

HBV 携带者T细胞亚群状况与肝组织病理学对比

游晶, 庄林, 陈红英, 俞岚, 黄俊华, 高惠芸, 乔燕伟, 唐宝璋, 曲俊彦, 吴国斌

游晶, 陈红英, 俞岚, 黄俊华, 高惠芸, 乔燕伟, 唐宝璋, 曲俊彦, 吴国斌, 昆明医学院第一附属医院感染病科 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
游晶, 女, 1962-03-20生, 云南省昆明市人, 汉族. 1984年昆明医学院医学系本科毕业, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事内科消化系统疾病和感染病的诊治研究, 发表论文40多篇.
云南省教育厅科研课题基金项目, No. 028Y213
通讯作者: 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感染病科, jingyoukm@163.com
电话: 0871-5324888
收稿日期: 2005-04-21 接受日期: 2005-04-27

Comparative analysis of peripheral T-cell subsets and liver histopathology in asymptomatic hepatitis B virus carriers

Jing You, Lin Zhuang, Hong-Ying Chen, Lan Yu, Jun-Hua Huang, Hui-Yun Gao, Yan-Wei Qiao, Bao-Zhang Tang, Jun-Yan Qu, Guo-Bin Wu

Jing You, Hong-Ying Chen, Lan Yu, Jun-Hua Huang, Hui-Yun Gao, Yan-Wei Qiao, Bao-zhang Tang, Jun-Yan Qu, Guo-Bin Wu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Lin Zhuang, Department of Hepatopathy, the Third Municipal 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, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@163.com
Received: 2005-04-21 Accepted: 2005-04-27

Abstract

AIM: To investigate the influences of serum hepatitis B virus DNA and HBeAg levels on the function of cellular immunity and the changes of liver histopathology in asymptomatic chronic HBV carriers, and to explore the mechanism involved in it.

METHODS: Peripheral T-cell subsets were determined in 109 asymptomatic chronic HBV carriers and 40 normal controls by flow cytometry. Of the 109 carriers, histopathological examinations were performed in 28 ones. HBV markers were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and serum HBV DNA levels were measured by polymerase chain reaction (PCR).

RESULTS: The rates of CD3⁺ and CD4⁺ cells and the

value of CD4⁺/CD8⁺ were significantly reduced in HBV carriers as compared with those in the normal controls (67.2±9.0% vs 71.0±3.5%, $P < 0.05$; 33.1±6.6% vs 40.3±2.8%, $P < 0.001$; 1.10±0.36 vs 2.01±0.19, $P < 0.001$), and the rate of CD8⁺ cells was significantly increased (33.8±8.4% vs 20.2±1.9%, $P < 0.001$). The rates of CD3⁺ cells in HBV DNA(+) and in HBeAg(+) carriers showed no significant difference from those of HBV DNA(-) and HBeAg(-) carriers, respectively; However, the rate of CD4⁺ cells (31.2±6.3% vs 37.2±5.4%, $P < 0.001$; 31.0±6.0% vs 35.8±6.5%, $P < 0.001$) and the value of CD4⁺/CD8⁺ (0.91±0.32 vs 1.35±0.26, $P < 0.001$; 0.89±0.30 vs 1.26±0.33, $P < 0.001$) were markedly decreased, while the rate of CD8⁺ cells (36.7±8.4% vs 27.9±4.2%, $P < 0.001$; 37.3±8.4% vs 29.5±6.0%, $P < 0.001$) was increased in HBV DNA(+) and in HBeAg(+) carriers. The pathological changes that reached G1S1 stage covered a percentage of 68.8% in HBV DNA(+) carriers, which was significantly higher than that (16.7%) in HBV DNA(-) ones ($\chi^2 = 5.57$, $P < 0.01$). The rate of CD3⁺ cells was notably reduced ($F = 2.919$, $P < 0.05$) in G1S1 carriers as compared with that in G1S0 ones, but the rate of CD4⁺ cells showed no significant difference between them. Compared with those in G1S0 carriers, the rates of CD3⁺ and CD4⁺ cells and the value of CD4⁺/CD8⁺ tended to reduce, but the rate of CD8⁺ cells was tended to increase in G2S1 ones.

