

慢性 HBV 携带者外周血 T 细胞亚群的不同年龄变化

乔燕伟, 游晶, 庄林, 陈红英, 俞岚, 高惠芸, 吴国宾, 曲俊彦

乔燕伟, 游晶, 陈红英, 俞岚, 高惠芸, 吴国宾, 曲俊彦, 昆明医学院第一附属医院传染内科 云南省昆明市 650032
庄林, 昆明市第三人民医院肝病科 云南省昆明市 650032
乔燕伟, 男, 1978-12-24 生, 汉族, 山西省介休市人, 2002 年昆明医学院内科传染病学硕士生。
云南省教育厅科研课题基金项目, No. 028Y213
项目负责人: 游晶, 650032, 云南省昆明市西昌路 295 号, 昆明医学院第一附属医院传染内科。jingyoukm@163.com
电话: 0871-5352828
收稿日期: 2004-10-18 接受日期: 2004-11-04

Change in T cell subset of chronic HBV carriers with different ages

Yan-Wei Qiao, Jing You, Lin Zhuang, Hong-Ying Chen, Lan Yu, Hui-Yun Gao, Guo-Bing Wu, Jun-Yan Qv

Yan-Wei Qiao, Jing You, Hong-Ying Chen, Lan Yu, Hui-Yun Gao, Guo-Bing Wu, Jun-Yan Qv, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Lin Zhuang, Department of Hepatopathy, Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Supported by Scientific Research Foundation of Yunnan Education Office, No. 028Y213
Correspondence to: Dr. Jing You, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@163.com
Received: 2004-10-18 Accepted: 2004-11-04

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of the transition from immunological tolerance to immunological activation of chronic hepatitis B virus (HBV) carriers.

METHODS: T cell subsets were examined in chronic HBV carriers ($n = 104$) and health controls ($n = 40$). The carriers were divided into different groups at age intervals of 5, 10 and 20 years. The T cell subsets and the positive rate of HBeAg were comparatively analyzed between different groups.

RESULTS: In comparison with those in health controls, the levels of CD3, CD4, and CD4/CD8, in chronic HBV carriers were significantly lower ($F = 5.976$, $P = 0.016$, $F = 46.244$, $P = 0.0001$, and $F = 254.357$, $P = 0.0001$, for CD3, CD4, and CD4/CD8 respectively), but the level of CD8 was higher ($F = 103.848$, $P = 0.0001$). The number of CD8, T cells was significantly decreased in chronic carriers over 30 years old ($F = 6.726$, $P = 0.011$). Before 30 years old, the CD4 level in HBeAg positive group was lower than that in HBeAg negative group.

CONCLUSION: Human leukocyte antigen restriction and CD4 T cell nonresponsiveness as well as the HBeAg adjustment of immunological tolerance determine that the turning point of the illness state and cell immune function of chronic HBV carriers occurs at the age around 30 years old.

Key Words: HBV; T cell subset; Immune function

Qiao YW, You J, Zhuang L, Chen HY, Yu L, Gao HY, Wu GB, Qv JY. Change in T cell subset of chronic HBV carriers with different ages. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2005;13(1):35-38

摘要

目的: 探明携带者随着年龄增长由免疫耐受期进入免疫激活期的机制。

方法: 慢性 HBV 携带者 104 例取外周血检测 T 细胞亚群与健康对照 40 例作比较。分别以 5 岁、10 岁、20 岁为间隔将慢性 HBV 携带者分组, 比较各年龄组之间 HBeAg 阳性率及 T 细胞亚群。

结果: 慢性 HBV 携带者与健康对照比较 CD3 ($F = 5.976$, $P = 0.016$)、CD4 ($F = 46.244$, $P = 0.0001$)、CD4/CD8 ($F = 254.357$, $P = 0.0001$) 下降, CD8 ($F = 103.848$, $P = 0.0001$) 升高。慢性 HBV 携带者 CD8 ($F = 6.726$, $P = 0.011$) T 细胞 30 岁后明显下降。慢性 HBV 携带者 30 岁前 e 抗原阳性组较阴性组 CD4 ($F = 11.123$, $P = 0.001$) 明显降低, 30 岁后则无显著差异。

结论: 机体(HLA限制性和CD4 T细胞无应答性)和病毒(HBeAg的免疫耐受调节作用)两方面因素决定了30岁左右为慢性HBV携带者病情及细胞免疫功能转折点。

关键词: HBV; T 细胞亚群; 免疫功能

乔燕伟, 游晶, 庄林, 陈红英, 俞岚, 高惠芸, 吴国宾, 曲俊彦. 慢性HBV携带者外周血T细胞亚群的不同年龄变化. 世界华人消化杂志 2005;13(1):35-38
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/35.asp>

0 引言

人体外周 T 淋巴细胞由不同的亚群组成。T 淋巴细胞是宿主抗病毒、抗肿瘤免疫反应中起主导作用的免疫活性细胞, 构成了免疫系统的主要部分, 并由 T 淋巴细胞各亚群的比例来调节和维持人体免疫内环境的稳定^[1]。一般认为, 各种免疫细胞特别是 T 细胞亚群之间的调节紊乱, 不论原因来自宿主还是缘于

