



原发性肝癌患者 $CD8^+CD28^-$ 和 $CD8^+CD28^+$ 细胞亚群的分析

CD28分子为细胞共刺激分子,表达于95%的 $CD4^+$ 和50%~95%的 $CD8^+$ T细胞上,能与抗原提呈细胞上的B7分子结合所介导的共刺激信号协助激活T细胞的增殖和包括IL-2在内的多种淋巴因子的分泌,并能阻止细胞无反应性的诱导[1]。健康个体 $CD8^+$ 细胞上CD28分子的表达与 $CD8^+$ T细胞克隆的扩增是平行的[2],然而HIV感染病人、类风湿性关节炎病人CD28分子的表达与细胞克隆的扩增是不平行的[3][4]。为了解原发性肝癌(HCC)病人细胞上CD28分子的表达情况,我们用流式细胞仪对20例HCC病人进行了 $CD8^+CD28^+$ 和 $CD8^+CD28^-$ 细胞的检测,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

HCC患者20例,其中15例病理诊断为HCC,5例病人为按照1977年中国肝癌防治协作会议制定的标准作出的诊断;平均年龄43岁。正常对照组15例为健康查体人员,平均年龄30岁。

1.2 研究方法

检测方法按文献[5]进行。实验中所使用的三标记单克隆抗体 $CD3^-Cy5/CD4^-FITC/CD8^-PE$ 购于法国国际免疫公司。单克隆抗体 $CD8^-PE$ 、 $CD28^-FITC$ 购于深圳晶美生物有限公司。

1.3 统计学处理

以均数±标准差表示实验结果,t检验分析各组间的差异,线性回归方法分析 $CD8^+CD28^-$ 、 $CD8^+CD28^+$ 与 $CD8^+$ T细胞之间的关系。

2 结果

HCC病人 $CD8^+$ 细胞百分率显著升高, $CD8^+CD28^+$ 细胞百分率明显减少, $CD8^+CD28^-$ 细胞百分率明显增多,与正常对照组相比具有显著性差异(表1)。图1为HCC病人 $CD8^+CD28^-$ 、 $CD8^+CD28^+$ 与 $CD8^+$ T细胞的直线回归图。 $CD8^+CD28^-$ 与 $CD8^+$ T细胞的相关系数 $r=0.909$,相关系数显著性检验 $P<0.01$,具有显著性差异。 $CD8^+CD28^+$ 与 $CD8^+$ T细胞的相关系数 $r=0.174$,相关系数显著性检验无显著性差异。

表 1 对照组与 HCC 病人外周血 CD8⁺ 细胞亚群中 CD28 分子的表达 ($\bar{x}\pm s$, %)

Tab.1 CD28 expression on CD8⁺ cell in HCC patients and the controls (*Mean* \pm *SD*, %)

T cell subsets	control(n=15)	HCC(n=20)	P
CD8 ⁺	23.7 \pm 5.54	28.1 \pm 4.88	<i>P</i> <0.01
CD8 ⁺ CD28 ⁻	9.04 \pm 4.01	19.3 \pm 5.01	<i>P</i> <0.01
CD8 ⁺ CD28 ⁺	13.3 \pm 2.52	8.76 \pm 2.96	<i>P</i> <0.01

