



“十一五”国家重点图书

希夫 肝脏病学

Schiff's Diseases of the
LIVER

[美] 尤金 R. 希夫
Eugene R. Schiff

[美] 迈克尔 F. 索雷尔 主编
Michael F. Sorrell

[美] 威利斯 C. 马德里
Willis C. Maddrey

黄志强 主译

[原著第九版]
[NINTH EDITION]

下册



化学工业出版社
医学图书出版中心



“十一五”国家重点图书

希夫 肝脏病学

Schiff's Diseases of the LIVER

[美] 尤金 R. 希夫
Eugene R. Schiff

[美] 迈克尔 F. 索雷尔 主编
Michael F. Sorrell

[美] 威利斯 C. 马德里
Willis C. Maddrey

黄志强 主译

[原著第九版]
[NINTH EDITION]

下册



化学工业出版社
医学图书出版中心

· 北京 ·

目 录

上册

第一部分 概论

肝脏：发生学、解剖学、再生和组织病理学

1. 肝病患者的病史采集和身体检查 3
2. 解剖生理学 15
3. 肝脏再生 45
4. 肝脏组织病理学 61

胆汁、胆红素、胆汁郁积

5. 胆汁的生成与胆汁郁积 121
6. 胆红素代谢与黄疸的病理生理学 151
7. 肝脏评估
 - A. 实验室检查 199
 - B. 肝脏活组织检查及腹腔镜术 231

影像学

- 概述 253
8. 肝胆系统的非侵袭性成像
 - A. 超声显像 257
 - B. MRI 和 CT 在肝病评估中的作用 281
9. 肝胆系统的介入性成像
 - A. 肝病患者的内镜逆行胆胰管造影 307
 - B. 经颈静脉肝内门体静脉分流术 331
 - C. 肝胆疾病诊断及治疗的介入放射学 343

第二部分 肝脏疾病的后果

10. 肝纤维化 367
11. 门静脉高压 385
12. 门脉高压的外科处理 435
13. 肾脏并发症 443
14. 肝脏与胃肠道疾病 455
15. 肝脏与内分泌系统 471

16. 肝脏疾病的肺部表现 485
17. 腹水与自发性细菌性腹膜炎 499
18. 肝性脑病 529
19. 肝脏疾病时的止血障碍 555
20. 手术后黄疸 565

第三部分 胆汁郁积性疾病

- 概述 575
21. 胆结石病：发病机制与治疗 579
22. 原发性硬化性胆管炎 597
23. 全胃肠外营养与肝脏 609
24. 原发性胆汁性肝硬化 623
25. 胆道系统疾病的外科治疗 633

第四部分 病毒性肝炎

- 概述 655
26. 甲型肝炎 659
27. 乙型肝炎 675
28. 丙型肝炎 715
29. 丁型肝炎 765
30. 戊型肝炎 777
 - A. 推测的新型肝炎病毒 789
31. 丙型肝炎的肝外表现 801
32. 肝炎病毒 813
33. 暴发性肝衰竭 835
34. 肝炎疫苗 861

下册

第五部分 肝脏的免疫学：肝脏自身免疫性疾病

35. 肝脏疾病的免疫学 875
36. 自身免疫性肝炎 889

第六部分 酒精与药物性疾病

概述 901

37. 酒精性肝病 905

38. 药物性肝病 937

39. 药物性肝损害的机制 999

第七部分 遗传及代谢性疾病

40. 肝脏结节性和囊性疾病 1017

41. 威尔逊病 1033

42. 血色病和其他铁存贮紊乱 1049

43. α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症 1065

44. 卟啉症 1087

45. 非酒精性脂肪变性肝炎 1115

46. 脂肪肝 1145

47. 肝脏淀粉样变性 1159

第八部分 血管性疾病及创伤

48. 布-加综合征 1171

49. 循环衰竭时的肝脏 1181

50. 肝外伤 1195

第九部分 良性及恶性肿瘤

51. 肝脏良性实性病变 1207

52. 肝脏恶性肿瘤 1229

53. 肝细胞癌治疗的外科选择 1255

54. 肝转移病变的处理 1265

第十部分 妊娠及儿童期的肝脏

55. 妊娠期肝脏 1281

56. 婴儿及儿童的肝脏疾病 1301

第十一部分 感染性及肉芽肿性疾病

57. 肝脓肿 1337

58. 寄生虫病 1347

59. 细菌性及全身性感染 1365

60. 人类免疫缺陷病毒感染的肝胆表现
..... 1381

61. 肝脏肉芽肿 1397

第十二部分 移植

概述 1413

62. 肝脏移植 1417

63. 乙型肝炎及丙型肝炎患者的肝移植
..... 1447

64. 造血细胞移植的肝胆并发症 1465

索引 1493

肝脏疾病的免疫学

GARY A. LEVY

LESLIE B. LILLY

NIGEL T. GIRGRAH

MARK S. CATTRAL

李长政 译

重要观念

- 肝脏是一个免疫器官，同时也是免疫损伤的靶器官。
- 肝内淋巴细胞群的组成与外周血明显不同。
- 肝脏既参与先天性免疫，又参与获得性免疫应答。
- 肝脏具有诱导外周耐受的潜力。

肝脏在先天性和获得性免疫应答中起着重要作用，这些免疫反应对维持健康和介导一系列疾病有着重要意义。肝脏是原始抗原（primary antigen）暴露的主要部位，肝脏免疫系统区分“自我”与“非我”，以及防止针对食物抗原的免疫反应的能力是至关重要的。病毒或细菌进入肝脏后诱发免疫反应的特性决定病原被清除还是发生慢性疾病。在这样一个抗原暴露过程中，被误导的针对肝细胞或胆管组成成分的免疫反应，推断为肝脏免疫性损伤的发生机制。此外，包括酒精在内的药物和药物代谢产物，如果降解途径不完整的话，也可能具有毒性。细胞内的自身抗原可直接或作为半抗原与药物结合，诱导免疫反应的发生。本章首先讨论肝脏作为免疫器官所具有的功能，然后对自身免疫性肝病、酒精性肝病、病毒性肝病和肝移植中的主要免疫学概念做一简要论述。

35.1 作为免疫器官的肝脏

肝脏的几个特点支持它作为免疫器官的功能：①高血流灌注（ $>1500\text{mL}/\text{min}$ ）和体循环、门脉循环双重供血，使其最大限度地暴露于病原体 and 外来抗原；②具有多孔动态内皮，促进了抗原加工和细胞间相互作用；③存在大量的巨

噬细胞（库普弗细胞）；④含特殊的淋巴细胞群。

哺乳动物的免疫系统包括先天性和获得性免疫应答。先天性免疫应答采用进化保守型识别受体方式，如C型凝集素和Toll样受体识别许多细菌和真菌的病原相关分子，如脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）、脂肽、非甲基化DNA^[1,2]。获得性免疫应答则由携带克隆抗原受体的T细胞和B细胞介导。这些系统完全整合在一起并相互依赖。

肝脏的细胞组分表明它在先天性防御中起着主要作用（表35.1）。与血液和其他器官中的淋巴细胞群比较，肝脏的淋巴细胞包含比例高得多的自然杀伤（natural killer, NK）细胞、NK T细

表 35.1 肝脏和外周血淋巴细胞亚群的构成/%

淋巴细胞亚群	外周血	肝脏
T 细胞		
$\alpha\beta$	72	25
$\gamma\delta$	3	10
B 细胞	10	6
NK 细胞	13	30
NK T 细胞	2	25
$\alpha\beta$		12
$\gamma\delta$		8
γ		5



胞和 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞，它们均参与先天性免疫过程^[3]。这些细胞与抗原呈递细胞、T 细胞和 B 细胞非常接近，表明肝内的先天性和获得性免疫之间存在密切联系。近期研究为肝脏免疫学的基础方面提供了许多新的见解，然而关于肝脏如何促进免疫和免疫耐受的机制还有许多内容尚待了解。

35.1.1 肝脏免疫系统的细胞构成

35.1.1.1 淋巴细胞

正常肝脏含有约 1×10^{10} 个淋巴细胞，多数位于门脉周围区^[3,4]。关于肝脏淋巴细胞的表型和功能的研究表明，它们分成不同的细胞亚群，分别具有多种不同的功能。

(1) 自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞

NK 细胞在非患病小鼠和人类肝脏淋巴细胞群中，可占多达 50% 的比例，而外周血却不到 20%^[5-7]。在发生恶性病变的肝脏，NK 细胞可多达 90%^[8-10]。NK 细胞在 1976 年被 Wisse 等命名为陷窝细胞 (pit cells)^[11]，分布于肝窦内皮。最初发现它们具有杀伤肿瘤细胞系的特点，后来显示其参与抗病毒、细菌和寄生虫的先天性免疫防御机制^[12,13]。NK 细胞与 T 细胞不同，没有经典的抗原受体，它们的功能由细胞因子通过抑制或激动受体所控制，这些因子包括 γ 干扰素、IL-2、IL-12 和 IL-15。抑制型受体通常占主要地位，它们在胞浆区具有免疫受体酪氨酸依赖的抑制型结构域 (immune receptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)。抑制型受体包括识别 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 的杀伤细胞类免疫球蛋白受体 (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) 和识别 HLA-E 的 CD94-NKG2A 异二聚体受体^[14]。KIR 家族中有一些具有剪接胞内区域的变异型，后者缺乏 ITIM。它们与 DAP12 相关联，这是一种含有免疫受体酪氨酸依赖的活化型结构域 (immune receptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 的适配分子^[15]。NK 细胞的活化型受体有 CD16，即免疫球蛋白 G (IgG) 的 Fc 受体，它介导抗体依赖性细胞毒反应 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 和细胞因子的释放^[16]。活化型受体还包括最近定义的 NKG2D 分子，它可与应激诱导的 MICA (肠道细胞中发现的类 MHC-I 分子) 相结合^[17]。其他分子如 CD2、

