

系统检测慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞免疫表型的临床意义

吴引伟, 文剑, 赵伟, 张亮, 宋玉华, 谈国蕾, 赵磊

吴引伟, 文剑, 赵伟, 张亮, 宋玉华, 谈国蕾, 赵磊, 东南大学医学院附属南京市第二医院细胞室 江苏省南京市 210003
2003年度南京市医学科技发展项目, No. YKK0328;
2003年度江苏省社会发展指导性项目, No. BS2003601
通讯作者: 吴引伟, 江苏省南京市鼓楼区钟阜路1号, 南京市第二医院细胞室. njchongchong@163.com
电话: 025-83432214-2155 传真: 025-83471484
收稿日期: 2006-08-28 接受日期: 2006-09-20

Clinical values of systemic analysis of peripheral blood mononuclear cell subsets in patients with chronic hepatitis B

Yin-Wei Wu, Jian Wen, Wei Zhao, Liang Zhang, Yu-Hua Song, Guo-Lei Tan, Lei Zhao

Yin-Wei Wu, Jian Wen, Wei Zhao, Liang Zhang, Yu-Hua Song, Guo-Lei Tan, Lei Zhao, Cell Laboratory, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Medical College of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China
Supported by the Medical Science and Technology Foundation of Nanjing City, Jiangsu Province, No. YKK0328, and the Societal Directive Research Programs of Science and Technology Commission of Jiangsu Province, No. BS2003601

Correspondence to: Yin-Wei Wu, Cell Laboratory, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Medical College of Southeast University, 1 Zhongfu Road, Gulou District, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. njchongchong@163.com

Received: 2006-08-28 Accepted: 2006-09-20

Abstract

AIM: To study the clinical values of systemic detection for peripheral blood mononuclear cell (PBMC) subsets in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Flow cytometry (FCM) was used to detect the expression of CD₃, CD₄, CD₅, CD₂₅, CD₂₈ and CD₃₈ in peripheral blood lymphocytes from 28 CHB patients and 22 healthy controls, and their correlations between the quantification of hepatitis B virus (HBV) DNA.

RESULTS: The levels of CD₄⁺CD₂₅⁺, CD₈⁺HLADR⁺CD₃₈⁺, CD₃⁺CD₁₉⁺, CD₅⁺CD₁₉⁺ and CD₁₉⁺CD₃₈⁺ lymphocytes in CHB patients with

chronic hepatitis B were significantly higher than those in the controls ($t = 2.37, 3.71, 4.10, 2.31, 2.17, P < 0.05$), while the levels of CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺ and CD₃⁺CD₍₁₆₊₅₆₎⁺ lymphocytes were lower than those in the controls ($t = 3.14, 3.20, 2.51, P < 0.05$). In the patients with high replication of HBV DNA (more than 10⁹ copies/L), the numbers of CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺, CD₄⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺, CD₈⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺ and CD₄⁺CD₃₈⁺ cells were increased dramatically as compared with those in the patients with low HBV replication ($t = 2.16, 2.42, 2.83, 3.01, 2.50, P < 0.01$ or $P < 0.05$).

CONCLUSION: The activation of T and B lymphocytes is up-regulated in the peripheral blood of CHB patients, while the number of natural killer cells is decreased. Meanwhile, the levels of T lymphocytes are increased in patients with high HBV replication.

Key Words: Lymphocytes; Immune phenotype; Flow cytometry; Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B

Wu YW, Wen J, Zhao W, Zhang L, Song YH, Tan GL, Zhao L. Clinical values of systemic analysis of peripheral blood mononuclear cell subsets in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(34):3321-3325

摘要

目的: 系统研究慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞免疫表型以及与临床的关系。

方法: 用流式细胞术测定28例慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞膜CD₃, CD₄, CD₅, CD₂₅, CD₂₈及CD₃₈等相关CD分子的表达情况, 并与22例健康对照组比较, 并分析其与HBV DNA及临床的相关性。

