

# 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞与HBV携带者的相关性的Meta分析

潘宗琴, 吕红, 胡世芸, 陈宇, 庄勤建, 徐林, 姚新生, 肖政, 邱隆敏

## ■背景资料

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 感染HBV后转归及预后影响因素多样CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞发挥的免疫调节作用可能对HBV携带者预后及转归产生影响。

潘宗琴, 吕红, 胡世芸, 陈宇, 庄勤建, 邱隆敏, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563000

徐林, 姚新生, 遵义医学院免疫学教研室 贵州省遵义市 563000

肖政, 遵义医学院循证医学中心(循证医学教育部网上合作研究中心遵义医学院分中心) 贵州省遵义市 563000

潘宗琴, 在读研究生, 主要从事慢性乙型肝炎免疫学发病机制的研究。

贵州省优秀科技教育人才省长专项基金资助项目, No. 黔省专合字(2008)111号

贵州省社会发展公共基金资助项目, No. 黔科合SY[2010]3049号

作者贡献分布: 本课题由潘宗琴、肖政及邱隆敏策划设计; 潘宗琴与吕红负责文献检索、筛选及评价资料; 本论文写作由潘宗琴完成; 姚新生与徐林负责审核; 胡世芸、陈宇及庄勤建共同协助发表。

通讯作者: 邱隆敏, 教授, 563000, 贵州省遵义市大连路145号, 遵义医学院附属医院感染科。qiuml128@163.com

电话: 0852-8609805

收稿日期: 2013-07-20 修回日期: 2013-08-25

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-10-18

## Correlation between peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells and disease progression and prognosis in HBV carriers: A Meta-analysis

Zong-Qin Pan, Hong Lv, Shi-Yun Hu, Yu Chen, Qin-Jian Zhuang, Lin Xu, Xin-Sheng Yao, Zheng Xiao, Long-Min Qiu

Zong-Qin Pan, Hong Lv, Shi-Yun Hu, Yu Chen, Qin-Jian Zhuang, Long-Min Qiu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Lin Xu, Xin-Sheng Yao, Department of Immunology, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Zheng Xiao, Evidence-Based Medicine Center, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University, No. (2008)111; and the Social Development Foundation of Guizhou Province, No. Qiankehe SY[2010]3049

Correspondence to: Long-Min Qiu, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 145 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. qiuml128@163.com

Received: 2013-07-20 Revised: 2013-08-25

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-10-18

## ■同行评议者

周陶友, 副教授, 四川大学华西医院  
感染性疾病中心

## Abstract

**AIM:** To reveal the relationship between peripheral

blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells and disease progression and prognosis in HBV carriers by investigating the distribution characteristics of peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs in HBV carriers and other patients with HBV infection.

**METHODS:** Two reviewers independently searched relevant articles in the databases (PubMed, SCI, Embase, CNKI, WanFang and VIP), evaluated their quality, extracted data and synthesized the data by meta-analysis.

**RESULTS:** Twenty-four case-control studies were included, but their quality was not high. The level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs was significantly higher in HBV carriers than in healthy controls ( $P = 0.01$ ). Compared with HBV carriers, a significantly higher level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs was observed in CHB patients ( $P = 0.12$ ), but a significantly lower level of these cells was noted in patients with acute hepatitis B ( $P = 0.15$ ). The level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs in chronic HBV carriers was higher than in inactive HBsAg carriers ( $P = 0.01$ ).

**CONCLUSION:** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells may play an important role in disease progression and prognosis in HBV carriers.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** HBV carriers; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells; T-Lymphocytes; Meta-analysis

Pan ZQ, Lv H, Hu SY, Chen Y, Zhuang QJ, Xu L, Yao XS, Xiao Z, Qiu LM. Correlation between peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells and disease progression and prognosis in HBV carriers: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(29): 3124-3131 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3124>

## 摘要

**目的:** 探讨CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者及相关感染

状态中分布特征, 以期揭示其与HBV携带者的相关性, 为临床干预提供依据。

**方法:** 计算机检索Pubmed、SCI、Embase、CNKI、万方及维普等数据库, 依据Newcastle-Ottawa Scale(NOS)标准评价文献质量, 按照PICOS原则提取资料, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

**结果:** 纳入文献24篇。HBV携带者外周血Treg细胞含量较健康对照高( $P = 0.01$ ); 与HBV携带者比较, 慢性乙型肝炎Treg细胞含量较高( $P = 0.12$ ), 急性乙型肝炎较低( $P = 0.15$ ); 慢性HBV携带者Treg细胞高于非活动性HBsAg携带者( $P = 0.01$ )。Treg细胞含量与HBV DNA、丙氨酸转氨酶是否存在相关性, 因研究一致性差, 结论尚不能确定。

**结论:** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可能成为影响HBV携带者预后及转归的重要因素。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** HBV携带者; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞; 调节性T细胞; Meta分析