CD11a/CD18 (白细胞功能相关抗原)、CD69 和 CD49d/CD29 (极晚激活抗原)，也参与 NK 细胞的活化。一般认为在主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) I 类抗原存在的情况下，NK 细胞被持续抑制。在细胞表面 MHC 表达下降，例如肿瘤或病毒感染时，NK 细胞活化的阈值下降，这一现象常被称为 NK 细胞活化的“失去自我”假说^[18]。活化的 NK 细胞可以介导穿孔素依赖的细胞溶解，并释放一系列炎症因子 [如 γ 干扰素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)] 和趋化因子 [如巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、MIP-1 β 、调节激活正常 T 细胞表达和分泌的因子 (regulated upon activation, normal T-cell-expressed and -secreted, RANTES)]。

NK T 细胞是同时表达 NK 细胞标志 (如人类的 CD56，小鼠的 NK1.1、DX5、Ly49a) 的特殊 CD3⁺ T 细胞，包括 CD4⁺ 和 CD4⁻ CD8⁻ 细胞。NK T 细胞的发育依赖 I 型 CD 分子，表达有限的 T 细胞受体文库。这种细胞能够识别细菌的脂多糖成分和原生动物的 CD1 分子。它与 T 细胞受体结合后，迅速释放大量的炎症因子 (γ 干扰素、TNF- α) 和抗炎因子 (IL-4、IL-10)。这些反应进一步证实了 NK T 细胞具有重要的调节功能，并为先天性免疫和获得性免疫之间架起一座桥梁^[19]。NK T 细胞参与肝内针对沙门菌属、原虫和乙型肝炎病毒的免疫反应，也参与肝炎实验模型的形成^[20-23]。近来研究表明，NK T 细胞可能通过抑制辅助 T 细胞亚群 1 型 (T helper cell subset 1, Th₁) 免疫来控制自身免疫的发生^[24,25]。在慢性乙肝和丙肝患者，NK T 细胞在肝脏聚集，然而它们在这些疾病中的作用和功能仍不清楚^[26,27]。

(2) T 淋巴细胞

与外周血比较，肝内同时表达 CD4 和 CD8 的传统 $\alpha\beta$ T 细胞在 CD3⁺ T 细胞中所占的比例小一些 (40% 对 70%)，外周血中 CD4⁺ 与 CD8⁺ 之比约为 3 : 2，该比值在肝内则倒置^[28]。除表达 CD8 α 链而无 CD8 β 链 (CD8 $\alpha^+ \beta^-$) 的细胞外，肝脏含有较多 CD4CD8 双阴性 (CD4⁻ CD8⁻) 或双阳性 (CD4⁺ CD8⁺) 的 T 细胞。大约 15% 的 T 细胞表达 $\gamma\delta$ T 细胞受体，而外周



血中少于 5%。肝脏中的 T 细胞多数源于血液,少数细胞尤其是表型不典型的细胞可能源于肝内 c-kit⁺ 祖细胞^[29,30]。

T 细胞通过其特异受体识别 MHC I 类 (CD8⁺ T 细胞) 复合抗原多肽片段或 II 类 (CD4⁺ T 细胞) 分子后,导致激活、分化和克隆扩增。一般认为辅助 T 细胞是适应性免疫反应的重要调节子。根据所产生的细胞因子不同,辅助 T 细胞可分成两个亚群,即释放 IL-2 和 γ 干扰素并促进细胞免疫的 Th₁ 及释放 IL-4 和 IL-10 并促进体液免疫的 Th₂^[31],这两群细胞相互抑制。大约 5% 人类肝脏 T 细胞同时释放 IL-4 和 γ 干扰素,称为 Th₀ 细胞。

肝脏 T 细胞一个有趣的特点是在没有炎症或疾病时却表达活化的标志 (CD45RO^{hi}, CD25^{hi}, CD69^{hi}, CD56^{low})^[28]。另外,肝脏 T 细胞表现出很高的凋亡比例^[32,33]。这些细胞是活化的外周细胞被肝脏选择性留置还是肝脏本身将其活化,目前仍不清楚。

淋巴细胞在肝脏疾病中的确切作用不很清楚。一般认为激发适宜的 Th₁/Th₂ 反应和随后细胞毒 T 细胞、B 细胞产生的能力,将决定病原在个体中被清除还是发生慢性疾病。在自身免疫性肝炎和原发性硬化性胆管炎早期 $\gamma\delta$ T 细胞增多,而在原发性胆汁性肝硬化时则减少^[34~36]。HCV 感染者的肝脏活检标本中也发现 $\gamma\delta$ T 细胞的增多。

35.1.1.2 库普弗细胞

库普弗细胞占体内固定巨噬细胞的 80%。库普弗细胞来源于骨髓细胞,后者以血液单核细胞的形式运行到肝脏,然后分化成巨噬细胞。该细胞的半衰期大约 3~16 周。尽管库普弗细胞在整个肝脏都存在,但主要存在于门脉周围区,以便最先接触到进入肝脏的外来抗原。库普弗细胞具有数种免疫功能,包括抗原的摄取和提呈;它们释放参与先天性和获得性免疫的细胞因子、类花生酸类物质 (eicosanoids)、活性氧和氮族化合物 (nitrogen species) (表 35.2)。这些细胞还参与介导脓毒症、病毒感染和缺血再灌注损伤时的肝细胞损伤和功能障碍^[37]。然而库普弗细胞功能的提高对于宿主防御和维持微环境以促进免疫稳定和抗原耐受又是至关重要的。

研究显示,用某种制剂如钆阻断库普弗细胞的功能,可以防止对来自门脉抗原免疫耐受的诱

表 35.2 库普弗细胞释放的免疫活性分子

IL-1	干扰素 ($\alpha/\beta/\gamma$)
IL-6	一氧化氮
TNF	TGF- β
IL-4	前列腺素
IL-10	TF
IL-12	FgI-2
IL-13	补体
IL-18	

IL—白细胞介素; TNF—肿瘤坏死因子; TGF 转化生长因子; TF—组织因子; FgI-2—纤维蛋白原样蛋白 2。

导和 Th₁ 对抗原的适度反应^[4,38],从而证实了库普弗细胞在免疫应答和免疫耐受中的作用。库普弗细胞也与中性粒细胞相互作用以清除血液中的病原体。中性粒细胞可以增强库普弗细胞产生免疫介质如一氧化氮的能力^[39]。

35.1.1.3 肝窦内皮细胞

肝窦内皮细胞构成了一个很大的血管内表面区域。它们覆盖了所有的肝细胞,可直接与邻近的库普弗细胞、NK 细胞、树突状细胞,以及游走的淋巴细胞、抗原呈递细胞相互作用^[40]。肝窦内皮细胞的结构特点是多窗孔、缺少基底膜,并具有收缩和扩张以暂时性地控制血流的能力,后者使肝窦血流以缓慢的速度经过内皮细胞表面。肝窦内皮细胞与树突状细胞有许多相似的特点,包括摄取、加工和提呈抗原的能力。这种内皮细胞具有发育良好的细胞内机制,常规表达一些摄取抗原的受体,如甘露糖受体、清除受体、Fc 受体,以及新近鉴定的肝特异性细胞间黏附分子抓取的非整合素相关蛋白 (liver-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin-related protein, L-SIGN),后者在淋巴细胞相互作用中扮演重要角色,并参与人类免疫缺陷病毒感染的发病过程^[40,41]。肝窦内皮细胞利用蛋白体和抗原处理相关载体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 途径将多肽递交给 MHC I 型分子,使得抗原交叉呈递于 CD8⁺ T 细胞。与其他内皮细胞不同,肝窦内皮细胞基础表达 MHC II 型及共刺激分子,后者包括 CD80、CD86 和 CD40,它们是 T 细胞达到最佳活化状态所需要的。