结果: 28例慢性乙型肝炎患者外周血中CD₄⁺CD₂₅⁺, CD₈⁺HLADR⁺CD₃₈⁺, CD₃⁺CD₁₉⁺, CD₅⁺CD₁₉⁺及CD₁₉⁺CD₃₈⁺淋巴细胞数明显高于健康对照组($t = 2.37, 3.71, 4.10, 2.31, 2.17, P < 0.05$), 而CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺及

■背景资料

乙型肝炎的肝细胞损伤主要是通过机体一系列免疫应答所造成, 其中以细胞免疫为主。机体免疫反应的强弱及免疫调节机能是否正常与乙型肝炎临床类型及转归有密切关系。淋巴细胞在慢性乙型肝炎的发病、治疗和预后中都扮演了重要的角色, 但是在慢性乙型肝炎患者的发病过程中, 到底是哪一种淋巴细胞、哪一种淋巴细胞亚群参与了炎症反应, 以及其在种类或数量上具体有何改变, 国内外文献都未见有详细报道。

■创新盘点

本文应用流式细胞术技术以及淋巴细胞亚群分析高级组合的方法,对慢性乙型肝炎患者外周血中的淋巴细胞进行全面深入的研究,从质和量两个方面来阐明了淋巴细胞及其亚群在慢性乙型肝炎发病机理中的变化规律,系统地分析了慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞的变化与临床的关系,并探求具有诊断价值和评估疗效的免疫学指标。

CD₃⁺CD₍₁₆₊₅₆₎⁺淋巴细胞数明显低于健康对照组($t = 3.14, 3.20, 2.51, P < 0.05$)。外周血中HBV DNA含量 $>10^9$ copies/L的患者其CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺, CD₄⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺, CD₈⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺及CD₄⁺CD₃₈⁺淋巴细胞数均显著高于HBV DNA含量 $<10^9$ copies/L的患者,差别有统计学意义($t = 2.16, 2.42, 2.83, 3.01, 2.50, P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

结论:慢性乙型肝炎患者T、B两种淋巴细胞的活化程度均较高, NK细胞数量减少;体内HBV复制活跃的患者其T淋巴细胞活化程度较高。

关键词:淋巴细胞; 免疫表型; 流式细胞术; 乙肝病毒; 慢性乙型肝炎

吴引伟, 文剑, 赵伟, 张亮, 宋玉华, 谈国蕾, 赵磊. 系统检测慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞免疫表型的临床意义. 世界华人消化杂志 2006;14(34):3321-3325

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3321.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)是一种非细胞毒性病毒,其所致的肝细胞损坏是由机体针对HBV特异性抗原的免疫反应所引起, HBV感染所致的不同临床结果与机体不同的免疫状态密切相关^[1]。目前,国内外关于T细胞免疫在乙型肝炎发病中的报道较多^[2-3],但系统的对慢性乙型肝炎患者体内淋巴细胞的研究相对较少,本研究旨在系统的探讨T、B两种淋巴细胞及其活化状况在慢性乙型肝炎的发病机制以及治疗和预后中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 28例慢性乙型肝炎患者均为本院2004-08/2005-05收治的住院患者,其中男20例,女8例,年龄14-55(平均 28.6 ± 13.5)岁。所有病例的诊断均符合2000-09全国第10次传染病寄生虫病学术会议所修定的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[4]。22例健康对照者为本院正常体检的职工,其中男15例,女性7,年龄18-35(平均 24.5 ± 6.9)岁。流式细胞仪为美国Bectond-Dickinson公司的FACSCalibur型; EDTA. K₂抗凝管为美国Bectond-Dickinson公司产品; CD₃, CD₄, CD₅, CD₁₉, CD₂₈及CD₃₈等各种荧光标记mAb为美国Beckman Coulter公司产品。