**核心提示:** 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞频率与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)不同感染状态相关, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可能成为影响HBV携带者预后及转归的重要因素。

潘宗琴, 吕红, 胡世芸, 陈宇, 庄勤建, 徐林, 姚新生, 肖政, 邱隆敏. 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞与HBV携带者的相关性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(29): 3124-3131 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3124>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 感染HBV后转归及预后影响因素多样。Treg细胞(regulatory T cell)是免疫调节细胞, 其最重要的亚群为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs, 对肿瘤免疫、内分泌疾病、自身免疫性疾病及慢性感染性疾病等进程及预后有重要影响<sup>[1]</sup>。免疫调节对HBV携带者预后及转归有重要影响, 但其机制不清楚, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞在HBV携带者中发挥何种作用目前尚无可靠证据证实。本研究对HBV携带者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞相关研究做系统评价及Meta分析, 探讨HBV携带者与其他

HBV感染状态下外周血Treg细胞频率特征及其与相关指标的关系, 以期揭示其与HBV携带者的相关性, 为临床干预提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料 纳入标准:** (1)研究类型: 临床研究; (2)研究对象: 有明确诊断标准的HBV携带者; (3)干预措施: 采用流式细胞术检测患者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞频率。排除标准: (1)动物研究、细胞研究; (2)综述、会议摘要、无关、重复发表或数据混乱、模糊不清的文献。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略:** 两名检索员以检索词: 乙型肝炎、乙肝、乙肝病毒、HBV、HBsAg、携带者、免疫耐受期、Treg细胞、T细胞、hepatitis B、HBV、HBsAg、carrier、immune tolerance、Treg cell、T-Lymphocytes、Regulatory构建中英文检索式: (乙型肝炎or乙肝or乙肝病毒or HBV or HBsAg) and (携带者or免疫耐受期) and (Treg细胞or T细胞)/(hepatitis B or HBV or HBsAg) and (carrier or immune tolerance) and (Treg cell or T-Lymphocytes, Regulatory)。独立检索Pubmed、SCI、Embase、CNKI、万方及维普等数据库(建库至2013-03, 不限语种)。

**1.2.2 质量评价标准:** 纳入文献均为病例对照研究, 选择Newcastle-Ottawa Scale(NOS)标准<sup>[2]</sup>, 从选择、可比性、暴露信息3个方面独立评价纳入文献质量。

**1.2.3 文献筛选与质量评价:** 两位评价员严格按照纳入及排除标准、NOS质量评价标准, 独立筛选及评价文献质量, 任何分歧通过讨论或与第3方讨论解决。

**1.2.4 资料提取:** 依据PICOS原则设计资料提取表格包括文献出处、发表年代、参考指南、研究对象及对照的例数、干预措施(标本来源、检测方法)、结局指标及研究设计。

**统计学处理** 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。依据纳入研究特征, 纳入研究定量资料(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量在实验组与对照组之间差异比较)、选用均数差(MD)为合并统计量。对各纳入研究结果进行异质性检验, 根据检验结果(以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义)选择相应数据合并方法。如 $P > 0.05$ 、 $I^2 < 25\%$ , 选用固定效应模型、倒方差法计算合并MD值; 反之, 选用随机效应模型、D-L法计算合并MD值, 并分析导致异质性的可能原因。对于临床异质性大、

## ■研究前沿

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞为重要免疫调节细胞, 与HBV不同感染状态相关, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞可能成为影响HBV携带者预后及转归的重要因素。

## ■相关报道

杨宜娥等研究结果显示, HBV携带者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率低于慢性乙型肝炎, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs下调了免疫应答, 造成慢性感染和疾病进展。但是, 周正仕等研究表明HBV携带者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率高于慢性乙型肝炎, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs对HBV携带者维持免疫耐受状态发挥重要作用。