CONCLUSION: HBV infection can lead to disorder of cellular immunity in chronic HBV carriers, and the disorder and liver damages can be promoted by the increased serum levels of HBV DNA and HBeAg.

Key Words: Hepatitis B virus carrier; HBV DNA; Liver histopathology; T cell subsets; Immune function

You J, Zhuang L, Chen HY, Yu L, Huang JH, Gao HY, Qiao YW, Tang BZ, Qu JY, Wu GB. Comparative analysis of peripheral T-cell subsets and liver histopathology in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(21):2554-2558

摘要

目的: 研究HBV携带者的细胞免疫功能变化及其与血清HBV DNA, HBeAg的关系, 并对T细胞亚群与肝组织病理学改变进行对比分析, 探讨HBV携带及其所导致

肝组织病理改变的机制。

方法: 应用流式细胞仪检测109例HBV携带者和40例健康对照外周血T细胞亚群百分率, 并对其中28例行肝组织病理学检查, ELISA法检测HBV标志物, PCR法检测HBV DNA。

结果: HBV携带者外周血CD3⁺、CD4⁺细胞百分率及CD4⁺/CD8⁺比值较正常对照组显著降低(67.2±9.0% vs 71.0±3.5%, $P<0.05$; 33.1%±6.6 vs 40.3±2.8%, $P<0.001$; 1.10±0.36 vs 2.01±0.19, $P<0.001$), CD8⁺细胞百分率明显升高(33.8±8.4% vs 20.2±1.9%, $P<0.001$)。HBV DNA(+)组及HBeAg(+)组分别与HBV DNA(-)组及HBeAg(-)组比较, CD3⁺细胞无统计学差异, CD4⁺细胞显著降低(31.2±6.3% vs 37.2±5.4%, $P<0.001$; 31.0±6.0% vs 35.8±6.5%, $P<0.001$), CD8⁺细胞明显升高(36.7±8.4% vs 27.9±4.2%, $P<0.001$; 37.3±8.4% vs 29.5±6.0%, $P<0.001$), CD4⁺/CD8⁺比值明显降低(0.91±0.32 vs 1.35±0.26, $P<0.001$; 0.89±0.30 vs 1.26±0.33, $P<0.001$)。HBV DNA(+)组肝病理组织学改变68.8%达到G1S1及以上程度, 而HBV DNA(-)组仅为16.7%, 二组间差异显著($\chi^2 = 5.57$, $P<0.01$)。G1S1组CD3⁺细胞较G1S0组明显降低($F = 2.919$, $P = 0.047$), CD4⁺细胞降低($P>0.05$)。G2S1组与G1S0组相比, CD3⁺细胞及CD4⁺细胞百分率有降低趋势, CD8⁺细胞百分率有升高趋势, CD4⁺/CD8⁺比值有明显降低趋势。

结论: HBV感染可导致HBV携带者细胞免疫功能改变, HBV DNA复制增加可进一步加重HBV携带者的细胞免疫功能紊乱, 并加重肝组织损害。

关键词: HBV携带者; HBV DNA; 肝组织病理学; T细胞亚群; 免疫功能

游磊, 庄林, 陈红英, 俞岚, 黄俊华, 高惠芸, 乔燕伟, 唐宝璋, 曲俊彦, 吴国斌. HBV携带者T细胞亚群状况与肝组织病理学对比研究. 世界华人消化杂志 2005;13(21):2554-2558

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2554.asp>

0 引言

慢性病毒性肝炎是全球慢性肝病、肝硬化(LC)和肝细胞肝癌(HCC)的主要原因^[1-4]。乙型肝炎病毒(HBV)感染易于慢性化, 并逐渐发展成LC甚至HCC, 而严重威胁人类健康^[5-7]。我国约7亿人曾感染过HBV, 其中1.2亿人长期携带HBV, 其中的35%可发展为慢性乙型肝炎(CHB), 65%可演变为LC, 80%的HCC与HBV感染有关^[8-9]。机体免疫功能状况与HBV长期携带有重要关系。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病毒, 是体内不能清除病原体及HBV在肝内持续复制的主要原因^[10-11]。我们采用流式细胞仪检测HBV携带者外周血T淋巴细胞亚群[CD3⁺, CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺(CD4⁺)(Th), CD3⁺/CD4⁺

