· 论著 ·

慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析

苗静[1] 袁晨翼[2] 李秋伟[1] 郭丽颖[1] 贾建伟[1] 曹武奎[1]

（1. 天津市第二人民医院中西医结合 1 科，天津 300193；2. 天津中医药大学研究生院，天津 300193）

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎（乙肝）病毒（HBV）感染者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达与乙肝表面抗原（HBsAg）定量水平的变化及两指标间的相关性。**方法** 回顾性分析天津市第二人民医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 27 例乙肝病毒携带者（乙肝携带组）、98 例慢性乙肝患者（慢乙肝组）、84 例乙肝肝硬化患者（肝硬化组）、35 例原发性肝癌患者（肝癌组）的一般情况及外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达、HBsAg 定量指标。比较 4 组患者 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达水平及其与 HBsAg 的相关性。**结果** 外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达和 HBsAg 定量在乙肝携带组、慢乙肝组、肝硬化组、肝癌组呈现逐渐下降的趋势〔$CD4^+$（个/μL）：829.0（672.0，890.0）、733.0（529.3，923.5）、520.0（329.0，717.5）、438.0（318.0，565.0），$CD8^+$（个/μL）：415.0（407.0，935.0）、570.0（436.8，764.3）、298.0（211.5，510.3）、309.0（223.0，483.0）〕，差异有统计学意义（H 值分别为 37.250、53.056，均 $P=0.000$），两两比较的结果显示乙肝携带组 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平高于肝硬化组、肝癌组，慢乙肝组高于肝硬化组、肝癌组，差异有统计学意义（$CD4^+$：H 值分别为 3.804、4.580、3.928、4.650，$CD8^+$：H 值分别为 4.246、3.778、6.189、4.816，均 $P<0.01$），而乙肝携带组与慢乙肝组比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$），肝硬化组与肝癌组比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。乙肝携带组 HBsAg 水平高于慢乙肝组、肝硬化组、肝癌组〔U/L：9.898（7.565，12.708）、5.257（3.428，8.216）、0.459（0.282，0.791）、0.221（0.125，0.324）〕，慢乙肝组高于肝硬化组、肝癌组，差异有统计学意义（H 值分别为 2.628、9.037、9.828、9.604、9.883，均 $P<0.01$），而肝硬化与肝癌组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。Spearman 相关性分析显示在慢乙肝组中 CD_8^+ 与 HBsAg 呈负相关（$r=-0.300$，$P=0.003$），在肝硬化组中 $CD8^+$ 与 HBsAg 呈正相关（$r=0.283$，$P=0.009$）。**结论** 慢性 HBV 感染者随着疾病的进展，外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达呈下降趋势，且 $CD8^+$ T 细胞表达与 HBsAg 定量在慢乙肝组中呈负相关，在肝硬化组中呈正相关。

【关键词】 $CD4^+$ T 细胞； $CD8^+$ T 细胞； 肝炎抗原，乙型； 肝炎，乙型，慢性

An analysis on correlations between expressions of $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes in peripheral blood and quantitative level of HBsAg in patients with chronic hepatitis B virus infection

Miao Jing, Yuan Chenyi, Li Qiuwei, Guo Liying, Jia Jianwei, Cao Wukui. *Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300193, China*

Corresponding author: Jia Jianwei, Email: jiaweigt@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of expressions of peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes and the quantitative level of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and the correlations between the above two indexes. **Methods** A retrospective analysis was conducted. Twenty-seven carriers with hepatitis B virus (HBV carriers group), 98 patients with chronic hepatitis B (chronic hepatitis B group), 84 patients with hepatitis B virus liver cirrhosis (liver cirrhosis group) and 35 patients with primary liver cancer (hepatic carcinoma group) admitted to Tianjin Second People's Hospital from January 2012 to December 2014 were enrolled, and their general conditions, expressions of peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes and quantitative level of HBsAg were collected in the four groups. The expression levels of peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes in the four groups were compared, and the correlations between the expression levels of $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes and quantitative levels of HBsAg among the four groups were determined. **Results** The expression levels of peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes and quantitative levels of HBsAg among the HBV carriers group, chronic Hepatitis B group, liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group showed a gradually downward tendency [$CD4^+$ (cells/μL): 829.0 (672.0, 890.0), 733.0 (529.3, 923.5), 520.0 (329.0, 717.5), 438.0 (318.0, 565.0), $CD8^+$ (cells/μL): 415.0 (407.0, 935.0), 570.0 (436.8, 764.3), 298.0 (211.5, 510.3), 309.0 (223.0, 483.0)], and the differences were statistically significant (H value was 37.250, 53.056, both $P = 0.000$); the results of pairwise comparisons showed the expression levels of $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes in HBV carriers group were higher than those in liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group, and in chronic hepatitis B group, they were higher than those of liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group, the differences being statistically significant ($CD4^+$:

