

不同免疫状态下慢性HBV感染者外周血 调节性B细胞及血清IL-10和IP-10的表达特点

苏然¹ 熊亚莉² 刘勇³ 黄睿² 王贵阳² 严晓敏² 陈军浩⁴ 吴超¹

【摘要】目的 观察不同免疫状态下慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者外周血调节性B细胞 (Breg细胞) 比例及血清白细胞介素-10 (IL-10) 和干扰素诱导蛋白-10 (IP-10) 水平特点。方法 采集63例不同免疫状态下慢性HBV感染者和16例健康个体的外周血, 采用流式细胞术检测其外周血Breg细胞 (CD24^{hi}CD38^{hi} B细胞) 比例, 采用Luminex技术检测其血清IL-10和IP-10水平。结果 免疫活化组外周血Breg细胞比例高于免疫耐受组和健康对照组[(7.89 ± 3.37) % vs (4.77 ± 2.42) %, $F = 9.27$, $P = 0.010$; (7.89 ± 3.37) % vs (3.83 ± 2.14) %, $F = 16.55$, $P < 0.001$], 免疫耐受组成熟B细胞 (CD24^{int}CD38^{int} B细胞) 比例低于健康对照组[(43.40 ± 10.74) % vs (54.56 ± 10.72) %, $F = 7.39$, $P = 0.02$]。免疫活化组血清IL-10和IP-10水平高于免疫耐受组、非活动HBV携带组及健康对照组[(22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.69 ± 1.34) pg/ml, (22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.31 ± 1.12) pg/ml, (22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.003 ± 0.009) pg/ml, P 均 < 0.001 ; (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (720.52 ± 285.73) pg/ml, (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (567.38 ± 208.72) pg/ml, (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (624.80 ± 274.45) pg/ml, P 均 < 0.001]。慢性HBV感染者外周血Breg细胞比例与血清IL-10水平、ALT水平呈正相关关系 ($r = 0.282$, $P = 0.025$; $r = 0.305$, $P = 0.026$), 免疫活化期感染者血清IL-10、IP-10水平与ALT水平呈正相关 ($r = 0.715$, $P < 0.001$; $r = 0.653$, $P < 0.001$)。结论 免疫活化期的慢性HBV感染者Breg细胞比例升高, 且其外周血IL-10、IP-10也显著升高。慢性HBV感染者外周血Breg细胞比例与血清IL-10、ALT水平正相关, 免疫活化期感染者血清IL-10、IP-10水平与ALT水平正相关。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 调节性B细胞; 白细胞介素-10; 干扰素诱导蛋白-10

Characteristics of regulatory B cells and serum IL-10, IP-10 in different immune phases of chronic hepatitis B virus infection Su Ran¹, Xiong Yali², Liu Yong³, Huang Rui², Wang Guiyang², Yan Xiaomin², Chen Junhao⁴, Wu Chao¹. ¹Department of Infectious Diseases, Drum Tower Clinical Medicine College, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; ²Department of Infectious Diseases, ³Laboratory for Molecular Medicine, ⁴Department of Laboratory Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University, Nanjing 210008, China.

Corresponding author: Wu Chao, Email: dr.wu@nju.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the frequencies of regulatory B cells (Bregs) in the peripheral blood and the levels of serum interleukin-10 (IL-10) and interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) in different immune phases of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** Total of sixty-three patients with chronic HBV infection, while 16 healthy controls were enrolled. The frequencies of Bregs (CD24^{hi}CD38^{hi} B cells) in the peripheral blood were measured by flow cytometry. IL-10 and IP-10 levels were determined with the Human Magnetic Cytokine/Chemokine Bead Panel on the MAGPIX instrument. **Results** Compared to immune tolerant phase (IT) and healthy controls (HC), the frequencies of Bregs were significantly elevated in the immune reactive phase (IA) [(7.89 ± 3.37)% vs (4.77 ± 2.42)%, $F = 9.27$, $P = 0.010$; (7.89 ± 3.37)% vs (3.83 ± 2.14)%, $F = 16.55$, $P < 0.001$]. The frequencies of mature B cells (CD24^{int}CD38^{int} B cells) were

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.008

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81470093); 江苏省临床医学科技专项 (No. BL2012034); 江苏省医学领军人才与创新团队资助项目 (No. LJ201154)

