

- patic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2cm or smaller; a retrospective comparative study [J]. Radiology, 2012, 262 (3):1022-1033.
- 5 Kim AY, Lee MW, Rhim H, et al. Pretreatment evaluation with contrast-enhanced ultrasonography for percutaneous radiofrequency ablation of Hepatocellular carcinomas with poor conspicuity on conventional ultrasonography [J]. Korean J Radiol, 2013, 14(5):754-763.
 - 6 Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of Long-term Effectiveness and Complications of Radiofrequency Ablation with Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1):193-200.
 - 7 Yamazaki H, Tsuji K, Nagai K, et al. Efficacy and long-term outcomes of radiofrequency ablation in the elderly with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2014, 44(11):1095-1101.
 - 8 陈宝定, 魏金文, 薛玉, 等. 超声引导射频消融治疗小肝癌 27 例的疗效分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34):62-63.
 - 9 柯山, 孙文兵. 射频消融治疗肝癌的历史、现状与展望[J]. 中国临床医生, 2010, 38(10):5-7.
 - 10 张晓霞, 孙文兵, 王振元, 等. 不同方式全麻在肝癌经皮射频消融时的麻醉效果比较[J]. 中国临床医生, 2011, 39(12):36-38.
 - 11 池萍, 郭晓东, 孙莉, 等. 肝癌射频消融术的麻醉管理[J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19(9):557.
 - 12 吕帅国, 卢锡华. 七氟烷或丙泊酚联合瑞芬太尼用于肝癌射频消融术全麻苏醒过程的比较[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(4):24-25.
 - 13 庄心良, 曾因明, 陈伯銮, 等. 现代麻醉学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1987:522-524.
 - 14 张春艳, 刘保江. 七氟醚的临床应用现状[J]. 医学综述, 2008, 14(7):1092-1094.
 - 15 刘慧锦. 妇科腹腔镜手术七氟醚与丙泊酚麻醉恢复期的比较[J]. 中国医药导报, 2011, 8(9):72-74.
 - 16 胡国华, 陈录平, 王剑鸣. 喉罩下全凭七氟醚麻醉在肝癌经皮射频消融治疗中的应用[J]. 微创医学, 2013, 8(1):49-50.
 - 17 张燕, 林成新. 喉罩临床应用的几个问题[J]. 广西医学, 2010, 3(23):359-361.
 - 18 周卫东, 孙皆, 吴珍. Supreme 喉罩用于腹腔镜手术患者的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(12):1240.
 - 19 范伟卫, 查振启, 王苏. 丙泊酚芬太尼用于肝癌病人射频消融术的麻醉效果[J]. 河北职工医学院学报, 2007, 24(2):130-132.
 - 20 李毅, 黄婉, 龙浴辉, 等. 瑞芬太尼复合异丙酚静脉麻醉在肝癌射频消融术中的应用[J]. 癌症, 2007, 26(3):322-324.
 - 21 Burlacu CL, McKeating K, McShane AJ. Remifentanyl for the insertion and removal of long-term central venous access during monitored anesthesia care[J]. J Clin Anesth, 2011, 23(4):286-291.
 - 22 徐启明, 郭曲练, 姚尚龙, 等. 临床麻醉学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005:116-137.
 - 23 王健琳, 刘颖. 超声引导射频消融治疗原发性及继发性肝癌对免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(26):3097-3099.
 - 24 施美玲, 施朕善. 超声引导下肝癌射频消融术的疗效及其对患者生命质量的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(10):2286-2288.
 - 25 宋杰, 王黎洲, 李兴, 等. 静脉麻醉在肝动脉栓塞后射频消融术中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(24):6158-6160.
- [收稿日期 2014-11-05][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

TLR9 及其与乙型病毒性肝炎关系的研究进展

任蓉, 毛学锋(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 537000 广西, 玉林市中心血站检验科

作者简介: 任蓉(1980-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 输血医学. E-mail: 5072542@qq.com

通讯作者: 毛学锋(1980-), 男, 研究生学历, 医学学士, 临床检验技师, 研究方向: 输血传染病. E-mail: 5072542@qq.com

[摘要] 乙肝病毒是一种嗜肝 DNA 病毒, 当病毒侵入机体后, 由于机体对乙肝病毒及其表达产物的免疫应答导致肝细胞损伤, 并激发自身免疫反应及免疫调节功能的紊乱, 而引起乙型病毒性肝炎。Toll 样受体 9 (TLR9) 作为一种主要识别细菌或病毒非甲基化 CpG DNA 的重要的模式识别受体, 与乙型病毒性肝炎的发生、发展、治疗及预后密切相关。该文就 TLR9 及其与乙型病毒性肝炎的研究进展进行综述。

[关键词] Toll 样受体 9; 乙肝病毒; 免疫应答; 受体; 研究进展

[中图分类号] R 512.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0596-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.33

Research progress on TLR9 and its correlation with hepatitis B virus REN Rong, MAO Xue-feng, TAN Yi.

