

# HBV感染免疫学应答的新进展和新观点

殷稼雯<sup>1</sup>, 王进科<sup>1</sup>, 殷国庆<sup>2</sup> (1.东南大学 生物电子学国家重点实验室, 南京 210096; 2.东南大学附属中大医院 感染科, 南京 210009)

**摘要:** 乙型病毒性肝炎由HBV感染引起, 分为急性HBV感染和慢性HBV感染, 慢性乙型肝炎(CHB)为多数亚太地区及中国肝病患者的常见表现。宿主免疫应答与病毒和病毒成分共同作用, 导致CHB疾病进展, 会经历3个不同时期: 免疫耐受期、免疫清除期和免疫活动。全面了解CHB的免疫机制有助于乙型肝炎的抗病毒治疗。本文就HBV感染过程中的免疫分隔化、免疫耐受、Toll样受体及共刺激分子等免疫学机制的一些新进展进行综述。

**关键词:** 乙型肝炎病毒感染; 免疫应答; 免疫分隔化; 免疫耐受; Toll样受体; 共刺激因子

## New progress and opinions of the immunological response for HBV infection

YIN Jia-wen<sup>1</sup>, WANG Jin-ke<sup>1</sup>, YIN Guo-qing<sup>2</sup> (1. The State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210096, China; 2. Department of Infectious Diseases, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, 210009, China)

**Abstract:** Hepatitis B virus (HBV) infection is a common cause of chronic hepatitis, and is divided into acute HBV infection and chronic HBV infection. In Asian-Pacific and China, almost all subjects with HBV infection exhibit chronic hepatitis B (CHB). CHB is a dynamic state of interaction between the virus and the host immune system. The natural course of CHB is generally divided into three phases, namely the immune tolerant phase, the immune clearance phase and the immune active phase. Finding the mechanism of immune response should improve the antiviral therapy for HBV infection. Here, we reviewed the new progress of immunology of HBV infection, including immune tolerance, immune compartmentalization, Toll-like receptor and viral clearance.

**Key words:** Hepatitis B virus infection; Immune response; Immune tolerance; Toll-like receptor; Costimulation factor

HBV感染是乙型病毒性肝炎的病因。现有的研究证实, 急性HBV感染会激活细胞介导的免疫应答过程以清除病毒; 相反, 当宿主的免疫反应不能完全清除肝脏内的病毒时, 则会发展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)。CHB的自然过程分为免疫耐受期、免疫清除期和免疫活动期。肝炎反复发作导致CHB发展成为肝硬化或肝细胞肝癌。宿主的免疫应答与病毒和病毒成分共同作用, 形成CHB不同时期独特的免疫状态, 分别为: 病毒携带者的免疫耐受状态、活动性肝炎患者的炎症活动状态、肝硬化患者的免疫异常状态和肝细胞肝癌患者的免疫逃逸状态。病毒携带者、活动性慢性肝炎(active chronic hepatitis, ACH)、肝硬化和肝癌组成了CHB的全疾病谱。因此, 对CHB全疾病谱进行研究才能完整了解CHB的免疫机制。人体的先天性免疫(又称非特异性免疫)和获得性免疫(又称特异性免疫)共同参与了疾病的进展, 并于不同时期展现独特的免疫状态<sup>[1]</sup>。近年来, HBV感染过程中的

免疫分隔化、免疫耐受和病毒清除等免疫学机制又有了一些新进展, 这些发现有可能影响未来HBV的抗病毒治疗, 本文就这些新进展作简单综述。

## 1 外周血与肝脏之间的免疫分隔化

肝脏是免疫耐受器官, 肝脏与外周血之间存在“免疫分隔化”(immune compartmentalization)。门静脉血流中含有大量的病原体成分、异种抗原物质、有免疫活性功能的免疫细胞或炎症细胞因子。上述成分流经肝脏, 通过肝窦内皮细胞过滤, 肝内的库普弗细胞导致异体蛋白降解和炎症介质的破坏, 免疫细胞发生凋亡及退变。外周血中的HBV抗原特异性T细胞也在肝窦内遭到破坏。因此, 外周血与肝脏之间呈现不同的免疫状态: 外周血中免疫功能活化而肝脏内免疫功能受到抑制, 此状态称为免疫分隔化<sup>[2-4]</sup>。因此, 单纯观察外周血中的免疫状态不足以阐明HBV感染的免疫学特征。近来, 一些研究者已开始研究肝脏内的免疫状态, 以揭示CHB的免疫学机制。

