

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的免疫状态及其与预后的相关性

唐玉珍, 陈竹, 王丽, 朱丽, 吴蓓, 李守娟 (成都市公共卫生临床医疗中心 肝炎科, 成都 610066)

摘要: 目的 分析乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 患者的免疫状态及其与预后的相关性。方法 选取2014年1月至2014年12月本院收治的72例HBV-ACLF患者为观察组 (HBV-ACLF组), 并按照预后分为好转组 (38例) 和恶化组 (34例), 同期选取72例重度慢性乙型肝炎 (CHB) 患者作为对照组 (CHB组), 分析两组患者免疫球蛋白、补体及T淋巴细胞亚群等免疫指标的差异及其与预后的关系。结果 与对照组相比, 观察组患者的AST、TBil和Fibroscan弹性值更高, 抗病毒治疗者更少 ($\chi^2 = 4.50$, $P = 0.03$)。观察组IgG和IgA分别为 (19.96 ± 6.13) g/L和 (3.19 ± 1.27) g/L, 显著高于对照组 ($F = 12.13, 12.85$, P 均= 0.001), 而C3、C4、CD3⁺和CD4⁺T细胞计数分别为 (0.38 ± 0.26) g/L、 (0.07 ± 0.06) g/L、 (908.72 ± 376.33) 细胞/ μ l和 (428.97 ± 1183.36) 细胞/ μ l, 显著低于对照组 ($F = 46.33, 24.62, 16.27, 3.60$, P 均< 0.05)。恶化组与好转组相比, 男性患者更多 ($\chi^2 = 8.05$, $P = 0.005$), 均未进行抗病毒治疗, 多伴有并发症 ($\chi^2 = 3.99$, $P = 0.046$), ALT和AST水平更高 ($F = 4.69, 5.43$, $P = 0.04, 0.03$), C3水平更低 [(0.24 ± 0.07) g/L vs (0.51 ± 0.34) g/L] ($F = 12.14$, $P = 0.001$), 其余免疫指标无统计学差异 (P 均> 0.05)。Logistic分析发现C3水平下降与HBV-ACLF患者的病情恶化相关, 其余免疫指标与预后无关。结论 HBV-ACLF患者存在免疫球蛋白升高、补体下降及T细胞损耗等免疫紊乱情况, C3水平下降与病情恶化有一定相关性。

关键词: 肝炎, 乙型; 肝功能衰竭, 慢加急性; 免疫球蛋白; 补体; T淋巴细胞亚群; 预后

Relationship between immune state and prognosis of patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure

TANG Yu-zhen, CHEN Zhu, WANG Li, ZHU Li, WU Bei, Li Shou-juan (Department of Hepatitis, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

Abstract: Objective To explore the immune state of patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) and the relationship with prognosis. **Methods** Total of 72 patients with HBV-ACLF from January 2014 to December 2014 in our hospital were enrolled as the observation group (HBV-ACLF group) and divided into recover group (38 cases) and deterioration group (34 cases) according to the prognosis. While 72 patients with chronic hepatitis B (CHB) were enrolled as the control group (CHB group). The immune indexes such as immunoglobulin (Ig), complement (C) and T-lymphocyte subsets were tested and analyzed, respectively. **Results** Compared with control group, HBV-ACLF group had higher levels of aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil) and Fibroscan value, and fewer cases accepted antiviral treatment. The levels of IgG and IgA in observation group were (19.96 ± 6.13) g/L and (3.19 ± 1.27) g/L, respectively, which were much higher than those in control group ($F = 12.13, 12.85$; $P = 0.001$). The levels of C3, C4, CD3⁺T cell and CD4⁺T cell were (0.38 ± 0.26) g/L, (0.07 ± 0.06) g/L, (908.72 ± 376.33) cell/ μ l and (428.97 ± 1183.36) cell/ μ l, respectively, which were much lower than those in control group ($F = 46.33, 24.62, 16.27$ and 3.60 ; $P < 0.05$). Male patients and complications in deterioration group were more than those in recover group ($\chi^2 = 8.05, 3.99$; $P = 0.005, 0.046$). No cases accepted antiviral treatment in deterioration group, the levels of ALT and AST were significantly higher ($F = 4.69, 5.43$; $P = 0.04, 0.03$) and the levels of C3 was significantly lower than those in recover group [(0.24 ± 0.07) g/L vs (0.51 ± 0.34) g/L, $F = 12.14$, $P = 0.001$]. The immune index C3 had some relationship with disease deterioration according to Logistic analysis.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.03.015

基金项目: 四川省医学科研青年创新课题计划 (Q14020); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (150035)

通讯作者: 陈竹 Email: chen-zoey@163.com

Conclusions Patients with HBV-ALCF have autoimmune disorders including high-level immunoglobulin, low-level complement and T cell loss, and the declined level of C3 may have a certain relationship with disease deterioration.