Department of Laboratory, Yulin Central Blood Station, Guangxi 537000, China

[Abstract] Hepatitis B virus (HBV) is a hepadnavirus DNA virus. When the virus invades the body, it could cause HBV, because the immune response of body to HBV and its expression products would lead to liver cell damage and further stimulate body immune response with disturbance of immune regulatory function. TLR9 is an important pattern recognition receptor which generally recognizes bacterial or viral unmethylated CpG DNA, and it is closely related to the onset, treatment and prognosis of patients with HBV. We review the research progress of TLR9 and its correlation with HBV in this paper.

[Key words] Toll-like receptor-9 (TLR9); Hepatitis B virus (HBV); Immune response; Receptor; Research progress

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是一种嗜肝 DNA 病毒, 病毒侵入机体后, 随血液循环进入肝细胞中刺激机体的固有免疫系统, 引起免疫应答; 受感染的肝细胞迅速识别病毒 DNA 后, 分泌 I 型干扰素 (IFN α/β), 诱导抗病毒蛋白的合成, 并阻止病毒复制; 同时 IFN α/β 可活化并诱导趋化肝内的单核/巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC), 活化聚集后的免疫细胞分泌干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 12 (IL-12) 等多种细胞因子, 控制和清除乙肝病毒, 吞噬、杀伤、溶解受感染的肝细胞; 一些被吞噬的病毒颗粒和凋亡细胞碎片在溶酶体内消化并加工成病毒抗原肽, 之后呈递给 T、B 淋巴细胞, 介导产生针对 HBV 抗原特异性的细胞克隆, 并加以增殖和分化, 最后启动获得性免疫系统。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 是一类结构高度保守且在生物体内发挥重要生理功能的蛋白质, 也是一类最重要的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。在固有免疫应答中它们能够识别病原微生物的病原相关分子模式 (pathogen associated molecule patterns, PAMPs), 从而活化单核/巨噬细胞、NK 细胞、DC 等多种免疫细胞, 诱导多种细胞因子的分泌, 又能上调抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) CD80、CD86 等表面共刺激分子的表达, 从而提供获得性免疫启动的必需活化信号。目前截止, TLRs 家族已发现有 13 种动物和 11 种人的 TLRs, 并分别命名为 TLR1 ~ 13^[1]。Toll 样受体 9 (TLR9) 作为一种主要识别细菌或病毒非甲基化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸序列 (unmethylated CpG dinucleotides, CpG-DNA) 的重要模式识别受体, 在固有免疫和获得性免疫中具有重要作用, 与乙型病毒性肝炎的发生、发展、治疗及预后密切相关^[2]。现将近几年 TLR9 及其与乙型病毒性肝炎的关系研究进展综述如下。