1.2 方法

1.2.1 T、B两种淋巴细胞及其活化状况的检测 对慢性乙型肝炎患者及健康对照者的抗凝全

血应用以下荧光素: 异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE)、藻红蛋白-花青组合染料(PE-Cy5)及别藻蓝蛋白(APC)标记的单抗组合进行染色: MsIgG2α-FITC, MsIgG2α-PE, MsIgG2α-PE-Cy5, MsIgG2α-APC; CD₃, CD₁₉, CD₈, CD₄, CD₆₂L, CD₄₅RA, CD₈, CD₄, CD₄₅RO, CD₄₅RA, CD₈, CD₄, CD₉₅, CD₂₈, CD₈, CD₄, CD₂₉, CD₂₅, CD₈, CD₄, CD₃₈, HLADR, CD₈, CD₄, CD₃₈, CD₂₃, CD₁₉, CD₅, CD₃, CD₍₁₆₊₅₆₎。室温避光孵育15 min, 加入溶血素100 μL, 室温孵育10 min, 再加入ddH₂O 1000 μL, 室温孵育10 min, FACSCCELLQUEST软件进行检测分析, 共收集10 000个细胞。流式细胞仪结果分析: 以前向角散射光(FSC)为横坐标, 侧向角散射光(SSC)为纵坐标, 对淋巴细胞群进行设门, 以同型对照(MsIgG2α)分别设定不同荧光素的阴性界限; 确定T、B两种淋巴细胞的百分率并分别分析淋巴细胞表面各种CD分子的表达情况。

1.2.2 慢性乙型肝炎患者外周血中HBV DNA的定量测定 检测患者T、B淋巴细胞的同时, 检测患者血清中HBV DNA的含量, 方法为荧光定量PCR法, 仪器为罗氏公司的实时荧光定量PCR仪, HBV DNA的检测阈值为 5×10^5 copies/L。

统计学处理 用SPSS10.0软件包进行统计学分析, 均数间的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎患者外周血T、B淋巴细胞及其活化状况 28例慢性乙型肝炎患者外周血中CD₄⁺CD₂₅⁺, CD₈⁺HLADR⁺CD₃₈⁺, CD₃⁺CD₁₉⁺, CD₅⁺CD₁₉⁺及CD₁₉⁺CD₃₈⁺淋巴细胞数明显高于健康对照组; CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺及CD₃⁺CD₍₁₆₊₅₆₎⁺淋巴细胞数明显低于健康对照组, 差别均有统计学意义(表1)。

2.2 HBV DNA含量不同的慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞及其活化状况 外周血中HBV DNA含量 $>10^9$ copies/L的患者其CD₃⁺CD₈⁺, CD₈⁺CD₂₈⁺, CD₄⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺, CD₈⁺CD₄₅RA⁺CD₆₂L⁺及CD₄⁺CD₃₈⁺淋巴细胞数均显著高于HBV DNA含量 $<10^9$ copies/L的患者, 差别有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

HBV并不直接引起肝细胞的损伤, 机体免疫应答是引起肝细胞损害的重要原因。目前研究认为, 细胞免疫反应是HBV感染后引起肝细胞损害的主要机制^[5-8], 包括特异性杀伤T细

表 1 慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞及其活化状况的测定结果(mean \pm SD, %)