## 2 感染与Toll样受体信号转导通路

病原体感染的过程中, 先天性免疫发挥了双重作用,

首先是直接防御微生物感染,其次是连接和激活获得性免疫反应。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是近年来发现的重要免疫受体,在天然免疫中,它识别病原体相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),从而激活级联信号转导通路,产生细胞因子,发挥抗病原微生物的作用。TLRs是一组高度保守的分子,其结构分为胞外域和胞内域两部分。胞外域是富含亮氨酸的重复结构,能识别并结合PAMPs。胞内域又称为TLR结构域,与白细胞介素1受体的胞浆内域有同源性,可传递信息,激活下游信号<sup>[5,6]</sup>。TLR家族的亚组成员中TLR3、TLR7、TLR8和TLR9位于细胞的胞内体中,可识别病原体的核酸成分,如病毒的DNA和RNA。细胞表面表达的亚组有TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6,它们识别细胞外细菌和真菌细胞壁成分以及病毒蛋白<sup>[7]</sup>。TLR配体是来自病原体的天然大分子物质,包括酯质、脂蛋白、蛋白质和核酸等,一些人工合成的小分子物质也可模拟TLR配体,活化TLRs介导的细胞信号通路。TLR配体与TLRs结合使TLRs发生构象改变和二聚化,启动并活化细胞内信号转导通路,从而激活和协调炎症反应。TLRs信号网络成分包括一系列适配蛋白、蛋白激酶(ERK、JNK、p38 MAP激酶和PI-3k激酶)、转录因子(IRF3/5/7),核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)和活化蛋白(active protein 1, AP1)。这些活化的转录因子诱导生成I型干扰素、前炎症细胞因子和共刺激因子。参与此通路的适配蛋白包括:骨髓分化初始应答蛋白88(myeloid differentiation primary-response protein 88, MyD88)、包含Toll样受体/白细胞介素1受体(Toll-like receptor/interleukin-1 receptor, TIR)结构域的适配蛋白(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP)、诱导干扰素 $\beta$ 的接纳TIR结构域适配蛋白(TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN- $\beta$ , TRIF)和TRIF相关的适配分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)等。除TLR3外几乎所有的TLRs都与MyD88接触。在TLRs中,TLR4具有特殊性,它能够活化两种不同的信号转导通路:TIRAP/MyD88和TRAM/TRIF<sup>[8]</sup>。MyD88依赖通路致使下游信号转导活化,包括IL-1受体-相关激酶(IL-1R-associated kinases, IRAKs)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ -活化激酶1(TGF- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)和核因子- $\kappa$ B激酶复合体的抑制因子(inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B kinase complex, IKK complex)。通过激活NF- $\kappa$ B和AP1,依赖MyD88的TLR活化,生成前炎症细胞因子IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ ;而依赖TRIF的TLR活化又诱导I型IFN的分泌<sup>[8]</sup>。另外,TLR7和TLR9激活后,通过MyD88-IRF7依赖通路,浆细胞源树状细胞也产生I型IFN<sup>[9]</sup>。检测TLRs信号转导通路中的适配蛋白、蛋白激酶或转录因子等成分,可以评估HBV感染过程中的免疫应答状态。

