增强机体抗感染的能力。多种免疫细胞以及HBV感染的肝细胞等均能分泌IL-8,LPS、IL-1、TNF- $\alpha$ 并可刺激其大量表达。曾有研究<sup>[6]</sup>显示,慢性HBV感染者血清中的IL-8表达增加,并随着病情加重而升高。张金章等<sup>[7]</sup>研究乙型肝炎肝硬化患者血清IL-8水平,结果显示肝硬化患者血清IL-8高于健康人且随Child-Pugh分级的递增而增高,提示IL-8在肝硬化的病情进展中起着重要作用。郑伟强等<sup>[8]</sup>研究发现,重型乙型肝炎患者血清IL-8高于健康人和慢性乙型肝炎患者,病情越重血清IL-8水平越高,提示检测血清IL-8水平对评估重型乙型肝炎病情严重性和预后有一定的临床参考价值。感染HBV后,IL-8的高表达可引起炎症细胞在肝脏聚集、活化,释放炎症介质,在肝脏炎症损伤机制中起重要作用。血清IL-8水平在一定程度上反映病情轻重。

**2.1.2 IFN- $\gamma$ 诱导蛋白10** IFN- $\gamma$ 诱导蛋白10(IFN- $\gamma$ -inducible protein 10, IP-10)又称CXCL10,是1985年Luster等在活化U937细胞的基因表达产物中发现的,含有98个氨基酸残基,不含ELR结构蛋白,其编码基因位于染色体4q21上。IP-10主要由单核细胞、树突状细胞(DC)、NK细胞、肝实质细胞、成纤维细胞和内皮细胞等产生。IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、脂多糖(LPS)以及某些病毒均可作为IP-10的诱导剂。CXCR3是目前已知的唯一受体。IP-10趋化的靶细胞主要有T细胞、B细胞、单核/巨噬细胞、NK细胞、嗜碱性粒细胞、DC细胞等。Kakimi等<sup>[9]</sup>在HBV高水平复制的转基因鼠肝脏中被动转导HBV特异性CTL细胞时,发现肝脏内IP-10的表达迅速升高,导致炎症细胞浸润,进而造成肝组织损伤;阻断IP-10后,肝组织炎症细胞的浸润程度减低,肝组织损伤程度降低,提示IP-10参与肝脏炎症细胞浸润和肝组织损伤过程。目前的研究表明,慢性乙型肝炎患者血清IP-10表达高于健康人,且随病情加重而呈上升趋势,重型肝炎患者血清IP-10明显升高,且IP-10与体内HBV DNA复制水平、血清ALT水平有关<sup>[10,11]</sup>。肝硬化患者血清IP-10及肝组织IP-10 mRNA均高于健康人<sup>[12]</sup>。IP-10趋化多种炎症细胞浸润到肝脏清除病毒的同时,分泌炎症递质介导炎症反应,导致被感染的肝细胞变性、坏死,引起肝组织损伤。已有研究表明慢性乙型肝炎患者应用干扰素治疗,随着病毒被抑制,其IP-10的表达下降<sup>[13]</sup>,IP-10可能与抗病毒治疗效果有关,有待进一步研究。

**2.1.3 基质细胞衍生因子-1** 基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)也称为CXCL12或前B细胞刺激因子(pre-B cell stimulatory factor, PBSF)。1994年,Nagasawa等从小鼠骨髓基质细胞系PA6的培养上清液中分离,对淋巴细胞特别是淋巴前体细胞的生长分化有重要作用。SDF-1属于非ELR CXC趋化因子,由基质细胞持续分泌,不被炎症因素诱导表达。CXCR4是其唯一受体且无其他配体。SDF-1/CXCR4是B细胞生长发育成熟的关键细胞

因子,骨髓中前B细胞形成需要CXCR4。SDF-1还可由胆管上皮细胞分泌,SDF-1/CXCR4在肝内可介导骨髓源性肝干细胞向肝内聚集并诱导其向肝细胞和胆管细胞分化,调节肝干细胞参与肝组织的修复和再生<sup>[14]</sup>。Wald等<sup>[15]</sup>发现,慢性丙型肝炎和乙型肝炎患者胆管增生和肝纤维化导致肝脏CXCL12重新分布。新生血管内皮细胞及炎症细胞活跃区域CXCL12表达明显增加,表明CXCL12及其受体CXCR4通路在慢性HCV、HBV感染后肝组织募集和保留免疫细胞中起着重要作用。