作者单位: 210008 南京市, 南京医科大学鼓楼临床医学院感染科¹; 南京大学医学院附属鼓楼医院感染科²、科研部³、检验科⁴

通讯作者: 吴超, Email: dr.wu@nju.edu.cn

significantly, $P = 0.02$]. Serum IL-10 and IP-10 levels were also elevated significantly in IA group as compared with IT, inactive HBV carrier state (IC) and HC group [(22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.69 ± 1.34) pg/ml, (22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.31 ± 1.12) pg/ml, (22.53 ± 24.81) pg/ml vs (0.003 ± 0.009) pg/ml, P all < 0.001; (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (720.52 ± 285.73) pg/ml, (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (567.38 ± 208.72) pg/ml, (2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml vs (624.80 ± 274.45) pg/ml, P all < 0.001]. The frequencies of Bregs positively correlated with IL-10 and ALT levels ($r = 0.282$, $P = 0.025$; $r = 0.305$, $P = 0.026$) in chronic HBV infection. In addition, IL-10 and IP-10 levels were also positively correlated with ALT levels ($r = 0.715$, $P < 0.001$; $r = 0.653$, $P < 0.001$) in immune reactive phase (IA). **Conclusions** The frequencies of Bregs, IL-10 and IP-10 levels were elevated significantly in immune reactive phase (IA) of chronic HBV infection. The frequencies of Bregs positively correlated with IL-10 and ALT levels in chronic HBV infection. IL-10 and IP-10 levels were also positively correlated with ALT levels in immune reactive phase (IA) of chronic HBV infection.

【Key words】 Hepatitis B virus; Regulatory B cells; Interleukin-10; Interferon- γ -induced protein 10

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染机体后并不直接损伤肝细胞, 而是通过诱发人体免疫反应而致病。HBV 是否能够被清除取决于人体免疫应答的强弱, 既往针对慢性乙型肝炎 (CHB) 免疫发病机制研究多聚焦于T淋巴细胞及其亚群, 特别是特异性杀伤性T细胞的作用和特点^[1]。B细胞在CHB中的作用一直未得到重视。近年来, 在多种自身免疫性疾病、肿瘤和微生物感染的研究中发现, B细胞在这些疾病进展中通过分泌细胞因子发挥免疫调节作用^[2]。在针对自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化等以及病毒感染性疾病如HIV感染和HCV感染的研究中证实一组表型为CD24^{hi}CD38^{hi}的不成熟B细胞为调节性B细胞 (regulatory B cells, Bregs), 其通过分泌IL-10参与了自身免疫性疾病及机体病毒免疫的调控^[3]。为了解慢性HBV感染者外周血中B淋巴细胞亚群比例, 尤其是CD24^{hi}CD38^{hi}不成熟B细胞 (Breg细胞) 比例及其与血清IL-10、IP-10水平的关系, 明确Breg细胞和上述细胞/趋化因子在慢性乙型肝炎免疫发病过程中的作用, 本研究对63例慢性HBV感染者及16例健康个体外周血进行了分析。

资料与方法

一、研究对象

选取南京鼓楼医院感染科肝炎门诊2013年11月至2014年8月就诊的慢性HBV感染者63例, 诊断符合2010年中华医学会肝病学会和感染病学分会联合制订发布的《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]: 既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性超过6个月, 现HBsAg和(或)HBV DNA仍为阳性者。将此63例患者按不同免疫状态进行分组。所有入组患者

均排除其他肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒、EB病毒等重叠感染以及酒精性肝病和自身免疫病等疾病, 且在入组前6个月内未经任何抗HBV和免疫抑制治疗。同时选取16例健康个体作为健康对照组。研究方案经南京鼓楼医院医学伦理委员会批准。所有入选患者和健康供血者均在全面了解本研究方案的基础上签署了知情同意书。

二、试剂和仪器

小鼠抗人CD24-PE、CD38-FITC单克隆抗体 (eBioscience公司), CD45-PE-Cy⁷、CD19-PerCP (BD Biosciences公司); 红细胞裂解液 (BD Biosciences公司); Human Magnetic Cytokine/Chemokine Bead Panel试剂盒 (EMD Millipore公司); HBV血清标记物 (HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (深圳华康生物医学工程有限公司); 外周HBV DNA荧光定量PCR试剂盒 (上海申友生物技术有限公司); 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 测定试剂盒 (四川迈克生物科技股份有限公司)。BD FACSAria II 流式细胞仪 (BD Biosciences公司), MAGPIX仪 (Luminex公司), ABI PRISM 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems公司)。7600型全自动生化分析仪 (Hitachi公司)。