正常情况下,肝窦内皮细胞与循环的白细胞间的相互作用依赖于一系列的黏附和滚动受体 (tethering and rolling receptors),它们属于选择



素家族和免疫球蛋白超家族^[42]。一旦被捕获，内皮细胞将释放趋化因子，后者与特异 G 蛋白耦联的白细胞受体结合，这一过程将启动高亲和力整合素受体的呈递^[43]。活化的整合素与内皮细胞表面表达的免疫球蛋白平衡受体（counter-receptors）结合，促使白细胞停留并紧密黏着在血管壁上，接着白细胞穿过内皮细胞移行到组织中^[44]。与其他内皮细胞不同，肝窦内皮细胞不表达选择素。有关功能方面的研究未发现 E、P 和 L 选择素在淋巴细胞补充到肝窦的过程中起作用，但中性粒细胞被募集到肝窦的过程却是选择素依赖性的^[45,46]。肝窦中缓慢的血流速度可能使淋巴细胞间相互作用无需依赖选择素。近期研究表明，血管黏附蛋白 1（vascular adhesion protein 1, VAP-1），一种同型二聚体形式的 II 类跨膜蛋白，可能在肝窦内皮细胞捕获淋巴细胞的过程中起重要作用^[47,48]。其他一些分子，包括血管细胞黏附分子 1（vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1）及黏膜地址素细胞黏附分子 1（mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1），也可以介导淋巴细胞悬系于肝窦内皮细胞。VCAM-1 似乎是在低剪切应激条件下起作用，而 MAdCAM-1 则在肝脏发生炎症时表达^[49]。

肝窦内皮细胞与淋巴细胞间相互作用的结果似乎偏向于产生免疫耐受。向 CD4⁺ T 细胞递呈抗原导致产生能分泌 Th₂ 细胞因子（IL-4 和 IL-10）的调节 T 细胞^[50]。近期研究表明，肝窦内皮细胞可向 CD8⁺ T 细胞交叉提供可溶性抗原，先前曾认为这是树突状细胞所独有的能力^[51]。肝窦内皮细胞活化后，刺激 CD8⁺ 细胞失去了产生细胞因子的能力，不会分化成具有细胞毒作用的效应细胞。机体内肝窦内皮细胞的抗原交叉提供与全身性免疫耐受是相关联的。

35.1.1.4 树突状细胞

树突状细胞起源于骨髓，是大部分分布在门周区和中央静脉周围的较为稀少的细胞群。其组织学特点是呈树突状外形并固定表达 MHC II 类抗原。像位于其他器官和组织中的树突状细胞一样，肝脏的树突状细胞被看作是免疫系统的哨兵，为先天性和获得性免疫间提供联系^[52]。肝内的树突状细胞以一种不成熟的状态存在，具有强大的摄取和加工抗原的能力。摄取致病性抗原使树突状细胞成熟并移行到二级淋巴器官，在那

里启动抗原特异性免疫应答反应^[53]。细胞成熟是一个复杂的过程，特点是 MHC 和共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 表达增加^[54]。

在原发性胆汁性肝硬化的患者，被破坏的胆管周围活化的树突状细胞数量增加，但在该疾病进展期时则较少见^[55,56]。与感染 HCV 后病毒被彻底清除的患者相比较，慢性 HCV 感染的患者中树突状细胞的抗原呈递能力减退^[57,58]。人们推测树突状细胞通过产生系统性微嵌合参与对移植肝免疫耐受的建立^[59,60]。

35.1.2 急性期反应

急性期反应是指由一些应激状况如感染、创伤、妊娠和烧伤等引起的一系列细胞和代谢的改变^[61]。在此反应过程中，肝脏由合成结构性蛋白（如白蛋白）转向制造参与宿主防御的蛋白（表 35.3）。血清中某些蛋白如 C 反应蛋白、血清淀粉样物质 A 的浓度可增加 1000 倍以上。这一反应多数由库普弗细胞和成纤维细胞产生的 IL-6 所介导。在实验模型中，TNF- α 和 IL-1 是成纤维细胞产生 IL-6 的重要刺激因子，而细菌 LPS 是巨噬细胞产生 IL-6 的最重要的诱导剂。

表 35.3 肝脏产生的急性期反应蛋白

C 反应蛋白	血清淀粉样物质 A
补体 (C3、C4、C9)	血清淀粉样物质 P
α_2 -巨球蛋白	α_1 -酸性糖蛋白
α_1 -抗胰蛋白酶	α_1 -抗糜蛋白酶
纤维蛋白原	铜蓝蛋白
血红素结合蛋白 (hemopexin)	触珠蛋白

急性期反应被认为是先天性免疫的重要组成部分。其产生的蛋白如 C 反应蛋白可促进细胞吞噬、补体活化、细胞介导的细胞毒作用、B 细胞增殖和 NK 细胞活性。其他蛋白则参与保护性抗炎反应（触珠蛋白、血红素结合蛋白、 α_1 -糜蛋白酶）及促进创伤愈合（纤维蛋白原、结合珠蛋白）。

35.1.3 免疫耐受

大量证据表明肝脏在产生免疫耐受中起作用。向门静脉注入外来抗原常引起抗原特异性的系统低反应性^[62]。实验模型中经静脉引流入门静脉的同种异体移植物的存活时间可以延长，并



似乎降低了在胰腺移植中发生急性排斥的风险^[63~65]。在啮齿类和一些猪中，移植的肝脏可在无免疫抑制措施的情况下长期被机体接受，在几例肝移植患者中停用免疫抑制剂后也显示“手术性”免疫耐受^[59,66,67]。此外，移植的肝脏似乎对同一供体移植来的其他器官（如肾脏）也有保护作用^[68]。

针对外来抗原产生的免疫耐受看来是保护肝脏免受潜在的免疫损伤的一种机制。肝脏经常暴露于来自肠道内食物的外来抗原，多达5%的食物进食后不久即以未加工的形式到达肝脏。另外在正常解毒和代谢过程中也常产生新的抗原。然而，对肝脏产生免疫耐受的机制仍知之甚少。肝脏的一些细胞组分具有产生免疫耐受的特性^[69]。通过放射或应用 Flt-3 配体改变肝脏细胞成分，可增加免疫刺激成熟树突状细胞的数量，从而消除肝移植模型免疫耐受的诱导产生^[70]。大量研究表明，肝窦内皮细胞、树突状细胞、库普弗细胞和 NK 细胞参与免疫耐受的形成^[40,60,71]。有证据表明肝细胞通过抗原特异性和非特异性机制直接诱导活化 T 细胞的凋亡^[72,73]。也有这样一种可能，即含有较高 TNF- β 和 IL-10 水平的肝脏微环境，对于免疫耐受的建立也是十分重要的^[60]。

35.2 肝脏作为免疫介导损伤的靶器官

在以下内容中，我们将简单描述常见肝脏疾病中发生的免疫反应，在本书相应章节有更详细的阐述。

35.2.1 酒精性肝病

尽管人们一直认为酒精导致肝脏损伤，但是目前逐渐认为损伤多半是由免疫系统紊乱造成的。酒精可引起从淋巴细胞功能的抑制^[74,75]到巨噬细胞的活化、促炎症细胞因子和趋化因子的释放等一系列免疫学改变^[76]。慢性酒精暴露促进丙二醛-醛蛋白加合物的形成，增加内毒素如 LPS 由肠道进入门静脉循环，两个过程都引起库普弗细胞和肝窦内皮细胞的细胞黏附分子表达增加，以及产生细胞因子^[76~83]。

LPS 可以通过 CD14 依赖和 CD14 非依赖途径使库普弗细胞初始化。LPS 和血清 LPS 结合蛋白的复合体与 CD14 相互作用。起自 CD14 的信号转导依赖 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor

4, TLR-4) 和一种小型分泌蛋白 MD-2。活化 TLR-4 与适配蛋白 MyD88 的缔合最终导致核转录因子 κ B (nuclear transcription factor κ B, NF- κ B) 移入细胞核内，引起细胞因子和趋化因子基因转录。CD11c/CD18 黏附分子也可作为 LPS 跨膜信号受体，引起 NF- κ B 的活化^[84,85]。酒精可直接影响细胞膜的流动性，促进钙内流，改变磷脂酰肌醇的代谢，并活化蛋白激酶 C^[86,87]。蛋白激酶 C 诱导 NADPH 氧化酶转移到细胞膜，导致氧自由基形成。活性氧家族 (reactive oxygen species, ROS)，尤其是 H_2O_2 ，是核转录因子位移和活化的第二信使^[88]。例如，即使在没有明显的内毒素血症时，乙醇可增强分离的库普弗细胞表达 RANTES 信使 RNA (mRNA) 和相应蛋白的释放^[89]。

无论实验还是临床研究均显示长期暴露于过量酒精引起 IL-1、IL-8 和 TNF- α 蛋白及 mRNA 表达水平增高^[81,89,90]。在酒精性肝炎和酒精性肝硬化患者的肝组织匀浆中可检测到高水平的趋化因子^[89,91]。虽然库普弗细胞释放的趋化因子并不直接具有肝毒性，但它们可吸引炎症细胞进入肝实质，刺激中性粒细胞和库普弗细胞释放 ROS，并引起嗜酸性粒细胞脱颗粒，由此导致肝损伤。在大量酒精摄入的前几天到几周，细胞浸润以中性粒细胞占优势，表明酒精性肝炎可能是一个 α 趋化因子介导的过程^[81]。酒精摄入 4 周以上则表现为肝实质单核细胞增加和血清 β 趋化因子水平升高^[4]；相关组织学改变为 3 区纤维化，最终导致肝硬化。