### 3 急性HBV感染诱导的免疫学应答

多数亚太地区及中国肝病者为CHB患者。HBV感染常常发生在婴幼儿期,急性HBV感染的成年患者十分罕见。然而,急性乙型肝炎病程短,易于探究其免疫学应答特征,因而国外学者着重研究了急性HBV感染的免疫学应答。急性HBV感染后,宿主最初的免疫反应是生成I型IFN,迅速增多的I型IFN清除病毒。因此,研究人员将IFN应答作为宿主免疫应答的重要指标<sup>[10]</sup>。此外,炎性细胞因子及抑制性细胞因子也可作为免疫应答的观察指标。由于先天性和获得性免疫应答的基因表达谱不同,分析HBV感染后肝脏内的基因表达谱,可以区分是先天性免疫应答还是获得性免疫应答发挥主导作用。研究已经证实,急性HBV感染过程中,宿主的先天性免疫起主导作用,但急性HBV感染期未发生干扰素应答<sup>[11,12]</sup>。用于调查急性HBV感染的研究对象包括:黑猩猩动物模型、急性HBV感染的患者和细胞株实验。Wieland等<sup>[13]</sup>用HBV感染3只黑猩猩,研究其肝脏内的基因转录谱,在HBV的入侵和病毒扩张期,病毒未引起与免疫应答相关的基因转录,因此被称为“隐形病毒”;在病毒清除期,特异性T细胞渗透入肝脏内,发生适应性T细胞反应,肝内IFN- $\gamma$ 调节基因上调,IFN- $\gamma$ 大量表达,随后病毒被清除。简而言之,HBV感染早期发生先天性免疫应答,后期发生获得性免疫应答,进而终止病毒感染<sup>[14]</sup>。人类急性HBV感染的研究结果与黑猩猩的研究结果相似。Dunn等<sup>[15]</sup>检测了21例急性HBV感染者血清中IFN- $\alpha$ 的水平,研究表明IFN- $\alpha$ 始终维持在低水平状态,未超过健康对照者,在病毒血症高峰期,也未检测到IL-15和IFN- $\lambda$ 1的增高;然而,急性HBV感染早期可以检测到IL-10的生成。体外研究显示,HBV与肝内非实质性细胞(non parenchymal cells, NPCs)接触,诱导IL-6产生,3小时内,这些细胞释放IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子,但未诱导IFN应答。肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF)1 $\alpha$ 和HNF4 $\alpha$ 参与了HBV基因的表达和复制,IL-6抑制HNF1 $\alpha$ 和HNF4 $\alpha$ 的表达,从而抑制了HBV的复制<sup>[16]</sup>。总之,急性HBV感染未诱导宿主的IFN- $\alpha$ 应答。

### 4 CHB与共刺激信号转导通路

对病毒成分的免疫应答由免疫调节因子和免疫细胞共同参与,该过程的重要连接通路是共刺激信号转导通路。此通路包括抗原递呈细胞[主要是树状突细胞(dendritic cells, DCs)]、T细胞、B细胞及其他效应细胞、共刺激分子、干扰素和细胞因子。首先,DCs吞噬病毒,细胞内的溶酶体将病毒成分降解为病毒肽。此病毒肽与DCs的MHC-I和MHC-II复合体结合,促使DCs成熟。成熟DCs的表面标记是CD80<sup>+</sup>、CD86<sup>+</sup>和CD83<sup>+</sup>。然后,幼稚T细胞表面的T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)捕获成熟DCs表面的病毒抗原肽-MHC-I或病毒抗原肽-MHC-II复合体。TCR配体不能单独引导幼稚T细胞的免疫应答,只有在共刺激信号参与下,幼稚T细胞的TCR才能有效活化。TCR活化导致T细胞分化,T细胞克隆株扩增。T细胞表达的共刺激信号包括

CD28、CTLA-4和程序性死亡分子(programmed death 1, PD1), 它们协同作用, 控制T细胞应答过程中的启动、生长、分化及功能成熟。最终, 功能性T细胞分泌细胞因子, 清除HBV感染。CD40<sup>+</sup> B细胞和星状细胞也分泌抗体和细胞因子, 参与免疫应答。共刺激信号通路连接了先天性免疫应答与获得性免疫应答。许多研究证实, 慢性肝脏疾病与病毒性肝炎中共刺激分子表达异常, 异常的共刺激信号影响CHB的免疫应答<sup>[17-23]</sup>。

Zhong等<sup>[17]</sup>研究了CHB全疾病谱共刺激信号分子的表达谱。同时对5组肝脏标本进行对照研究, 包括: 无症状携带者、活动性肝炎、肝硬化、肝细胞肝癌患者和健康者的肝组织标本。此研究指出, 病毒携带者表现为炎性共刺激因子下降, 抑制性共刺激因子增加; 活动性肝炎患者中炎性共刺激因子增加, 抑制性共刺激因子下降; 肝硬化患者表现为炎性共刺激因子和抑制性共刺激因子均增加; 肝细胞肝癌患者的炎性共刺激因子和抑制性共刺激因子均下降。该研究证实, 炎性共刺激因子和抑制性共刺激因子共同作用, 影响CHB的免疫状态。

