

## • 论 著 •

## 乙型肝炎病毒感染相关疾病患者 T 淋巴细胞亚群的变化与意义

朱文静, 陈 江, 遂心敏, 施绍瑞  
(宜宾市第二人民医院, 四川宜宾 644000)

**摘要:** 目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染相关疾病患者淋巴细胞亚群变化的临床意义。方法 选取 2013 年 1~12 月住院和门诊患者 257 例, 根据 HBV 感染相关疾病类型分为乙肝携带者(ASC)组、慢性乙型肝炎(CHB)组、肝硬化(LC)组、原发性肝癌(PHC)组; 另选取同期体检健康者 50 例纳入对照组。采用流式细胞仪检测所有受试者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值和百分比, 以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值, 并进行比较分析。结果 ASC、CHB、LC 组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值和百分比, 以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与对照组比较, PHC 组患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值和百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均降低, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 外周血淋巴细胞亚群可作为 HBV 慢性感染患者细胞免疫功能的监测指标。

**关键词:** 乙型肝炎携带者; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 原发性肝癌; T 淋巴细胞亚群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1102-02

### The changes and significance of T lymphocytes subsets in diseases related to HBV infection

Zhu Wenjing, Chen Jiang, Lu Xinmin, Shi Shaorui

(the No. 2 People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

**Abstract: Objective** To investigate clinical significance of the changes in the peripheral blood T lymphocytes subsets in patients with diseases related to HBV infection. **Methods** 257 cases of inpatients and outpatients were selected from Jan. to Dec. 2013, and were divided into hepatitis B carriers (ASC) group, chronic hepatitis B (CHB) group, hepatocirrhosis (LC) group and primary liver cancer (PHC) group according to types of diseases related to HBV infection. Other 50 healthy individuals conducted physical examination were enrolled in the control group. The absolute CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell count, and CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> percentage and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> value were detected in all subjects by using flow cytometer. These data were compared and analyzed. **Results** Compared with the control group, there were no significant differences of the absolute CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell count, and CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> percentage and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> value in ASC group, CHB group and LC group ( $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the absolute CD4<sup>+</sup> T-cell count, CD4<sup>+</sup> percentage and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> value were decreased in the PHC group, while the CD8<sup>+</sup> percentage were increased in the PHC group, there were statistical significant differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The peripheral blood T lymphocyte subsets could be monitor indexes of cell immune function in diseases related to HBV infection.

**Key words:** hepatitis B carriers; chronic hepatitis B; hepatocirrhosis; primary liver cancer; T lymphocytes subsets

乙型肝炎发病机制复杂, 目前认为宿主细胞免疫功能失衡是造成病理损伤的主要原因。研究认为乙型肝炎的临床表现及预后与细胞免疫功能密切相关, T 淋巴细胞亚群的功能与细胞数量失衡是乙型肝炎病毒(HBV)引起机体组织损伤的相关病理机制<sup>[1-2]</sup>。本研究应用流式细胞仪检测了 HBV 感染相关疾病患者 T 淋巴细胞亚群的变化。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 1~12 月宜宾市第二人民医院传染科住院和门诊患者 257 例, 其中男 196 例, 女 61 例; 年龄 18~75 岁, 平均(45.3±5.2)岁; 根据 HBV 感染相关疾病类型进行分组, 其中乙型肝炎携带者(ASC)72 例纳入 ASC 组, 慢性乙型肝炎(CHB)55 例纳入 CHB 组, 肝硬化(LC)46 例纳入 LC 组, 原发性肝癌(PHC)34 例纳入 PHC 组。所有患者诊断均符合 2000 年中华医学学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎的诊断标准<sup>[3]</sup>。另选取 50 例该院体检健康者设为对照组, 均肝功能正常, 无肝炎、血吸虫病史, 各型肝炎(甲、乙、丙、丁、戊、庚等)抗体阴性。