35.2.2 自身免疫性肝病

一般认为免疫系统针对自身抗原的靶向错乱是机体自身免疫性疾病的原因。假定自身免疫性肝损伤是在针对感染、药物或酒精的免疫反应中顺带对暴露的肝细胞或胆管成分产生一种误导的免疫作用而触发的 (表 35.4)。在 II 型自身免疫性肝炎，细胞色素 P-450 异构体 CYP2D6 被认为是主要的自身抗原；CYP2D6 肽序列与 I 型单纯疱疹病毒^[92] 和 HCV 的多个抗原决定簇有相似之处^[93]。而在原发性胆汁性肝硬化，推测丙酮酸脱氢酶复合物 E2 亚基 (E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase enzyme complex, PDC-E2) 为自身抗原；这一线粒体蛋白表现免疫原性的膜内区在酵母、细菌和哺乳动物中呈高度保守^[94,95]。

表 35.4 自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎的免疫学表现

特征	AIH		PBC	PSC
	I 型	II 型		
自身抗体	ANA(抗染色质) SMA:抗 F 肌动蛋白 ANCA Anti-ASGP-R Anti-SLA	Anti-LKM-1;CYP2D6 Anti-LC-1;亚氨基转移酶 环化脱氨酶	AMA:抗-2-OADC、PDC E2 亚基、OGDC、BCOADC、PDC E3PB 亚基、PDC E1α 亚基 ANA:抗 CENP、核孔复合物 (gp210、gp62)、核点蛋白 (Sp100、PML)	ANCA
T 细胞抗原		CYP2D6	PDC-E2 PDC-E1 BCOADC-E2	
浸润细胞表型	CD4 ⁺ T 细胞、B 细胞和浆细胞为主	CD4 ⁺ T 细胞、B 细胞和浆细胞为主	CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞为主, 还有一些 B 细胞	CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞为主
淋巴因子	IFN-γ IL-4	IFN-γ IL-4	IL-2、IL-4、IL-5 IFN-γ	ND
T 细胞受体表型	αβ	αβ	αβ	αβ、γδ
Vβ	Vβ3	Vβ3	异源性	ND

PBC—原发性胆汁性肝硬化；PSC—原发性硬化性胆管炎；ANA—抗核抗体；SMA—抗平滑肌抗体；ANCA—抗中性粒细胞胞浆抗体；ASGP-R—唾液酸糖蛋白受体；SLA—可溶性肝抗原；IFN—干扰素；IL—白介素；LKM—肝肾微粒体；CYP2D6—细胞色素 P-450 异构体；LC—肝胞浆抗原；AMA—抗线粒体抗体；OADC—2-氧代酸脱氢酶复合体；PDC—丙酮酸脱氢酶复合体；OGDC—2-氧代戊二酸脱氢酶复合体；BCOADC—支链氧代酸脱氢酶复合体；CENP—着丝点蛋白；PML—前髓细胞白血病蛋白；ND—不确定。

(引自：Kita H, Mackay IR, Van De Water J, et al. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. Gastroenterology 2001; 120: 1485, with permission.)

留居于肝脏的独特的非实质细胞群可能对自身免疫性疾病的发生和持续存在起促进作用^[96]，如星状细胞的活化诱发纤维生成，且随时间推移进展成为肝硬化。

35.2.2.1 自身免疫性肝炎

在自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）中，特征性自身抗体的存在和高 γ 球蛋白血症与抗体介导损害这一机制相呼应。在 II 型 AIH，抗肝肾微粒体抗体（liver-kidney microsomal antibody, 抗 LKM）是疾病特异性抗体。抗 LKM 与其靶点——肝细胞的 CYP2D6 直接结合，可以通过 ADCC 或补体固定引起细胞溶解。CYP2D6 在肝细胞表面的表达可能是启动 ADCC 机制的必要条件。然而一些研究表明，CYP2D6 抗原并不存在于肝细胞膜外表面，因此对此假说提出质疑^[97,98]。推测参与 AIH 的其他自身抗原 有肝胞浆抗原 1 型（liver cytosolic antigen type 1, LC-1）^[99]、可溶性肝脏抗原（soluble liver antigen, SLA）^[34]及肝脏唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor, ASGP-R）^[35]。一些研究显

示，ASGP-R^[36]和 CYP2D6^[93]可能是血液循环中和肝脏浸润 T 细胞攻击的目标。

常与疾病活动相关的血清高水平 IgG，以及门管明显的浆细胞浸润，使人们推测 B 细胞功能失调可能参与 AIH 的发病过程。然而，高 γ 球蛋白血症可能仅仅是对细胞坏死的非特异性炎症反应。AIH 还与 NK T 细胞减少有关，这可能有利于细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes, CTLs）介导的损伤^[5]。

35.2.2.2 原发性胆汁性肝硬化

尽管血清中抗线粒体抗体的存在是原发性胆汁性肝硬化的病征之一，但它是否介导细胞损伤仍不清楚。在此病患者中 AMA 与胆管上皮细胞的亲和力高于正常或其他原因的肝病患者^[100,101]，其唾液、胆汁和尿中的 IgA 水平升高，提示 IgA 可能在引起胆管损伤的炎症事件中起作用^[102]。PDC-E2 特异性 IgA 据推测可与特异性线粒体自身抗原结合并以免疫复合物的形式将其从胞浆移出，从而启动免疫反应^[96]。或者 PDC 特异性 IgA 直接干预线粒体功能，引起



细胞死亡。

T 细胞首次暴露于细菌 PDC-E2 高度保守的跨膜区后, 其记忆被活化。当出现合适的免疫环境 (即 Th₁ 细胞因子驱动的胆管上皮细胞 MHC 抗原上调同时该自身抗原异常表达), 就会产生针对胆管的炎症反应。此时被诱导的 CTL 可能也在胆管上皮细胞损伤中起作用。相对于抗凋亡蛋白 BCL-2 的促凋亡成分 (CD95, BAX, BCL-x) 在胆管上皮细胞表达的增强也是决定 PBC 细胞死亡的因素之一^[103]。

35.2.2.3 原发性硬化性胆管炎

AIH 与原发性硬化性胆管炎相重叠, 尤其在儿童的自身免疫性肝病, 提示 PSC 自身免疫的发病机制。然而, 到目前为止还没有明确的 PSC 自身抗原。PSC 常出现抗中性粒细胞胞浆抗体滴度增高, 但此属非特异性表现。PSC 患者血清中 IL-10 和 IL-8 持续升高, 提示在本病中 Th₂ 免疫反应增强^[104]。尽管 PSC 患者门脉周围发现大量的 CD8⁺ 的 T 细胞^[105], 却没有证据表明它们是特异性地针对某抗原或参与胆管损害的病理发生过程。

35.2.3 病毒性肝炎

多数肝炎病毒本身并不具有细胞致病性, 无论是急性期还是慢性期的肝脏损伤都是由宿主对病毒的免疫反应引起的。这一反应针对病毒抗原或染毒肝细胞表面表达的自身抗原^[106], 因此在清除病毒的同时也造成了肝脏损伤。这一机制在 HBV 感染中阐述得最为清楚。

35.2.3.1 乙型肝炎病毒

HBV 与肝细胞表面尚未确定的受体结合后, 进入细胞浆并脱壳。病毒 DNA 随后进入细胞核并转录为 RNA, 后者在细胞浆翻译成病毒蛋白质, 包括 HBV 核心抗原、HBV 表面抗原及 HBx 蛋白。HBV 也进行自我复制, 产生完整的病毒颗粒, 然后离开被感染的肝细胞, 形成病毒血症。细胞表面表达的 HBV 表面抗原肽链与 MHC I 型分子结合, 引起抗原特异性 CTL 反应。HBV 核心抗原则返回至细胞核, 在该部位调控宿主基因的表达。HBx 蛋白干预信号的转导, 促进凋亡, 也可能在 HBV 致癌机制中起一定作用^[107,108]。

HBV 和其他病毒的蛋白质除活化 CTL 外, 还通过其他机制引起肝脏损伤。该病毒基因组核

心区和前核心区的突变可以影响急性肝细胞损伤的严重程度, 部分原因是促进了病毒的复制^[109]。HBsAg 介导的内质网中丝状颗粒的形成使肝细胞对内源性 γ 干扰素更加敏感^[110]。HBx 蛋白似乎是通过提高肝细胞对 TNF 敏感性而进一步促使凋亡的发生。

直接靶向感染肝细胞的抗原特异性 CTL 是急性乙型病毒性肝炎中病毒清除的主要决定因素。慢性 HBV 感染患者 CTL 反应相对微弱和局限。特异性识别 MHC 结合 HBsAg 的 CTL 可以通过 CD95 (Fas) -CD95L (Fas 配基) 相互作用活化胱天蛋白酶 (caspase, 全称为半胱氨酸依赖的天冬氨酸特异性蛋白酶——译者注) 的途径促使肝细胞的凋亡。与暴发性 HBV 感染相关的严重肝脏损害可能需要其他继发的免疫反应参与, 以募集更多能介导肝细胞损伤的炎症细胞。例如, 活化的 CTL 可以刺激巨噬细胞释放 TNF- α 、IL-1 等促炎症细胞因子^[110]。