doi：10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015

基金项目：国家科技重大专项课题（2012ZX10005-005）

通讯作者：贾建伟，Email：jiaweigt@126.com

万方数据

H value was 3.804, 4.580, 3.928, 4.650, $CD8^+$: *H* value was 4.246, 3.778, 6.189, 4.816, all $P < 0.01$), but there were no statistically significant differences between HBV carriers group and chronic hepatitis B group (all $P > 0.05$), and there were no statistically significant differences between liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group (all $P > 0.05$). The level of HBsAg in HBV carriers group was higher than that in chronic hepatitis B group, liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group [U/L: 9.898 (7.565, 12.708), 5.257 (3.428, 8.216), 0.459 (0.282, 0.791), 0.221 (0.125, 0.324)], while in chronic hepatitis B group, the HBsAg was higher than that in liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group, the differences being statistically significant (*H* value was 2.628, 9.037, 9.828, 9.604, 9.883, all $P < 0.01$), but the comparison of HBsAg between liver cirrhosis group and hepatic carcinoma group showed the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Spearman correlation analysis revealed in chronic hepatitis B group, $CD8^+$ was negatively correlated with HBsAg ($r = -0.300$, $P = 0.003$), and in liver cirrhosis group, $CD8^+$ was positively correlated with HBsAg ($r = 0.283$, $P = 0.009$). **Conclusions** Along with the disease progress of patients with chronic HBV infection, the expressions of peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells show a certain degree of downtrend, and in the chronic hepatitis B group, the correlation between the expression of $CD8^+$ and quantitative level of HBsAg is negative, while in the liver cirrhosis group, the correlation between the above two indexes is positive.

【Key words】 $CD4^+$ T cell;　$CD8^+$ T cell;　Hepatitis B antigens;　Chronic hepatitis B

我国作为慢性乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染的高发国家,感染率达 10%[1],随着抗病毒乙肝高效价免疫球蛋白及疫苗的普及,新增慢性和急性 HBV 感染者的数量得到逐步控制,但 HBV 感染的慢性化进程仍严重威胁着患者的健康[2-3]。HBV 感染的慢性化进程与免疫功能失常而不能有效清除肝细胞中的病毒有着密切关系[4]。以 T 细胞亚群为代表的细胞免疫在对 HBV 的识别和清除中起着重要作用[5],临床上根据其表达的细胞膜分子的不同将其分为 $CD4^+$ T 细胞〔主要为辅助性 T 细胞(Th)、诱导性 T 细胞〕、$CD8^+$ T 细胞〔主要为细胞毒性 T 细胞(CTL)及部分抑制性 T 细胞〕[6]。本研究通过比较 HBV 感染后不同病情患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达、乙肝表面抗原(HBsAg)定量水平的变化及 $CD4^+$、$CD_8{}^+$ T 细胞表达与 HBsAg 的相关性。

1　资料与方法

1.1　病例来源:采用回顾性研究方法,选择天津市第二人民医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月门诊及住院收治的 27 例 HBV 携带者(乙肝携带组)、98 例慢性乙肝患者(慢乙肝组)、84 例乙肝肝硬化患者(肝硬化组,其中 Child A 级 34 例、Child B 级 33 例、Child C 级 17 例)、35 例乙肝相关原发性肝癌患者(肝癌组)。诊断均符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》[7]标准,原发性肝癌诊断符合我国《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》[8]标准。所有患者近 6 个月内未行保肝、调节免疫治疗,且排除自身免疫性肝病、酒精性肝病、脂肪性肝炎及药物性肝炎等。