Key words: Hepatitis B; Liver failure, acute-on-chronic; Immunoglobulin; Complement; T-lymphocyte subsets; Prognosis

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ALCF)是指在慢性肝病的基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿,出现黄疸、腹水、肝性脑病及凝血功能障碍等表现的临床综合征^[1]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国肝功能衰竭的首要病因,研究发现机体感染HBV后出现的免疫应答与病毒清除、肝细胞损伤及预后转归有关^[2]。其中,T淋巴细胞是细胞免疫应答的效应器,血浆免疫球蛋白和补体水平可在一定程度上反映体液免疫的应答情况。本文拟对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ALCF)患者的上述免疫指标进行检测,并探讨机体免疫状态与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2014年1月至2014年12月收治的72例HBV-ALCF患者为观察组,其中男64例,女8例,年龄20~64岁,平均(40.78 ± 10.64)岁,包括早期24例、中期28例和晚期20例。选择同期住院治疗的72例重度慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者作为对照组,其中男58例,女14例,年龄17~66岁,平均(38.33 ± 11.47)岁。肝功能衰竭患者均符合《肝衰竭诊疗指南(2012年版)》^[1]中的诊断标准,CHB患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[3]中的诊断标准。排除重叠其他病毒性肝炎、酒精性肝病、脂肪性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性疾病、肝癌及长期使用抗炎或免疫调节药物史的患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有研究对象均检测免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)、补体(complement, C)、外周血T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)、肝功能、凝血酶原活动度(prothrombin activity/prothrombin time activity, PTA)、HBeAg、HBV DNA及Fibroscan弹性值(FS值)。其中Ig和补体采用全自动特定蛋白分析仪测定,外周血T细胞亚群采用FACS Calibur流式细胞仪测定,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBil)采用Labospect008全自动

生化分析仪测定,PTA采用start4半自动血凝分析仪检测,对血浆连续HBeAg采用化学发光分析仪检测,HBV DNA采用聚合酶链反应法检测,FS值采用Echosens公司的肝脏瞬时弹性超声成像仪检测。

根据观察组的转归(以12周为时间节点),将其分为好转组和恶化组,好转组:①症状(腹胀、乏力、纳差和出血等)明显好转,肝性脑病消失;②体征(黄疸、腹水等)明显好转;③肝功明显好转(TBil < 5 × ULN, PTA > 40%)^[1];恶化组:未达到上述标准者。比较好转组与恶化组的免疫指标并分析免疫指标与预后的相关性。

1.3 统计方法 应用SPSS 20.0统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布且方差齐的数据采用方差分析,方差不齐或非正态分布资料采用秩和检验;计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验;多因素分析采用Logistic回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05$, $\alpha_{\text{出}} = 0.1$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-ALCF组与CHB组患者一般情况及免疫指标的比较 与CHB组相比,ALCF组患者AST、TBil和FS值更高,进行抗病毒治疗者更少($\chi^2 = 4.50$, $P = 0.03$),且伴有IgG、IgA的升高和C3、C4、CD3⁺及CD4⁺T细胞计数的降低(P 均< 0.05),见表1。

2.2 恶化组与好转组一般情况及免疫指标的比较 与好转组相比,恶化组男性患者更多($\chi^2 = 8.05$, $P = 0.005$),多伴有肝肾综合征、肝性脑病、消化道出血及原发性腹膜炎等并发症($\chi^2 = 3.99$, $P = 0.046$),均未进行抗病毒治疗($\chi^2 = 10.44$, $P = 0.001$),ALT和AST水平更高,C3水平更低($F = 12.14$, $P = 0.001$),其余免疫指标无统计学差异(P 均> 0.05),见表2。