#### 5 TLR3和HBV感染

TLR3活化导致免疫细胞产生 I 型干扰素, 抑制或清除HBV, 因而TLR3通路在抗-HBV感染中发挥了关键作用。poly I:C是人工合成的TLR3配体模拟物, 它能够诱导肝内NPCs的TLR3信号活化, 产生多种细胞因子。其中IFN-β是最主要的抗病毒因子。IFN-β或阻止病毒核衣壳的装配, 或破坏病毒核衣壳内的前基因组RNA(pregenome RNA, pgRNA), 从而抑制HBV的复制<sup>[24,25]</sup>。Isogawa等<sup>[26]</sup>采用HBV转基因小鼠模型研究不同TLR配体抑制HBV复制的能力。将IFN-α/β依赖小鼠模型一次性注射TLR3、TLR4、TLR5、TLR7或TLR9配体, 5种配体均抑制肝内HBV的复制。Wieland等<sup>[27]</sup>研究证实, 用IFN-β前处理阻止了核衣壳-pgRNA-复制复合体的生成, 终止HBV的复制周期。近年的研究证实, IFNs可以活化肝细胞的IFN-刺激基因(IFN-stimulator genes, ISGs), 导致APOBEC 3A和3B嘧啶脱氨酶活化, 活化的APOBEC 3A和3B嘧啶脱氨酶促使肝细胞核内cccDNA降解<sup>[28]</sup>。上述研究结果证实, IFNs直接作用于HBV复制周期中的多个环节, 分别是cccDNA的降解、mRNA和pg RNA的表达以及核衣壳-pgRNA-复制复合体的生成。

TLR3活化还可诱导肝内NPCs释放抗病毒细胞因子, 抑制HBV复制<sup>[24,29,30]</sup>。HBV-Met细胞含有整合的HBV基因, 可用于研究HBV复制动力学。用poly I:C刺激肝脏的库普弗细胞和肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs), 产生抗病毒因子, 随后与HBV-Met细胞共培养, 可直接抑制HBV-Met细胞的HBV复制能力。然而, 当HBV DNA复制中间产物被抑制后, 病毒mRNA、HBsAg及HBeAg的分泌仍旧无变化, 用不同TLR配体刺激NPCs, 只有TLR3配体才诱导NPCs释放大量的IFN-β<sup>[24]</sup>。因此, 肝内TLR3的信号活化、分泌大量的IFN-β以及抑制HBV复制是控制HBV感染的特有方式。

除此之外, I 型IFNs还可以调节先天性免疫和获得性免疫, 提高自然杀伤(natural killer, NK)细胞、DC、T细胞和B细胞的功能, 增强抗-HBV特异性免疫应答, 导致HBeAg和HBsAg的血清学转换或清除HBV感染<sup>[10,31]</sup>。

#### 6 HBV抑制宿主的免疫应答

HBV能够阻碍模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)、抑制IFN信号通路, 发生免疫耐受或免疫逃逸, 以此来躲避宿主的免疫攻击。研究证实, 所有HBV成分都能抑制免疫应答。HBsAg、HBeAg和HBV颗粒均影响TLR3配体, 抑制NPCs内IRF3、NF-κB和ERK1/2的活性, 完全抑制IFN-β的分泌<sup>[32]</sup>。HBsAg可以诱导肝细胞产生IL-10, 抑制TLR3信号转导通路, 减少NPCs分泌的炎症因子<sup>[30]</sup>。此外, HBsAg还可以使pDC内TLR9表达下调, 阻碍TLR9信号通路活化, 从而抑制IFN-α的分泌<sup>[33]</sup>。HBV颗粒与HBV多聚酶也可抑制先天性免疫应答。NPCs内TLR信号活化还诱导TNF-α和IL-6的表达, 高载量HBV颗粒则可抑制TNF-α和IL-6的表达。HBV多聚酶可以阻碍先天性免疫应答, 其不同层面发挥作用: 首先, 在肝细胞瘤细胞株内, 通过与RNA解旋酶DDX3作用, HBV多聚酶抑制IRF3活性<sup>[34,35]</sup>; 其次, HBV多聚酶能够阻滞干扰素活化受体(interferon active receptors, IFNARs)信号转导通路。IFNs与肝细胞和NPCs表面的IFNARs结合, 激活下游通路, 经过stat1磷酸化及stat1/2核转移环节, 抑制肝细胞内病毒的复制。HBV多聚酶可阻滞此通路中stat1磷酸化和stat1/2核转移, 从而抑制IFNARs信号活性, 减弱IFN的抗病毒作用<sup>[36]</sup>。除了上述3种病毒蛋白外, HBx蛋白也抑制I 型IFN的生成。HBx导致线粒体抗病毒蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)降解, 减少视黄酸诱导基因-I 信号通路活性, 减少IFN-β的生成<sup>[37]</sup>。由此可见, HBV强烈抑制先天性免疫应答是其独特的生物学特性。

