

干扰素对慢性HBV感染者T淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达水平的影响

胡蓉, 康信通, 曾义岚, 刘勇, 罗东霞, 尚鹏程, 毛创杰, 邓杨 (成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066)

摘要: 目的 探讨抗病毒治疗对慢性HBV感染者T淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达水平的影响。方法 选取成都市公共卫生临床医疗中心于2012年5月至2012年12月收治的肝炎患者100例, 其中男68例, 女32例, 年龄34~72岁, 平均年龄为 (54.6 ± 4.3) 岁, 分为慢性乙型肝炎(CHB)组60例, 重型慢性肝炎组40例。选取同期于本院接受健康检查的正常人群20例为健康对照组。检测干扰素治疗前、治疗后4周、12周、24周、48周时外周血T淋巴细胞趋化因子受体(CXCR3、CCR6)及血清趋化因子水平(CXCL9、CXCL11、CCL20)、HBsAg、HBV DNA和ALT水平。结果 CHB组、慢性重型肝炎组及健康对照组间CXCR3、CCR6、CXCL9、CXCL11、CCL20表达差异有统计学意义(F 值分别为2.067、2.914、4.791、2.582、3.802, P 值分别为0.043、0.031、0.011、0.034、0.024)。干扰素治疗12周、24周、48周后CHB患者血清HBV DNA、HBsAg、ALT均有不同程度下降, T细胞趋化因子受体及血清趋化因子的表达下调, 与治疗前比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 但治疗4周时与治疗前比较差异无显著统计学意义(t 值分别为1.23、0.74、1.64, P 值分别为0.063、0.481、0.051)。结论 CXCR3、CCR6及其配体(CXCL9、CXCL11、CCL20)参与了HBV感染后肝脏损伤, 干扰素治疗可以影响CXCR3、CCR6及其配体(CXCL9、CXCL11、CCL20)的表达水平。

关键词: 干扰素; 慢性HBV感染; T淋巴细胞; 趋化因子; 受体

Influence of interferon on the expression of T lymphocytes chemokine receptors and serum chemokines in patients with chronic hepatitis B virus infection

HU Rong, KANG Xin-tong, ZENG Yi-lan, LIU Yong, LUO Dong-xia, SHANG Peng-cheng, MAO Chuang-jie, DENG Yang (Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of antiviral therapy on the expression of T lymphocytes chemokine receptors and serum chemokines in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 100 patients with hepatitis in Chengdu Public Health Clinical Medical Center from May 2012 to December 2012 were selected and divided into CHB group and chronic severe hepatitis group. Among the patients, 68 cases were male and 32 cases were female, the average age was (54.6 ± 4.3) years (34~72 years) old. The serum HBV DNA, HBsAg, ALT, chemokines (CXCL9, CXCL11, CCL20) and T lymphocytes chemokine receptors (CXCR3, CCR6) were detected before and after the interferon treatment for 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 48 weeks. Total of 20 healthy persons who accepted health examination in our hospital were selected as the healthy control. **Results** Among the CHB group, chronic severe hepatitis group and the healthy control group, the expression of T lymphocytes chemokine receptors (CXCR3, CCR6) and serum chemokines (CXCL11, CXCL9, CCL20) had significant difference ($F = 2.067, 2.914, 4.791, 2.582, 3.802$; $P = 0.043, 0.031, 0.011, 0.034, 0.024$, respectively). The serum HBV DNA, HBsAg, ALT, chemokines and T lymphocytes chemokine receptors had declined significantly after the interferon treatment for 12 weeks, 24 weeks, 48 weeks ($P < 0.05$), and for 4 weeks, there was no statistical difference ($t = 1.23, 0.74, 1.64$; $P = 0.063, 0.481$,

0.051, respectively). **Conclusions** CXCR3, CCR6 and the ligands (CXCL9, CXCL11, CCL20) were involved in HBV-related liver damage. Interferon therapy can influence the expression levels of CXCR3, CCR6 and the ligands (CXCL9, CXCL11, CCL20).