表 1 纳入研究基本特征

文献出处	年代	研究对象					干预措施		结局			研究设计
		RG	P	C1	C2	C3	PB	FC	1	2	3	
李凤惠等 <sup>[3]</sup>	2012	A	26	42	15	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
Xu等 <sup>[4]</sup>	2012	/	48	47	28	/	✓	✓	✓	-	-	病例对照
张慧等 <sup>[5]</sup>	2011	C	40	38	40	/	✓	✓	✓	/	+	病例对照
杨宜娥等 <sup>[6]</sup>	2011	A	30	30	20	/	✓	✓	✓	+	-	病例对照
吴小飞等 <sup>[7]</sup>	2011	D	10	18	/	/	✓	✓	✓	/	+	病例对照
程瑗等 <sup>[8]</sup>	2011	C	15	45	15	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
赵爽等 <sup>[9]</sup>	2010	D	30	75	/	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
王玉辉 <sup>[10]</sup>	2010	C	20	32	20	18	✓	✓	✓	/	+	病例对照
谭雨龙 <sup>[11]</sup>	2010	C	24	20	16	/	✓	✓	✓	-	-	病例对照
吕峰等 <sup>[12]</sup>	2010	C	15	26	16	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
李浩等 <sup>[13]</sup>	2010	B	48	52	25	/	✓	✓	✓	-	-	病例对照
丛丽媛等 <sup>[14]</sup>	2010	B	28	14	14	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
Zhang等 <sup>[15]</sup>	2010	C	22	42	20	16	✓	✓	✓	/	/	病例对照
Deng等 <sup>[16]</sup>	2010	C	65	26	/	/	✓	✓	✓	-	+	病例对照
马艳品 <sup>[17]</sup>	2009	BD	10	10	10	/	✓	✓	✓	/	/	病例对照
Yang等 <sup>[18]</sup>	2009	D	17	44	16	/	✓	✓	✓	/	+	病例对照
詹爱琴 <sup>[19]</sup>	2008	D	35	50	30	26	✓	✓	✓	-	+	病例对照
刘清泉等 <sup>[20]</sup>	2008	/	15	20	12	/	✓	✓	✓	#	-	病例对照
周正仕等 <sup>[21]</sup>	2007	C	20	20	10	/	✓	✓	✓	/	+	病例对照
乐晓华等 <sup>[22]</sup>	2007	/	21	19	15	/	✓*	✓	✓	/	+	病例对照
Tian等 <sup>[23]</sup>	2007	D	23	28	14	19	✓	✓	✓	/	-	病例对照
Shen等 <sup>[24]</sup>	2007	D	19	19	19	/	✓	✓	✓	/	-	病例对照
杨桂林 <sup>[25]</sup>	2006	C	51	70	55	/	✓*	✓	✓	/	+	病例对照
邢同京 <sup>[26]</sup>	2006	D	25	27	29	/	✓	✓	✓	/	-	病例对照

RG: 参考指南; P: 实验组(HBV携带者); C1: 慢性乙型肝炎; C2: 健康对照; C3: 急性乙型肝炎; PB: 标本(外周血); FC: 流式细胞术; A: 2010版《慢性乙型肝炎防治指南》; B: 2005年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》; C: 2000年修订的《病毒性肝炎防治指南》; D: 2000年中华传染病与寄生虫病学会、肝病分会西安会议标准; 1: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞占CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比; 2: Treg与ALT的相关性; 3: Treg与HBV DNA的相关性; \*: 标本有肝组织; /: 未描述; +: 正相关; -: 无相关; #: 负相关。

不可合并的试验结果采用描述性分析。

## 2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 共检索出文献392篇, 依次阅读题目、摘要、全文, 排除重复、无关及无数据综述、会议摘要后, 纳入符合文献24篇(图1)。

2.2 纳入研究基本特征 纳入文献24篇, 均为我国研究, 最早研究为2006年, 近年呈递增趋势, 2010年达高峰。纳入HBV携带者657例、慢性乙型肝炎814例、健康对照439例及急性乙型肝炎79例, 病例诊断标准具有多样性, 包括2010版《慢性乙型肝炎防治指南》、2005年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》、2000年修订的《病毒性肝炎防治指南》、2000年中华传染病与寄生虫病学会、肝病分会西安会议标准等

4个标准。标本为外周血(24篇), 并肝脏活检组织(2篇), 流式检测术等检测CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞及HBV DNA、ALT。主要探讨Treg细胞及对不同HBV感染状态预后影响(表1)。结果表明: 此类研究近年重视程度增加, 流式检测外周血Treg细胞频率, 探讨Treg细胞对不同HBV感染状态预后影响, 但纳入病例诊断标准多样化, 增加了研究异质性。

2.3 质量评价 纳入文献24篇。(1)选择评价: 21项研究有明确诊断标准对研究对象进行分组, 3项诊断标准描述不清楚, 24项对照定义均明确, 但24项研究均非连续收集且有代表性的病例, 对照选择均非社区对照, 选择评分21项研究均为2分, 余3项得1分; (2)可比性评价: 可比性评分6项研究得2分, 18项得1分; (3)暴露评价: 24项研究病例和对照的暴露均采用相同确定方法(流式细