CD8⁺(CD8⁺)(Tc), CD4⁺/CD8⁺(Th/Tc)], 以评价HBV感染人体后细胞免疫功能的变化及其与血清HBV DNA的关系, 并对T淋巴细胞亚群检测结果与肝组织病理学结果进行对比分析, 从免疫学角度对HBV携带的机理及所导致的肝组织病理改变作一些探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 HBV携带者109例均为我院住院及门诊病人。男67例, 女42例, 年龄13-50岁。诊断符合2000年西安会议修订的诊断标准(HBsAg阳性, 但无肝炎症状和体征, 各项肝功能检查正常, 经半年观察无变化者)^[12]。其中HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), 61例; HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+), 44例; HBsAg(+), HBcAb(+), 4例。HBV DNA(+)74例, HBV DNA(-)35例。全部患者排除甲、丙、丁、戊型肝炎及免疫缺陷性疾病, 以及肝癌、各种感染、风湿病和结核等, 半年内无应用免疫制剂史。健康对照组(health control, HC)(HBsAg阴性)40例。年龄16-46岁, 均为健康体检合格人员, 无肝病病史及肝病证据。

1.2 方法 取全血(EDTA抗凝)100 μ L加三色mAb(CD3-PE-CY5/CD4-FITC/CD8-PE, 苏州生物基因公司)20 μ L, 混匀, 室温放置20 min.放入Muti-Q-Prep处理仪(美国Coulter公司)后, 用流式细胞仪(Coulter Epics-XL型流式细胞仪)进行检测。阴性对照取全血100 μ L加小鼠IgG-PE-CY5/IgG-FITC/IgG-PE(苏州生物基因公司)20 μ L, 其余步骤同上。血清乙肝标志物(HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, Anti-HBcAb IgM)检测用ELISA法, 血清HBV DNA检测用PCR法。操作严格按试剂盒使用说明进行。肝组织均采用快速抽吸术取得, 然后经固定, 石蜡包埋切片染色后镜检, 并依据2000年西安会议修订的病毒性肝炎病理诊断标准, 进行炎症和纤维化程度的分级(G)和分期(S)诊断。

统计学处理 结果以均值±标准差(mean±SD)表示, 部分以百分率表示。采用SPSS 11.0软件包对各组间检测结果进行方差分析检验, 部分结果行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 HBV携带者T细胞亚群 HBV携带者外周血CD3⁺细胞百分率及CD4⁺细胞百分率较正常对照组有明显降低($P<0.05$ 及 $P<0.001$); CD8⁺细胞百分率高于正常对照组($P<0.001$); CD4⁺/CD8⁺比值明显降低($P<0.001$, 表1)。HBV携带者HBV DNA(+)组与HBV DNA(-)组间, CD3⁺细胞比较无显著性差异($P = 0.079$), 但与HBV DNA(-)组相比, HBV DNA(+)组CD4⁺细胞百分率降低超过了6.06个百分点($P = 0.000 1$), CD8⁺细胞百分率升高超过了8.81个百分点($P = 0.000 1$), CD4⁺/CD8⁺比值显著下降($P = 0.000 1$)。HBV携带者HBeAg(+)组与HBeAg(-)组间, CD3⁺细胞比较无显著性差异($P = 0.068$), 但

表 1 HBV携带者T细胞亚群 (mean ± SD)

分组	n	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
HBV(+)	109	67.2 ± 9.0 ^a	33.1 ± 6.6 ^d	33.8 ± 8.4 ^d	1.10 ± 0.36 ^d
HBV(-)	40	71.0 ± 3.5	40.3 ± 2.8	20.2 ± 1.9	2.01 ± 0.19
HBV DNA(+)	74	68.3 ± 8.7	31.2 ± 6.3 ^{fd}	36.7 ± 8.4 ^{fd}	0.91 ± 0.32 ^{fd}
HBV DNA(-)	35	65.0 ± 9.4 ^d	37.2 ± 5.4 ^b	27.9 ± 4.2 ^d	1.35 ± 0.26 ^d
HBeAg (+)	61	68.6 ± 9.1	31.0 ± 6.0 ^{hd}	37.3 ± 8.4 ^{hd}	0.89 ± 0.30 ^{hd}
HBeAg (-)	48	65.4 ± 8.7 ^d	35.8 ± 6.5 ^d	29.5 ± 6.0 ^d	1.26 ± 0.33 ^d

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.001$ vs HBV(-); ^f $P < 0.001$ vs HBV DNA (-); ^h $P < 0.001$ vs HBeAg (-).