CD分子标志	组别		<i>t</i>	<i>p</i>
	慢乙肝组 (<i>n</i> = 28)	对照组 (<i>n</i> = 22)		
CD ₃ ⁺	57.7 \pm 13.4	53.1 \pm 13.3	1.18	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₄ ⁺	33.5 \pm 11.1	28.6 \pm 10.7	1.55	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₈ ⁺	21.3 \pm 7.9	19.2 \pm 6.2	1.03	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₈ ⁺	3.4 \pm 2.0	6.7 \pm 4.8	3.14	<0.01
CD ₃ ⁺ CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺	2.9 \pm 8.4	2.5 \pm 5.2	0.21	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺	12.5 \pm 4.7	13.4 \pm 8.3	0.50	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₂₉ ⁺	21.2 \pm 8.7	18.7 \pm 11.0	0.88	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₂₉ ⁺	13.3 \pm 11.4	10.8 \pm 5.5	0.94	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₂₈ ⁺	34.7 \pm 11.4	28.9 \pm 10.0	1.85	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₂₈ ⁺	0.8 \pm 0.9	1.3 \pm 1.3	1.42	>0.05
CD ₈ ⁺ CD ₂₈ ⁺	20.1 \pm 6.7	17.8 \pm 7.0	1.19	>0.05
CD ₈ ⁺ CD ₂₈ ⁺	5.8 \pm 3.5	10.4 \pm 6.3	3.20	<0.01
CD ₄ ⁺ CD ₄₅ RA ⁺ CD ₆₂ L ⁺	38.0 \pm 10.1	43.7 \pm 12.0	1.78	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₄₅ RO ⁺ CD ₄₅ RA ⁺	47.7 \pm 14.9	44.2 \pm 13.7	0.84	>0.05
CD ₈ ⁺ CD ₄₅ RA ⁺ CD ₆₂ L ⁺	43.1 \pm 13.9	39.3 \pm 14.0	0.94	>0.05
CD ₈ ⁺ CD ₄₅ RO ⁺ CD ₄₅ RA ⁺	24.5 \pm 15.4	23.4 \pm 11.7	0.27	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₂₅ ⁺	18.3 \pm 9.0	12.6 \pm 7.2	2.37	<0.05
CD ₄ ⁺ HLADR ⁺	3.7 \pm 5.9	2.3 \pm 2.7	0.99	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₃₈ ⁺	5.5 \pm 3.7	5.5 \pm 3.4	0.05	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₉₅ ⁺	12.8 \pm 6.8	11.9 \pm 7.4	0.44	>0.05
CD ₄ ⁺ HLADR ⁺ CD ₃₈ ⁺	3.0 \pm 2.6	2.1 \pm 1.6	1.37	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺ CD ₂₅ ⁺	3.7 \pm 10.7	5.3 \pm 11.4	0.48	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺ HLADR ⁺	3.2 \pm 9.9	2.1 \pm 6.1	0.43	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺ CD ₃₈ ⁺	0.5 \pm 1.3	0.35 \pm 0.9	0.58	>0.05
CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺ CD ₉₅ ⁺	0.8 \pm 2.2	1.8 \pm 2.5	1.40	>0.05
CD ₈ ⁺ HLADR ⁺ CD ₃₈ ⁺	16.6 \pm 8.2	9.0 \pm 5.3	3.71	<0.01
CD ₈ ⁺ CD ₂₈ ⁺ CD ₉₅ ⁺	61.4 \pm 18.1	60.8 \pm 16.3	0.11	>0.05
CD ₈ ⁺ CD ₂₈ ⁺ CD ₉₅ ⁺	0.12 \pm 0.3	0.3 \pm 0.8	1.21	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₍₁₆₊₅₆₎ ⁺	10.2 \pm 6.1	15.4 \pm 8.2	2.51	<0.05
CD ₃ ⁺ CD ₍₁₆₊₅₆₎ ⁺	3.5 \pm 3.4	3.6 \pm 2.8	0.15	>0.05
CD ₃ ⁺ CD ₁₉ ⁺	13.2 \pm 5.7	7.7 \pm 2.8	4.1	<0.05
CD ₁₉ ⁺ CD ₅ ⁺	4.1 \pm 12.7	0.3 \pm 0.4	1.38	>0.05
CD ₁₉ ⁺ CD ₅ ⁺	4.3 \pm 3.7	2.3 \pm 1.3	2.31	<0.05
CD ₁₉ ⁺ CD ₂₃ ⁺	6.9 \pm 12.1	2.2 \pm 1.4	1.79	>0.05
CD ₁₉ ⁺ CD ₂₃ ⁺	2.1 \pm 4.5	0.6 \pm 0.5	1.45	>0.05
CD ₁₉ ⁺ CD ₃₈ ⁺	2.2 \pm 4.3	0.3 \pm 0.2	2.17	<0.01

表 2 HBV DNA含量不同的慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞及其活化状况(mean \pm SD, %)