三、方法

1. HBV血清学标记物及HBV DNA、ALT检测: 取各个研究对象血清1.0~1.5 ml, ELISA方法检测HBV血清标记物; 荧光定量PCR方法检测HBV DNA载量, HBV DNA检测下限为500 IU/ml; 同时用全自动生化分析仪检测血清ALT水平, ALT > 40 U/L为异常。所有检测按照试剂盒说明书操作。

2. 外周血B细胞亚群比例的检测: 分别采集各

个研究对象抗凝外周血约1.5~2 ml。采用流式细胞多色荧光法标记抗凝外周血淋巴细胞表面分子标记, 具体为CD45-PE-Cy⁷、CD19-Per CP、CD24-PE和CD38-FITC标记外周血淋巴细胞, 应用BD FACS Diva软件, 以CD45⁺及CD19⁺设门(图1)识别B细胞, 进一步检测分析外周血B细胞各亚群比例, 其中以CD24、CD38高表达细胞代表CD24^{hi}CD38^{hi}B细胞, 即Breg细胞; CD24、CD38中等表达细胞代表CD24^{int}CD38^{int}B细胞, 即成熟B细胞; CD24^{hi}CD38^{int}B细胞为记忆B细胞; CD24^{int}CD38^{hi}B细胞为浆细胞。

3. 血清细胞因子的检测: 分别采集各个研究对象非抗凝外周血, 离心后取1.5~2 ml血清。采用Human Magnetic Cytokine/Chemokine Bead Panel试剂盒检测外周血IL-10和IP-10, 按照试剂盒说明书进行操作, 然后使用MAGPIX仪检测, 数据分析采用FCAP Array软件。

四、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。患者的Breg细胞比例、IL-10水平、IP-10水平为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间的比较采用单因素方差分析法。患者年龄、ALT、HBV DNA为计量资料且呈非正态分布, 以M (P₂₅, P₇₅)表示, 统计分析采用非参数检验。相关性用Spearman相关分析法分析。P < 0.05为差异具有统计学意义。

结 果

一、研究对象一般情况及分组

根据HBV血清学标志物、HBV DNA载量及ALT结果, 将63例慢性HBV感染者分为3组(表1): ①免疫耐受组(immune tolerant phase, IT): HBsAg、HBeAg、HBcAb均阳性, HBV DNA > 10⁶拷贝/ml, ALT < 40 U/L, 共15例, 其中男性8例, 女性7例, 年龄26.0 (22.0~30.0)岁。②免疫活化组(immune reactive phase, IA): HBsAg、HBcAb均阳性, HBeAg或HBeAb阳性, HBV DNA > 10³拷贝/ml, ALT > 80 U/L, 共23例, 其中男性17例,

女性6例, 年龄30.0 (27.0~39.0)岁。③非活动性HBV携带组(inactive HBV carrier state, IC): HBsAg、HBeAb阳性, HBeAg阴性, HBV DNA < 500拷贝/ml, ALT < 40 U/L, 共25例, 其中男性11例, 女性14例, 年龄29.0 (23.0~32.0)岁。16例健康个体作为对照组(healthy controls, HC), 其HBsAg均为阴性, ALT < 40 U/L, 其中男性6例, 女性10例, 年龄31.0 (28.8~36.1)岁。各组间性别、年龄均无统计学差异。非活动HBV携带组、健康对照组HBV DNA载量低于检测下限。免疫耐受组血清HBV DNA载量与免疫活化组差异无统计学意义。4组间ALT水平差异具有统计学意义($\chi^2 = 53.541, P < 0.001$), 其中免疫活化组血清ALT水平平均显著高于免疫耐受组、非活动HBV携带组与健康对照组(P均 < 0.001), 见表1。

二、不同免疫状态下外周血B淋巴细胞亚群比例特点

63例慢性HBV感染者及16例健康个体的外周血B细胞亚群检测结果显示, 免疫活化组外周血Breg细胞比例[(7.89 ± 3.37)%]高于免疫耐受组[(4.77 ± 2.42)%], F = 9.27、P = 0.010]和健康对照组(3.83 ± 2.14%, F = 16.55、P < 0.001)(图2A); 而免疫耐受组[(43.40 ± 10.74)%]成熟B细胞(CD24^{int}CD38^{int}B细胞)比例低于健康对照组[(54.56 ± 10.72)%], F = 7.39、P = 0.02] (图2B)。