表 2 HBV携带者肝组织学结果

分组	n	G1S0	G1S1	G2S1	≥G1S1
HBV DNA(+)	16	31.3 (5/16) ^p	56.3 (9/16) ^a	12.5 (2/16)	68.8 (11/16) ^p
HBV DNA(-)	12	83.3 (10/12)	16.7 (2/12)	0	16.7 (2/12)
χ^2 值		5.57	4.71	0.86	5.57
P值		0.006	0.034	0.204	0.006

^a $P < 0.05$, ^p $P < 0.01$ vs HBV DNA(-).

HBeAg(+)组CD4⁺细胞百分率降低超过了4.73个百分点($P = 0.0001$), CD8⁺细胞百分率升高超过了7.84个百分点($P = 0.0001$), CD4⁺/CD8⁺比值显著下降($P = 0.0001$).

2.2 HBV携带者肝组织学结果 HBV携带者, 28例行肝穿刺术病理组织学检查, 其中HBV DNA(+)16例, 68.8%(11/16)病理组织学诊断达G1S1及其以上程度; 而HBV DNA(-)12例中, 绝大多数(83.3%)仅达G1S0程度, 二组间比较差异有显著性($P < 0.01$, 表2). HBV DNA(+)组与HBV DNA(-)组比较, CD3⁺细胞较HBV DNA(-)组升高, CD4⁺细胞较HBV DNA(-)组下降, 但差异均无显著性; CD8⁺细胞百分率HBV DNA(+)组显著升高超过了8.03个百分点($P = 0.008$), CD4⁺/CD8⁺比值显著下降($P = 0.001$, 表3). HBeAg(+)组与HBeAg(-)组之间, HBeAg(+)组CD4⁺细胞百分率降低超过了4.82个百分点($P = 0.039$), 而CD3⁺细胞及CD8⁺细胞百分率升高分别超过了7.81, 7.47个百分点($P = 0.030$ 及 $P = 0.014$), CD4⁺/CD8⁺比值显著下降($P = 0.0001$).

病理组织改变为G1S0组CD3⁺细胞显著高于G1S1组($F = 2.919$, $P = 0.047$), 病理组织改变为G1S1组CD4⁺细胞低于G1S0组, 但差异无显著性, CD8⁺细胞及CD4⁺/CD8⁺比值在各病理组织改变组间差异均无显著性.

3 讨论

长期以来, 人们普遍认为HBV感染的慢性化主要是机体细胞免疫功能低下所致, 但其机制并未完全阐明. 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^[13]. 研究^[14-27]发现, 慢性乙肝患者及HBV携带者与健康对照比较CD4, CD4/CD8下降, CD8升高. 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^[18-20, 24, 28-29]、升高^[20], 或与正常组比较无显著差异^[22, 30-31]. 本研究支持CD3较健康对照降低的结论, 发现HBV携带者较健康对照者CD4显著下降, CD8明显升高, CD4/CD8比值降低, 差异具有显著性. 表明HBV携带者体内细胞免

表 3 28例肝活检HBV携带者T细胞亚群检测结果 (mean ± SD)

分组	n	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
HBV DNA(+)	16	69.1 ± 10.6	35.01 ± 6.8 ^d	37.3 ± 9.2 ^{fd}	0.99 ± 0.26 ^{hd}
HBV DNA(-)	12	66.3 ± 8.3 ^b	38.4 ± 5.0	29.2 ± 2.9 ^d	1.32 ± 0.16 ^d
HBeAg (+)	12	72.4 ± 9.0 ^a	33.7 ± 4.2 ^{ad}	38.1 ± 9.3 ^{ad}	0.94 ± 0.26 ^{gd}
HBeAg (-)	16	64.6 ± 8.9 ^d	38.5 ± 6.7	30.6 ± 5.7 ^d	1.27 ± 0.19 ^d
HBV(-)	40	71.0 ± 3.5	40.3 ± 2.9	20.2 ± 1.9	2.01 ± 0.19
G1S0	15	71.4 ± 10.3	37.7 ± 5.7	34.7 ± 9.4	1.16 ± 0.33
G1S1	11	62.8 ± 7.3	35.2 ± 7.3	32.3 ± 7.3	1.12 ± 0.22
G2S1	2	69.5 ± 0.8	34.8 ± 0.5	35.6 ± 0.9	0.98 ± 0.01
G1S1+G2S1	13	63.9 ± 7.1	35.1 ± 6.7	32.8 ± 6.8	1.10 ± 0.20