Key words: Interferon; CHB; T lymphocytes; Chemokine; Receptor

慢性HBV感染者是由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染引起、以肝细胞炎症坏死为主并可引起多器官损害的一种慢性肝病。根据世界卫生组织报道^[1-3], 全球近1/3人曾感染过HBV, 其中相当部分感染者进展为慢性HBV感染, 每年死于HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌约有100万人。2006年我国HBV流行病学调查表明, 1~59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%, 而慢性乙型肝炎（CHB）患者约2000万例。目前认为HBV感染后引起免疫耐受及对HBV的免疫应答低下与感染慢性化有关, 而免疫细胞数量和（或）功能缺失是造成免疫应答低下的常见原因^[4], 如T细胞的无能或耗竭, 特异性淋巴细胞克隆剔除, 树突状细胞抗原呈递或成熟障碍等机制, 目前仍不清楚是否还存在其他调控机制及具体哪种机制导致免疫应答低下^[5]。近年来大量研究表明^[6-10]: CXCR3、CCR6及其配体（CXCL9、CXCL11、CCL20）等在介导免疫耐受及组织损伤方面发挥重要的作用, 直接参与了淋巴细胞的游走、增殖、活化, 可以影响包括细胞黏附、血管生成和扩散等一系列的细胞生物活性。研究发现^[11-15], 慢性丙型肝炎患者肝组织中HCV特异性T淋巴细胞不足, 以非特异性T淋巴细胞浸润为主, 与体内趋化因子/受体表达失衡有关, 从而导致病毒无法彻底清除及持续的肝损伤。因此对这一免疫调节机制的研究可能为HBV感染后慢性化、重症化的发生机制及免疫治疗提出新的视角。本研究的出发点就是希望更进一步了解趋化因子及其受体在HBV感染中的作用, 因此对慢性HBV感染者外周血T淋巴细胞的趋化因子受体及血清趋化因子的表达进行定量研究, 同时观察干扰素抗病毒治疗对CHB患者体内趋化因子及其受体表达的影响, 期待能为HBV感染后肝脏损伤寻找到新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取成都市公共卫生临床医疗中心于2012年5月至2012年12月收治的肝炎患者100例, 其中男68例, 女32例, 年龄34~72岁, 平均年龄为 (54.6 ± 4.3) 岁, 分为CHB组60例, 重型慢性肝炎组40例。入选标准: 符合2000年西安会议制定的病毒性肝炎诊断标准^[16]; 所有入组病例近半年未使用过抗病毒药物及免疫调节药物治疗。排除标准: ①排除甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒等感染; ②排除酒精性、药物性及自身免疫性疾病等所致肝损害; ③排除肝硬化及肝癌等; ④排除有精神心理疾病及严重心、肺、肾功能不全患者。选取同期于本院接受健康检查的正常人群20例为健康对照组。60例CHB患者均符合干扰素治疗条件, 予以注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 60 μg 皮下注射, 1次/天, 治疗1年, 所有患者或其家属均于治疗前与院方签订了本院医学伦理研究会制定的患者知情同意书。

1.2 血清标本的收集与处理 无菌条件下采集CHB、重型慢性肝炎及正常健康人群全血5 ml, 一部分送到本院检验中心检测相关项目, 剩余抗凝全血用于分离提取PBMC, 并于24小时内用于T细胞的趋化因子受体CXCR3、CCR6的测定。

1.3 研究方法

1.3.1 外周血PBMC细胞分离 取新鲜采集含EDTA-K2的静脉血5 ml离心, 弃上清后, 将细胞沉淀用等量PBS稀释、混匀后, 用毛细吸管将细胞悬液小心而缓慢地加入预先装有15 ml淋巴细胞分离液的试管中, 使细胞悬液重叠在淋巴细胞分离液上, 3000 r/min离心20分钟, 使红细胞沉于管底, 吸去最上层的血浆, 收集血浆层和淋巴细胞分离液交界面的单个核细胞, 用吸管将单个核细胞层转移到另