表 2 纳入研究质量评分表

文献出处	年代	选择				可比性		暴露		评分
		1	2	3	4	1	1	2	3	
李凤惠等 <sup>[3]</sup>	2012	*	—	—	*	*	*	*	—	5
Xu等 <sup>[4]</sup>	2012	—	—	—	*	*	*	*	—	4
张慧等 <sup>[5]</sup>	2011	*	—	—	*	**	*	*	—	6
杨宜娥等 <sup>[6]</sup>	2011	*	—	—	*	*	*	*	—	5
吴小飞等 <sup>[7]</sup>	2011	*	—	—	*	**	*	*	—	6
程瑗等 <sup>[8]</sup>	2011	*	—	—	*	*	*	*	—	5
赵爽等 <sup>[9]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
王玉辉 <sup>[10]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
谭雨龙 <sup>[11]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
吕峰等 <sup>[12]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
李浩等 <sup>[13]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
丛丽媛等 <sup>[14]</sup>	2010	*	—	—	*	**	*	*	—	6
Zhang等 <sup>[15]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
Deng等 <sup>[16]</sup>	2010	*	—	—	*	*	*	*	—	5
马艳品 <sup>[17]</sup>	2009	*	—	—	*	**	*	*	—	6
Yang等 <sup>[18]</sup>	2009	*	—	—	*	*	*	*	—	5
詹爱琴 <sup>[19]</sup>	2008	*	—	—	*	**	*	*	—	6
刘清泉等 <sup>[20]</sup>	2008	—	—	—	*	*	*	*	—	4
周正仕等 <sup>[21]</sup>	2007	*	—	—	*	*	*	*	—	5
乐晓华等 <sup>[22]</sup>	2007	—	—	—	*	**	*	*	—	5
Tian等 <sup>[23]</sup>	2007	*	—	—	*	*	*	*	—	5
Shen等 <sup>[24]</sup>	2007	*	—	—	*	*	*	*	—	5
杨桂林 <sup>[25]</sup>	2006	*	—	—	*	*	*	*	—	5
邢同京 <sup>[26]</sup>	2006	*	—	—	*	*	*	*	—	5

选择1: 病例的定义是否充分? 选择2: 病例的代表性; 选择3: 对照的选择; 选择4: 对照的定义; 可比性1: 基于设计或分析所得的病例与对照的可比性; 暴露1: 暴露的确定; 暴露2: 病例和对照的暴露是否采用了相同的确定方法; 暴露3: 无应答率; \*: 1分; -: 0分.

胞术), 暴露因素的确定有可靠记录, 对暴露无应答率均未作描述, 暴露评分24项研究得分均为2分. 结果表明: 整体评分4-6分(表2), 质量均不高.

## 2.4 不同HBV感染状态CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量差异比较

2.4.1 HBV携带者与慢性乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量差异比较: 纳入文献22篇, HBV携带者524例, 慢性乙型肝炎患者724例. 各研究间异质性较大 $P < 0.0001$ 、 $I^2 = 96\%$ , 故选用随机效应模型, 结果(图2)显示: 均数差(MD)的合并效应量(total)为-0.68, 其95%CI(-1.53-0.18), 合并效应量的检验(test for overall effect) $Z = 1.55$ ,  $P = 0.12$ . HBV携带者Treg细胞含量较慢性乙型肝炎低, 差异无统计学意义.

2.4.2 HBV携带者与急性乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量的差异比较: 纳入文献4篇, HBV携带者90例, 急性乙型肝炎79例. 各研究

间异质性较大,  $P = 0.06$ 、 $I^2 = 60\%$ , 故选用随机效应模型, 结果(图3)显示: 均数差(MD)的合并效应量为0.64, 其95%CI(-0.23-1.51), 合并效应量的检验 $Z = 1.45$ ,  $P = 0.15$ . HBV携带者Treg细胞含量高于急性乙型肝炎, 差异无统计学意义( $P = 0.15$ ).

2.4.3 HBV携带者与健康对照者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量的差异比较: 纳入文献17篇, HBV携带者407例, 健康对照者360例. 各研究间异质性较大 $P < 0.00001$ 、 $I^2 = 97\%$ , 故选用随机效应模型, 结果(图4)显示: 均数差(MD)的合并效应量为1.24, 其95%CI(0.24-2.23), 合并效应量的检验 $Z = 2.44$ ,  $P = 0.01$ . HBV携带者外周血Treg细胞含量较健康对照高, 差异有统计学意义( $P = 0.01$ ).

2.4.4 慢性HBV携带者及非活动性HBsAg携带者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量的差异比较: 纳入文献6篇, 慢性HBV携带者126例, 非活动性HBsAg携带者119例. 各研究间异质性较小 $P =$

## ■创新盘点

近年来, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在HBV感染发病机制中的作用越来越受到重视, 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率在不同HBV感染状态呈现的差异及发挥的免疫功能, 各研究结论众说纷纭. 所以本文做此研究, 探究HBV感染状态外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率的分布特征, 分析其与HBV携带者的相关性.