急性肝炎时肝脏常有巨噬细胞浸润, 它通过释放趋化因子、细胞因子、溶酶体蛋白及活性氧诱发肝脏损伤^[111]。吸引而来的炎症细胞如中性粒细胞引起许多系统反应。局部释放的自由基可直接通过 DNA 的氧化损伤造成肝脏损害, 而来自活化巨噬细胞的免疫性凝固物质可破坏肝脏的微循环, 促进类纤维蛋白样坏死^[112]。

血液循环中来自库普弗细胞的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平, 常在暴发性肝炎患者中升高。局部的细胞因子可抑制肝细胞再生, 促进凋亡, 以及上调血管黏附分子的表达, 后者有利于促炎症细胞的积聚和滞留。IFN- γ 和 TNF- α 可以通过促进肝细胞降解病毒 RNA 来抑制 HBV 的基因表达, 通过干扰病毒核壳体颗粒的组装抑制 HBV 的复制, 因为前者正是复制发生的部位。

CD95-CD95L 和 TNF- α -TNF-R1 在细胞表面的相互作用活化胱天蛋白酶途径, 后者属于一个半胱氨酸蛋白酶家族, 它们的活化推动了凋亡发生的最后步骤, 引起染色质浓聚、DNA 断裂、核膜瓦解和细胞膜内的磷脂酰丝氨酸外翻。在最后的不可逆阶段, 凋亡细胞 (Councilman 体) 碎裂成一堆凋亡小体, 成为巨噬细胞或库普弗细胞吞噬的对象^[113]。CTL 和靶细胞的直接相互作用导致急性肝炎中广泛分布的嗜酸性 Councilman 体, 但细胞凋亡在暴发性肝炎中的作用尚未阐明。

炎症细胞因子可以抑制 HBV 基因的表达继



而抑制其复制，但这一反应的强度依赖于大量的同族 CTL 进入肝脏并能识别 MHC 结合的 HBsAg。如果 T 细胞反应弱或时间延迟，或者细胞因子产量不足，就会发生未能清除 HBV 的慢性免疫介导的细胞损害。慢性感染足以触发和维持癌变。

35.2.3.2 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒虽然可激活体液和细胞免疫途径，但它却具有强大的建立持续性感染的能力，并常常伴随以病毒类种属为表现形式的基因多样性的增加。

(1) 体液免疫应答

HCV 感染后约 7~31 周可在血清中检出其抗体。对于是否存在真正的中和抗体仍存在争议。这些抗体是针对包膜蛋白的。针对包膜蛋白 2 高变区 (hypervariable region, HVR1) 的早期抗体反应预示感染的自限性过程^[114]；而早期出现复杂的病毒类种属或 HVR1 复杂性增加者，则往往导致持续性 HCV 感染。但后来有资料不支持这一假说，如从急性 HCV 感染完全恢复者并未出现任何针对包膜蛋白的抗体，而病毒持续感染状态并未发现这些包膜蛋白序列的任何改变^[115,116]。

(2) 细胞免疫应答

细胞免疫的经典途径参与对 HCV 感染细胞的识别和清除。被感染的肝细胞自身不能直接刺激 T 细胞的免疫，需要专门的抗原呈递细胞完成病毒抗原的传递^[117]。HCV 感染后大约 3~4 周，患者血清中出现病毒特异性的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞。在急性 HCV 感染，肝脏 T 细胞浸润的程度与血清丙氨酸转氨酶水平升高相关。病毒蛋白质经细胞吞噬或蛋白酶裂解后形成的病毒肽链，以 MHC I 型和 II 型分子复合物的形式分别传递给 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞。

HCV 感染最早期 T 细胞反应的强度、抗原决定簇的特异性和细胞因子谱决定感染的结局。暴露于 HCV 并随即对其进行清除的患者似乎表现出一个早期和多重的特异性辅助 T 细胞应答，后者可从外周血中检测到，还会出现相应的 CTL 反应。被 HCV 特异性辅助 T 细胞强烈识别的肽链序列具有高度的免疫原性和免疫优势，它在 HCV 基因型中显示出保守性，并在各种 MHC 单型的病人中均能被有效地加工和呈递。这样的肽是制备疫苗理想的抗原成分。

患者一旦显示急性 HCV 感染后获得病毒学完全痊愈，病毒特异性 T 细胞和 CTL 会在体内保留数十年。许多这样的患者血清中不再能检测到抗 HCV 的抗体。这一 T 淋巴细胞群保护患者免受将来 HCV 的再次感染，在某些患者中这可能是曾经感染 HCV 的惟一证据。

多数感染 HCV 的患者不能清除病毒而发展成持续性的病毒血症，导致慢性进行性肝损害。在这些患者外周血中检测到 HCV 特异性 CTL 的概率较低。对慢性 HCV 感染者肝内 T 细胞的分析发现，CD8⁺ 细胞高出血液 30 倍以上，而且所有 NS3 特异性 CD8⁺ 细胞均被活化^[118]。肝内 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的表型主要是产生 IFN- γ 的 Th₁。在慢性 HCV 感染中这些活化的 T 细胞一旦被滞留在肝脏内就会迅速死亡，只能持续地被来自外周血的其他活化细胞替代。似乎是由肝内活化的 T 细胞启动免疫介导的慢性肝脏疾病，尽管此过程还需要来自非抗原特异性细胞的放大作用。损伤会通过其他 HLA 和黏附分子的上调而进一步加重。CTL 介导的 Fas-FasL 结合最终引起肝细胞的凋亡，类似前面提到的 HBV 感染时所发生的情况。

造成 HCV 持续感染的确切机制尚不十分清楚。病毒可能通过快速发生的序列变异和逃避突变株来躲避特异性 T 细胞反应。此外，它或许还通过阻止 IFN 诱导蛋白激酶的活化，主动地干扰免疫反应^[119]。

35.2.4 肝移植

同种异体肝移植物的排斥传统上分成 3 型：超急性或抗体介导排斥、急性或细胞性排斥及慢性或胆管消失性排斥。每种类型反映了不同免疫反应途径的动员，也代表着截然不同的治疗上的挑战。

35.2.4.1 超急性排斥

超急性排斥 (hyperacute rejection, HAR) 是同种异体肝移植排斥的罕见类型，常在移植后数小时到数天内明显表现出来。它是接受者预先制造的抗体与移植肝表达的抗原之间相互作用引起的。接受者的抗体与内皮细胞结合，促发补体系统的活化和沉积，激活凝血系列反应而导致损害。大量纤维蛋白沉积加上使血管痉挛的多肽生成，使肝细胞缺血而进一步加重肝细胞的损伤。内皮细胞黏附分子表达的上调也参与其中，



促进白细胞浸润和局部细胞因子的释放。最后 HAR 引起器官衰竭, 发生广泛的凝血障碍和肝性脑病^[120~123]。惟一有效的治疗是紧急再次行肝移植^[124~126]。

肝脏 HAR 可能由两种情况引起, 即移植了 ABO 血型不匹配的移植物或预先存在供体特异性抗体^[127]。高达 50% ABO 血型不匹配的肝移植失败。一些报告表明脾切除、围手术期血浆置换及环磷酰胺治疗有助于改善预后。虽然预先生成的抗 HLA I 类抗体是肾移植超急性排斥的重要原因, 但它在肝移植 HAR 中的作用却不十分明确。交叉配型阳性 (即存在预先生成的抗体) 情况下的肝移植常表现为输血需要量增加和凝血指标恶化, 但器官衰竭相对少见。偶尔 HAR 发生于既无 ABO 血型不匹配又无交叉配型阳性的情况下, 此时常归因于继发性免疫机制, 后者可能由缺血或严重的再灌注损伤所激发^[128]。

肝移植后 HAR 之所以比较罕见, 其原因有这样几种假说: ①针对内皮细胞 HLA I 类抗原的抗体在血液循环中被移植物释放的高浓度可溶性 HLA I 类抗原中和; ②肝脏本身作为一种“海绵”, 吸收了预先生成的抗体或抗原抗体复合物, 防止了针对内皮细胞的损害; ③肝窦内皮对抗体介导的损害具有更强的抵抗力。肝移植 HAR 时内皮细胞的免疫组化分析表明, 移植物的肝窦、静脉和动脉内均有 IgG、IgM 和补体成分 C1q、C3 的沉积, 这与肾移植中所见类似^[129]。

35.2.4.2 急性排斥

急性排斥 (acute rejection, AcR) 又称细胞性排斥或可逆性排斥, 典型者出现于移植后 5~7 天, 多数在 90 天以内发作^[124,130,131]。AcR 的发生率最高可达 75%, 这与是否进行肝脏活检有关^[132,133]。AcR 尽管临床表现多样, 但典型的特点都是血清毛细胆管酶 (碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶) 和胆红素水平升高, 转氨酶升高相对不明显, 但也可以表现为黄疸伴有明显的转氨酶升高。AcR 诊断依靠肝活检, 而治疗上则对静脉输入皮质激素或同时加用 OKT3 有反应, 此种排斥很少引起移植物的丧失。