表1 三组患者趋化因子受体及趋化因子表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CXCR3 (%)	CCR6 (%)	CXCL11 (pg/ml)	CXCL9 (pg/ml)	CCL20 (pg/ml)
健康对照组 (n=20)	1.03 \pm 0.41	1.14 \pm 0.89	108.53 \pm 12.04	875.38 \pm 91.03	65.78 \pm 9.42
CHB组 (n=60)	2.74 \pm 0.21	2.85 \pm 0.94	219.83 \pm 47.99	2654.01 \pm 90.22	124.50 \pm 16.72
重型慢性肝炎组 (n=40)	3.53 \pm 0.13	4.34 \pm 1.23	320.94 \pm 51.01	3123.43 \pm 201.21	223.18 \pm 20.04
F值	2.067	2.914	4.791	2.582	3.802
P值	0.043	0.031	0.011	0.034	0.024

一试管内,再用洗涤液洗涤细胞2次,1500 r/min离心10分钟,洗去残留的淋巴细胞分离液,加入适量10%小牛血清的RPMI溶液并振荡使细胞沉淀重新均匀悬浮在溶液中,在显微镜下计数。

1.3.2 多色多参数流式细胞仪分析 1×10^6 PBMC 悬浮于2 ml FACS缓冲液,加入10 μ l CD3-FITC抗体,室温避光染色30分钟,用2 ml流式细胞仪染色缓冲液洗涤后,3000 r/min离心5分钟,弃上清,用2 ml FACS缓冲液悬浮细胞沉淀,加入10 μ l PE-CXCR3或PE-CCR6(或PE Rat IgG2a同型对照),室温避光染色30分钟,加入2 ml流式细胞仪染色液洗涤2次,3000 r/min离心5分钟,弃上清,用300 μ l PBS重悬细胞上机检测。同型对照管操作与上述类似,但加入的抗体为上述各荧光的同型对照,用Cell Questpro软件收集10 000个细胞,保存数据。

1.3.3 ELISA检测血清趋化因子水平 用双抗体夹心ELISA法检测,严格按照CXCL9、CXCL11、CCL20试剂盒说明书操作。

1.3.4 乙型肝炎病毒表面标志物定量及血清HBV DNA载量检测 酶联免疫方法检测乙型肝炎病毒表面标志物、荧光定量PCR法检测HBV DNA,具体操作严格按说明书操作,以HBV DNA $> 10^3$ 拷贝/ml为阳性结果。

1.3.5 肝功能生物化学指标检测 采用日立

LABOSPECT008全自动生化分析仪检测ALT、AST和TBil。

1.4 统计学数据分析 所有数据输入Excel表格进行统计分析,本研究以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,计量资料采用 t 检验或方差分析,相关分析用线性相关,应用SPSS 16.0软件处理数据, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 T淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达分析 对CHB组、重型慢性肝炎组及健康对照组间T细胞趋化因子受体及血清趋化因子的表达进行统计分析,结果显示CHB组、重型慢性肝炎组高于健康对照组,重型慢性肝炎组高于CHB组,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见表1。

2.2 干扰素治疗前后临床生物化学及病毒学变化 干扰素治疗12周、24周、48周后CHB患者血清HBV DNA、HBsAg均有不同程度下降,ALT显著好转,差异有统计学意义($P < 0.01$),但治疗4周时差异无显著统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 T细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达分析 对60例接受干扰素治疗后12周、24周及48周的CHB患者T细胞趋化因子受体及血清趋化因子治疗的表达进行统计分析,结果显示其差异具有统计学意义($P < 0.05$),但治疗4周时无显著差异($P >$

表2 干扰素治疗对CHB患者HBV DNA、乙型肝炎病毒表面标志物及ALT的影响($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	HBV DNA (\log_{10} IU/ml)	HBsAg (\log_{10} ng/ml)	ALT (U/L)
治疗前	5.48 \pm 0.97	4.30 \pm 0.77	154.10 \pm 51.6
治疗4周	5.08 \pm 0.56	4.28 \pm 0.44	170.98 \pm 40.9
治疗12周	3.27 \pm 1.57	3.54 \pm 1.77	72.72 \pm 19.0
治疗24周	2.29 \pm 0.66	2.32 \pm 0.43	59.92 \pm 13.7
治疗48周	1.32 \pm 1.05	1.82 \pm 1.16	34.72 \pm 16.67