CD分子标志	组别		<i>t</i>	<i>p</i>
	HBV DNA $\geq 10^9$ copies/L组 (<i>n</i> = 14)	HBV DNA $< 10^9$ copies/L组 (<i>n</i> = 12)		
CD ₃ ⁺ CD ₈ ⁺	25.2 \pm 7.4	17.2 \pm 7.7	2.16	<0.05
CD ₈ ⁺ CD ₂₈ ⁺	23.1 \pm 5.8	16.2 \pm 7.1	2.42	<0.05
CD ₄ ⁺ CD ₄₅ RA ⁺ CD ₆₂ L ⁺	43.2 \pm 9.0	29.9 \pm 6.1	2.83	<0.01
CD ₈ ⁺ CD ₄₅ RA ⁺ CD ₆₂ L ⁺	49.2 \pm 9.9	31.9 \pm 13.3	3.01	<0.01
CD ₄ ⁺ CD ₃₈ ⁺	7.7 \pm 4.5	3.2 \pm 2.6	2.50	<0.05

胞、T辅助细胞、非特异性单核巨噬细胞和NK细胞, 其中特异性杀伤T细胞被认为是免疫应答的主要效应细胞, 在病毒感染尤其是持续性病毒感染的清除中起了重要作用^[9-10]。根据外周血淋巴细胞表面CD分子的表达不同, 可以将其分为T、B两种淋巴细胞, 并可进一步分为许多亚群, 包括辅助性T细胞(CD₃⁺CD₄⁺, CD₄⁺CD₂₈⁺, CD₄⁺CD₂₅⁺等)、活化的辅助性T细胞(CD₄⁺CD₉₅⁺, CD₄⁺CD₂₅⁺, CD₄⁺CD₃₈⁺等)、抑制

性/细胞毒性T细胞(CD₃⁺CD₈⁺, CD₄⁺CD₂₈⁺等)、活化的抑制性/细胞毒性T细胞(CD₈⁺CD₂₅⁺, CD₄⁺CD₃₈⁺, CD₄⁺CD₉₅⁺等)、B淋巴细胞(CD₃⁺CD₁₉⁺)、活化的B淋巴细胞(CD₁₉⁺CD₅⁺, CD₁₉⁺CD₂₃⁺, CD₁₉⁺CD₃₈⁺等)及NK细胞(CD₃⁺CD₈⁺, CD₃⁺CD₍₁₆₊₅₆₎⁺)等。不同亚群的细胞在机体的免疫反应中扮演着不同的角色, 如CD₈⁺CD₂₈⁺细胞是MHC2类限制性细胞前体细胞, 具有MHC2类限制细胞毒活性, 在CD₄⁺T细胞分泌细胞因子的

同行评价

本文探讨了系统检测慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞免疫表型的临床意义, 实验设计合理, 方法得当, 有一定的科学性和可读性。

作用下, 分化为效应性Tc, 对病毒感染后的靶细胞有特异性杀伤作用, $CD_8^+CD_{28}^-$ (Ts)细胞亚群有免疫抑制作用可抑制抗体的产生及同种异体抗体所诱导的细胞增殖反应, 抑制 CD_4^+ T细胞产生细胞因子, 从而抑制Tc细胞的毒性^[11]. 本实验结果表明, 慢性乙型肝炎患者外周血 $CD_8^+CD_{28}^+$ 细胞数高于健康对照组, 但差别无统计学意义, 而 $CD_8^+CD_{28}^-$ 细胞数明显低于健康对照组, 差别具有统计学意义($P<0.01$). 说明慢性乙型肝炎患者体内特异性杀伤T细胞作用有所增强, 而免疫抑制作用明显减弱, 导致肝脏慢性炎症的持续存在.