1.2　检测指标及方法

1.2.1　$CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的检测:取治疗前 4 组患者静脉血 3 ~ 5 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K_2)抗凝。在样品测定管中先加入 50 μL 抗凝全血,再加入 20 μL CD4- 异硫氰酸荧光素 /CD8- 藻红蛋白 / CD3- 多甲藻叶绿素蛋白(CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP)抗体,20 min 后再加入 450 μL 溶血素,15 min 后用流式细胞仪检测 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平。

1.2.2　HBsAg 定量检测:采用罗氏电化学发光仪 Cobas e411 检测 HBsAg,操作按试剂盒说明书进行。

1.2.3　肝功能检测:采用日立 7180 全自动生化分析仪,操作按说明书进行。

1.3　统计学处理:使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。满足正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不满足正态分布的计量资料以中位数(四分位数)〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示,组间计量资料比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验的成对比较;计数资料用例表示,采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 法。所有检验均为双侧,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　4 组患者年龄和肝功能比较(表 1):4 组患者随着病情加重,年龄逐渐增加($P<0.01$);慢乙肝组天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)明显高于乙肝携带组、肝硬化组、肝癌组,而以乙肝携带组 ALT、AST、TBil 水平最低,说明慢乙肝组肝功能损伤最为明显,HBV 携带者肝功能损伤最轻。

2.2　外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达水平比较(表 2 ~ 3;图 1):4 组 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞比较差异有统计学意义(*H* 值分别为 37.250、53.056,均 $P=0.000$)。乙肝携带组 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞高于肝硬化

万方数据

表 1 4 组患者性别、年龄和肝功能比较

组别	例数（例）	性别（例）		年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	肝功能〔$M(Q_L, Q_U)$〕		
		男性	女性		ALT（U/L）	AST（U/L）	TBil（μmol/L）
乙肝携带组	27	15	12	20.41± 2.91	20.90（16.00，22.90）	20.50（18.20，30.00）	17.00（13.90，20.50）
慢乙肝组	98	69	29	38.59±12.68	123.00（64.23，202.53）	124.70（44.53，175.88）	69.60（18.08，92.20）
肝硬化组	84	62	22	50.07± 9.80	43.90（28.00，69.75）	48.50（33.05，74.78）	23.48（15.58，41.40）
肝癌组	35	27	8	56.60± 8.70	37.50（25.00，61.70）	52.00（28.00，70.00）	17.70（13.00，27.20）
检验值		$\chi^2=4.099$		$F=79.989$	$H=99.435$	$H=75.019$	$H=36.885$
P 值		0.251		0.000	0.000	0.000	0.000

组、肝癌组，慢乙肝组高于肝硬化组、肝癌组，差异有统计学意义（$CD4^+$：H 值分别为 3.804、4.580、3.928、4.650，$CD8^+$：H 值分别为 4.246、3.778、6.189、4.816，均 $P<0.01$），而乙肝携带组与慢乙肝组比较差异无统计学意义，肝硬化组与肝癌组比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。在肝硬化组中，Child A、B、C 亚组之间 $CD4^+$、$CD8^+$ 表达水平比较差异均无统计学意义（H 值分别为 0.975、1.167，均 $P>0.05$；图 2）。

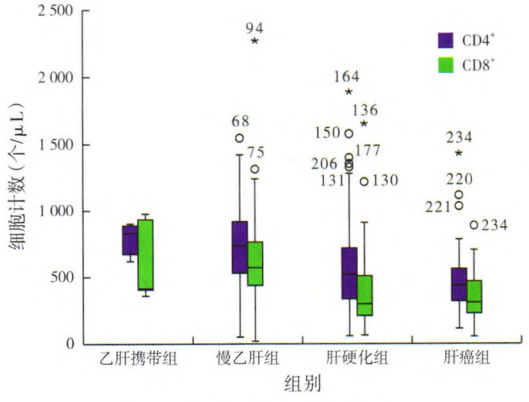
表 2 4 组患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平的比较〔$M(Q_L, Q_U)$〕