1 TLR9 的研究

人 TLR9 基因含大约 5 kd 的碱基对和 2 个外显子, 位于第 3 号染色体 (3p21.3) 与几种肿瘤性疾病

相关的一个区域^[3]。其基因与髓样分化因 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 基因相连, 以至至少两种拼接方式表达: 一种是单外显, 另一种是双外显。在组织中, TLR9 表达于脾脏、淋巴结和骨髓等富含免疫细胞的组织中; 而在外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 中, 主要有 B 细胞和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDC) 表达 TLR9^[4,5]。人 TLR9 属 I 型跨膜蛋白, 由 1 032 个氨基酸残基组成, 分成胞外、跨膜和胞内三个区。TLR9 胞外区是富含亮氨酸的重复序列, 基于不同 TLR 胞外区同源性差异, 决定了 TLR9 蛋白结合配体的特异性。因不同 TLR 胞内区又具有同源性, 所以 TLR9 和其它 TLR 蛋白结合配体后的信号转导途径均相似。TLR9 胞内区称为 TIR 结构域 (Toll/IL-1R homologous region), 是因其结构与 I 型 IL 受体结构同源, 其信号转导途径也与 IL-1 受体介导的信号转导途径相似, 可以利用 IL-1 信号传导分子传递所识别的病原体信号^[6]。TLR9 主要识别的是来源于细菌和病毒的外源性配体为非甲基化 CpG-DNA; 内源性配体主要来源于凋亡细胞的 CpG-染色质-IgG 复合物等^[7]。因 CpG 序列在脊椎动物基因组出现频率较低, 且甲基化发生较多, 故脊椎动物免疫系统在对微生物 DNA 识别的过程中可以与本身 DNA 相区别^[8,9]。TLR9 大部分配体需通过内吞作用才能进入细胞内与 TLR9 结合, 是因为 TLR9 主要存在于胞浆中。配体进入胞内之后才能激活 TLR9 介导的 MyD88 依赖型信号通路, 使 MyD88 集聚在 TIR 结构域, MyD88 上的死亡结构域 (death domain, DD) 结合到下游信号分子 IL-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor associated kinases, IRAKs) 上。IRAKs 与 MyD88 形成复合物之后发生磷酸化, 而后从受体复合物中解离出来激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6), TRAF6 发生磷酸化并集聚于 IRAK 区域。活化后的 TRAF6 通过一系列反应后活化是核因子 κ B 的抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 激

酶,使 I κ B 发生磷酸化,通过泛素-蛋白酶体途径降解,NF- κ B 即被释放游离出来后进入细胞核内,结合特定的启动子,调控多种基因的表达,如共刺激分子、炎症因子、细胞因子(如 IL-8、12 和 TNF- α 等)等靶基因的表达,最后激活特异性免疫系统。MyD88 还可通过干扰素调节因子 7(interferon regulator factor7, IRF7)诱导 IFN- α 的分泌,从而活化免疫细胞,发挥免疫学效应^[10]。

2 TLR9 在乙型病毒性肝炎作用中的研究

近年来研究发现,TLR9 信号传导通路在乙型病毒性肝炎的发病机制中发挥重要作用。Isogawa 等^[11]将 TLR9 的相应配体通过静脉注射到 HBV 转基因小鼠体内,在 24 h 内可以促进 IFN- α/β 的产生而抑制 HBV 复制。而在体外以肝癌细胞系 HepG2 细胞为模型,研究 TLRs 在抗 HBV 感染中的作用时,发现激活 TLR9 后,可以通过减少共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的形成而抑制 HBV 复制;TLR9 还能够抑制 HBV 的转录;HBsAg 翻译表达也减少,HBcAg 的表达明显受 TLR9 的抑制,而 HBsAg 在外周血中则没有表达^[12]。在用 TLR1~9 的受体激动剂刺激 C57/BL6 野生型和 MyD88 缺陷型大鼠离体的肝脏非实质细胞时,发现激活后的 TLR9 能够通过产生抗病毒细胞因子抑制 HBV 的复制^[13]。以上实验结果表明通过激活 TLR9 加强肝细胞的免疫应答能力,不但可以抑制 HBV 复制,还可能加快 HBV 在机体内的清除速度。高珍^[14]在以腺病毒为载体将 HBcAg 基因负载正常人和慢性 HBV 携带者的 PBMCs 时,发现慢性 HBV 感染者的 PBMCs 中 TLR9、IRF7 mRNA 及蛋白表达、IFN- α 的分泌水平转染前显著低于健康对照组,Ad-HBcAg 转染后, PBMCs 中 TLR9、IRF7 mRNA 及蛋白的表达及 IFN- α 的分泌水平较未转染前显著增强,说明慢性 HBV 感染者 PBMCs 识别 HBV DNA 能力下降,不能有效激活 IRF7 分泌足量的 IFN- α 清除病毒,可能造成 HBV 慢性持续感染;也证实了 TLR9 为胞内受体,给予胞内刺激可产生较强的抗 HBV 免疫。转染后利用 CpG-ODN 刺激,能激活慢性 HBV 携带者的 PBMCs 中 TLR9、IRF7 的表达,而增强 IFN- α 的分泌,起到抑制 HBV 复制和清除 HBV 的作用,因此可通过利用 CpG-ODN 发挥机体固有免疫抗 HBV 感染。HBV 的病毒核心 dsDNA 主要被 TLR9 所识别^[15], HBV 感染能显著抑制 TLR9 的表达,且与血清中 HBV 病毒载量相关,说明 TLR9 应该在监测 HBV-DNA 复制过程中起重要作用^[16]。徐宁^[17]从转录和蛋白水平研