**2.1.4 CXCL16** 由Matloubian等<sup>[16]</sup>和Wilbanks等<sup>[17]</sup>同时发现的一个新的趋化因子CXCL16,属于CXC家族,其含有与CX3CL1相似的跨膜区结构域。CXCR6是目前已知的CXCL16的惟一受体。人类的CXCL16基因定位于染色体17P13上,不含ELR氨基酸序列。CXCL16是由脾细胞,淋巴结中的细胞(包括协助启动免疫反应的树突状细胞DC)和脾红髓细胞产生。CXCR6主要表达于记忆性T细胞、内皮淋巴细胞、B细胞、NK细胞、T细胞、树突状细胞、CD4<sup>+</sup> Th1、激活的CD8<sup>+</sup> T细胞。在正常肝组织中的肝实质细胞、胆管细胞、肝窦状隙内皮细胞、肝门周围细胞均表达CXCL16<sup>[18]</sup>。CXCL16在肝损伤组织中表达显著上调,可能通过趋化和黏附募集淋巴细胞的肝脏浸润,促进胆管细胞和肝细胞的破坏,参与肝组织损伤<sup>[19]</sup>。杨勇等<sup>[20]</sup>研究发现,急性乙型肝炎组及慢性乙型肝炎组血清CXCL16水平均明显高于正常对照组,CXCL16浓度与乙型肝炎的病情有关,且随着病情加重而加重。

## 2.2 CC趋化因子与乙型肝炎

**2.2.1 受激活调节正常T细胞表达与分泌的趋化因子** 受激活调节正常T细胞表达与分泌的趋化因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)即CCL5,是1988年Schall等在寻找T细胞表达的新基因时发现的。RANTES可由NK细胞、T细胞、肝细胞、成纤维细胞及血小板等产生,受IL-1、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 调节,其受体主要是CCR1、CCR3、CCR5。Duan等<sup>[21]</sup>研究发现,RANTES单核苷酸基因多态性在应用 $\alpha$ 干扰素抗病毒治疗的HBeAg阳性和阴性患者中的分布相似,然而慢性乙型肝炎患者血浆RANTES表达增高,提示与HBV感染的慢性化有关。尉秀清等<sup>[22]</sup>研究发现,CHB患者的肝组织RANTES的表达量较健康人组增高,炎症反应严重区域的肝细胞RANTES表达升高亦尤为明显;随着CHB患者临床分度和肝组织炎症分级的增加,肝组织RANTES表达强度逐渐升高,提示RANTES在CHB患者肝脏炎症的发生中具有重要作用。CHB患者肝脏内的主要炎症细胞具有CCR5表型<sup>[23]</sup>,RANTES可能主要通过CCR5相互作用,趋化炎症细胞,引发肝脏炎症,造成肝细胞变性、坏死。

**2.2.2 单核细胞趋化蛋白-1** 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)即CCL2,在1988年由Valente发现,是第一个被发现的CC型趋化因子。由76个氨基酸残基组成,其表达基因含有3个外显子和2个内含子。MCP-1由多种细胞产生,如内皮细胞、上皮细胞、成纤维

细胞、平滑肌细胞、肾小球系膜细胞、星状细胞、单核细胞和小胶质细胞等,主要靶细胞为单核-巨噬细胞,而对活化的NK细胞、记忆性T细胞也有一定趋化作用。MCP-1能激活嗜碱性细胞,使其释放组胺等活性物质,在炎症反应中与单核细胞、淋巴细胞的激活相关,能诱导T细胞与纤维连接蛋白及细胞外基质的黏附。Han等<sup>[24]</sup>构建了稳定表达HBx的HepG2-HBx细胞系,并发现HBx可选择性下调人肝细胞系MCP-1的表达。沈红艳等<sup>[25]</sup>的研究显示,CHB患者血清中MCP-1的浓度降低,MCP-1浓度与血清中HBV DNA载量之间呈负相关。因此,MCP-1的表达降低可影响单核细胞、巨噬细胞的活化和趋化,在一定程度上降低宿主免疫细胞对病毒的清除作用,这可能是乙型肝炎病毒逃避宿主免疫应答的一个机制。