2.3 HBV-ALCF患者预后影响因素分析 将表2中差异有统计学意义的性别、抗病毒、并发症、ALT、AST及C3 6个指标纳入Logistic回归方程后发现,仅有C3水平下降与病情恶化相关,其余指标与预后无关,见表3。

3 讨论

HBV-ALCF的发病机制复杂,HBV感染启动的机体免疫和炎症应答占据重要地位。感染HBV后,

表1 ACLF组与CHB组的一般情况及免疫指标的比较

| 组别 | 例数 | 男性 [例 (%)] | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | HBeAg 阳性 [例 (%)] | 进行抗病毒治疗 [例 (%)] |
|--------|----|-----------------|---------------------------|------------------|-----------------|
| ACLF 组 | 72 | 64 (86.10) | 40.78 ± 10.64 | 26 (36.11) | 18 (25.00) |
| CHB 组 | 72 | 58 (80.55) | 38.33 ± 11.47 | 25 (34.72) | 30 (41.67) |
| 统计量值 | - | $\chi^2 = 0.51$ | $F = 1.14$ | $\chi^2 = 0.02$ | $\chi^2 = 4.50$ |
| P 值 | - | 0.48 | 0.29 | 0.89 | 0.03 |

| 组别 | HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, IU/ml) | ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L) | AST ($\bar{x} \pm s$, U/L) | TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | FS 值 ($\bar{x} \pm s$, kPa) |
|--------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------------|
| ACLF 组 | 5.11 ± 2.15 | 1035.75 ± 888.27 | 945.42 ± 1017.59 | 348.00 ± 141.36 | 35.24 ± 15.79 |
| CHB 组 | 5.65 ± 2.15 | 826.47 ± 549.62 | 559.44 ± 429.92 | 95.84 ± 91.33 | 23.56 ± 15.71 |
| 统计量值 | $F = 1.52$ | $F = 2.27$ | $F = 7.68$ | $F = 125.24$ | $F = 13.22$ |
| P 值 | 0.22 | 0.14 | 0.007 | 0.00 | 0.00 |

| 组别 | PTA ($\bar{x} \pm s$, %) | IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L) | IgA ($\bar{x} \pm s$, g/L) | IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L) | C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L) |
|--------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| ACLF 组 | 24.04 ± 8.83 | 19.96 ± 6.13 | 3.19 ± 1.27 | 1.55 ± 0.82 | 0.38 ± 0.26 |
| CHB 组 | 49.96 ± 4.42 | 16.14 ± 4.97 | 2.38 ± 1.01 | 1.45 ± 0.67 | 0.73 ± 0.24 |
| 统计量值 | $F = 47.00$ | $F = 12.13$ | $F = 12.85$ | $F = 0.49$ | $F = 46.33$ |
| P 值 | 0.00 | 0.001 | 0.001 | 0.49 | 0.00 |

| 组别 | C4 ($\bar{x} \pm s$, g/L) | CD3 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD4 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD8 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ($\bar{x} \pm s$) |
|--------|--------------------------------|--|--|--|---|
| ACLF 组 | 0.07 ± 0.06 | 908.72 ± 376.33 | 428.97 ± 1183.36 | 304.53 ± 254.16 | 1.44 ± 0.96 |
| CHB 组 | 0.15 ± 0.08 | 984.83 ± 382.22 | 524.09 ± 202.73 | 392.79 ± 210.04 | 1.55 ± 0.65 |
| 统计量值 | $F = 24.62$ | $F = 16.27$ | $F = 3.60$ | $F = 0.60$ | $F = 0.89$ |
| P 值 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.615 | 0.34 |

注：“-”为无相关数据

机体通过中和病毒颗粒、清除被感染肝细胞及抑制病毒复制等方式对抗病毒的入侵，而在免疫清除过程中又会造造成不同程度的肝细胞损伤。其中，T淋巴细胞是细胞免疫应答中最重要的效应器^[4]，可分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞。CD4⁺T细胞主要是辅助性T细胞(helper T lymphocyte, Th)，分为Th₁和Th₂两个亚型，Th₁通过分泌干扰素(interferon, IFN)- γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-2及白三烯等细胞因子介导细胞免疫，Th₂则分泌IL-4和IL-10等辅助体液免疫。CD8⁺T细胞的作用是清除被HBV感染的肝细胞^[5]，从而降低循环血液中HBV的载量。同时，体液免疫也参与抵抗HBV感染，协助清除病毒，其中免疫球蛋白和补体对急慢性感染具有一定的抵御作用。