究 TLR7、9 在慢性 HBV 感染患者中的作用时,发现 HBV 感染在 mRNA 水平抑制 TLR9 的表达,但 TLR9 在蛋白水平上随着病程进展和原发性肝癌的发生表现为上升趋势,因此 TLR9 表达增加可能与原发性肝癌的发生有关。一些研究显示,慢性乙型肝炎(CHB)患者 PBMCs 中的 pDC 数量和比例均明显减少^[18~20]。pDC 是分泌 I 型 IFN 的主要细胞,也称 I 型 IFN 生成细胞。pDC 通过表面的 TLRs 感受病毒感染后启动下游信号传导,分泌 I 型 IFN 及其它细胞因子,在抗病毒免疫反应中发挥重要作用;还对 T、B 淋巴细胞, NK/NKT 细胞等有诱导和调控作用,因此 pDC 是连接固有免疫和获得性免疫的桥梁。而 TLR9 是表达在 pDC 上的主要 PRR,研究显示, CHB 患者 PBMCs 中 pDC 的数量减少 30%,且 HBV-DNA 载量呈负相关, TLR9 在 pDC 上表达减少了 50%, TLR9 mRNA 更是减少了近 70%,同时 HBsAg 和 HBcAg 在 pDC 中也有表达,这些原因引起 TLR9 及下游基因表达的减少,使其生理功能受到抑制^[19]。以上研究结果提示, HBV 能抑制 pDC 上 TLR9 的表达,并使 TLR9 的功能受损,导致 pDC 失去或减弱对相应病原体发生反应的能力,外周血中 IFN- α 产生减少,不能有效抑制和清除 HBV,最后导致 HBV 持续感染与慢性化。也有研究发现 HBsAg 抑制 TLR9 介导的 IRF-7 的表达和核易位,从而抑制 IFN 生成。HBsAg 通过上调细胞因子信号传导抑制蛋白 1(suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1)的表达,结合到 pDC 胞膜上的 C 型植物凝集素受体(C-type lectin receptor blood dendritic cell Ag, 2BDCA-2),抑制 IFN 分泌,这可能是导致 HBV 持续性感染并引起乙型肝炎慢性化原因之一;在另一方面 HBsAg 可能通过上调调节因子 SOCS-1 的表达和结合到 pDC 表面的 BDCA-2 而阻断 TLR9 信号通路,使 pDC 产生 IFN- α 的能力受损,从而造成 HBV 的持续感染,这为研究 HBV 逃避宿主免疫清除的可能机制开创了一个新的角度^[21]。慢性重型乙型肝炎(CSHB)患者 PBMCs 中 TLR9 的 mRNA 表达比肝硬化患者明显增高,虽然 CSHB 患者外周血中单核细胞作为 APC 通过 TLR9 途径呈递 HBV 抗原并提供第二信号刺激的能力受损, T 淋巴细胞接收到的刺激信号减少,但 PBMCs 中 B 淋巴细胞代偿性上调 TLR9 表达,将 HBV 抗原呈递给 T 淋巴细胞,且上调 CD80、CD86 等共刺激分子的表达,增强了第二信号刺激,因此 TLR9 上调可能参与了慢性重型肝炎的发病过程^[22]。CSHB 患者 PBMCs 中 TLR9 mRNA 的相对表达量和单核细胞 TLR9 蛋白呈正相关,比健康对照组低,说明淋巴细胞 TLR9 蛋白升高程度低于单核细胞 TLR9 蛋白降低的程度, TLR9 总体

表达水平降低,CSHB 患者通过 TLR9 途径激活免疫应答的能力减弱,导致病毒在体内不断复制,病情更加恶化^[23]。因基因在不同人群及个体存在的差异,TLR9 及 MyD88 基因多态性在 HBV 感染临床转归中也具有重要作用。李红霞^[24]对福建地区人群研究时发现 TLR9 基因启动子区存在的 3 个 SNP 位点 rs352144(A→C)、rs187084(T→C)、rs5743836(T→C)中,只有 rs352144(A→C)位点 AC 基因型与 HBV 感染的自发清除相关;另两个位点的多态性与 HBV 感染结局之间没有相关性。MyD88 基因 rs7744(A→G)位点中,携带 99 基因型者更容易进展成肝衰竭;而 rs6853(A→G)位点的多态性与 HBV 感染结局之间不存在相关性。其他地区人群中 TLR9 及 MyD88 基因多态性在 HBV 感染的相关性尚需进一步研究。