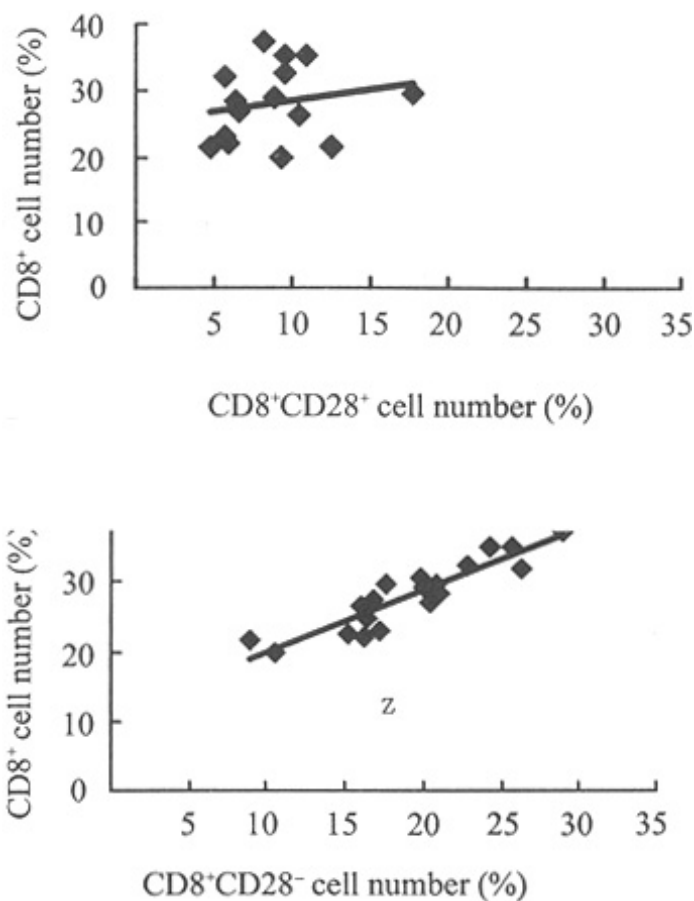


图1 CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁻ cell 与CD8⁺ cell的直线回归关系
Fig.1 Correlation of CD8⁺CD28⁺ and CD8⁺CD28⁻ cell with CD8⁺ cells

3 讨论

研究表明CD8⁺CD28⁺和CD8⁺CD28⁻细胞是属于同一细胞族具有不同表型的两个细胞亚群，CD8⁺ CD28⁻细胞具有短的端粒，分化能力比CD8⁺CD28⁺细胞低，是一种终末细胞，是由于抗原的慢性刺激而由CD8⁺CD28⁺细胞分化而来[4][6][7]。健康个体CD8⁺ CD28⁻细胞和CD8⁺CD28⁺细胞的百分率对外周血CD8⁺T细胞的升高具有相同功能，然而在一些感染性疾病和慢性疾病病人则并非如此。HIV感染的病人CD8⁺CD28⁻细胞升高而导致CD8⁺T细胞的升高，而EBV和流感病毒感染的病人则是CD8⁺CD28⁺细胞升高引起CD8⁺T的升高[4]。本研究的HCC病人，CD8⁺ CD28⁻细胞百分率升高，CD8⁺CD28⁺细胞百分率降低，从CD8⁺CD28⁺细胞、CD8⁺CD28⁻与CD8⁺T细胞的相关性研究可见，CD8⁺CD28⁺与CD8⁺T细胞数之间无相关性，而CD8⁺CD28⁻细胞与CD8⁺细胞之间的相关系数

$r=0.909$, $P<0.01$, 说明HCC病人 $CD8^+CD28^-$ 细胞与 $CD8^+$ 细胞之间成正相关, 即 $CD8^+CD28^-$ 细胞升高导致 $CD8^+$ T细胞的升高。

$CD8^+CD28^+$ 细胞是MHC-1类限制性细胞毒前体细胞, 具有MHC-1类限制细胞毒活性, $CD8^+CD28^+$ 细胞降低, $CD8^+CD28^-$ 细胞升高的HH(血色病)病人其 $CD8^+$ T细胞的淋巴细胞毒活性比正常人低二分之一以上[2]。 $CD8^+CD28^-$ 细胞亚群的功能至今仍不十分清楚, 因为 $CD8^+CD28^-$ 细胞的升高也见于 $CD8^+$ 细胞升高的健康个体。然而有学者认为 $CD8^+CD28^-$ 细胞具有免疫抑制作用, 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; 且 $CD8^+CD28^-$ 细胞亚群由 $CD8^+CD28^+$ 细胞分化而来, $CD8^+CD28^-$ 细胞的长期升高导致 $CD8^+CD28^+$ 细胞的消耗, 最终导致机体免疫系统对新的抗肿瘤细胞的无反应性。因此, $CD8^+CD28^+$ 细胞降低, $CD8^+CD28^-$ 细胞升高的个体免疫功能是紊乱的。HCC病人 $CD8^+CD28^-$ 细胞升高, 抑制机体的抗肿瘤免疫, 而 $CD8^+CD28^+$ 细胞降低, T细胞的杀伤性功能降低, 不足以发挥有效的抗肿瘤作用, 这也许使肿瘤细胞得以逃避细胞毒T细胞的杀伤作用, 从而使肿瘤扩散, 病情恶化。