组别	例数（例）	$CD4^+$（个/μL）	$CD8^+$（个/μL）
乙肝携带组	27	829.0（672.0，890.0）	415.0（407.0，935.0）
慢乙肝组	98	733.0（529.3，923.5）	570.0（436.8，764.3）
肝硬化组	84	520.0（329.0，717.5）[ab]	298.0（211.5，510.3）[ab]
肝癌组	35	438.0（318.0，565.0）[ab]	309.0（223.0，483.0）[ab]

注：与乙肝携带组比较，[a]$P<0.01$；与慢乙肝组比较，[b]$P<0.01$

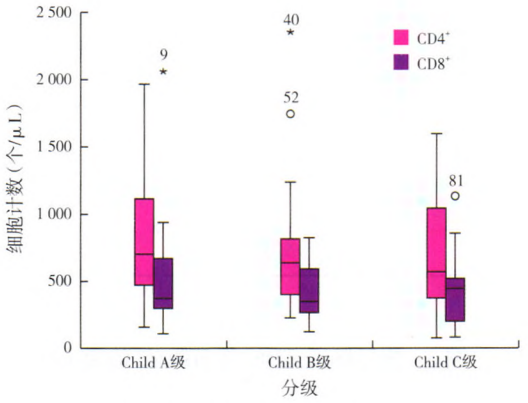
表 3 不同 Child 分级肝硬化患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平的比较〔$M(Q_L, Q_U)$〕

Child 分级	例数（例）	$CD4^+$（个/μL）	$CD8^+$（个/μL）
Child A 级	34	564.0（366.5，5 897.3）	298.0（236.5，538.2）
Child B 级	33	513.0（315.5，670.0）	280.0（202.0，479.0）
Child C 级	17	459.0（234.5，873.0）	357.0（158.5，454.0）



注：○为离散值；★为极限值

图 1 4 组患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平比较



注：○为离散值；★为极限值

图 2 不同 Child 分级肝硬化患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平的比较

2.3 4 组患者 HBsAg 定量水平的比较（表 4）：4 组患者 HBsAg 定量水平差异有统计学意义（$H=190.504$，$P=0.000$）。乙肝携带组 HBsAg 定量水平高于慢乙肝组、肝硬化组、肝癌组，慢乙肝组高于肝硬化组、肝癌组，差异均有统计学意义（H 值分别为 2.628、9.037、9.828、9.604、9.883，均 $P<0.01$），而肝硬化组与肝癌组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 4 4 组患者 HBsAg 定量水平的比较〔$M(Q_L, Q_U)$〕

组别	例数（例）	HBsAg（U/L）
乙肝携带组	27	9.898（7.565，12.708）
慢乙肝组	98	5.257（3.428，8.126）[a]
肝硬化组	84	0.459（0.282，0.790）[ab]
肝癌组	35	0.221（0.125，0.324）[ab]

注：与乙肝携带组比较，[a]$P<0.01$；与慢乙肝组比较，[b]$P<0.01$

2.4 $CD4^+$、$CD8^+$ 表达与 HBsAg 的相关性分析（表 5；图 3～4）：在肝硬化组中 $CD8^+$ 与 HBsAg 呈正相关（$r=0.283$，$P=0.009$）；在慢乙肝组中 $CD8^+$ 与 HBsAg 呈负相关（$r=-0.300$，$P=0.003$）；在乙肝携带组、肝癌组中未呈现一定的相关性。在 4 组中 $CD4^+$ 与 HBsAg 均无相关性（均 $P>0.05$）

万方数据

表 5　$CD4^+$、$CD8^+$ 表达于 HBsAg 的相关性分析

组别	$CD4^+$ 与 HBsAg		$CD8^+$ 与 HBsAg	
	r 值	P 值	r 值	P 值
乙肝携带组	0.124	0.537	−0.368	0.059
慢乙肝组	−0.111	0.278	−0.300	0.003
肝硬化组	0.134	0.224	0.283	0.009
肝癌组	0.175	0.313	0.330	0.053