HBV是一种非细胞毒性病毒, 但由于HBV在复制过程中, 其病毒抗原往往表达于肝细胞膜上或细胞质内, 当机体免疫细胞作用于这些抗原时引起肝细胞的损坏. 作者检测了慢性乙型肝炎患者的T淋巴细胞活化情况, 结果表明, 慢性乙型肝炎患者 $CD_8^+CD_{38}^+HLADR^+$ 细胞数明显高于健康对照组, 这反映出慢性乙肝患者体内存在着淋巴细胞的明显激活, 这可能正是其肝细胞损伤的原因之一. 说明慢性肝炎的病情加重及持续, 主要是由于 CD_8^+ 细胞毒性淋巴细胞(即CTL)的作用, 即CTL通过人类MHC类抗原和对乙肝抗原的双重识别, 而直接杀伤肝细胞. 另外, 最近有研究表明, $CD_4^+CD_{25}^+$ 调节性T淋巴细胞可抑制T细胞免疫反应, transwell室研究显示, $CD_4^+CD_{25}^+$ 细胞介导的抑制作用呈剂量依赖性且需要细胞间的接触, 在调控自身免疫性疾病的发生、炎症反应和T细胞稳态中发挥重要作用^[12-13]. 结果显示, 慢性乙型肝炎患者其外周血中 $CD_4^+CD_{25}^+$ 细胞数明显高于健康对照组, 由此推论, $CD_4^+CD_{25}^+$ T淋巴细胞通过抑制细胞与细胞接触式的HBV特异性T细胞反应, 导致慢性乙型肝炎患者体内HBV的持续存在. NK细胞是不同于T、B淋巴细胞而具有直接杀伤靶细胞效应的一个特殊淋巴细胞系, 它具有抗肿瘤、抗感染、免疫调节等功能. NK细胞在体内针对病毒感染细胞的作用不需要特异性抗原的刺激, 免疫复合物、靶细胞表面结构及某些细胞因子均可直接诱发NK细胞的快速免疫反应, 并可在数小时或1 d内达到高峰. NK细胞在抗病毒感染中至少表现以下两方面功能, 首先NK细胞能直接杀伤被感染的细胞, 其次NK细胞能够分泌大量的具有抗病毒效应的炎性细胞因子^[14]. 作者通过研究发现, 慢性乙型肝炎患者体内的NK细胞($CD_3^+CD_8^+$, $CD_3^+CD_{16+56}^+$)明显低于健康对照, 说明慢性乙型肝炎患者体内NK细

胞的减少与慢性乙型肝炎的慢性化进程有一定的相关关系.

以往体液免疫在慢乙肝发病中的作用研究得相对较少, 本研究发现, 28例慢乙肝患者外周血中B淋巴细胞($CD_3^+CD_{19}^+$)以及活化的B淋巴细胞($CD_3^+CD_{19}^+$, $CD_{19}^+CD_{38}^+$)数明显高于健康人, 而且, 患者血清免疫球蛋白(IgG, IgA及IgM)含量也显著高于健康人^[15], 说明体液免疫在慢性肝炎的病程中也起到了关键作用. 提示患者在发生HBV感染后, 通过各种病毒抗原激发机体免疫系统使致敏B细胞转化为浆细胞, 并产生了能与相应抗原结合的抗体, 这些抗体能对血液中的HBV进行反应加以杀灭. 虽然HBV抗原大多位于胞质内, 但仍有部分位于胞膜上及核内, 因此在抗原抗体发生免疫反应过程中, 受病毒感染过的肝细胞亦遭到攻击, 使肝细胞受到损害. 抗原和抗体之间量的不平衡决定了乙型肝炎病变的程度, 当体内产生的抗体不足以清除抗原时会出现抗原过剩, 则表现为慢性肝炎, 这就可以解释为什么慢乙肝患者B淋巴系统被激活的原因了. 我们还发现, HBV DNA高复制组($HBV\ DNA>10^9\ copies/L$)的 $CD_3^+CD_8^+$ (CTL)、 $CD_8^+CD_{28}^+$ (细胞毒前体/效应T细胞)、 $CD_4^+CD_{45}RA^+CD_{62}L^+$ (真正幼稚的 CD_4^+ 细胞)、 $CD_8^+CD_{45}RA^+CD_{62}L^+$ (真正幼稚的 CD_8^+ 细胞)及 $CD_4^+CD_{38}^+$ (活化的辅助性T细胞)细胞均显著升高, 说明HBV的高复制状态能刺激静止和细胞毒性CTL细胞以及效应杀伤细胞的前体细胞的增殖, 也进一步证实了细胞免疫在慢性乙型肝炎发病过程中起到了至关重要的作用.