注:治疗4周与治疗前相比,HBV DNA: $t = 1.23$, $P = 0.063$, HBsAg: $t = 0.74$, $P = 0.481$, ALT: $t = 1.64$, $P = 0.051$;治疗12周与治疗前相比,HBV DNA: $t = 3.14$, $P = 0.003$, HBsAg: $t = 3.89$, $P = 0.004$, ALT: $t = 4.65$, $P = 0.001$;治疗24周与治疗前相比,HBV DNA: $t = 3.02$, $P = 0.006$, HBsAg: $t = 3.76$, $P = 0.005$, ALT: $t = 4.53$, $P = 0.001$;治疗48周与治疗前相比,HBV DNA: $t = 3.23$, $P = 0.003$, HBsAg: $t = 4.28$, $P = 0.002$, ALT: $t = 5.65$, $P = 0.001$

表3 干扰素治疗后对CHB患者趋化因子受体及趋化因子表达的影响($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	CXCR3 (%)	CCR6 (%)	CXCL11 (pg/ml)	CXCL9 (pg/ml)	CCL20 (pg/ml)
治疗前	2.74 \pm 0.21	2.85 \pm 0.94	219.83 \pm 47.99	2654.01 \pm 90.22	124.50 \pm 16.72
治疗4周	2.64 \pm 0.15	2.86 \pm 0.67	225.54 \pm 40.79	2723.81 \pm 80.52	122.08 \pm 29.53
治疗12周	2.05 \pm 0.21	1.98 \pm 1.23	179.34 \pm 30.67	2113.67 \pm 67.18	98.08 \pm 22.27
治疗24周	1.81 \pm 0.19	1.68 \pm 1.01	148.34 \pm 30.58	1336.55 \pm 74.09	79.00 \pm 14.05
治疗48周	1.14 \pm 0.30	1.05 \pm 0.54	107.54 \pm 0.79	942.81 \pm 40.53	56.08 \pm 12.53

注:治疗4周与治疗前相比,CXCR3: $t = 1.13$, $P = 0.069$, CCR6: $t = 0.58$, $P = 0.78$, CXCL11: $t = 1.04$, $P = 0.088$, CXCL9: $t = 1.29$, $P = 0.062$, CCL20: $t = 0.76$, $P = 0.57$;治疗12周与治疗前相比,CXCR3: $t = 1.93$, $P = 0.041$, CCR6: $t = 2.58$, $P = 0.028$, CXCL11: $t = 2.04$, $P = 0.037$, CXCL9: $t = 3.29$, $P = 0.012$, CCL20: $t = 3.76$, $P = 0.008$;治疗24周与治疗前相比,CXCR3: $t = 2.14$, $P = 0.029$, CCR6: $t = 2.89$, $P = 0.021$, CXCL11: $t = 3.04$, $P = 0.010$, CXCL9: $t = 3.54$, $P = 0.009$, CCL20: $t = 3.92$, $P = 0.006$;治疗48周与治疗前相比,CXCR3: $t = 2.65$, $P = 0.019$, CCR6: $t = 3.58$, $P = 0.01$, CXCL11: $t = 4.04$, $P = 0.005$, CXCL9: $t = 4.29$, $P = 0.002$, CCL20: $t = 4.40$, $P = 0.001$

0.05), 见表3。

2.4 相关性分析 对60例CHB患者治疗前T细胞CXCR3、CCR6的表达水平与ALT进行直线相关性分析, CXCR3与ALT水平呈正相关($r = 0.78$, $P = 0.015$), CCR6与ALT水平也呈正相关($r = 0.72$, $P = 0.021$)。

3 讨论

趋化蛋白为小分子蛋白质, 与机体抗病毒免疫及炎症反应有关, 趋化因子及其受体的表达平衡在维持有效特异细胞免疫的同时避免严重的组织损害。CXCR3为CXC家族中CXCL9和CXCL11的受体, 主要表达于Th1细胞表面^[17]。趋化因子CCL20是CCR6在体内的唯一配体, CCR6表达于未成熟DCs、B细胞、CD4⁺ T细胞亚群、CD8⁺ T细胞亚群、NKT细胞及多种肿瘤细胞^[18-20], 而CCL20除表达于肝脏组织, 也表达于肠道上皮细胞和皮肤角质上皮细胞等部位^[21,22]。细胞因子TNF- α 、来源于细菌的Toll样受体激动剂^[23]。可经强烈的促炎信号诱发淋巴细胞趋化因子受体表达升高, 在肝脏炎症时, 外周血T淋巴细胞激活, 在CCL20、CXCL9和CXCL11趋化作用下, 激活的T细胞表达CCR6、CXCR3后便获得了向炎症部位迁移的能力, 介导肝脏局部免疫反应, 加剧肝细胞炎症反应, 导致肝细胞变性坏死。