**1.2 方法** 所有受试者于清晨采集空腹静脉血 5 mL, 以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝。采用流式细胞分析技术测定

CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值, 仪器为 FACS canto II 型流式细胞仪(美国 BD 公司), CD 系列单克隆抗体由美国 BD 公司提供。所有操作均严格按照说明书操作进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 HBV 感染相关疾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群百分比比较** 各 HBV 感染相关疾病组 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); CHB、LC、PHC 组 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比均降低, 但仅 PHC 组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); PHC 组 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比较对照组升高, 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 各 HBV 感染相关疾病组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均下降, 但仅 PHC 组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 HBV 感染相关疾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群绝对值比较** 与对照组比较, 各 HBV 感染相关疾病组 CD3<sup>+</sup> T 淋巴

细胞绝对值与 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值均降低,但仅 PHC 组与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组比较,ASC、CHB、LC 组 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值均升高,PHC 组降低,但比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 HBV 感染相关疾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> %	CD4 <sup>+</sup> %	CD8 <sup>+</sup> %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	50	70.1±10.4	40.5±8.6	28.5±8.9	1.67±0.32
ASC 组	72	69.4±11.2	41.2±10.1	27.6±10.5	1.65±0.28
CHB 组	55	68.9±9.8	38.9±9.6	28.9±8.8	1.45±0.23
LC 组	46	70.5±12.6	35.4±8.7	34.8±9.9	1.12±0.25
PHC 组	34	65.8±14.4	25.9±8.2*	29.8±9.8*	0.98±0.31*

\*:  $P>0.05$ , 与对照组比较。

表 2 HBV 感染相关疾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群绝对值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> (/UL)	CD4 <sup>+</sup> (/UL)	CD8 <sup>+</sup> (/UL)
对照组	50	2 001.5±36.4	1 305.6±39.4	696.5±37.8
ASC 组	72	1 890.2±46.0	1 025.5±40.1	701.5±45.6
CHB 组	55	1 886.1±28.4	956.5±35.2	895.4±44.1
LC 组	46	1 756.6±41.4	859.6±27.4	798.6±58.6
PHC 组	34	1 050.4±56.2*	396.1±48.9*	568.2±54.9

\*:  $P<0.05$ , 与对照组比较。

### 3 讨 论

HBV 感染人体后是否发病、病情的轻重及转归都与宿主的免疫应答有关,且可能主要与细胞免疫反应有关,而 T 淋巴细胞是人体主要的免疫细胞。CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞代表总 T 淋巴细胞,根据细胞表面表达的 CD4<sup>+</sup> 或 CD8<sup>+</sup> 分子,将其分为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,即辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞);CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞,即细胞毒性 T 淋巴细胞(Tc 细胞)和抑制性 T 淋巴细胞(Ts 细胞)<sup>[4]</sup>。Th 细胞在免疫应答中除了起辅助、诱导作用外,还分泌细胞因子,启动迟发性过敏反应等<sup>[4-6]</sup>。Th 细胞按所分泌的细胞因子分为 Th0、Th1、Th2、Th3 等亚型。其中 Th1 亚型分泌的白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFN-γ)在防御细胞内病原体的免疫应答,以及促进 T 淋巴细胞的抗病毒细胞毒性中起关键作用。其他亚型分泌的细胞因子在体液免疫调节中也起一定作用。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞减少和功能下降,可导致机体免疫功能低下,特别造成细胞免疫功能低下,使得 HBV 不能被有效地清除。Ts 细胞通过分泌可溶性介质下调体液免疫和细胞免疫。而 Tc 细胞是细胞免疫的主要效应细胞,在被细胞因子激活后,产生穿孔素和颗粒酶破坏靶细胞,这是 HBV 感染后引起肝细胞损伤的主要原因,也是造成肝细胞不断破坏从而引起患者丙氨酸氨基转移酶持续增高的原因之一<sup>[7]</sup>,同时是机体清除细胞内病毒的主要机制<sup>[8]</sup>。

(上接第 1101 页)

media thickening of common carotid artery as indicator of coronary artery disease[J]. Angiology, 1996, 47(6): 61-66.