总之, 慢性乙型肝炎患者T、B两种淋巴细胞的活化程度均较高, NK细胞数量减少, 细胞免疫在慢性乙型肝炎发病过程中起到了重要的作用; 活化的B淋巴细胞通过体液免疫能改善患者的肝功能状况. 体内HBV复制活跃的患者其T淋巴细胞活化程度较高. 通过系统检测慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞免疫表型, 可以推断慢性乙型肝炎患者的发病状况, 为临床的诊治提供参考依据.

4 参考文献

- 1 Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C, Bastin C, Pala P, Slaoui M, Leroux-Roels G. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 20: 514-523
- 2 Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A,

- Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertolotti A. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269-1280
- 3 肖光明, 姚细安, 连粤湘, 吴茂盛, 刘远煌, 雷春亮. 乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的变化. *实用肝脏病杂志* 2005; 8: 22-24
- 4 中华传染病与寄生虫病学会和肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324
- 5 王长嘉, 韩伟, 刘宇琼, 路洪艳, 房长茂. 慢性乙肝患者淋巴细胞亚群检测及临床应用. *中国实验诊断学* 2002; 6: 144-145
- 6 黄锦生, 张慧敏, 陈惠珍. HBV携带者细胞免疫和体液免疫功能的变化. *中国公共卫生* 2002; 18: 551-552
- 7 魏然, 夏作理, 陈彬, 韩纪举, 任道凌, 杨明峰. 慢性乙型肝炎患者外周血CD₁₄⁺细胞的功能状态. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 618-621
- 8 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 陈黎明, 李保森, 游绍莉, 赵军, 周光德, 潘登. HBV慢性感染患者免疫耐受期肝组织内T、B淋巴细胞的变化. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1529-1534
- 9 杨斌, 张鸿飞, 范振平, 王福生. HBV感染患儿外周血T淋巴细胞亚群的分析与临床意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1295-1298
- 10 范振平, 张玲霞, 杨斌, 施明, 张晖, 王福生. 乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的特点和意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 194-197
- 11 Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Plasma proinflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine* 2001; 13: 104-108
- 12 王胜军, 许化溪, 杨胜利. CD₄⁺CD₂₅⁺调节性T细胞. *细胞生物学杂志* 2005; 27: 61-65
- 13 杨炼, 管小琴, 肖明. HBV感染对人T细胞免疫及细胞因子TNF-GF-的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 729-733
- 14 Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 65-91
- 15 吴引伟, 文剑. 慢性乙型肝炎患者B淋巴细胞及其活化状况对治疗和预后的影响. *临床荟萃* 2006; 21: 31-33

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2007 中华肝胆胰脾外科(国际)学术论坛征文通知

本刊讯 “2007中华肝胆胰脾外科(国际)论坛”应澳门特区外科学会的盛情邀请于2007-04-13/16在澳门举办, 现将征文通知公布如下:

1 征文内容

(1)肝癌诊断及外科与综合治疗: 新诊断技术-可切除与否的界定-综合治疗与序贯化思路-对复发转移的研究进展-微创技术实际应用的可能性; (2)医源性胆管损伤的预防-胆管下端功能状态对修复及重建的影响-肝胆管结石外科治疗的新经验-肝门胆管癌根治性切除的实施与效果; (3)胰腺炎-重症急性、出血坏死性、“凶险性”-治疗中早期复苏的策略与实施-相关并发症的预防和处理; (4)胰腺癌-早期诊断的思路与进展-根治术在当前的含义和尺度-术前减黄与并发症的处理; (5)脾功能研究进展-保脾和切脾含义和抉择-PH时单纯切脾的指征与价值; (6)肝移植-应用指征的决策-供肝切取与保存-技术性与非技术性并发症-再移植-远期存活的努力。

2 投稿要求及截稿日期

来稿请寄未曾公开发表过4000字以内全文及800字论文摘要各1份(无摘要不入汇编)请在信封上注明“会议征文”。截稿日期: 2007-01-31. 正式代表发论文证书并授一级继续教育学分. 来稿请寄: 《中华肝胆外科杂志》编辑部。

3 联系方式

地址: 北京市复兴路28号; 邮编: 100853; 电话: 010-66936223; 电传: 010-68177009; E-mail: zhgdwkzz@vip.163.com; 详情请登陆网站: www.zhgdwkzz.net.