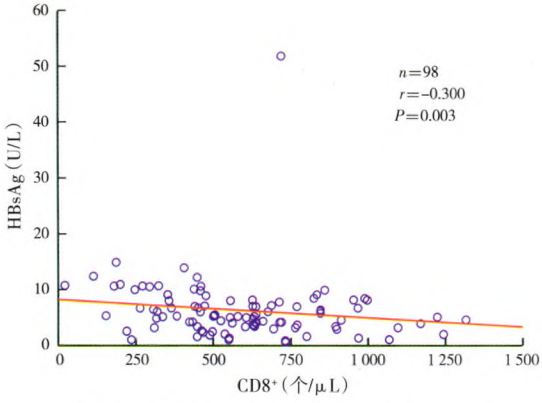


图 3　慢乙肝组 $CD8^+$ 与 HBsAg 的相关性

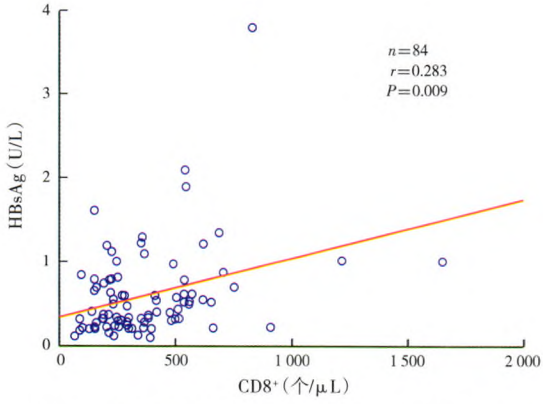


图 4　肝硬化组 $CD8^+$ 与 HBsAg 的相关性

3　讨　论

HBV 感染后，肝细胞表面表达 $CD8^+$ T 细胞的靶抗原在 Th1（$CD4^+$ T 细胞）诱导下产生 CTL（$CD8^+$ T 细胞），且 CTL 与特异性靶抗原结合后，释放穿孔素等直接破坏或间接诱导肝细胞凋亡，从而清除乙肝病毒，$CD8^+$ T 细胞在清除 HBV 过程中起着重要作用，在此过程中也伴随着肝细胞炎症损伤及肝纤维化[3,9]。而慢性 HBV 感染者 T 细胞无法彻底有效清除肝细胞内的病毒，导致疾病的慢性化进展。

目前国内外存在部分关于慢乙肝患者 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达的报道。高海兵等[10]认为慢性 HBV 感染者外周血 T 细胞亚群及自然杀伤细胞（NK 细胞）相对值紊乱，且与临床类型、病情、血清 HBV-DNA 水平及乙肝表面 e 抗原（HBeAg）相关；杨宏志等[11]认为慢性乙肝患者的 $CD4^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均与健康人有显著差异，表明乙肝患者存在着免疫功能紊乱；孙学华等[12]研究发现，慢乙肝患者外周血中 $CD4^+$ $CD25^+$、$CD8^+$ CD28-T、$CD4^+$ $CD95^+$ 细胞表达水平增加，可能对 HBV 感染过程中的免疫耐受起作用；巫翠萍等[13]报道慢乙肝患者外周血中 $CD4^+$ $CD25^+$ 调节性 T 细胞（$CD4^+$ $CD25^+$ Treg）增高，且与 HBV 的复制水平及 ALT 增高具有一致性；高见等[14]发现慢性乙肝患者机体内 HBV 复制的活跃性可能与外周血中 $CD8^+$ 细胞的活化状态，特别是其效应记忆 T 细胞（TME）亚群上细胞程序性死亡因子（PD-1）的高表达有关。