[3] 李迪,申平,李霜,等. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(9): 1095-1097.

[4] Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men[J]. Stroke, 2004, 35(12): 2788-2794.

[5] Sugo A, Nakajima S, Kurata T, et al. Ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis emphasizing the variety of intimal medial thickness and the relationship with coronary risk factors[J]. J

本研究对 HBV 感染引起的常见疾病进行分组,并对淋巴细胞亚群的检测结果进行分析。研究结果显示,ASC、CHB、LC 组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比及绝对值与对照组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。在 ASC、CHB、LC 组中出现了 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值轻度升高,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值降低,且 CHB 与 LC 组中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比轻度升高,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比轻度降低,与对照组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明 ASC、CHB、LC 患者的 T 淋巴细胞免疫水平未受到明显影响,基本维持在正常水平,并反映出该类疾病患者的细胞免疫水平处于上调和激活状态,可能与 HBV 持续感染慢性化有关,这对于清除病毒、控制疾病进程有重要作用。PHC 组中的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值明显降低,高 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比可能是肝细胞损伤的原因之一,随着肝细胞损伤的加重,细胞免疫功能出现进行性失调,免疫细胞绝对值减少。免疫细胞水平下降说明机体参与免疫反应的免疫活性细胞不足,进一步影响了免疫功能的失衡<sup>[9]</sup>。

综上所述,应用流式细胞术检测 HBV 感染中 T 淋巴细胞亚群的绝对值和百分比,是评估病毒感染后细胞免疫功能的一项重要手段,对 HBV 感染性疾病的诊断、治疗和监测具有重要意义。

### 参考文献

[1] 谷军生,余祖江,江河清. 慢乙肝急性发作后 T 细胞亚群变化及胸腺肽的调节作用[J]. 山东医药, 2008, 48(34): 96-97.

[2] Bayard F, Godon O, Nalpas B, et al. T-cell responses to hepatitis B splice-generated protein of hepatitis B virus and inflammatory cytokines/chemokines in chronic hepatitis B patients. ANRS study: HB EP 02 HBSP-FIBRO[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(12): 872-880.

[3] 钱金娟,裴豪. 乙型肝炎患者免疫功能的检测及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(4): 198-200.

[4] 张根兴. 细胞免疫功能的检测在乙肝诊治中的意义和价值[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(44): 116-117.

[5] 李秀梅,梁树人,李顺天,等. 乙型肝炎患者外周血 T 细胞亚群的分析及意义[J]. 2012, 52(20): 63-65.

[6] Ferri S, Lalanne C, Masi C, et al. Regulatory T cell defects in adult autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2012, 57(5): 1154-1155.

[7] Gershwin ME, Krawitt EL. Autoimmune hepatitis: 50 years of (slow) progress[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 754-756.

[8] 吴健林,曾志励,吴继周,等. 乙肝病毒感染患者外周血 T 淋巴细胞亚群分析[J]. 广西医科大学学报, 2009, 25(2): 229-230.

[9] 林泽伟,骆必伟,袁晓东,等. 原发性肝癌患者肿瘤浸润 T 淋巴细胞亚群分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2013, 16(7): 523-526.

(收稿日期:2014-11-28)

Cardio, 1997, 30(6): 321-329.

[6] 吴莉娟. 同型半胱氨酸与急性脑梗死近期预后的关系[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(16): 2410-2411.

[7] Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, et al. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke[J]. Mediators Inflamm, 2007, 2007: 15929.

[8] 吴海琴,成红学,张桂莲,等. 脑梗死患者糖化血红蛋白与颈动脉粥样硬化的关系探讨[J]. 中国血液流变学杂志, 2007, 17(2): 219-222.

(收稿日期:2014-11-08)