**2.2.3 重组小鼠巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$**  重组小鼠巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$  (CCL20, liver and activation regulated chemokine, LARC) 是1997年由日本学者Hieshima等发现。CCL20表达于肝脏组织、皮肤角质上皮细胞、肠道上皮细胞等部位,其主要靶细胞为活化的T淋巴细胞。邵先安等<sup>[26-29]</sup>通过基因体外转染技术,建立HBV不同感染状态的肝细胞模型,以内对照RT-PCR检测CCL20,发现在HBV短暂感染肝细胞、未感染的肝细胞、HBV持续感染肝细胞的CCL20表达依次升高,在HBV同一感染状态下CCL20的表达水平与HBV感染时间、细胞培养时间和病毒载量等未见显著相关,表明不同HBV感染状态影响CCL20表达。比较对照组及慢性乙型肝炎肝组织中CCL20表达后发现肝组织中CCL20为组成性表达,在HBV慢性持续性感染状态下,CCL20的表达下调且与肝脏的组织学积分相关;采用基因重组技术,构建趋化因子CCL20和表面抗原(HBsAg)的真核表达载体并注射正常的C57BL/6小鼠后,100%小鼠能在第4、6周检测到较高效价的抗-HBs抗体,持续时间长达10周,表明CCL20增强了HBsAg的细胞免疫反应。CCL20的异常表达使其对T淋巴细胞的趋化作用减低,影响病毒清除,从而参与了HBV感染慢性化机制。CCL20对HBsAg免疫应答的增强作用可能为乙型肝炎的特异性靶向治疗提供依据。

**2.3 淋巴细胞趋化因子与乙型肝炎** 淋巴细胞趋化因子(lymphotactin, XCL1)主要由活化的CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞产生,激活的Th1细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、新鲜分离的树突状细胞等亦可产生。XCL1主要趋化CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞,对中性粒细胞、B细胞也有一定的趋化作用。Chantal等<sup>[30]</sup>研究表明XCL1可通过抑制Th1细胞因子的分泌而抑制CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖,另一方面,XCL1可促进CD8<sup>+</sup>T细胞增殖和IL-2的分泌,提示XCL1在调节CD4<sup>+</sup>T细胞与CD8<sup>+</sup>T细胞间的平衡中发挥重要作用。岳艳等<sup>[31]</sup>将XCL1质粒导入基因疫苗pcDNA3-VP1免疫小鼠,与pcDNA3-VP1组比较,pcDNA3.1-XCL1组的体重减轻率和心肌损伤程度明显降低,病理学观察仅见心肌内膜下轻微炎性细胞浸润而其他结构正常,提示XCL1诱导更强的细胞和体液免疫,增强特异性免疫应答。沈兰超等<sup>[32,33]</sup>研究表明,慢性乙型肝炎组、乙型肝炎肝硬化组患者血清XCL1水平显著高于正常对照

组,慢性乙型肝炎组患者血清XCL1水平显著高于乙型肝炎肝硬化组;XCL1水平与IFN- $\gamma$ 水平呈正相关,HBeAg阳性组患者血清XCL1浓度显著高于HBeAg阴性组;XCL1水平与CD4<sup>+</sup>T细胞百分比呈负相关。HBV感染者外周血CD4<sup>+</sup>T细胞数量下降,CD8<sup>+</sup>T细胞数量升高致使Th1/Th2比例失衡,HBV不能被完全清除,致使乙型肝炎发生慢性化。XCL1通过参与CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T比值失衡而促进了乙型肝炎慢性化的形成与发展。

### 3 小结与展望

综上所述,HBV感染后,趋化因子通过与其受体结合,趋化特定的炎症及免疫细胞于病变部位,参与炎症反应,但机体不同的HBV感染状态、宿主免疫功能状态与宿主细胞趋化因子及其受体表达相互影响,而导致疾病的不同结局。因此,关于趋化因子及其受体在HBV感染不同阶段中的作用机制研究仍然有许多问题亟待解决,比如趋化因子在HBV感染后机体免疫应答中的具体作用;在HBV感染慢性化、重症化过程中的具体机制;不同的趋化因子及其受体之间的调控机制;趋化因子对抗病毒治疗的影响等。

### 参考文献

- [1] Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors[J]. Annu Rev Immunol,2000,18:217-242.
- [2] Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines[J]. Dev Comp Immunol,2004, 28:443-460.
- [3] Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, et al. Infiltrating CD8<sup>+</sup>T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting[J]. Am J Pathol,2003,163:261-268.
- [4] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation[J]. N Engl J Med,2006,354:610-621.
- [5] Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, et al. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL-1)[J]. J Immunol,1987,139:788-793.
- [6] Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B[J]. WJG,1999,5:38-40.
- [7] 张金章,黄裕新,闻勤生,等.乙型肝炎后肝硬化患者血清IL-6,IL-8和TNF- $\alpha$ 水平变化的意义[J].第四军医大学学报,2001,22:855-857.
- [8] 郑伟强,张武英,龙尧,等.重型乙型肝炎患者血清白细胞介素-8和白细胞介素-10的检测及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2004, 14:76-79.
- [9] 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,2001,194:1755-1766.
- [10] 史丽云,何剑琴,陈智,等.趋化因子IP-10在慢性乙肝患者血清中的