三、免疫活化组血清IL-10和IP-10水平升高

比较其中53例慢性HBV感染者及10例健康个体的血清IL-10及IP-10水平, 结果显示免疫活化组IL-10水平[(22.53 ± 24.81) pg/ml]显著高于免疫耐受组[(0.69 ± 1.34) pg/ml] (F = 16.75、P < 0.001)、非活动HBV携带组[(0.31 ± 1.12) pg/ml] (F = 25.12、P < 0.001)及健康对照组[(0.003 ± 0.009) pg/ml] (F = 26.13、P < 0.001)(图2C)。同时免疫活化组IP-10水平[(2 540.19 ± 1 870.73) pg/ml]高于免疫耐受组[(720.52 ± 285.73) pg/ml; F = 15.13、P < 0.001]、非活动HBV携带组[(567.38 ± 208.72) pg/ml, F = 25.67、P < 0.001]及健康

表1 慢性HBV感染不同免疫状态各组病例及健康对照组的一般资料

组别	例数(男/女)	年龄	ALT (U/L)	HBV DNA (log ₁₀ 拷贝/ml)
免疫耐受组	8/7	26.0 (22.0~30.0)	33.8 (24.6~35.4)	7.1 (6.9~7.3)
免疫活化组	17/6	30.0 (27.0~39.0)	199.5 (237.2~584.3) ^{abc}	6.7 (5.8~6.9)
非活动携带组	11/14	29.0 (23.0~32.0)	25.8 (21.4~28.9)	—
健康对照组	6/10	31.0 (28.8~36.1)	15.8 (14.2~23.5)	—

注: “—”表示低于检测下限。年龄、ALT、HBV DNA以中位数M (P₂₅, P₇₅)表示。与免疫耐受组相比: ^aP < 0.001; 与非活动HBV携带组相比: ^bP < 0.001; 与健康对照组相比: ^cP < 0.001

对照组 (624.80 ± 274.45) pg/ml, $F = 15.34$ 、 $P < 0.001$) (图2D)。

四、外周血Breg细胞比例、血清IL-10、IP-10水平及ALT的相关性分析

63例慢性乙型肝炎患者外周血Breg细胞比例与IL-10、ALT水平相关性进行分析, 结果显示, Breg

细胞比例与血清IL-10水平、ALT水平存在正相关关系 ($r = 0.282$ 、 $P = 0.025$, $r = 0.305$ 、 $P = 0.026$)

(图3A和3B)。免疫活化期的慢性HBV感染者血清IL-10水平与ALT水平正相关 ($r = 0.715$ 、 $P < 0.001$)，血清IP-10水平与ALT水平正相关 ($r = 0.653$ 、 $P < 0.001$) (图3C和3D)。