综上所述, HBV或HBV成分与先天性免疫系统相互作用, 共同导致宿主先天性免疫反应的抑制。

#### 7 CHB免疫学研究策略的不足

以往的研究者进行了大量关于CHB的免疫学研究, 但对CHB的了解仍十分有限。限制研究深入的因素包括: ①CHB病况复杂, 包括无症状携带者、活动性肝炎、肝硬化和肝细胞肝癌患者。迄今为止, 上述4种疾病状态的全疾病谱动物模型还未建立。以患者为对象进行研究, 由于伦理学限制, 标本收集困难, 持续时间长, 仅有少数学者对人体肝脏标本进行描述性研究<sup>[17]</sup>。②以前用于研究CHB免疫学的标本大多是血液标本, 而肝脏与血液之间存在“免疫分隔化”, 血液内的免疫学指标无法正确反映肝脏内的免疫状态。近来, 研究者进行肝内NPCs及共刺激信号转导通路的免疫学研究, 揭示了CHB的部分免疫学特征。③CHB的免疫网络较急性HBV感染更复杂。尽管Wieland等<sup>[13]</sup>研究了先天性免疫和获得性免疫的基因谱变化, 从整体上认识了急性HBV感染的免疫学特征, 但其研究策略未用于CHB的免疫学研究。CHB研究中, 观察单个免疫因子或数个免疫因子