## ■应用要点

各研究结果显示不同HBV感染状态外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率分布特征不尽相同,可能与纳入研究诊断标准及标本采集时间不统一,检测试剂盒的质量及流式操作、流式设门等因素有关,本文将对HBV携带者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的频率进行荟萃分析,为今后的科研和临床研究提供一定的思路。

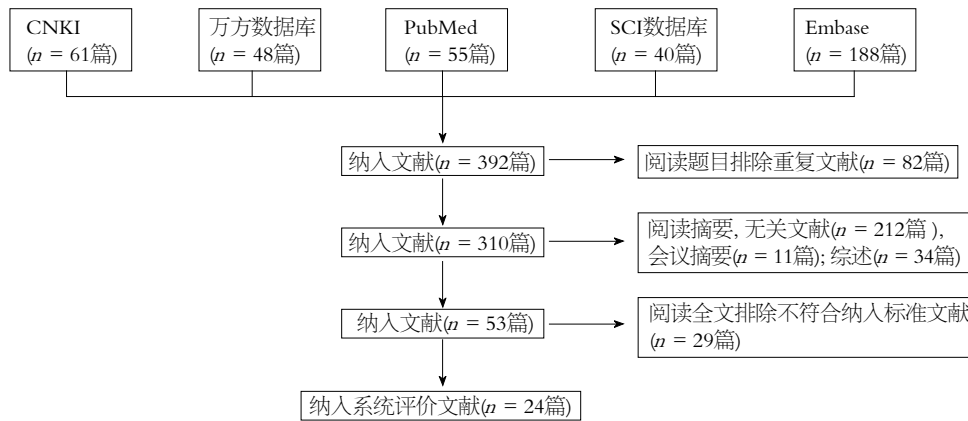
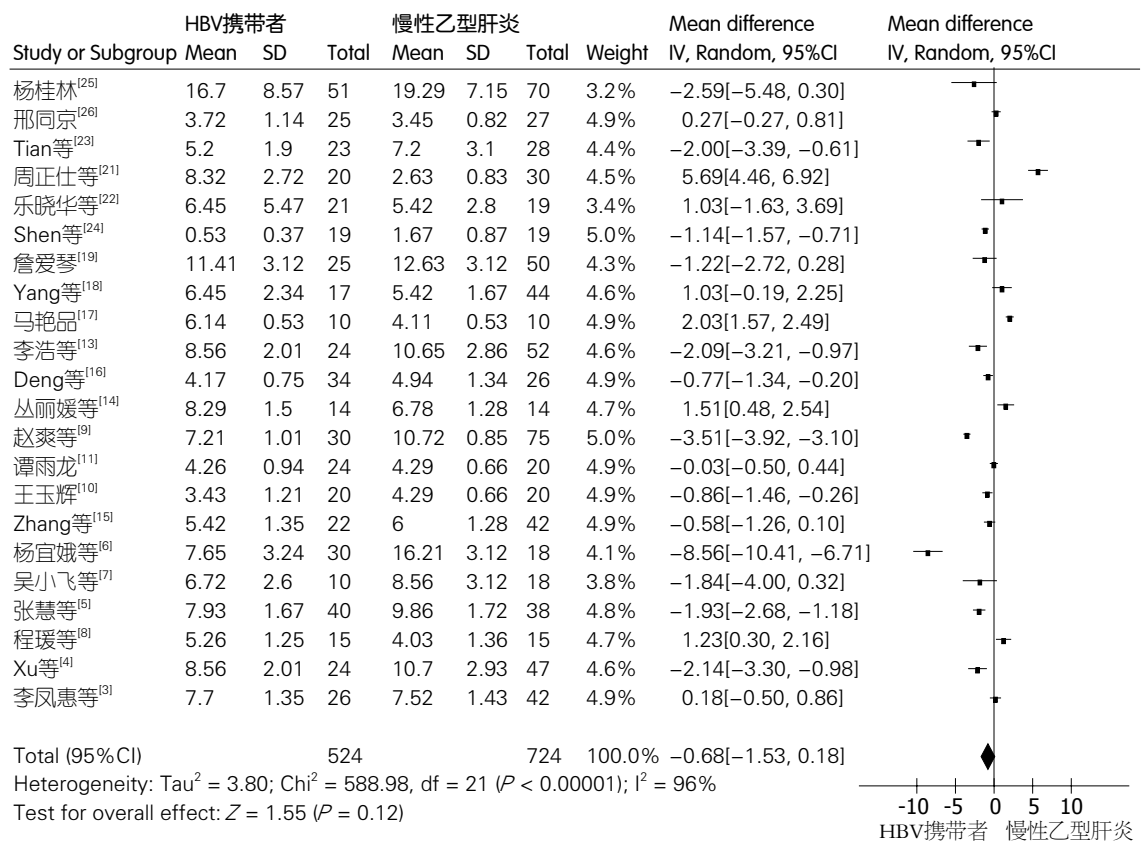