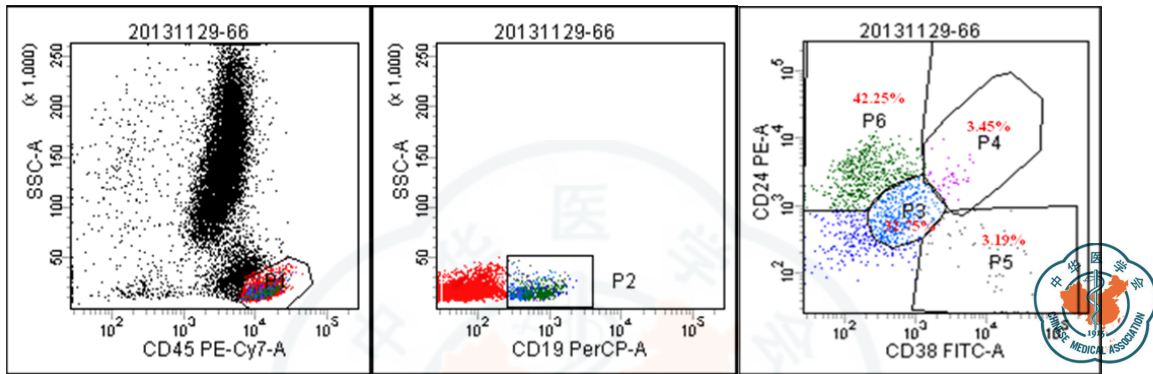


图1 流式细胞设门策略

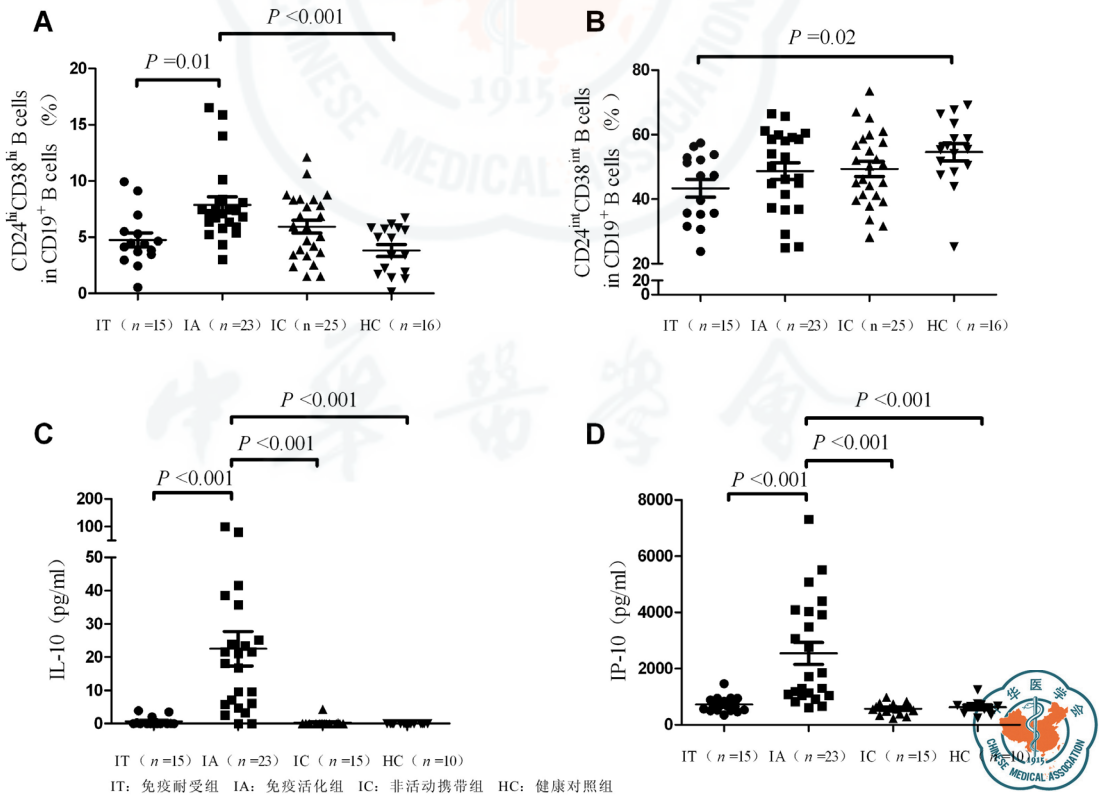


图2 不同免疫状态下慢性HBV感染者外周血B细胞亚群及血清IL-10和IP-10的表达特点

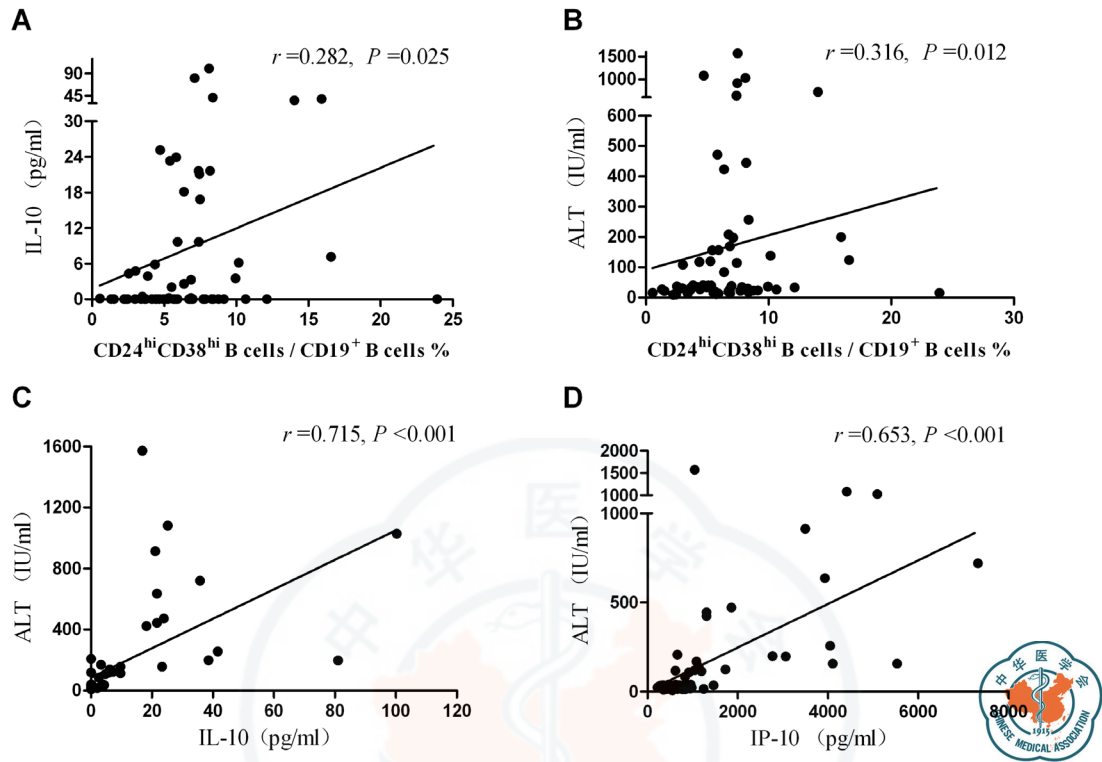


图3 外周血Breg细胞比例和细胞因子及ALT相关性分析

细胞比例与血清IL-10水平、ALT水平存在正相关关系 ($r = 0.282$ 、 $P = 0.025$, $r = 0.305$ 、 $P = 0.026$) (图3A和3B)。免疫活化期的慢性HBV感染者血清IL-10水平与ALT水平正相关 ($r = 0.715$ 、 $P < 0.001$)，血清IP-10水平与ALT水平正相关 ($r = 0.653$ 、 $P < 0.001$) (图3C和3D)。

讨 论

越来越多的证据表明，B细胞与辅助性T细胞(helper T cells, Th)一样，也释放各种细胞因子，并可根据其产生的细胞因子不同而分成不同的亚类。其中，CD24^{hi}CD38^{hi}不成熟B细胞为Breg细胞，其可以通过大量分泌IL-10抑制促炎细胞/趋化因子并调节其它多种免疫细胞功能，从而抑制自身免疫性疾病及感染所引起的过度炎症反应。