本研究发现，HBV-ACLF患者体内IgG水平显著升高，而C3、C4水平和CD3⁺及CD4⁺T细胞计数显著下降，与相关报道一致^[6]。分析原因可能是由于长期的慢性HBV感染，造成机体T淋巴细胞数量减少及功能耗竭^[7-9]，机体无法及时有效地清除病毒，同时B淋巴细胞功能亢进^[10]，免疫球蛋白和细胞因子分泌增加，病毒-免疫损伤-细胞因子之间相互作用、互为因果，肝组织反复受损和不断修复，最终发展到肝功能衰竭或肝硬化阶段。由于肝功能衰竭患者机体出现细胞免疫功能低下和体液免疫功

能亢进的免疫紊乱状态，外周血T细胞亚群的变化趋势对于判断病情、评估预后及指导免疫治疗具有重要的意义^[6,11,12]。

本研究中，肝功能衰竭恶化患者多伴有肝肾综合征、肝性脑病、消化道出血及原发性腹膜炎等并发症^[13,14]，且均未进行抗病毒治疗。肝功能衰竭的发生和发展受到病毒和宿主(包括生物遗传特征、免疫损伤及肝细胞凋亡等)的影响^[15,16]，尤其HBV DNA载量是预测CHB患者发生不良预后(如肝硬化、肝癌、肝功能衰竭或病死)的重要因素^[17]。如果能在CHB早期进行抗病毒治疗，阻断HBV复制，就有可能避免发生免疫功能紊乱和慢性肝损伤，从而减少肝功能衰竭和肝硬化的发生^[18]，延长患者生存期。本研究向所有患者都充分强调了抗病毒治疗的重要性，并建议进行抗病毒治疗，但仅有18例患者接受抗病毒治疗，其余患者及其家属可能是考虑到经济、长期性及安全性等原因拒绝进行治疗。《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》建议对HBV DNA阳性的HBV-ACLF患者均采用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗，药物首选恩替卡韦或替诺福韦酯^[3]。