本研究比较了乙肝携带组、慢乙肝组、肝硬化组、肝癌组患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞的表达、HBsAg 定量水平的变化及 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达与 HBsAg 的相关性，结果显示：乙肝携带组、慢乙肝组、肝硬化组、肝癌组患者外周 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达依次呈下降趋势，此结果与王慰等[15]的报道基本一致；HBsAg 定量水平在 4 组间依次降低，此结果与裴彦祯等[16]的研究相一致。关于 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达呈现下降的原因主要考虑以下 3 个方面：① T 细胞凋亡：Ohtaki 等[17]认为 HBV 可诱导 T 细胞凋亡，尤其是 $CD8^+$ T 细胞凋亡，引起其数量减少及亚群比例异常，随着慢性化进展，T 细胞异常逐渐加重，导致在乙肝病毒携带者及慢乙肝、肝硬化、肝癌患者 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达改变。② T 细胞“疲倦”状态：Ye 等[18]证实在慢性 HBV 感染过程中存在 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞“疲倦”状态，这种现象的产生与 PD-1、淋巴细胞活化基因 -3（LAG-3）等免疫抑制分子密切相关。③ T 细胞消耗：Li 等[19]及 Wang 等[20]报道在长期针对 HBV 的免疫应答过程中消耗了大量 T 细胞。④ HBV 感染减少：随着肝纤维化加重，可供 HBV 感染的成熟肝细胞逐渐减少，HBV 水平也在降低，由此引起 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达水平的改变。

本研究显示慢乙肝组 $CD8^+$ T 细胞表达高于乙肝携带组，肝癌组 $CD8^+$ T 细胞表达高于肝硬化组，但差异无统计学意义。目前普遍将慢性 HBV 感染划分为免疫清除期、免疫耐受期、非活动或低（非）复制期和再活动期 4 期[21]。慢乙肝组 $CD8^+$ T 细胞表达高于乙肝携带组的现象，可考虑是机体由免疫耐受期向免疫清除期转化的表现，而这种转化与 T 细胞表达改变的因果关系及其内在机制尚不明确。关于肝癌组 $CD8^+$ T 细胞表达高于肝硬化组的

万方数据

现象，An 等[22]证实在癌组织周围存在肿瘤浸润 T 细胞，其中以 $CD8^+$ T 细胞为主，可能是导致肝癌组外周血 $CD8^+$ T 细胞稍高的原因之一。

本研究还显示，随疾病进展，慢性 HBV 感染者的 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达呈下降趋势，肝硬化组、肝癌组明显低于乙肝携带组、慢乙肝组，表明肝硬化与肝癌都属于肝病终末期，其患者免疫功能均较乙肝携带者、慢乙肝患者明显下降，提示了免疫状态改变在慢性 HBV 疾病进展中的作用。在临床中，当乙肝携带者、慢乙肝患者出现 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达的降低，很可能预示着肝硬化甚至肝癌的发生。

本研究发现，在慢乙肝组中随着 $CD8^+$ T 细胞表达的上升，HBsAg 定量水平逐渐下降，两者呈负相关，宋红丽等[23]研究证实 HBV 高表达时，淋巴细胞分泌的 γ-干扰素（IFN-γ）和白细胞介素-2（IL-2）水平随之下降，也可从侧面佐证此结果。提示在此阶段细胞免疫反应越强，病毒数量相应下降，反映了 $CD8^+$ T 细胞清除乙肝病毒的过程，同时也体现出慢乙肝患者处于免疫清除期[24]。在肝硬化组中 $CD8^+$ T 细胞、HBsAg 两者变化趋势一致，随着 $CD8^+$ T 细胞水平的下降，HBsAg 定量水平也逐渐下降，两者呈正相关，这种现象可能与肝硬化疾病终末期，此期有效肝细胞数量减少、病毒数量也降低，免疫功能紊乱有关，并且结合之前分析，这种现象也可能与 T 细胞消耗及“疲倦”状态相关[22]。