表3 <30 和 >30 岁 HBeAg (+)慢性HBV携带者T细胞亚群

分组	n	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
<30 大三阳	48	68.83 ± 8.99 ^a	31.15 ± 6.03 ^b	37.73 ± 8.07 ^b	0.878 ± 0.29 ^b
小三阳	22	67.24 ± 8.64	36.36 ± 6.17	30.71 ± 6.55	1.22 ± 0.28
>30 大三阳	12	68.54 ± 9.68 ^a	30.4 ± 6.28 ^a	36.54 ± 9.64 ^b	0.89 ± 0.32 ^b
小三阳	22	63.76 ± 8.53	34.7 ± 7.04	28.05 ± 5.61	1.28 ± 0.38

^aP>0.05, ^bP<0.01 vs 小三阳组.

HBeAg(+)慢性HBV携带者T细胞亚群不同. 慢性HBV携带者30岁前e抗原阳性组较阴性组CD4明显降低, 30岁后则无显著差异(表3).

3 讨论

HBV不能从人体内清除就形成HBV感染慢性化, 慢性化可表现为HBV慢性携带者, 也可表现为慢性肝炎. 对HBV呈完全免疫耐受则表现为慢性携带者, 对HBV免疫功能低下, 即对HBV抗原有一定识别和清除能力, 从而导致一定的肝细胞损害, 则表现为慢性肝炎. 慢性HBV携带与慢性肝炎的区别, 主要是病情发展极为缓慢, 活动性极为微弱.

慢性HBV携带者与健康对照比较CD4, CD4/CD8下降, CD8升高^[4-9]. 而CD3的检测结果各不相同, 如有研究发现CD3较健康对照降低^[8]、高^[6], 或正常组比较无显著差异. 本研究支持CD3较健康对照降低的结论, 检测结果的差异应与病例选择和检测方法的不同有关. 有研究指出新生儿感染90%, 小儿感染20-40%, 成人感染5-10%为慢性携带^[10], 而HBeAg(+)携带者母亲的新生儿形成慢性感染的危险性最大. 提示HBeAg在这一过程中起关键作用. 首先, HBeAg起耐受原的作用. 起始于宫内的HBeAg特异T细胞耐性, 偏向Th2亚型, 在HBV垂直传播中消耗Th1细胞, 从而形成Th2对Th1细胞的优势性. 这种优势性进一步抑制机体的细胞免疫功能, 导致病毒不能被机体清除, 形成出生后的慢性感染. 30岁左右为慢性HBV携带者病情及细胞免疫功能转折点, 慢性HBV携带者CD8T细胞30岁后明显下降. 骆抗先 *et al* 研究发现83例病毒高复制的慢性HBV携带者年龄中位数为25岁, 而45例免疫活动的携带者年龄中位数为31岁, 133例活动应答后感染低落携带者年龄中位数为32岁. 而且慢性HBV携带者在30岁前HBeAg阳性率23-34%, 感染状态较稳定; 30岁以后HBeAg阴性率较高, 且逐年升高. 据此推测30岁左右为慢性HBV携带者病情转折点. 本实验先以5岁为间隔分组, 各组之间T细胞各亚群均未见显著差异. 再合并相邻两组, 扩大为以10岁为间隔分组, 各组之间T细胞各亚群仍未

见显著差异. 提示以5岁直至以10岁为间隔分组时各个年龄段之间细胞免疫功能变化不大. 当再次合并相邻两组、扩大为以20岁为间隔分组, 即将全部患者分为30岁前后两组时, 发现慢性HBV携带者CD8T细胞30岁后明显下降, 且30岁后HBVM(相当于HBeAg阴性率)显著升高. 而健康人20-50岁之间包括T细胞亚群在内的主要免疫指标相对恒定, 没有明显变化^[11]. 本实验中40名健康对照同样以20岁为间隔分为30岁前后两组, CD3, CD4, CD8等T细胞各亚群均未见显著差异, 证明30岁后CD8T细胞明显下降为慢性HBV携带者特有表现. 提示30岁左右为慢性HBV携带者病情及细胞免疫功能转折点.