^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.001$ vs HBV(-); ^f $P < 0.01$, ^h $P < 0.001$ vs HBVDNA(-); ^a $P < 0.05$, ^g $P < 0.001$ vs HBeAg (-); G1S0, G1S1, G2S1及G1S1+G2S1四组间CD3见显著性差异($F = 2.919$, $P = 0.047$).

免疫功能低下, 这与HBV阳性患者血中CD4⁺细胞易被感染而成为靶细胞有关^[32], 因而也可能是病毒持续存在而导致感染慢性化的原因之一^[33]. HBV DNA(+)组与HBV DNA(-)组比较, CD3⁺细胞无显著性差异, CD4⁺细胞减低、CD8⁺细胞增高, 且CD4⁺/CD8⁺比值下降均具显著性差异($P < 0.001$). HBeAg(+)组与HBeAg(-)组比较, CD3⁺细胞无显著性差异, CD4⁺细胞减低、CD8⁺细胞增高, 且CD4⁺/CD8⁺比值下降均具显著性差异($P < 0.001$). 提示HBV携带者各T细胞亚群改变不仅与HBV感染有关, 也与HBV DNA复制与否有关, 随着HBV DNA复制增加, 可能进一步导致HBV携带者细胞免疫功能紊乱. Baroja *et al*^[34-35]认为HBV携带者HBV DNA(+)组、HBV DNA(-)组与对照组相比, CD3⁺细胞百分率无统计学差异, HBeAg(+)和HBeAb(+), 的HBV携带者与正常对照组相比, CD4⁺下降, CD8⁺增高, CD4⁺/CD8⁺显著减低, 与本文结果相似. 提示HBeAg在导致HBV携带者T细胞亚群改变中起关键作用. 首先, 在HBV感染的垂直传播中可起耐受原作用^[36-37], 在血液中主要使Th1缺失, 特异的Th2可能启动或维持慢性携带状态, 故特异的Th2细胞与Th1相比, 优势诱导免疫耐受性, 这种Th2对Th1细胞的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^[38]. 在HBeAg转基因小鼠, Th1对HBeAg的应答低于Th2样细胞. 其次, 起诱导原的作用, 诱导Ts细胞增值, 加重免疫抑制^[39-42]. 所以HBV携带者T细胞亚群较健康人发生一系列改变: CD4⁺(主要为Th1细胞)减少, CD8⁺增高, CD4⁺/CD8⁺比值下降(提示免疫功能下降).

HBV利用寄居的肝细胞的生命机构进行复制, 但不妨碍细胞代谢, 无直接致细胞病变效应, 因而不出现明显的病变^[43]. 肝细胞损伤是免疫应答的结果. HBV携带者肝组织可无改变, 也可出现由轻微病变至肝硬化的系列慢性肝病谱. 肝活体组织检查结果正常者仅约10%, 灶性炎症和非特异性反应性炎症45%, 轻度慢性肝炎约25%, 有明显小叶病变的慢性肝炎和活动性的慢性肝炎各约10%, 其中有个别已是早期肝硬化^[43]. Chon *et al*^[44]对ALT正常、无肝大的110例HBV携带者(ASC)肝组织学研究结果提示, 24.5%(27/110)肝组织学诊断正常, 46.4%(51/110)有慢性肝病[其中LC 3例, 有LC的慢性活动性乙型肝炎(CAH) 4例, CAH 11例, 慢性迁延性肝炎(CPH) 33例], 其余29.1%(32/110)有非特异的组织学异常. 并认为ASC无肝组织病变的报告多来自HBV感染的低发地区. Agalar *et al*^[45]研究认为ALT正常的ASC肝活体组织检查未发现中、重度肝炎. 本研究结果表明, 所有(28例行肝组织病理学检查者)HBV携带者均有不同程度的炎症和纤维化改变, 其中的16例HBV DNA(+)者中68.8%(11/16)病理学诊断达G1S1及其以上程度, 但无重度肝炎和肝硬化改