图1 文献筛选流程图。

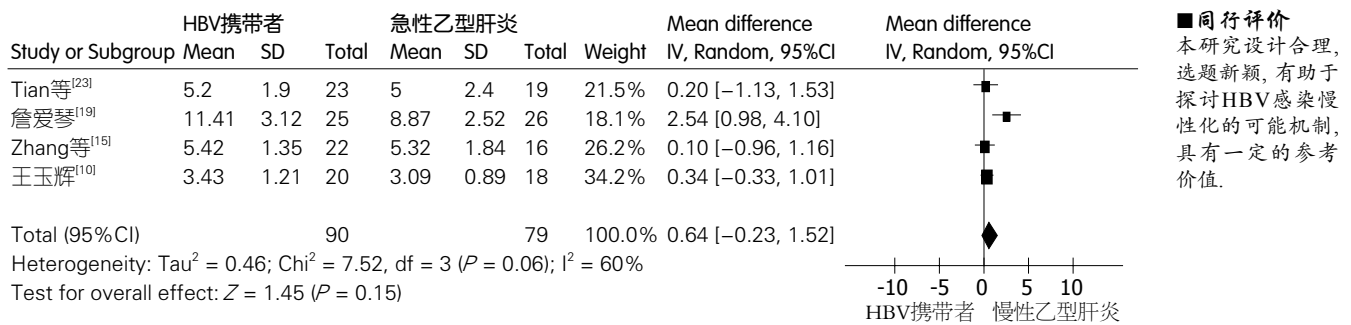
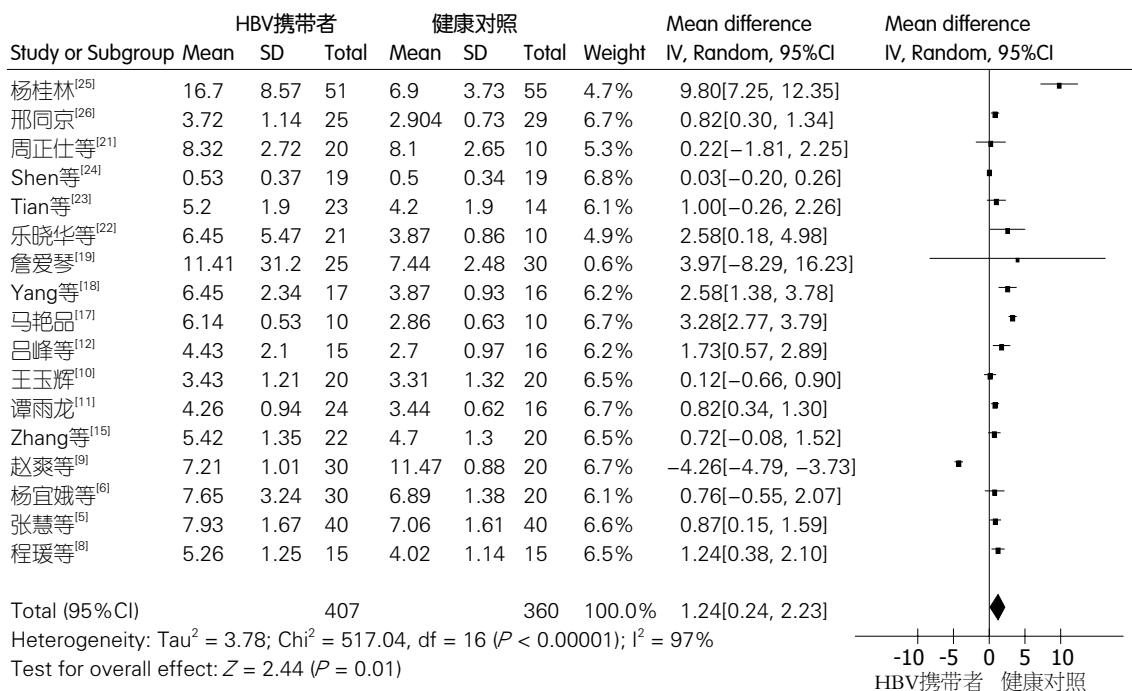
图2 HBV携带者与慢性乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg含量的Meta分析。

0.69,  $I^2 = 0\%$ , 故选用固定效应模型, 结果(图5)显示: 均数差(MD)的合并效应量(total)为0.41, 其95%CI(0.09-0.72), 合并效应量的检验(test for overall effect) $Z = 2.54$ ,  $P = 0.01 < 0.05$ 。慢性HBV携带者Treg细胞含量高于非活动性HBsAg携带者, 差异有统计学意义( $P = 0.01$ )。

2.5 ALT、HBV DNA与外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg频率相关性 纳入研究无详细数据描述, 因此采用描述性整合分析提取数据。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细

胞含量与ALT的相关性分析7篇, 1项研究(质量评分5分)分析结果两者呈正相关性, 1项(质量评分4分)呈负相关性; 5项研究(质量均分5分)认为无关, 表明各研究一致性差, 质量不高, 提示此相关性不能确定。

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量与HBV DNA的相关性分析17项, 其中9项研究分析(质量评分均在5-6分之间, 均分为5.33分)结果为各研究对象外周血的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量与HBV DNA之

图 3 HBV携带者与急性乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg含量的Meta分析.图 4 HBV携带者与健康对照CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg含量的Meta分析.

间呈正相关性, 8项研究(质量评分均在4-5分之间, 均分为4.75分)认为两者无相关性. 表明各研究一致性差, 质量不高, 提示其相关性不能确定.