AcR 中活性淋巴细胞攻击的主要靶点是胆管上皮细胞和肝窦内皮细胞, 而肝细胞较少受累, 尤其是在排斥早期。门脉区的浸润包括活化的淋巴母细胞样细胞、T 细胞、B 细胞、浆细胞, 以及少量其他种类的白细胞群。CD4⁺ 细胞

比较多见, 而且被认为是释放细胞因子、上调 HLA 表达、促进 CTL 分化和增加同种抗体生成的主要因素^[134]。AcR 早期以 HLA I 类分子特异性的同种活性 T 细胞为主, 后期主要是 I 类和 II 类分子特异性 T 细胞混合存在^[131~136]。

正常肝细胞基础表达低水平的 HLA I 类抗原, 基本上没有 II 类抗原^[137]。在 AcR 中, MHC I 类和 II 类的表达在胆管上皮和肝窦内皮细胞均增强^[138]。临床“前排斥期”肝脏活检标本检查发现明显的 HLA-DR 表达, 而 HLA-DP 和 HLA-DQ 表达增加很少或不增加。MHC I 类和 II 类表达的上调还与缺血再灌注损伤、郁胆和巨细胞病毒感染有关^[139]。MHC 表达增加可使胆管上皮细胞具有“半专业化”抗原呈递细胞的功能, 最终导致自身成为识别的靶标。

AcR 时胆汁中 IL-4、IL-5 和 IL-10 水平升高, 这是典型的 Th₂ 细胞因子反应^[140,141]。然而, Th₁ 和 Th₂ 间复杂的相互作用使这一现象解释起来比较困难。AcR 引起细胞损伤和死亡的机制似乎是细胞凋亡加速。尽管凋亡的发生是间接机制所引起, 但它与 AcR 的严重程度基本平行。损伤的胆管上皮细胞也表现出与凋亡对应的超微结构改变, 人们推断胆管细胞的凋亡是急性排斥中细胞损伤和死亡的主要机制, 而肝细胞凋亡则在慢性排斥中起主要作用^[142]。

35.2.4.3 慢性排斥

慢性排斥 (chronic rejection, CR) 又称为胆管消失性排斥 (ductopenic rejection), 可最早发生于移植术后数周, 也可迟至数年后才获诊断^[143]。它的特点是胆管的缺血性损伤, 结果导致胆管数量极少, 因此常被归入“胆管消失”综合征 (“disappearing duct” syndrome)^[144]。肝脏生化检查表现为典型的郁胆改变, 几乎没有炎症坏死的证据, 对治疗的反应变化多样, 效果常不佳。这一疾病常缓慢进展, 引起移植器官功能衰竭, 不得不再次进行肝移植。幸运的是, 慢性排斥并不常见, 在多数大宗报道中所占比例不到 5%。

CR 早期常见细胞浸润, 以活化的 CD8⁺ 淋巴细胞为主。当胆管发生坏死和胆管数量减少时, 细胞浸润则减轻。血管病变也存在, 表现为肝动脉分支血管内膜增厚、管腔完全或部分阻塞, 从而导致胆管上皮细胞缺血性损失。因此, 胆管损失是由胆管特异性免疫反应和动脉缺血性



损伤共同作用的结果^[145]。然而，肝细胞也可遭受特异性攻击。关于肝移植后凋亡发生情况的研究表明，CR 肝实质凋亡细胞染色程度远高于 AcR，但却无法确定这一发现是否为缺血性损伤所致。

人们对 CR 的危险因素做出了种种推测，多数但并非全部 CR 患者曾经有过 AcR 发作史。但其他研究表明，单次 AcR 若进行合适的治疗，可显示保护作用而使移植物的长期存活得到改善^[146]。HLA 错配实际上是防止而不是促进胆管消失性排斥^[147]。巨细胞病毒感染似乎并不增加慢性排斥的危险。因 CR 的再次肝移植显然是 CR 复发的危险因素，它进一步证实了在这种情况下排斥的发生主要决定于受体而非供体因素这一观点。

35.3 结论

越来越多的证据表明，肝脏不仅是免疫介导疾病的靶器官，而且其本身还具有免疫器官的功能。肝脏含有与其体积不成比例的大量 NK 细胞、NK T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、树突状细胞和巨噬细胞（库普弗细胞），这种特有的细胞构成表明它在先天性免疫中起着重要作用。这些细胞与抗原呈递细胞、T 细胞和 B 细胞如此接近，亦同时表明肝内先天性免疫和获得性免疫之间存在着密切联系。这一免疫全能性可以解释为何肝脏的微环境能促进免疫稳定和对抗原的免疫耐受。显然病毒、药物和细菌可以打破肝内的这种免疫稳定，促使免疫介导疾病的发生。当我们对肝脏促进免疫反应和免疫耐受的机制有更多了解的时候，就有可能应用这些原理治疗肝脏的免疫介导性疾病。

35.4 注释参考文献

- Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767.
An excellent review of dendritic cells and their role in the host immune response.
- Bautista A, Spitzer J, Potter B, et al. The impact of alcohol on free radical formation and chemokine release by Kupffer cells. In: Knook D, Wisse E, Fraser R, eds. *Cells of the hepatic sinusoids*, vol 7. Leiden: Kupffer Cell Foundation, 1998.
This article is important in defining the immunologic bases of alcohol-induced liver disease.
- Kita H, Mackay IR, Van De Water J, et al. The lymphoid liver: con-

siderations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology* 2001;120:1485.

A discussion of the immunologic basis of autoimmune disease and the role of the liver.

Knolle PA, Limmer A. Neighborhood politics: the immunoregulatory function of organ-resident liver endothelial cells. *Trends Immunol* 2001;22:432.

The authors provide a cogent review of current concepts regarding the role of the liver in tolerance.

Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338.

An excellent overview of the general principles of innate immunity.

Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology* 2001;120:250.

An excellent review article on how the liver affects the immune response of the host.

Reynoso-Paz S, Coppel RL, Mackay IR, et al. The immunobiology of bile and biliary epithelium. *Hepatology* 1999;30:351.

An excellent discussion of the immunologic basis of bile disorders.

Salmi M, Adams D, Jalkanen S. Cell adhesion and migration. IV. Lymphocyte trafficking in the intestine and liver. *Am J Physiol* 1998;274(1 Pt 1):G1.

This article defines the trafficking of virus cells between the gut and liver, and the molecules involved.

35.5 参考文献

- Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997;9:4.
- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338.
- Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol Rev* 2000;174:5.
- Sheth K, Bankey P. The liver as an immune organ. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:99.
- Norris S, Collins C, Doherty DG, et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol* 1998;28:84.
- Norris S, Doherty DG, Collins C, et al. Natural T cells in the human liver: cytotoxic lymphocytes with dual T cell and natural killer cell phenotype and function are phenotypically heterogeneous and include V α 24-J α Q and $\gamma\delta$ T-cell receptor-bearing cells. *Hum Immunol* 1999;60:20-31.
- Hata K, Van Thiel DH, Herberman RB, et al. Natural killer activity of human liver-derived lymphocytes in various liver diseases. *Hepatology* 1991;14:495.
- Takii Y, Hashimoto S, Iiai T, et al. Increase in the proportion of granulated CD56⁺ T cells in patients with malignancy. *Clin Exp Immunol* 1994;97:522.
- Winnock M, Lafon ME, Boulard A, et al. Characterization of liver-associated natural killer cells in patients with liver tumors. *Hepatology* 1991;13:676.
- Winnock M, Garcia-Barcina M, Huet S, et al. Functional characterization of liver-associated lymphocytes in patients with liver metastasis. *Gastroenterology* 1993;105:1152.
- Wisse E, van't Noordende JM, van der Meulen J, et al. The pit cell: description of a new type of cell occurring in rat liver sinusoids and peripheral blood. *Cell Tissue Res* 1976;173:423.
- Wisse E, Luo D, Vermijlen D, et al. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. *Semin Liver Dis* 1997;17:265.
- Bancroft GJ. The role of natural killer cells in innate resistance to infection. *Curr Opin Immunol* 1993;5:503.
- Lanier LL, Phillips JH. Inhibitory MHC class I receptors on NK cells and T cells. *Immunol Today* 1996;17:86.
- Lanier LL. On guard—activating NK-cell receptors. *Nat Immunol* 2001;2:23.
- Lanier LL, Corliss B, Phillips JH. Arousal and inhibition of human NK cells. *Immunol Rev* 1997;155:145.
- Cerwenka A, Lanier LL. Ligands for natural killer cell receptors: redundancy or specificity. *Immunol Rev* 2001;181:158.
- Porgador A, Mandelboim O, Restifo NP, et al. Natural killer cell lines kill autologous β_2 -microglobulin-deficient melanoma