变者; 而HBV DNA(-)者中绝大多数(83.3%)仅达G1S0程度. 提示HBV携带者的肝组织炎症及纤维化改变程度与HBV复制水平相关. 与HBV DNA(-)组相比, HBV DNA(+)组CD4⁺细胞下降(但差异无显著性), CD8⁺细胞则明显升高, CD4⁺/CD8⁺比值显著下降. 与HBeAg(-)组相比, HBeAg(+)组CD4⁺细胞显著下降, CD8⁺细胞则明显升高, CD4⁺/CD8⁺比值显著下降. 提示HBV携带者的T细胞亚群改变与HBV复制水平相关. 以上结果间接提示HBV携带者的肝组织学改变程度与其T淋巴细胞亚群改变程度相关, 进一步对不同程度肝病理组织改变的HBV携带者T细胞亚群检测结果的分析表明, 肝组织学G1S1组CD3⁺细胞显著低于G1S0组, 差异有显著性; G1S1组CD4⁺细胞低于G1S0组, 但差异无显著性; CD8⁺细胞及CD4⁺/CD8⁺比值在各病理组织改变组间差异无显著性, 但G2S1组与G1S0组相比, 有CD8⁺细胞升高、CD4⁺细胞降低及CD4⁺/CD8⁺比值降低趋势. 提示随肝组织病理改变程度的加重, CD4⁺细胞相应降低, CD8⁺细胞相应增高, CD4⁺/CD8⁺比值下降.

4 参考文献

- 1 Hoofnagle JH, Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356
- 2 Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratta N, Martin CD, Cristianini G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994; 20: 1442-1449
- 3 Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437-455
- 4 Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Liver transplantation in the United States: results from the National Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. In: Terasaki PI, Cecka JM, eds. *Clinical transplants* 1994. Los Angeles: UCLA Tissue-Typing Laboratory, 1994: 19-35
- 5 Chisari FV, Ferraric C. Hepatitis B virus immunopathology. *Springer semin Immunopathol* 1995; 17: 261-281
- 6 Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutate Res* 2000; 462: 381-393
- 7 Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Viro* 2000; 61: 362-366
- 8 Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B genotypes and precore/basal core promoter mutants in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002; 37: 283-287
- 9 彭文伟. 现代感染性疾病与传染病学. 北京: 科学出版社, 2000: 617
- 10 陈慰峰. 医学免疫学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2001: 92-97
- 11 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
- 12 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝病杂志* 2000; 8: 324
- 13 王季午主编. 传染病学(第3版). 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 251-252
- 14 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
- 15 王九平, 连建奇, 王爱莲, 朱勇, 贾战生, 谢玉梅. 慢性乙型肝炎患者T细胞亚群、sIL-2 R, TNF- α , IL-6变化及意义. *第四军医大学学报* 2000; 21: 814-816
- 16 吴文漪, 陈明, 韩方正, 张言超, 李秀华. LAK细胞治疗慢性活动型乙型肝炎的疗效与机理研究. *徐州医学院学报* 1997; 17: 1-4
- 17 范淳, 刘林. 慢性乙肝患者杀伤性免疫细胞功能的研究. *免疫学杂*