(责任编辑: 段咏慧)

参考文献:

- [1] Schwartz RH. Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4 and B7/BB1 in IL-2 production and immunotherapy[J]. Cell, 1992, 7(12): 1065-8.
- [2] Arosa FA, Llivira L, Porto G, et al. Anomalies of the $CD8^+$ T cell pool in haemochromatosis: HLA-A3-linked expansion of $CD8^+CD28^-$ T cell[J]. Clin Exp Immunol, 1997, 107: 548-50.
- [3] Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC, et al. Analysis of clonal $CD8^+$ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis[J]. J Immunol, 1995, 154: 3538-41.
- [4] Dalod M, Sinet M, Deschenmin JC, et al. Altered ex vivo balance between $CD28^+$ and $CD28^-$ cells within HIV-specific $CD8^+$ T cell of HIV-seropositive patients[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(1): 38-44.
- [5] 裘宇容, 洪 军, 杨春莉. 剥夺睡眠对人体免疫功能的影响[J]. 第一军医大学学报, 1999, 19(4): 337-8.
- Qiu Yu-rong, Hong Jun, Yang Chun-li. Effects of sleep deprivation on human immune function[J]. J First Mil Med Univ, 1999, 19(4): 337-8.
- [6] Brinchman JE, Dobloug JH, Heger BH, et al. Expression of costimulatory molecule CD28 on cells in human immunodeficiency virus type 1 infection: functional and clinical correlations[J]. J Infect Dis, 1994, 169: 730-4.
- [7] Effros R, Allsopp R, Chiu C, et al. Shortened telomeres in the expanded $CD28^-$ $CD28^+$ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis[J]. AIDS, 1996, 10: F17-19.

参考文献:

- [1] Schwartz RH. Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4 and B7/BB1 in IL-2 production and immunotherapy[J]. Cell, 1992, 7(12): 1065-8.
- [2] Arosa FA, Llivira L, Porto G, et al. Anomalies of the $CD8^+$ T cell pool in haemochromatosis: HLA-A3-linked expansion of $CD8^+CD28^-$ T cell[J]. Clin Exp Immunol, 1997, 107: 548-50.
- [3] Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC, et al. Analysis of clonal $CD8^+$ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis[J]. J Immunol, 1995, 154: 3538-41.

[4] Dalod M, Sinet M, Deschenmin JC, et al. Altered ex vivo balance between CD28⁺ and CD28⁻ cells within HIV-specific CD8⁺ T cell of HIV-seropositive patients[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(1): 38-44.

[5] 裘宇容, 洪 军, 杨春莉. 剥夺睡眠对人体免疫功能的影响[J]. 第一军医大学学报, 1999, 19(4): 337-8.

Qiu Yu-rong, Hong Jun, Yang Chun-li. Effects of sleep deprivation on human immune function[J]. J First Mil Med Univ, 1999, 19(4): 337-8.

[6] Brinchman JE, Dobloug JH, Heger BH, et al. Expression of costimulatory molecule CD28 on cells in human immunodeficiency virus type 1 infection: functional and clinical correlations[J]. J Infect Dis, 1994, 169: 730-4.

[7] Effros R, Allsopp R, Chiu C, et al. Shortened telomeres in the expanded CD28⁻ CD28⁺ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis[J]. AIDS, 1996, 10: F17-19.

[回结果列表](#)