- cells: implications for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13140.
19. Smyth MJ, Thia KY, Street SE, et al. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med* 2000;191:661.
 20. Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, et al. Natural killer T-cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000;192:921.
 21. Takeda K, Hayakawa Y, Van Kaer L, et al. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5498.
 22. Sugawara I. Interleukin-18 (IL-18) and infectious diseases, with special emphasis on diseases induced by intracellular pathogens. *Microbes Infect* 2000;2:1257.
 23. Gonzalez-Aseguinolaza G, de Oliveira C, Tomaska M, et al. α -Galactosylceramide-activated $V\alpha 14$ natural killer T cells mediate protection against murine malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8461.
 24. Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, et al. Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells. *Nat Immunol* 2000;1:521.
 25. Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol* 2000;1:515.
 26. Barnaba V, Franco A, Paroli M, et al. Selective expansion of cytotoxic T lymphocytes with a CD4⁺CD56⁺ surface phenotype and a T helper type 1 profile of cytokine secretion in the liver of patients chronically infected with hepatitis B virus. *J Immunol* 1994;152:3074.
 27. Nuti S, Rosa D, Valiante NM, et al. Dynamics of intrahepatic lymphocytes in chronic hepatitis C: enrichment for $V\alpha 24^+$ T cells and rapid elimination of effector cells by apoptosis. *Eur J Immunol* 1998;28:3448.
 28. Mehal WZ, Azaroli F, Crispe IN. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology* 2001;120:250.
 29. Golden-Mason L, Curry MP, Nolan N, et al. Differential expression of lymphoid and myeloid markers on differentiating hematopoietic stem cells in normal and tumor-bearing adult human liver. *Hepatology* 2000;31:1251.
 30. Baumann U, Crosby HA, Ramani P, et al. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell? *Hepatology* 1999;30:112.
 31. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th₁, Th₂, and more. *Immunol Today* 1996;17:138.
 32. Mehal WZ, Juedes AE, Crispe IN. Selective retention of activated CD8⁺ T cells by the normal liver. *J Immunol* 1999;163:3202.
 33. Crispe IN, Dao T, Klugewitz K, et al. The liver as a site of T-cell apoptosis: graveyard, or killing field? *Immunol Rev* 2000;174:47.
 34. Wesierska-Gadek J, Grimm R, Hitchman E, et al. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1998;114:329.
 35. McFarlane IG. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999;53:255.
 36. Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A, et al. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1990;336:1527.
 37. Seki S, Habu Y, Kawamura T, et al. The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag⁺ T cells in T helper 1 immune responses. *Immunol Rev* 2000;174:35.
 38. Callery MP, Kamei T, Flye MW. Kupffer cell blockade inhibits induction of tolerance by the portal venous route. *Transplantation* 1989;47:1092.
 39. Sheth K, Duffy A, Nolan B, et al. Activated neutrophils induce nitric oxide production in Kupffer cells. *Shock* 2000;14:380.
 40. Knolle PA, Limmer A. Neighborhood politics: the immunoregulatory function of organ-resident liver endothelial cells. *Trends Immunol* 2001;22:432.
 41. Bashirova AA, Geijtenbeek TB, van Duijnhoven GC, et al. A dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)-related protein is highly expressed on human liver sinusoidal endothelial cells and promotes HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001;193:671.
 42. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301.
 43. Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436.
 44. Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, et al. α_4 -Integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995;80:413.
 45. Lalor PF, Adams DH. Adhesion of lymphocytes to hepatic endothelium. *Mol Pathol* 1999;52:214.
 46. Wong J, Johnston B, Lee SS, et al. A minimal role for selectins in the recruitment of leukocytes into the inflamed liver microvasculature. *J Clin Invest* 1997;99:2782.
 47. Salmi M, Tohka S, Berg EL, et al. Vascular adhesion protein 1 (VAP-1) mediates lymphocyte subtype-specific, selectin-independent recognition of vascular endothelium in human lymph nodes. *J Exp Med* 1997;186:589.
 48. Salmi M, Adams D, Jalkanen S. Cell adhesion and migration. IV. Lymphocyte trafficking in the intestine and liver. *Am J Physiol* 1998;274(1 Pt 1):G1.
 49. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, et al. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001;33:1065.
 50. Knolle PA, Schmitt E, Jin S, et al. Induction of cytokine production in naive CD4⁺ T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th₁ cells. *Gastroenterology* 1999;116:1428.
 51. Limmer A, Ohl J, Kurts C, et al. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8⁺ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med* 2000;6:1348.
 52. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245.
 53. Kudo S, Matsuno K, Ezaki T, et al. A novel migration pathway for rat dendritic cells from the blood: hepatic sinusoids—lymph translocation. *J Exp Med* 1997;185:777.
 54. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767.
 55. Demetris AJ, Sever C, Kakizoe S, et al. S100 protein—positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. Relevance to pathogenesis? *Am J Pathol* 1989;134:741.
 56. Tanimoto K, Akbar SM, Michitaka K, et al. Immunohistochemical localization of antigen-presenting cells in liver from patients with primary biliary cirrhosis: highly restricted distribution of CD83-positive activated dendritic cells. *Pathol Res Pract* 1999;195:157.
 57. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 1999;162:5584.
 58. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, et al. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001;120:512.
 59. Qian S, Demetris AJ, Murase N, et al. Murine liver allograft transplantation: tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology* 1994;19:916.
 60. Thomson AW, Lu L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today* 1999;20:27.
 61. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448.
 62. Cantor HM, Dumont AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 1967;215:744.
 63. Gorczynski RM, Chan Z, Chung S, et al. Prolongation of rat small-bowel or renal allograft survival by pretransplant transfusion and/or by varying the route of allograft venous drainage. *Transplantation* 1994;58:816.
 64. Cattral MS, Bigam DL, Hemming AW, et al. Portal venous and enteric exocrine drainage versus systemic venous and bladder exocrine drainage of pancreas grafts: clinical outcome of 40 consecutive transplant recipients. *Ann Surg* 2000;232:688.
 65. Nymann T, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, et al. Patterns of acute rejection in portal-enteric versus systemic-bladder pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:175.
 66. Kamada N, Davies HS, Wight D, et al. Liver transplantation in the rat. Biochemical and histological evidence of complete tol-