- 志 1996; 12: 43-44
- 18 詹丽萍, 李培成. T细胞亚群和TNF- α 与慢性肝病的关系. 临床肝胆病杂志 1998;14:175-177
- 19 王国华, 张玉, 吴旦. 慢性乙型肝炎患者T细胞亚群与自然杀伤细胞活性的临床观察. 铁道医学 1999; 27: 230-232
- 20 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
- 21 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
- 22 李乐, 蔡鹏威, 伍严安, 陈旭征. 慢性乙型肝炎病毒携带者的细胞免疫功能变化及其与血清HBV DNA的关系. 福建医药杂志 2003; 25: 18-20
- 23 殷樱, 张盈华, 张利朝. 乙肝病程发展中CD4/CD8、TNF- α 及Sil-2R水平变化及意义. 免疫学杂志 2002; 18: 74
- 24 侯治富, 张伟, 杨绍娟, 王维忠, 莫秀芬, 段翼英. T细胞亚群改变与乙型肝炎病毒携带关系的初探. 吉林医学 1997; 18: 138-139
- 25 何浩明, 冯岚, 尹正康, 苏彩女, 庄惠琴, 南德琦. 乙肝外周血B细胞和T细胞及其亚群的研究. 临床肝胆病杂志 1996; 3: 160-162
- 26 郑茉莉, 李灼亮, 王宝奎, 黄振国, 谢庆. 病毒性肝炎患者外周血T细胞亚群的变化. 上海免疫学杂志 1993; 2: 122-123
- 27 马存根, 刘淑璋, 王力生, 赵富喜, 胡世昭, 丰玲, 王雁春. 乙肝患者T细胞亚群变化与血清HBV DNA关系的观察. 中华微生物和免疫学杂志 1992; 12: 301
- 28 王克霞, 朱玉霞, 许礼发, 杨庆贵. 乙肝病人外周血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
- 29 刘映霞, 胡国龄, 何淑雅, 李红梅. 慢性乙型肝炎患者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
- 30 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
- 31 崔雯, 董永绥, 方峰, 李革. 病毒性肝炎T细胞亚群和几种细胞因子变化的研究. 中华儿科杂志 1997; 35: 641-644
- 32 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapero M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-829
- 33 Shen HD, Choo KB, Lee SD. Hepatitis B virus DNA in leukocytes of patients with hepatitis B virus-associated liver diseases. *J Med Virol* 1986; 18: 201-211
- 34 Baroja ML, Sirit FL, Caldera DJ, Toro FI, Zabaleta ME, Colmenares CJ, Blanco NE, Machado IV. Anti-CD3-activated T cells from chronic nonviremic HBV carriers are hyperreactive to monocytic accessory signals. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 180-188
- 35 Chu CM, Liaw YF. Peripheral T-cell subsets in asymptomatic hepatitis B-virus carriers. *Cell Immunol* 1986; 98: 533-537
- 36 Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Maruyama T, Price K, Melhado I, Jirik F. Extrathymic expression of the intracellular hepatitis B core antigen results in T cell tolerance in transgenic mice. *J Immunol* 1994; 152: 455-466
- 37 Milich DR, Jones J, Hughes J. Role of T-cell tolerance in the persistence of hepatitis B virus infection. *J Immunotherapy* 1993; 14: 226
- 38 Milich DR. Influence of T-helper cell subsets and crossregulation in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4: 48-59
- 39 朱传武, 罗端德, 曾令兰, 李淑莉, 李伟. 慢性重型乙型肝炎患者T细胞免疫状态与HBV前C区基因变异的关系. 中华传染病杂志 2003;21:137
- 40 王玉梅, 乔光彦, 王兆荃, 冯国和, 黄芬. 慢性乙型肝炎e抗原阳性和阴性患者细胞免疫功能的研究. 胃肠病学和肝病杂志 1997; 6: 52-56
- 41 高金华, 李丽君. IL-6和T细胞亚群与慢性乙型肝炎的关系. 交通医学 2001;15:387-388
- 42 宣世英, 孙樱, 张健, 李清华, 吕维红, 姜岭梅, 吴树华, 邹波. 慢性乙型肝炎病人外周血单个核细胞HBV感染后对其细胞免疫功能影响的研究. *Chin J Epidemiol* 1997;18:81
- 43 骆抗先主编. 乙型肝炎基础和临床(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2001: 318-319
- 44 Chon CY, Han KH, Lee KS, Moon YM, Kang JK, Park IS, Park C. Peritoneoscopic liver biopsy findings in asymptomatic chronic HBsAg carriers with normal liver function tests and no hepatomegaly. *Yonsei Med J* 1996; 37: 295-301
- 45 Agalar C, Diri C, Usubutun S. The role of HBVDNA and liver histopathology in HBsAg carriers. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 1196-1199

电编 李琪 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 •

欢迎订阅 2006 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《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,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Cheical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14 -1260/R, 邮发代号 82-262, 出版日期8, 18, 28日, 页码160, 月价72.00, 年价864元. 欢迎广大消化科医务工作者及科教研人员、各大图书馆订阅. 联系地址:100023, 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社. 联系电话:010-85381901-1020; 传真:010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.