3 靶向 TLR9 受体的药物与乙型病毒性肝炎的研究

CpG-ODN 通过模拟 TLR9 天然配体 CpG-DNA 激活 TLR9 通路,启动获得性免疫系统,促进 T、B 淋巴细胞免疫应答,发挥抗感染作用。慢性乙肝患者 Th1/Th2 细胞失衡被认为是造成慢性化的重要原因之一。研究证实 CpG-ODN 作为疫苗的免疫佐剂比单纯疫苗更有利于 Th0 向 Th1 细胞分化^[25,26],CpG-ODN 可作为肽类或蛋白质抗原、细胞疫苗、活疫苗或重组灭活疫苗和 DC 疫苗的免疫佐剂,这些疫苗联合免疫能够诱导针对该类抗原的最佳免疫应答^[27]。通过双盲实验,把 TLR9 配体 CpG 以疫苗佐剂形式注射入健康成人体内后,发现 CpG 能增强乙肝疫苗的免疫原性^[28]。目前,CpG-ODN 作为 Th1 型免疫调节剂已用于抗多种病毒和细菌感染的研究^[29,30],A 型 CpG-ODN 抗感染免疫过程中,其刺激 pDCs 活化被认为起关键性作用^[31],这不仅是因为其诱导 pDCs 产生大量 IFN 可直接发挥广谱抗感染作用,同时 IFN 还可联合其他细胞因子激活单核/巨噬细胞、NK 细胞和 T 细胞而发挥抗感染的作用。也有研究显示,CpG-ODN 刺激体内免疫细胞产生的 IFN 与给予的外源性重组 IFN 比较,具有更有效、更稳定的抗病毒效应^[32,33]。研究证实,CpG-ODN 作为免疫佐剂可以有效增加乙型肝炎疫苗的免疫效能。一些 CpG-ODN 作为乙型肝炎免疫佐剂已进入了临床实验阶段,并取得了很好的效果。加入 PF-3512676 作为乙型肝炎疫苗佐剂后,机体出现 HBsAb 的时间比单独注射疫苗更早,而且抗体滴度会更高^[27]。在疾病治疗方面,ISS1018 与 HBsAg 联合治疗乙型肝炎与 IFN-α 联合利巴韦林治疗比,起效更快,疗效更佳^[32]。由此可见,TLR9 及其配体在乙型肝炎防治药物研究

中具有重要意义。

4 展望

TLR9 作为一种主要识别细菌或病毒非甲基化 CpG-DNA 的重要的模式识别受体,在乙型病毒性肝炎的进程中发挥了重要作用,在不同的细胞表达不同,且在不同的发展阶段表达不尽相同;TLR9 的基因多态性与 HBV 感染结局之间密切相关;TLR9 配体 CpG-ODN 在乙肝疫苗及 HBV 治疗中具有重要作用。TLR9、细胞因子、乙肝病毒之间的具体作用机制和 TLR9 的确切作用还不是很清楚,仍需进一步研究。相信随着免疫学和分子生物学的发展,对 TLR9 研究的进一步加深,其基因多态性与乙肝病毒感染的相关性会很快明确;乙肝疫苗的优秀佐剂也将逐步发现;以 TLR9 为靶点的能特异性地消灭肝细胞内的乙肝病毒,而不对自身细胞产生免疫反应的新的免疫治疗药物很快会发现。随着以上问题的解决,乙型病毒性肝炎防治的基础研究和临床应用必将有广阔的前景。

参考文献

- 1 Krishnan J, Selvarajoo K, Tsuchiya M, et al. Toll-like receptor signal transduction[J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(4): 421-438.
- 2 Shahrakavahed A, Sanchooli J, Sanadgol N, et al. TLR9: an important molecule in the fight against hepatitis B virus[J]. *Postgrad Med J*, 2014, 90(1065): 396-401.
- 3 Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together [J]. *Genes Immun*, 2002, 3 (Suppl 1): S71-S85.
- 4 Vincent IE, Zannetti C, Lucifora J, et al. Hepatitis B virus impairs TLR9 expression and function in plasmacytoid dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26315.
- 5 Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8, and hTLR9 [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3): 372-378.
- 6 Wagner H. The immunobiology of the TLR9 subfamily [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(7): 381-386.
- 7 刘晓聪,朱慧芬,杨道锋,等. TLR4 与 TLR9 在原发性肝癌组织中的表达及意义 [J]. *山东医药*, 2012, 52(23): 70-72.
- 8 Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. *Nature*, 2000, 408(6813): 740-745.
- 9 Chuang TH, Lee J, Kline L, et al. Toll-like receptor 9 mediates CpG-DNA signaling [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(3): 538-544.
- 10 Zhang X, Kimura Y, Fang C, et al. Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 228-236.
- 11 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.