- erance induction in nonrejection strains. *Transplantation* 1983; 35:304.
67. Calne RY, Sells RA, Pena JR, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969;223:472.
 68. Calne RY. Immunological tolerance—the liver effect. *Immunol Rev* 2000;174:280.
 69. Gorczynski L, Chen Z, Hu J, et al. Evidence that an OX-2-positive cell can inhibit the stimulation of type 1 cytokine production by bone marrow-derived B7-1- (and B7-2)-positive dendritic cells. *J Immunol* 1999;162:774.
 70. Steptoe RJ, Fu F, Li W, et al. Augmentation of dendritic cells in murine organ donors by Flt3 ligand alters the balance between transplant tolerance and immunity. *J Immunol* 1997;159:5483.
 71. Doherty DG, O'Farrelly C. Dendritic cells: regulators of hepatic immunity or tolerance? *J Hepatol* 2001;34:156.
 72. Bertolino P, Trescol-Biemont MC, Rabourdin-Combe C. Hepatocytes induce functional activation of naïve CD8⁺ T lymphocytes but fail to promote survival. *Eur J Immunol* 1998;28:221.
 73. Bertolino P, Bowen DG, McCaughan GW, et al. Antigen-specific primary activation of CD8⁺ T cells within the liver. *J Immunol* 2001;166:5430.
 74. Saad AJ, Jerrells TR. Flow cytometric and immunohistochemical evaluation of ethanol-induced changes in splenic and thymic lymphoid cell populations. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:796.
 75. Spinozzi F, Agea E, Fiorucci G, et al. Ethanol-induced CD3 and CD2 hyporesponsiveness of peripheral blood T lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:939.
 76. Pennington HL, Wilce PA, Worrall S. A comparison of lipopolysaccharide-induced hepatitis in ethanol-fed Wistar and Lewis rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1525.
 77. Klassen LW, Thiele GM. Immune reactivity to proteins bio-transformed by alcohol metabolites. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22[5 Suppl]:2045.
 78. Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, et al. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998;115:443.
 79. Bautista AP. Chronic alcohol intoxication attenuates human immunodeficiency virus-1 glycoprotein 120-induced superoxide anion release by isolated Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:474.
 80. Bautista AP. The role of Kupffer cells and reactive oxygen species in hepatic injury during acute and chronic alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22[5 Suppl]:255S.
 81. Bautista AP. Chronic alcohol intoxication induces hepatic injury through enhanced macrophage inflammatory protein-2 production and intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver. *Hepatology* 1997;25:335.
 82. Bautista A. The role of Kupffer cells in the induction of hepatotoxicity and immunosuppression in chronic alcoholic rats. In: Wisse E, Knook D, Wake K, eds. *Cells of the hepatic sinusoids*, vol 5. Leiden: Kupffer Cell Foundation, 1995:70.
 83. Bautista A, Spitzer J, Potter B, et al. The impact of alcohol on the free radical formation and chemokine release by Kupffer cells. In: Knook D, Wisse E, Fraser R, eds. *Cells of the hepatic sinusoids*, vol 7. Leiden: Kupffer Cell Foundation, 1998.
 84. Ingalls RR, Golenbock DT. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1995;181: 1473.
 85. Bautista AP, Spolarics Z, Jaeschke H, et al. Antineutrophil monoclonal antibody (1F12) alters superoxide anion release by neutrophils and Kupffer cells. *J Leukoc Biol* 1994;55:328.
 86. Hoek JB, Thomas AP, Rubin R, et al. Ethanol-induced mobilization of calcium by activation of phosphoinositide-specific phospholipase C in intact hepatocytes. *J Biol Chem* 1987;262: 682.
 87. Hoek J, Khokodenko B. Intracellular signaling network as a target for ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:S225.
 88. Meyer M, Schreck R, Moller J, et al. Redox control of gene expression by eukaryotic transcription factors NF- κ B, AP-1, and SRF/TCF. In: Pasquier D, ed. *Oxidative stress, cell activation, and viral infection*. Basel: Birkhauser-Verlag, 1994:217.
 89. Afford SC, Fisher NC, Neil DA, et al. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol* 1998;186: 82.
 90. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, et al. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22[5 Suppl]:248S.
 91. Maltby J, Wright S, Bird G, et al. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO- α and histopathological evidence of alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1156.
 92. Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P-450 db1. *J Clin Invest* 1989;83:1066.
 93. Kammer AR, van der Burg SH, Grabscheid B, et al. Molecular mimicry of human cytochrome P-450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T-cell recognition. *J Exp Med* 1999;190: 169.
 94. Yeaman SJ, Fussey SP, Danner DJ, et al. Primary biliary cirrhosis: identification of two major M2 mitochondrial autoantigens. *Lancet* 1988;1:1067.
 95. Fussey SP, Lindsay JG, Fuller C, et al. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: analysis of reactivity against eukaryotic and prokaryotic 2-oxo acid dehydrogenase complexes. *Hepatology* 1991;13:467.
 96. Kita H, Mackay IR, Van De Water J, et al. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology* 2001;120:1485.
 97. Yamamoto AM, Mura C, De Lemos-Chiarandini C, et al. Cytochrome P-450 IID6 recognized by LKM1 antibody is not exposed on the surface of hepatocytes. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:381.
 98. Loeper J, Descatoire V, Maurice M, et al. Cytochromes P-450 in human hepatocyte plasma membrane: recognition by several autoantibodies. *Gastroenterology* 1993;104:203.
 99. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721.
 100. Joplin R, Lindsay JG, Johnson GD, et al. Membrane dihydrolipoamide acetyltransferase (E2) on human biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1992;339:93.
 101. Joplin RE, Johnson GD, Matthews JB, et al. Distribution of pyruvate dehydrogenase dihydrolipoamide acetyltransferase (PDC-E2) and another mitochondrial marker in salivary gland and biliary epithelium from patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1375.
 102. Reynoso-Paz S, Coppel RL, Mackay IR, et al. The immunobiology of bile and biliary epithelium. *Hepatology* 1999;30:351.
 103. Graham AM, Dollinger MM, Howie SE, et al. Bile duct cells in primary biliary cirrhosis are "primed" for apoptosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:553.
 104. Bansal AS, Thomson A, Steadman C, et al. Serum levels of interleukins 8 and 10, interferon gamma, granulocyte-macrophage colony stimulating factor and soluble CD23 in patients with primary sclerosing cholangitis. *Autoimmunity* 1997;26:223.
 105. Snook JA, Chapman RW, Sachdev GK, et al. Peripheral blood and portal tract lymphocyte populations in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1989;9:36.
 106. Mondelli M, Eddleston AL. Mechanisms of liver cell injury in acute and chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 1984;4:47.
 107. Su F, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8744.
 108. Terradillos O, Pollicino T, Lecoeur H, et al. p53-independent apoptotic effects of the hepatitis B virus HBx protein in vivo and in vitro. *Oncogene* 1998;17:2115.
 109. Aritomi T, Yatsushashi H, Fujino T, et al. Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1125.
 110. Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, et al. Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp Med* 1993;178:1541.
 111. Winwood PJ, Arthur MJ. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:50.
 112. Ding JW, Ning Q, Liu MF, et al. Fulminant hepatic failure in murine hepatitis virus strain 3 infection: tissue-specific expression of a novel fgl2 prothrombinase. *J Virol* 1997;71:9223.
 113. Zhu N, Khoshnan A, Schneider R, et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J*



- Virology* 1998;72:3691.
114. Zibert A, Meisel H, Kraas W, et al. Early antibody response against hypervariable region 1 is associated with acute self-limiting infections of hepatitis C virus. *Hepatology* 1997;25:1245.
 115. Bassett SE, Thomas DL, Brasky KM, et al. Viral persistence, antibody to E1 and E2, and hypervariable region 1 sequence stability in hepatitis C virus-inoculated chimpanzees. *J Virol* 1999;73:1118.
 116. Major ME, Mihalik K, Fernandez J, et al. Long-term follow-up of chimpanzees inoculated with the first infectious clone for hepatitis C virus. *J Virol* 1999;73:3317.
 117. Sigal LJ, Crotty S, Andino R, et al. Cytotoxic T-cell immunity to virus-infected nonhaematopoietic cells requires presentation of exogenous antigen. *Nature* 1999;398:77.
 118. He XS, Rehmann B, Lopez-Labrador FX, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8(+) T cells in peripheral blood and liver using peptide-MHC tetramers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5692.
 119. Korth MJ, Katze MG. Evading the interferon response: hepatitis C virus and the interferon-induced protein kinase, PKR. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;242:197.
 120. Bird G, Friend P, Donaldson P, et al. Hyperacute rejection in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1989;21:3742.
 121. Hubscher SG, Adams DH, Buckels JA, et al. Massive haemorrhagic necrosis of the liver after liver transplantation. *J Clin Pathol* 1989;42:360.
 122. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519.
 123. Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol* 1988;132:489.
 124. Mor E, Solomon H, Gibbs JF, et al. Acute cellular rejection following liver transplantation: clinical pathologic features and effect on outcome. *Semin Liver Dis* 1992;12:28.
 125. Ratner LE, Phelan D, Brunt EM, et al. Probable antibody-mediated failure of two sequential ABO-compatible hepatic allografts in a single recipient. *Transplantation* 1993;55:814.
 126. Imagawa DK, Noguchi K, Iwaki Y, et al. Hyperacute rejection following ABO-compatible orthotopic liver transplantation—a case report. *Transplantation* 1992;54:1114.
 127. Gubernatis G, Lauchart W, Jonker M, et al. Signs of hyperacute rejection of liver grafts in rhesus monkeys after donor-specific presensitization. *Transplant Proc* 1987;19(1 Pt 2):1082.
 128. Ludwig J. Terminology of hepatic allograft rejection (glossary). *Semin Liver Dis* 1992;12:89.
 129. Demetris AJ, Murase N, Nakamura K, et al. Immunopathology of antibodies as effectors of orthotopic liver allograft rejection. *Semin Liver Dis* 1992;12:51.
 130. Demetris AJ, Qian SG, Sun H, et al. Liver allograft rejection: an overview of morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 1990;14(Suppl 1):49.
 131. Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, et al. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991;14(4 Pt 1):721.
 132. Ludwig J, Batts KP, Ploch M, et al. Endotheliitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc* 1989;64:545.
 133. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al. Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987;11:1.
 134. Krams SM, Martinez OM. Apoptosis as a mechanism of tissue injury in liver allograft rejection. *Semin Liver Dis* 1998;18:153.
 135. Molajoni ER, Cinti P, Orlandini A, et al. Mechanism of liver allograft rejection: the indirect recognition pathway. *Hum Immunol* 1997;53:57.
 136. Fleming KA, McMichael A, Morton JA, et al. Distribution of HLA class I antigens in normal human tissue and in mammary cancer. *J Clin Pathol* 1981;34:779.
 137. Steinhoff G, Wonigeit K, Pichlmayr R. Analysis of sequential changes in major histocompatibility complex expression in human liver grafts after transplantation. *Transplantation* 1988;45:394.
 138. Hubscher SG, Adams DH, Elias E. Changes in expression of major histocompatibility complex class II antigens in liver allograft rejection. *Transplant Proc* 1990;22:1828.
 139. Scholz M, Auth MK, Markus BH. The immunological role of biliary epithelial cells in human liver transplant rejection. *Transpl Immunol* 1997;5:142.
 140. Lang T, Krams SM, Berquist W, et al. Elevated biliary interleukin 5 as an indicator of liver allograft rejection. *Transpl Immunol* 1995;3:291.
 141. Martinez OM, Krams SM, Sterneck M, et al. Intragraft cytokine profile during human liver allograft rejection. *Transplantation* 1992;53:449.
 142. Afford SC, Hubscher S, Strain AJ, et al. Apoptosis in the human liver during allograft rejection and end-stage liver disease. *J Pathol* 1995;176:373.
 143. Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, et al. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987;7:476.
 144. Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: the syndromes and their mechanisms. *Semin Liver Dis* 1993;13:261.
 145. Lowes JR, Hubscher SG, Neuberger JM. Chronic rejection of the liver allograft. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:401.
 146. Demetris AJ, Murase N, Delaney CP, et al. The liver allograft, chronic (ductopenic) rejection, and microchimerism: what can they teach us? *Transplant Proc* 1995;27:67.
 147. Donaldson P, Underhill J, Doherty D, et al. Influence of human leukocyte antigen matching on liver allograft survival and rejection: "the dualistic effect." *Hepatology* 1993;17:1008.