- 表达及意义[J]. Chin J Clin Hepatol, 2003, 19: 220-221.
- [11] 王健, 赵金红, 江水清, 等. 慢性乙肝患者CXC趋化因子IP-10的表达[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26: 1049-1050.
- [12] 王平平, 王健, 项桂菊, 等. 肝硬化患者肝活检组织IP-10及其mRNA表达[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24: 467-470.
- [13] 赵含红, 王健, 江水清, 等. HBV慢性感染与CXC趋化因子表达相关性研究[J]. 现代预防医学, 2006, 33: 1068-1071.
- [14] Hatch HM, Zheng D, Jorgensen ML, et al. SDF-1 $\alpha$ /CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats[J]. Cloning Stem Cells, 2002, 4: 339-351.
- [15] Wald O, Pappo O, Safadi R, et al. Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the advanced liver disease that is associated with hepatitis C virus or hepatitis B virus[J]. Eur J Immunol, 2004, 34: 1164-1174.
- [16] Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane CXC Chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo[J]. Nat Immunol, 2000, 1: 298-304.
- [17] Wilbanks A, Zondlo S, Murphy K, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/rYMSTR ligand reveals elements of CC, CXC and CX3C chemokines[J]. J Immunol, 2001, 166: 5145-5154.
- [18] Heydtmann M, Lalor PF, Immunol JA, et al. CXC chemokine ligand 16 promotes integrin mediated adhesion of liver-infiltrating lymphocytes to cholangiocytes and hepatocytes within the inflamed human liver[J]. Immuno, 2005, 174: 1055-1062.
- [19] 徐焕宾, 龚燕萍, 储以微, 等. CXCL16趋化因子在小鼠免疫性肝损伤中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2004, 6: 369-373.
- [20] 杨勇, 刘佩芝, 詹爱琴. 乙型肝炎患者血清趋化因子CXCL16的检测及其意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24: 114-116.
- [21] Duan ZP, Zhao XY, Huang DZ, et al. RANTES gene single nucleotide polymorphisms and expression in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118: 909-914.
- [22] 尉秀清, 文卓夫, 郑丰平, 等. 慢性乙型肝炎患者肝脏内趋化因子RANTES水平的变化及其机制[J]. 中华肝病杂志, 2007, 8: 585-588.
- [23] 蒲春文, 姜春萌, 丛树荣, 等. 细胞趋化因子受体CXCR3及CCR5在乙型肝炎患者肝组织中的表达[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13: 708-709.
- [24] Han J, Yoo HY, Choi BH, et al. Selective transcriptional regulations in the human liver cell by hepatitis B viral X protein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 272: 525-530.
- [25] 沈红艳, 吴俊美, 邵先安, 等. 慢性乙肝患者血清趋化因子MCP-1浓度与病毒载量关系的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25: 31-33.
- [26] 邵先安, 叶巍, 郑秀娟, 等. HBV感染对趋化因子CCL20表达的影响及其意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25: 351-356.
- [27] 邵先安, 叶巍, 郑秀娟, 等. 慢性乙型肝炎肝活检组织趋化因子CCL20的检测及其意义[J]. 复旦学报(医学版), 2005, 32: 643-647.
- [28] 谷里, 赵阳, 邵先安, 等. 慢性乙肝患者血清趋化因子CCL20浓度与其他生化指标的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24: 45-47.
- [29] 邵先安, 赵阳, 谷昊, 等. CCL20增强HBsAg的免疫应答效应[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13: 1016-1018.
- [30] Chantal C, Elisabeth D, Luc X, et al. The C-class chemokine lymphotactin costimulates the apoptosis of human CD4 (+) T cells[J]. Blood, 2001, 97: 2205-2212.
- [31] 岳艳, 徐薇, 蒋正刚, 等. C家族趋化因子XCL1增强CVB3基因疫苗的抗病毒免疫应答及保护作用[J]. 现代免疫学, 2008, 28: 91-95.
- [32] 沈兰超, 许春梅, 左维泽, 等. 乙型肝炎患者血清XCL1、IFN- $\gamma$ 与T细胞亚群的关系及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10: 731-733.
- [33] 左维泽, 沈兰超, 许春梅, 等. 乙型肝炎后肝硬化患者血清XCL1、IFN- $\gamma$ 及T细胞亚群的相关性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19: 811-813.

收稿日期: 2013-02-21

## · 消息 ·

## 《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微博已开通

网络信息时代, 人们越来越依赖便捷的交互手段, 《中国肝脏病杂志(电子版)》已开通官方微博(<http://weibo.com/zggzbzz>), 并已经通过新浪官方机构认证。杂志官方微博的开通, 进一步加强了与国内外学者/作者的交流, 拓展了即时沟通渠道, 也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后, 杂志编辑部将充分利用微博交流平台, 及时发布一些相关信息。热欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部