**2.6 发表偏倚评价** 从研究的漏斗图(未列出)基本对称, 可以看出并无明显发表偏倚.

### 3 讨论

Treg细胞为免疫调节细胞, 为探讨CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞频率在HBV携带者与其他HBV感染状态中的分布特征, 揭示其与HBV携带者间的相关性. 本研究系统评价24篇文献, 纳入研究均采用流式细胞术检测CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg, 均为病例对照研究, 采用NOS评价标准评价研究质量, 整体评分为4-6分, 提示研究质量不高. 异质性原因分析: 纳入研究诊断标准多样性, 标本采集时间不一, Treg细胞设门不同、检测试剂盒及流式操作

等为重要影响因素. 因此我们认为: 为相关领域提供更加科学可靠证据, 未来相关研究必须严谨、科学设计.

近年来, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在HBV感染发病机制中的作用越来越受到重视, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞能抑制机体过度免疫损伤, 也有利于乙型肝炎HBV持续感染<sup>[5]</sup>. 本研究结果: HBV携带者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞频率较健康对照高, 差异有统计学意义( $P = 0.01$ ), 推测可能机制为感染HBV后, Treg细胞发挥免疫负调作用, 机体清除HBV能力下调, 而导致HBV病毒持续存在, 表现为免疫耐受状态. 本研究显示, HBV携带者Treg细胞高于急性乙型肝炎, 差异无统计学意义( $P = 0.15$ ), 推测Treg细胞降低可能有利于急性乙型肝炎患者清除HBV, 实现HBV转阴; 本研究纳入CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量与ALT相关性分析7

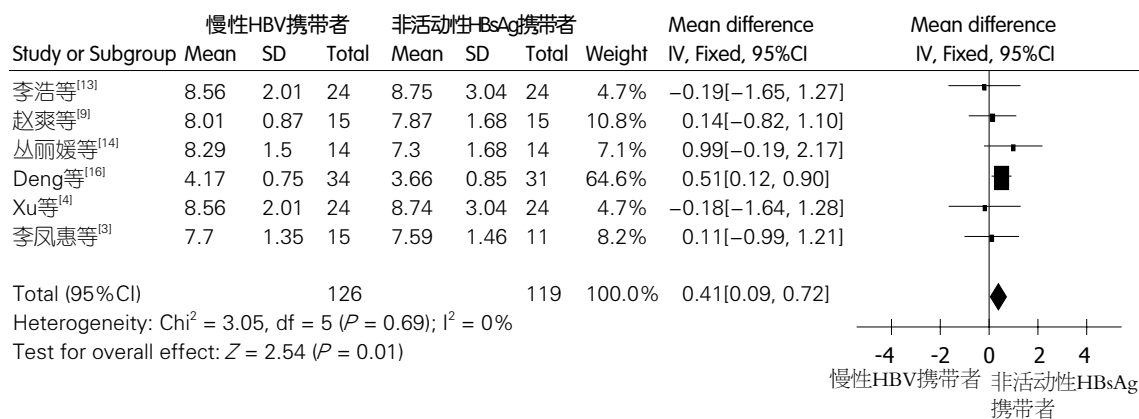


图5 慢性HBV携带者及非活动性HBsAg携带者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg含量的Meta分析。

篇, 1项研究<sup>[6]</sup>认为呈正相关性, 1项<sup>[20]</sup>呈负相关, 其他<sup>[4]</sup>否定其相关性, 此结论尚有待于新研究证实。慢性乙肝外周血Treg细胞含量较HBV携带者高, 推测是否由于Treg细胞反应性升高, 下调免疫应答, 减轻免疫损伤, 但可能会导致HBV感染慢性化, 此差异无统计学意义( $P = 0.12$ )、研究异质性大, 尚需进一步研究证实。

本研究表明慢性HBV携带者Treg细胞频率高于非活动性HBsAg携带者, 差异有统计学意义( $P = 0.01$ ), 既往研究表明, Treg细胞为HBV持续感染的重要因素<sup>[5]</sup>, 推测CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞发挥免疫负调节导致HBV病毒持续存在。本研究纳入CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞含量与HBV DNA的相关性分析17项研究, 有研究<sup>[16]</sup>认为两者呈正相关, 另有研究<sup>[11]</sup>认为无相关, 研究一致性差, 结论不能确定。

总之, 研究表明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可能与HBV不同感染状态相关, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可能成为影响HBV携带者预后及转归的重要因素。但纳入研究质量不高, 异质性较大, 确切机制尚有待高质量研究证实。

#### 4 参考文献

- de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulfraat N, Prakken B. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immune regulatory network. *Blood* 2006; 107: 1696-1702 [PMID: 16263787]
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-2012 [PMID: 10789670]
- 李凤惠, 吕洪敏, 王芳, 向慧玲, 王凤梅, 李晓爽, 泽塔