- 12 Xia C, Lu M, Zhang Z, et al. TLRs antiviral effect on hepatitis B virus in HepG2 cells[J]. J Appl Microbiol, 2008, 105(5):1720 - 1727.
- 13 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.
- 14 高 珍. HBcAg 重组腺病毒转染人 PBMCs 对 TLR9 和 IRF7 表达的影响[D]. 江西:南昌大学,2011.
- 15 Wagner H. The sweetness of the DNA backbone drives Toll-like receptor 9[J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(4):396 - 400.
- 16 Zhou J, Huang Y, Tian D, et al. Expression of toll-like receptor 9 in peripheral blood mononuclear cells from patients with different hepatitis B and C viral loads[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(3):313 - 317.
- 17 徐 宁. Toll 样受体 7,9 在慢性乙型肝炎发病机制中作用的研究[D]. 杭州:浙江大学,2007.
- 18 Xu N, Yao HP, Sun Z, et al. Toll-like receptor 7 and 9 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B and related hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(2):239 - 244.
- 19 Xie Q, Shen HC, Jia NN, et al. Patients with chronic hepatitis B infection display deficiency of plasmacytoid dendritic cells with reduced expression of TLR9[J]. Microbes Infect, 2009, 11(4):515 - 523.
- 20 贾妮娜, 谢 青, 安宝燕, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血浆样树突状细胞 Toll 样受体 9 的表达和分泌功能[J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(12):714 - 718.
- 21 Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells [J]. Mol Immunol, 2009, 46(13):2640 - 2646.
- 22 陈 煜, 时红波, 张 帆, 等. 慢性重型肝炎患者外周血单个核细胞中 TLR2、TLR3 和 TLR9 的 mRNA 表达[J]. 肝脏, 2010, 15(4):244 - 246, 315.
- 23 李艳明. 慢性重型乙肝患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 2 和 9 的表达研究[D]. 长沙:中南大学,2011.
- 24 李红霞. Toll 样受体 9 及其信号传导通路基因多态性与 HBV 感染结局的相关性研究[D]. 福州:福建医科大学,2011.
- 25 Chu RS, Targoni OS, Krieg AM, et al. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity[J]. J Exp Med, 1997, 186(10):1623 - 1631.
- 26 Roman M, Martin -Orozco E, Goodman JS, et al. Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants [J]. Nat Med, 1997, 3(8):849 - 854.
- 27 McCluskie MJ, Krieg AM. Enhancement of infectious disease vaccines through TLR9-dependent recognition of CpG DNA [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2006, 311:155 - 178.
- 28 Cooper CL, Davis HL, Morris ML, et al. CpG 7909, an immunostimulatory TLR9 agonist oligodeoxynucleotide, as adjuvant to Engerix-B HBV vaccine in healthy adults: a double-blind phase I/II study[J]. J Clin Immunol, 2004, 24(6):693 - 701.
- 29 Harandi AM, Eriksson K, Holmgren J. A protective role of locally administered immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotide in a mouse model of genital herpes infection[J]. J Virol, 2003, 77(2):953 - 962.
- 30 Ashkar AA, Bauer S, Mitchell WJ, et al. Local delivery of CpG oligodeoxynucleotides induces rapid changes in the genital mucosa and inhibits replication, but not entry, of herpes simplex virus type 2 [J]. J Virol, 2003, 77(16):8948 - 8956.
- 31 Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides [J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(4):249 - 258.
- 32 Krug A, Rothenfusser S, Homung V, et al. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN-alpha/beta in plasmacytoid dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2001, 31(7):2154 - 2163.
- 33 Jiang M, Broering R, Trippier 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.

[收稿日期 2014-11-26][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

《中国临床新医学》杂志会员入会登记表

(复印填写后寄回本刊)

姓 名		性 别		出生年月		职 务	
职 称		学 位		专 业			
单 位				地 址			
电 话		E - mail				邮 编	