本研究观测到慢性HBV感染者T淋巴细胞CXCR3、CCR6及血清CXCL9、CXCL11、CCL20表达水平较健康对照组明显升高, 且重型慢性肝炎组高于CHB组, 这提示慢性HBV感染者外周淋巴细胞被激活, 血清趋化因子水平升高, 激活的效应性T细胞在CXCR3、CCR6介导下迁移至肝脏, 参与病毒清除的同时也引起免疫病理反应。肝脏局部炎症反应又可引起效应细胞分泌更多的趋化因子, 使患者血清CXCL9、CXCL11、CCL20表达水平升高, 血清及肝脏局部趋化因子浓度升高, 又趋化外周血中大量T细胞至肝脏, 在感染局部发挥效应细胞毒性T细胞杀伤被HBV感染的肝细胞及活化其他免疫细胞的作用, 形成一个循环, 这就是重型慢性肝炎患者趋化因子及受体表达水平更高的原因。本研究中60例CHB患者予以干扰素治疗后生物化学、病毒表面标志物均显示了较好的疗效, 这与选择病例年轻、首次治疗、转氨酶相对偏高、病毒载量偏低有关。本研究发现, CXCR3、CCR6、CXCL9、CXCL11、CCL20在CHB患者外周血表达升高, 且

外周血T淋巴细胞CXCR3、CCR6的表达水平与患者肝脏炎症坏死程度相关。在接受干扰素抗病毒治疗4周后, CXCR3、CCR6、CXCL9、CXCL11、CCL20的表达无明显下降, 甚至稍有升高, 而12周后才开始逐渐下调, 这可能与干扰素最初激活人体免疫反应加重炎症反应有关。HBV是启动炎症反应的关键因素, 可诱导局部和全身淋巴细胞活化表达趋化因子及受体, 而随着病毒逐渐被清除, 炎症反应得到控制后淋巴细胞趋化因子及受体表达也随之下调。

淋巴细胞趋化因子及其受体的异常表达与宿主免疫细胞的生物学行为和病毒的特异和非特异性免疫应答有关, 可能影响病毒性疾病的转归, 研究化学趋化因子及其受体在淋巴细胞迁移和肝脏免疫中的作用非常有必要。在动物模型研究中发现, 大量表达Th1型趋化因子受体的非特异T淋巴细胞的浸润可导致急性肝功能衰竭, 然而外周血T淋巴细胞介导的病理免疫反应能否反映肝脏内T淋巴细胞介导的病理免疫反应尚不明确。最近的研究表明Th17/Treg细胞失调参与了HBV感染后的发病过程, 但趋化因子及其受体是否介导Th17/Treg细胞失调尚不明确。化学趋化因子及其受体在HBV发病机制中的确切作用有待更为深入和全面的研究。

参考文献

- [1] Hsu YC, Wu CY, Lin JT. Hepatitis C virus infection, antiviral therapy and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42:329-338.
- [2] Bourgeois S, Deltenre P, Delwaide J, et al. Ribonucleases as antiviral agents[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2014, 48:707-717.
- [3] Dal Pozzo F, Thiry E. Antiviral chemotherapy in veterinary medicine: current applications and perspectives[J]. *Rev Sci Tech*, 2014, 33:791-801.
- [4] Huang L, Li J, Yan J, et al. Antiviral therapy decreases viral reactivation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20:336-342.
- [5] Kukla M, Waluga M, Sawczyn T, et al. Serum vaspin may be a good indicator of fibrosis in chronic hepatitis C and is not altered by antiviral therapy[J]. *Pol J Pathol*, 2012, 63:213-220.
- [6] Chander Y, Johnson T, Goyal SM, et al. Antiviral activity of ecalol against feline calicivirus, a surrogate of human norovirus[J]. *J Infect Public Health*, 2012, 5:420-424.
- [7] Gazdag G, Horvath G, Szabo O, et al. Referral of intravenous drug users for antiviral treatment: effectiveness of hepatitis C case-finding programmes[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2012, 20:223-225.
- [8] Ma L, Cai YJ, Yu L, et al. Treatment with telbivudine positively

- regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2013,57:1304-1311.
- [9] Leang SK, Deng YM, Shaw R, et al. Influenza antiviral resistance in the Asia-Pacific region during 2011[J]. *Antiviral Res*,2013,97:206-210.
- [10] Kim HY, Choi JY, Park CH, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus[J]. *J Clin Virol*,2013,56:299-305.
- [11] Wu XY, Li X, Chen ZH, et al. An optimized antiviral modification strategy for prevention of hepatitis B reactivation in patients undergoing prophylactic lamivudine and chemotherapy: a pilot study[J]. *Tumour Biol*,2013,34:909-918.
- [12] Eslam M, George J. Is hepatitis C subtyping still relevant in the era of direct-acting antiviral therapy?[J]. *Hepatol Int*,2015,9:5-8.
- [13] Gupta V, Kumar A, Sharma P, et al. Sustained virological response rates to antiviral therapy in genotype 1 and 3 chronic hepatitis C patients: a study from north India[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2014,4:287-292.
- [14] Chu C, Lee S. Assessment of intensive vaccination and antiviral treatment in 2009 influenza pandemic in Korea[J]. *Osong Public Health Res Perspect*,2015,6:47-51.
- [15] Stelmakh VV, Kozlov VK, Sukhanov DS, et al. Pulmonary vasculitis as a clinical mask of HCV infection: efficiency of interferon-free antiviral therapy[J]. *Ter Arkh*,2014,86:87-92.
- [16] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *传染病信息*,2000,13:141-150.
- [17] Groom JR, Luster AD. CXCR3 in T cell function[J]. *Exp Cell Res*,2011,317:620-631.
- [18] Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G, et al. Accumulation of dendritic cells and increased L20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Crit Care Med*,2007,175:998-1005.
- [19] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models[J]. *Nat Rev Immunol*,2008,8:802-815.
- [20] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*,2011,473:317-325.
- [21] Schmuth M, Neyer S, Rainer C, et al. Expression of the C-C chemokine MIP-3 α /CCL20 in human epidermis with impaired permeability barrier function[J]. *Exp Dermatol*,2002,11:135-142.
- [22] Rumbo M, Sierro F, Debar N, et al. Lymphotoxin β receptor signaling induces the chemokine CCL20 in intestinal epithelium[J]. *Gastroenterology*,2004,127:213-223.
- [23] Schutyser E, Struyf S, Van Damme J. The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2003,14:409-426.

收稿日期: 2015-05-15

• 读者 • 作者 • 编者 •

《转化医学电子杂志》杂志征稿启事

《转化医学电子杂志》是经国家新闻出版广电总局批准, 中国人民解放军总后勤部主管, 第四军医大学出版社主办的专业电子学术期刊。杂志国际标准刊号: ISSN 2095-6894, 国内统一刊号: CN 61-9000/R。

本刊以全国各级医疗机构临床医护工作者、医教科研人员及医药卫生管理者为主要读者对象, 开展学术交流, 服务军队和地方医学事业发展。现面向全国高等医学院校、卫生管理部门、医疗单位征集优秀学术论文。欢迎广大医学教育者、卫生管理人员、医学科科研人员、医务工作者踊跃投稿, 我刊对老作者本人及推荐的稿件优先录用。本刊具有容稿量大、刊登周期短、信息时效高等特点。本刊免收审稿费, 凡刊登的稿件均赠当期杂志和光盘, 酌付稿酬。

目前开设的主要栏目: 专家视野(述评)、基础与转化医学、预防与转化医学、生物医学工程与转化医学、临床与转化医学、短篇报告、综述、转化医学动态与资讯、转化医学多媒体课件等。

投稿方式: 登录<http://www.ejotm.com>注册后在线投稿;

联系方式: 陕西省西安市新寺路569号第四军医大学唐都医院《转化医学电子杂志》编辑部。邮编: 710038, 联系电话: 029-84778169(办); E-mail: zhyxdzzz@126.com。

敬请赐稿!