综上所述，本研究表明，细胞免疫相关 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达的变化，以及在慢乙肝阶段 $CD8^+$ T 细胞与 HBsAg 呈负相关，在肝硬化阶段 $CD8^+$ T 细胞与 HBsAg 呈正相关，体现了机体免疫状态与疾病进展的关系以及细胞免疫在病毒清除过程中的作用。本研究尚有许多不足，首先，由于本研究属回顾性研究，部分患者已行核苷酸类似物口服抗病毒治疗，对 HBV-DNA 影响较大，未行 HBV-DNA 比较，且未涉及对 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞表达差异的探讨；其次，要完全体现细胞免疫的状态尚需结合 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞功能的改变；第三，本研究的结果也不能解释 $CD8^+$ T 细胞选择压力下的病毒免疫逃逸现象，且由于疾病慢性化进程，导致 4 组患者年龄上出现差异，不能排除年龄因素对细胞免疫的影响。

参考文献

[1] Tanaka M, Katayama F, Kato H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. J Epidemiol, 2011, 21(6): 401-416.

[2] 宋玉伟. HBsAg 阳性母亲所生儿童预防接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白后仍有较高的隐匿性乙肝病毒感染的发生率[J]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(3): 188.

[3] 于晓燕, 秦波. 抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用与评价[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(7): 444-445.

[4] 伊文静, 董杰, 贾战生, 等. 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 与慢性病毒感染的研究进展[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(2): 125-128.

[5] 陈世德, 李超乾, 秦雪, 等. 多器官功能障碍综合征患者外周血 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(3): 183-184.

[6] Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, et al. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(11): 2999-3008.

[7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南（2010 年版）[J]. 中国肝脏病杂志（电子版）, 2011, 3(1): 40-56.

[8] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范（2011 年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.

[9] 崔速南, 汪明明, 刘靓雯, 等. 重型乙型肝炎患者外周血淋巴细胞穿孔素/颗粒酶的表达及临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(2): 79-81.

[10] 高海兵, 许利军, 潘晨, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞的特点及意义[J]. 中华实验和临床感染病杂志（电子版）, 2009, 3(1): 13-19.

[11] 杨宏志, 边壮, 王拥泽, 等. 慢性乙型肝炎虚实病机与病毒复制及 T 细胞关系的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(3): 158-160.

[12] 孙学华, 刘巧丽, 李曼, 等. 慢性乙型肝炎患者 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞亚群的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(5): 545-547, 550.

[13] 巫翠萍, 覃西, 王华民, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 $CD4^+$ $CD25^+$ Treg 与 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群的相关研究[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(3): 273-277.

[14] 高见, 王喜红, 沈弢, 等. $CD8^+$ T 细胞亚群分布和 PD-1 表达特征研究[J]. 中国病毒病杂志, 2014, 4(4): 293-298.

[15] 王慰, 任桂芳, 刘玉珍, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(4): 346-347.

[16] 裴彦祯, 韩涛, 马晓艳, 等. HBsAg 及 HBV DNA 定量水平在慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者中的变化[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(10): 743-746.

[17] Ohtaki H, Ito H, Ando K, et al. Kynurenine production mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase aggravates liver injury in HBV-specific CTL-induced fulminant hepatitis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9): 1464-1471.

[18] Ye B, Liu X, Li X, et al. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance[J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1694.

[19] Li WY, Jiang YF, Jin QL, et al. Immunologic characterization of posthepatitis cirrhosis caused by HBV and HCV infection[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 138237.

[20] Wang XD, Wang L, Ji FJ, et al. Decreased CD27 on B lymphocytes in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. J Int Med Res, 2012, 40(1): 307-316.

[21] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29 Suppl 1: 100-107.

[22] An JL, Ji QH, An JJ, et al. Clinicopathological analysis of CD8-positive lymphocytes in the tumor parenchyma and stroma of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2014, 8(5): 2284-2290.

[23] 宋红丽, 郑卫萍, 杨洋, 等. 转基因小鼠特异性免疫效应淋巴细胞影响乙型肝炎病毒复制的体外研究[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(4): 200-208.

[24] 高伟, 葛亮. 乙型肝炎表面抗原阳性对免疫抑制状态下小鼠肝癌复发的影响[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(1): 29-34.

（收稿日期：2015-08-13）
（本文编辑：邸美仙　李银平）

万方数据