的研究较多,研究一个信号通路中正负性调节因子并探究其相互关系的研究较少<sup>[17,19,21]</sup>。

目前,HBV感染的免疫学研究已有许多新进展,但仍有许多问题有待进一步研究。乙型肝炎的治疗进程中,免疫学的新发现必将带来治疗的新策略和新手段。

## 参考文献

- [1] 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(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [2] XIA S, GUO Z, XU X, et al. Hepatic microenvironment programs hematopoietic progenitor differentiation into regulatory dendritic cells, maintaining liver tolerance[J]. *Blood*,2008,112(8):3175-3185.
- [3] Maier H, Isogawa M, Freeman GJ, et al. PD-1:PD-L1 interactions contribute to the functional suppression of virus-specific CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in the liver[J]. *J Immunol*,2007,178(5):2714-2720.
- [4] Stoop JN, Claassen MA, Woltman AM, et al. Intrahepatic regulatory T cells are phenotypically distinct from their peripheral counterparts in chronic HBV patients[J]. *Clin Immunol*,2008,129(3):419-427.
- [5] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. *Cell*,2006,124(4):783-801.
- [6] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response[J]. *Nature*,2000,406(6797):782-787.
- [7] Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands[J]. *Annu Rev Biochem*,2007,76:141-165.
- [8] Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk[J]. *Annu Rev Biochem*,2007,76:447-480.
- [9] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling[J]. *Nat Rev Immunol*,2004,4(7):499-511.
- [10] Gibbert K, Schlaak JF, Yang D, et al. IFN- $\alpha$  subtypes: distinct biological activities in anti-viral therapy[J]. *Br J Pharmacol*,2013,168(5):1048-1058.
- [11] Ait-Goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, et al. Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus[J]. *Viruses*,2010,2(7):1394-1410.
- [12] Chang J, Block TM, Guo JT. The innate immune response to hepatitis B virus infection: implications for pathogenesis and therapy[J]. *Antivir Res*,2012,96(3):405-413.
- [13] Wieland S, Thimme R, Purcell RH, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101(17):6669-6674.
- [14] Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99(24):15669-15674.
- [15] Dunn C, Peppas 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.
- [16] Hösel M, Quasdorff M, Wiegmann K, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*,2009,50(6):1773-1782.
- [17] ZHONG B, HUANG MP, YIN GQ, et al. Effects of costimulation on intrahepatic immunopathogenesis in patients with chronic HBV infection[J]. *Inflamm Res*,2014,63(3):217-229.
- [18] ZHANG Z, ZHANG JY, WANG LF, et al. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27(2):223-230.
- [19] 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.
- [20] Zheng X, Zhang H, Yin L, et al. Modulation of NKT cell development by B7-CD28 interaction: an expanding horizon for costimulation[J]. *PLoS One*,2008,3(7):e2703.
- [21] Fujiwara K, Higashi T, Nouse K, et al. Decreased expression of B7 costimulatory molecules and major histocompatibility complex class-I in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2004,19(10):1121-1127.
- [22] Barboza L, Salmen S, Peterson DL, et al. Altered T cell costimulation during chronic hepatitis B infection[J]. *Cell Immunol*,2009,257(1-2):61-68.
- [23] Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2012,143(3):637-645.
- [24] Wu J, Lu M, Meng Z, et al. Toll-like receptor-mediated control of HBV replication by nonparenchymal liver cells in mice[J]. *Hepatology*,2007,46(6):1769-1778.
- [25] Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice[J]. *J Virol*,2000,74(9):4165-4173.
- [26] Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, et al. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo[J]. *J Virol*,2005,79(11):7269-7272.
- [27] Wieland SF, Eustaquio A, Whitten-Bauer C, et al. Interferon prevents formation of replication-competent hepatitis B virus RNA-containing nucleocapsids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(28):9913-9917.
- [28] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. *Science*,2014,343(6176):1221-1228.
- [29] Wu J, Meng Z, Jiang M, et al. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific[J]. *Immunology*,2010,129(3):363-374.
- [30] Jiang M, Broering R, Trippler M, et al. Toll-like receptor-mediated immune responses are attenuated in the presence of high levels of hepatitis B virus surface antigen[J]. *J Viral Hepat*,2014,21(12):860-872.
- [31] Zhang E, Lu M. Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in the control of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. *Med Microbiol Immunol*,2015,204(1):11-20.
- [32] Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, et al. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells[J]. *Hepatology*,2009,49(4):1132-1140.
- [33] SHI B, REN G, HU Y, et al. HBsAg inhibits IFN- $\alpha$  production in plasmacytoid dendritic cells through TNF- $\alpha$  and IL-10 induction in monocytes[J]. *PLoS One*,2012,7(9):e44900.
- [34] Wang H, Ryu WS. Hepatitis B virus polymerase blocks pattern recognition receptor signaling via interaction with DDX3: implications for immune evasion[J]. *PLoS Pathog*,2010,6(7):e1000986.
- [35] YU S, CHEN J, WU M, et al. Hepatitis B virus polymerase inhibits RIG-I- and Toll-like receptor 3-mediated beta interferon induction in human hepatocytes through interference with interferon regulatory factor 3 activation and dampening of the interaction between TBK1/IKKepsilon and DDX3[J]. *J Gen Virol*,2010,91(Pt 8):2080-2090.
- [36] CHEN J, WU M, ZHANG X, et al. Hepatitis B virus polymerase impairs interferon- $\alpha$ -induced STATs activation through inhibition of importin- $\alpha$ 5 and protein kinase C- $\delta$ [J]. *Hepatology*,2013,57(2):470-482.
- [37] WEI C, NI C, SONG T, et al. The hepatitis B virus X protein disrupts innate immunity by down regulating mitochondrial antiviral signaling protein[J]. *J Immunol*,2010,185(2):1158-1168.

收稿日期: 2015-01-14

殷稼雯,王进科,殷国庆. HBV感染免疫学应答的新进展和新观点[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):34-37.