目前在一些自身免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤中，证实了Breg细胞存在并具有免疫抑制功能^[5]。在慢性HBV感染中，针对Breg细胞的研究不多。本研究通过观察不同免疫状态的慢性HBV感染者外周血Breg细胞比例及相关血清细胞/趋化因子表达特点，初步探究Breg细胞在慢性HBV感染免疫发病机制中的

作用。

本研究检测了63例不同免疫状态的慢性HBV感染者外周血Breg细胞比例。结果显示，Breg细胞在HBV感染的不同免疫状态下存在显著的变化，Breg细胞比例在免疫活化期显著增高。本研究结果与Das等研究一致，其观察了15例慢性乙型肝炎患者，发现这些患者特别是免疫活化期患者，与健康对照相比Breg细胞频率增加，该群细胞分泌IL-10的能力也增强，推测Breg细胞参与了抑制肝脏内的HBV特异性T细胞反应^[6]。本研结果提示，Breg细胞可能参与了慢性乙型肝炎疾病过程中机体的免疫调节，Breg细胞的变化可能是判断机体免疫状态的指标之一。推测在慢性HBV感染免疫活化期，机体免疫反应强度增高，为防止过度的免疫损伤，具有负性调节作用的Breg细胞比例随之升高，从而抑制抗病毒免疫反应，不利于病毒的清除。为进一步证实Breg细胞的慢性乙型肝炎感染过程中的免疫调节作用，本研究后续将对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后的Breg细胞比例变化进行探讨。