肝功能衰竭患者的并发症多，病情进展快，预后极差，病死率高达50%~90%。因此，对肝功能衰竭患者进行准确的预后评估、指导临床制定合理的

表2 恶化组与好转组患者的一般情况及免疫指标比较

| | | | | |
|------|--|--|--|---|
| 组别 | 例数 | 男性 [例 (%)] | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 饮酒 [例 (%)] |
| 恶化组 | 34 | 34 (100.00) | 42.65 ± 9.03 | 12 (35.29) |
| 好转组 | 38 | 30 (78.95) | 39.11 ± 11.89 | 4 (10.53) |
| 统计量值 | - | $\chi^2 = 8.05$ | $F = 0.99$ | $\chi^2 = 3.09$ |
| P值 | - | 0.005 | 0.33 | 0.08 |
| 组别 | 有肝硬化 [例 (%)] | 进行抗病毒治疗 [例 (%)] | 有并发症 [例 (%)] | 有人工肝 [例 (%)] |
| 恶化组 | 4 (11.76) | 0 (0.00) | 24 (70.59) | 22 (64.71) |
| 好转组 | 8 (21.05) | 18 (47.3) | 14 (36.84) | 26 (68.42) |
| 统计量值 | $\chi^2 = 0.54$ | $\chi^2 = 10.44$ | $\chi^2 = 3.99$ | $\chi^2 = 0.05$ |
| P值 | 0.46 | 0.001 | 0.046 | 0.82 |
| 组别 | HBsAg 阳性 [例 (%)] | HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, IU/ml) | ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L) | AST ($\bar{x} \pm s$, U/L) |
| 恶化组 | 12 (35.29) | 5.53 ± 1.66 | 1358.29 ± 1044.13 | 1339.18 ± 1277.66 |
| 好转组 | 14 (36.84) | 5.74 ± 1.41 | 747.16 ± 615.61 | 593.11 ± 533.79 |
| 统计量值 | $\chi^2 = 0.35$ | $F = 0.16$ | $F = 4.69$ | $F = 5.43$ |
| P值 | 0.56 | 0.69 | 0.04 | 0.03 |
| 组别 | TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | FS 值 ($\bar{x} \pm s$, kPa) | PTA ($\bar{x} \pm s$, %) | IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L) |
| 恶化组 | 362.24 ± 161.39 | 41.52 ± 15.72 | 17.76 ± 5.82 | 20.59 ± 6.76 |
| 好转组 | 335.26 ± 123.85 | 32.51 ± 16.11 | 28.32 ± 5.06 | 19.39 ± 5.62 |
| 统计量值 | $F = 0.32$ | $F = 0.32$ | $F = 1.14$ | $F = 0.34$ |
| P值 | 0.57 | 0.57 | 0.29 | 0.57 |
| 组别 | IgA ($\bar{x} \pm s$, g/L) | IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L) | C ($\bar{x} \pm s$, g/L) | C4 ($\bar{x} \pm s$, g/L) |
| 恶化组 | 3.29 ± 1.31 | 1.61 ± 0.94 | 0.24 ± 0.07 | 0.08 ± 0.1 |
| 好转组 | 3.09 ± 1.26 | 1.49 ± 0.71 | 0.51 ± 0.34 | 0.08 ± 0.04 |
| 统计量值 | $F = 0.19$ | $F = 0.19$ | $F = 12.14$ | $F = 0.07$ |
| P值 | 0.66 | 0.66 | 0.001 | 0.79 |
| 组别 | CD3 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD4 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD8 ⁺ T 细胞 ($\bar{x} \pm s$, 细胞/ μl) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ($\bar{x} \pm s$) |
| 恶化组 | 991.00 ± 368.09 | 417.18 ± 1699.31 | 300.29 ± 209.42 | 1.39 ± 1.13 |
| 好转组 | 891.95 ± 387.37 | 430.89 ± 168.29 | 311.05 ± 294.29 | 1.46 ± 0.79 |
| 统计量值 | $F = 0.62$ | $F = 1.67$ | $F = 0.004$ | $F = 0.02$ |
| P值 | 0.44 | 0.20 | 0.95 | 0.89 |

注：“-”为无相关数据

表3 HBV-ACLF 患者预后影响因素的 Logistic 分析

| 指标 | 系数值 | 标准误 | OR 值 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | P 值 |
|-----|---------|----------|-------|----------|----------|-------|
| 性别 | -25.179 | 9681.676 | 0.000 | 0.000 | 1.001 | 0.990 |
| 抗病毒 | 17.588 | 7734.930 | 4.357 | 0.000 | 1.001 | 0.998 |
| 并发症 | -1.660 | 1.250 | 0.190 | 0.016 | 2.199 | 0.180 |
| ALT | 0.000 | 0.002 | 1.000 | 0.996 | 1.004 | 0.932 |
| AST | 0.002 | 0.003 | 1.002 | 0.996 | 1.008 | 0.457 |
| C3 | -25.473 | 9.026 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.005 |

治疗方案是治疗的关键。对于预后不良的患者，应尽早进行肝脏移植，以降低病死率；对于预后评估较好者，应积极给予保肝药物及人工肝治疗，以避免不必要的肝脏移植，降低患者的医疗费用^[19]。既往研究发现许多指标和肝功能衰竭预后相关，如白蛋白^[20]、甲胎蛋白、AST/ALT、凝血酶原活动度^[21]、动脉血酮体比及血清游离脂肪酸等。本研究将HBV-ACLF患者血清Ig、补体及T细胞计数等免疫指标纳入Logistic回归方程，结果发现C3水平下降与病情恶化相关。补体主要由肝细胞和巨噬细胞产生，参与

天然免疫的抗感染防御，同时还具有调节获得性免疫的作用。其中，补体C3是参与炎症过程的重要物质，可清除体液免疫过程中形成的免疫复合物，又是补体系统经典激活和替代激活途径的关键成分，其含量与补体总量相平行，可将其作为反映补体系统功能的检测指标。当肝脏发生病变时，C3水平亦有相应改变。据报道，C3下降程度与肝功能损害程度密切相关^[22]，可作为肝炎患者评估病情、指导治疗和预测转归的监测指标。