多吉, 王鹏. 慢性HBV感染者外周血CXCR5 CD4<sup>+</sup>Tfh细胞的测定及其与FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1100-1106

- Xu HT, Xing TJ, Li H, Ye J. Association of T regulatory cells with natural course and response to treatment with interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis B infection. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1465-1468 [PMID: 22613654]
- 张慧, 黄丽霞, 陈朝霞, 宋文剑. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞在HBV感染所致慢加急性肝衰竭中作用. *东南大学学报(医学版)* 2011; 30: 315-318
- 杨宜娥, 索翠萍, 邵贝贝. 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞和血浆TGF- $\beta$ 在慢性HBV感染者中的表达及意义. *医学检验与临床* 2011; 22: 21-24
- 吴小飞, 王华雨, 杨爱平, 周宝勤, 汤伟. 慢性乙型肝炎患者血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞检测的临床意义. *中国医药* 2011; 6: 1198-1200
- 程媛, 金晓芝, 叶超, 陈永平, 章圣辉, 洪伟龙, 谷甸娜, 张磊, 郑明华. 慢性乙型肝炎患者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞数量与肝脏疾病慢性化进展关系的研究. *医学研究杂志* 2011; 40: 50-55
- 赵爽, 孙均, 周培培, 徐娟, 颜学兵. HBV持续感染者调节性T细胞检测及其意义. *徐州医学院学报* 2010; 30: 652-654
- 王玉辉. 乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞水平与HBV病毒载量相关性. *中国热带医学* 2010; 10: 15-16
- 谭雨龙. 乙肝病毒感染者外周血中CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T细胞亚群的表达及临床意义研究. 重庆: 第三军医大学, 2010
- 吕峰, 邵玉峰, 崔明芳, 张振华, 尹华发. 慢性HBV感染者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞表达及其临床意义. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 13-15
- 李浩, 徐洪涛, 邢同京, 咸建春, 叶军, 张立新. HBV感染者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞的表达水平及临床意义. *肝脏* 2010; 15: 174-176
- 丛丽媛, 李爱民, 吴庆军, 李芸, 杨海燕, 谢锐姬, 杨富强. 慢性乙型肝炎病毒感染细胞免疫功能与血清HBV DNA的关系. *传染病信息* 2010; 23: 218-220
- Zhang Y, Lian JQ, Huang CX, Wang JP, Wei X, Nan XP, Yu HT, Jiang LL, Wang XQ, Zhuang Y, Li XH, Li Y, Wang PZ, Robek MD, Bai XF. Overexpression of Toll-like receptor 2/4 on monocytes modulates the activities of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in chronic hepatitis B virus infection. *Virology* 2010; 397: 34-42 [PMID: 19945134]
- Deng M, Li MH, Liu SA, Liu F, Sang Y, Song SJ, Zang SF, Guan XP, Yao X, Wu XP, Cheng J, Xu DZ. [Studies about the level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory

- T cells and relation between expression of Foxp3 and CD127 in peripheral blood of chronic HBV infection]. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2010; 24: 21-23 [PMID: 20848841]
- 17 马艳品. 慢性乙型肝炎免疫应答及抗病毒治疗对免疫功能的影响. 河北: 河北医科大学, 2009
- 18 Yang GL, Xu LM, Yao HY, Wang HS, Jiang XL, Li W, Wang M, Zhou BP. [Association between CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and serum transforming growth factor beta 1 in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 831-834 [PMID: 19958642]
- 19 詹爱琴. 乙型肝炎病毒感染外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞表达的初步研究. 新疆: 石河子大学, 2008
- 20 刘清泉, 洪沙, 徐哲, 王进, 王平忠, 黄长彤. 慢性HBV感染者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>调节性T细胞初步分析. *中华微生物学和免疫学杂志* 2008; 28: 885-890
- 21 周正仕, 张伦理. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞在重型乙型肝炎发病中的作用. *浙江临床医学* 2007; 9: 1014-1015
- 22 乐晓华, 杨桂林, 陈心春, 王敏, 李美忠, 李丽雄, 陈凤永. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞与慢性乙型肝炎病毒感染感染的关系. *中国基层医药* 2007; 14: 776-778
- 23 Tian Y, Qiu ZF, Li TS. The difference and significance of peripheral blood regulatory t cells in patients with symptomatic chronic hepatitis b, asymptomatic hbv carriers and acute self-limiting hbv infection. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology* 2007; 27: 831-834
- 24 Shen JH, Li N, Fan XG: Significance of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory t cells in peripheral blood of chronic hepatitis b patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15: 2790-2795
- 25 杨桂林. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞异常与乙型肝炎慢性化和病毒清除的关系. 上海: 上海交通大学, 2006
- 26 邢同京. 调节性T细胞及单核细胞在乙型肝炎重型化机制中的作用. 浙江: 浙江大学, 2006

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.