慢性HBV携带者30岁前CD8T细胞(主要是Tc细胞)克隆增生、较健康对照升高, 但未能清除病毒控制感染, 其原因可能为: (1)Tc细胞克隆不充分, 不足以杀灭全部病毒. (2)Tc细胞受病毒和机体内其他因素(如HLA限制性)制约, 自身功能低下, 不能有效杀灭病毒. 本研究中, 慢性HBV携带者30岁后病毒清除、病情好转, 但未发现Tc有先克隆增值、比例升高, 清除病毒后再下降的现象, 而是直接下降. 提示慢性HBV携带者30岁前病毒未能有效清除与Tc细胞克隆不充分关系不大, 其主要原因应为Tc细胞受内外因素影响, 自身细胞免疫功能低下. 这些因素包括病毒和机体两个方面. 病毒方面主要为HBeAg的免疫耐受调节作用. 肝细胞膜表达的HBeAg是CTL识别和攻击的主要靶抗原, 而CTL在免疫识别上并不能区分HBeAg和HBcAg, 在血液中HBeAg与HBe/cAg特异性CTL结合, 通过启动Fas途径诱导CTL凋亡, 缓和CTL对感染肝细胞的免疫攻击. 而且HBeAg能够干扰HBcAg的装配, 从而影响HBcAg在肝细胞膜上的正常表达. 所以HBeAg是干扰CTL免疫识别和造成免疫耐受的主要因素^[12]. 机体方面包括HLA限制性和CD4T细胞无应答性等因素.

慢性HBV携带者30岁前e抗原阳性组较阴性组CD4明显降低, 30岁后则无显著差异. HBeAg致敏的Th细胞高效产生IL-4和较低量的IFN-γ, 而HBcAg免疫高效诱导IL-2、IFNγ和低水平的IL-4. HBeAg优势

诱导Th2样细胞, HBeAg优势诱导Th1样细胞. HBeAg诱导的Th2对Th1细胞优势性导致CD4(主要是Th1细胞)下降. 所以30岁前慢性HBV携带者e抗原阳性组较阴性组CD4明显降低主要原因应为HBeAg的免疫耐受调节作用. 而30岁后在宿主长期免疫压力下HBV病毒发生基因组前C区变异, e抗原阳性组患者多混合感染变异株与野生株, 而且随着病程的增长, 变异株在感染毒株群体中的比例逐步增加. 由于变异株不能合成HBeAg, 变异株在感染毒株群体中比例的增加无疑会减弱HBV合成HBeAg的能力, 从而减弱HBeAg的免疫耐受调节作用. 所以30岁后e抗原阳性和阴性组CD4T细胞没有同30岁前一样前者明显低于后者, 而是二者之间无显著差异.

4 参考文献

- 1 陈慰峰. 医学免疫学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:92-97
- 2 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:188-189,315-318
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000;8:324-329
- 4 辛永宁, 孙樱, 张健, 吕维红, 张梅, 初蕾蕾, 李宁, 孙珍娟. 拉米夫定对慢性乙肝患者T细胞亚群影响的研究. 临床肝胆病杂志 2002;6:192-193
- 5 王九平, 连建奇, 王爱莲, 吕维红, 张梅, 初蕾蕾, 李宁, 孙珍娟. 慢性乙型肝炎患者T细胞亚群、sIL-2R, TNF- α , IL-6变化及意义. 第四军医大学学报 2000;21:814-816
- 6 李鸣, 林蔚. 慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的变化. 现代临床生物医学工程杂志 2002;8:36-39
- 7 蔡莉静, 薛容, 姜长林. 乙型肝炎儿童T细胞亚群的变化. 东南大学学报(医学版) 2003;22:49-50
- 8 王克霞, 朱玉霞, 许礼发, 杨庆贵. 乙肝患者外周血T细胞亚群和mIL-2R表达水平的研究. 中国基层医药 2002;9:589-591
- 9 刘映霞, 胡国岭, 何淑雅, 李红梅. 慢性乙肝患者PBMC中HBV感染及其对T细胞亚群的影响. 中国现代医学杂志 2002;12:70-73
- 10 Juszczak J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. Vaccine 2000;18:S23-25
- 11 周振英, 朱月清, 吴晓柳, 张军妮, 沈宗丽. 年龄和性别对健康人外周血细胞流式细胞术检测参数的影响. 实用癌症杂志 2000;15:397-399
- 12 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭. 北京: 人民卫生出版社, 2002:170

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志2005年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003年版): 2002年度世界华人消化杂志总被引频次4151, 影响因子1.926, 即年指标0.424, 他引总引比0.45, 引用刊数173, 扩散因子4.2, 被引半衰期2.99, 地区分布数26, 机构数138, 国际论文比0.03, 基金论文比0.27. 2002年度各学科影响因子较高的3种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子1.926, 临床医学排名第2位. 2002年度总被引频次较高的20种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次4151, 排名第1位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001年度第一届中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从2005年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大16开, 160页, 每月1, 15日出版, 50元/期, 全年24期, 邮发代号82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志2004-06-15)

Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 收录 *World Journal of Gastroenterology*

本刊讯 在2004年11月, Nature Publishing Group 将会出版一系列杂志, 题为自然临床实践, 包括肿瘤、心血管、泌尿、胃肠病学和肝脏病学, 这些文章会应用于临床患者和医生. Nature Publishing Group 收录非常有影响的杂志, *World Journal of Gastroenterology* 也被收录. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 为非常繁忙的胃肠病学家和肝脏病学家提供其专业的概况和其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为他们患者提供进一步的帮助. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 提供电子和印刷版, 其主编为 Stephen Hanauer. (世界胃肠病学杂志2004-06-15)