总之，细胞免疫功能紊乱、T细胞亚群失衡与

HBV感染慢性化和肝功能衰竭密切相关,免疫球蛋白、补体和T细胞计数等免疫指标的变化对于判断病情、评估预后及指导免疫治疗具有重要的意义^[6,23]。通过免疫调节治疗以恢复机体免疫功能,打破慢性HBV感染时的免疫耐受状态,并联合抗病毒药物以促进特异性免疫应答恢复、加强抗病毒作用,可能是治疗HBV-ACLF的方向之一。通过作用于肝功能衰竭免疫学发病的靶位点,例如通过单克隆抗体阻断肝细胞凋亡通路、减少致病性细胞因子的基因表达等^[24],有望带来新的治疗方向。但是,免疫治疗在杀伤HBV的同时,也有可能诱发明显的肝脏炎症,需警惕肝功能损伤加重的潜在风险^[25]。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-322.
- [2] Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cell and NK cells[J]. Nat Med,2013,19(7):859-868.
- [3] 中华医学会肝病学会分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [4] 孙焕焕,张永宏. T细胞在慢性乙型肝炎发病机制中的作用研究进展[J]. 传染病信息,2014,27(4):237-239.
- [5] 杨晨辰,黄睿,刘勇,等. 慢性HBV感染者不同免疫状态下及抗病毒治疗后外周血T细胞亚群比例和细胞因子水平特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,8(2):191-197.
- [6] 郭银燕,袁春蓓,俞海英,等. 慢性乙型肝炎与肝衰竭患儿外周血T淋巴细胞亚群的差异[J]. 肝脏,2014,19(7):514-517.
- [7] Loggi E, Gamal N, Bihl F, et al. Adaptive response in hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepat,2014,21(5):305-313.
- [8] 池肇春. 慢加急性乙型肝炎相关肝衰竭发病机制进展[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,24(3):129-134.
- [9] 唐宗生,郝友华,杨东亮. HBV持续性感染中T细胞功能耗竭的机制研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(11):871-873.
- [10] Farci P, Diaz G, Chen Z, et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,11(7):8766-8771.
- [11] Veiga-Parga T, Schrawat S, Rouse BT. Role of regulatory T cells during virus infection[J]. Immunol Rev,2013,255(1):182-196.
- [12] 李健,邹文娟,梅小平. T细胞亚群变化与慢性重型病毒性肝炎转归关系分析[J]. 重庆医学,2013,42(18):2090-2092.
- [13] 王艳丽,黎环. 乙型肝炎肝衰竭患者预后影响因素研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(10):1191-1194.
- [14] 黄水文,陈明胜,林春,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者并发性腹膜炎的危险因素[J]. 中华传染病杂志,2014,32(7):434-437.
- [15] 陈洁,张欣欣. 乙型肝炎病毒特征与肝硬化及原发性肝细胞癌关系的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(2):153-155.
- [16] 黄爱霞. 慢性乙型肝炎病毒基因型与患者临床表现的相关性研究[J]. 现代医学,2013,42(7):787-789.
- [17] 郭威,李维娜,宁琴. 乙型肝炎重症化的概念及自然史[J]. 临床肝胆病杂志,2014,20(10):967-969.
- [18] 参加慢性乙型肝炎长期治疗讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的长期性[J]. 中国病毒病杂志,2014,4(4):241-249.
- [19] 陈竹,曾义岚,王丽,等. 肝功能衰竭预后评估的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):612-615.
- [20] 聂青和. 肝衰竭实验室检测的临床价值及新指标评价[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(9):666-669.
- [21] Wlodzimirov KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality [J]. Liver Int,2013,33(1):40-52.
- [22] 谢婵,谢俊强,张宇锋,等. 抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者免疫球蛋白及补体的影响[J]. 中华传染病杂志,2012,30(2):100-104.
- [23] Parga TV, Sharvan S, Rouse BT. Role of regulatory T cells during virus infection [J]. Immunol Rev,2013,255(1):182-196.
- [24] 李静,孙剑勇. 肝衰竭免疫学发病机制研究进展[J]. 肝脏,2013,18(6):417-419.
- [25] 陈竹,王丽,曾义岚,等. 慢性乙型肝炎患者的免疫状态与病毒载量及抗病毒疗效的关系研究[J]. 成都医学院学报,2015,10(4):400-403.

收稿日期: 2015-03-03

唐玉珍,陈竹,王丽,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的免疫状态及其与预后的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):69-73.