本研究同时采用Luminex技术检测了不同免疫状态的慢性HBV感染者血清IL-10、IP-10水平。结果发现，免疫活化组IL-10和IP-10水平显著高于

免疫耐受组、非活动HBV携带组及健康对照组。IL-10是既往研究中较肯定的、由Breg产生的具负性调节作用的细胞因子,可抑制过强的免疫反应。在小鼠研究中发现,产IL-10的B细胞亚群在免疫反应中发挥负性调控作用^[5,7-9]。最近有研究者发现,人体B细胞产生的IL-10与免疫反应的下调有关^[3],该研究证实,人外周血及脾脏中的B细胞在刺激下可以更多地产生IL-10,抑制T细胞增殖。干扰素诱导蛋白-10属于CXC趋化因子家族,是炎症活动的敏感标志物之一。既往Harvey等^[10]研究发现在慢性HCV感染中,肝细胞可以产生IP-10,其表达与感染程度、肝脏损伤的组织学表现相关。近期也有研究发现,IP-10也存在于慢性HBV感染者的肝脏中,IP-10在诱导特异性T细胞及其他非特异炎症细胞时发挥了重要作用,且与慢性乙型肝炎免疫活化时ALT升高呈正相关关系^[11-12]。相应的基础研究也表明,在B细胞受到刺激后,分泌IP-10的量增加^[13]。在本研究中,免疫活化期血清IL-10和IP-10显著升高,且二者均与ALT呈正相关关系,提示IL-10和IP-10可能与机体清除HBV的免疫反应强度有一致性。推测这种升高可能是机体的一种自我保护机制,即在人体清除HBV免疫反应较强时抑制肝脏炎症反应的进一步加剧。但IL-10、IP-10是否主要来源于B细胞,特别是Breg细胞,仍是有待进一步研究的问题。

综上,本研究发现,相比于免疫耐受组、健康对照组,慢性HBV感染免疫活化组患者外周血Breg细胞比例增高,同时伴有血清IL-10、IP-10水平的显著增高,并和血清ALT水平呈正相关关系。因此,推测Breg细胞在慢性HBV感染的免疫活化期,通过与炎症反应相关的增殖活化作用,促进多种免疫细胞及(或)自身分泌大量的IL-10以抑制过度的免疫反应,避免过度的肝脏损伤,但同时不利于病毒的清除。有关Breg细胞在慢性HBV感染中的调控作用及所涉及的复杂的细胞调节机制,有待于扩

大样本并通过抗病毒治疗前后的长期动态随访来研究,以明确Breg细胞在慢性HBV感染过程中可能的免疫调节机制。

参考文献

- 1 Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*,2005,5(3):215-229.
- 2 Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells[J]. *J Immunol*,2006,176(2):705-710.
- 3 Leslie M. Take-charge B cells create a buzz[J]. *Science*,2009;325(5937):144-145.
- 4 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].*中华流行病学杂志*,2011,32(4):405-415.
- 5 Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells[J]. *Trends Immunol*,2008,29(1):34-40.
- 6 Das A, Ellis G, Pallant C, et al. IL-10-producing regulatory B cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Immunol*,2012,189(8):3925-3935.
- 7 Fillatreau S, Gray D, Anderton SM. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology[J]. *Nat Rev Immunol*,2008,8 (5):391-397.
- 8 Lund F E. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity[J]. *Curr Opin Immunol*,2008,20(3):332-338.
- 9 Bouaziz JD, Yanaba K, Tedder TF. Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation[J]. *Immunol Rev*,2008,224(1):201-214.
- 10 Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, et al. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation[J]. *J Leukoc Biol*,2003,74(3):360-369.
- 11 Wang J, Zhao JH, Wang PP, et al. Expression of CXC chemokine IP-10 in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2008,7(1):45-50.
- 12 Wu HL, Kao JH, Chen TC, et al. Serum cytokine/chemokine profiles in acute exacerbation of chronic hepatitis B: clinical and mechanistic implications[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29(8):1629-1636.
- 13 Agrawal S, Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines and hematopoietic growth factors[J]. *J Clin Immunol*,2011,31(1):89-98.

(收稿日期:2015-01-27)

(本文编辑:孙荣华)

苏然,熊亚莉,刘勇,等.不同免疫状态下慢性HBV感染者外周血调节性B细胞及血清IL-10和IP-10的表达特点[J/CD].*中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2015,9(4):468-473.