

# 孕中晚期乙型肝炎病毒感染 孕妇T细胞亚群变化

尼晓鹤, 朱丽影, 于雷, 钟丽华, 卢宝玲, 程昱, 王媛媛, 樊健, 姚红 (哈尔滨医科大学附属第四医院 感染科一病区, 哈尔滨 150000)

**<编者按>**妊娠状态特别是中晚期妊娠, 是一种特殊的生理状态, 这个过程的激素水平和免疫功能会出现较大变化。本文针对慢性HBV携带孕妇、CHB孕妇及健康孕妇, 通过外周血T细胞亚群的检测, 探讨妊娠合并HBV感染等对孕妇细胞免疫功能的影响, 应该具有一定的临床意义。但是, 我们也不得不重视此类患者免疫功能以外的病毒动力学改变、妊娠肝病和肝病基础上的妊娠对肝功能的损伤以及免疫耐受期与免疫清除期孕妇T淋巴细胞亚群的正确研判。对妊娠期的妇女来说, 存在着多种病毒感染的风险, 此时的T细胞亚群及比例的差异, 使得其中的免疫功能网络更值得重视和进一步研究。

——施维群

浙江中医药大学附属第二医院

**摘要:**目的 探讨孕中晚期乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇外周血T细胞亚群的变化及临床意义。方法 选取2017年11月至2019年5月于哈尔滨医科大学附属第四医院就诊的150例孕中晚期(孕周 $\geq 24$ 周)HBV感染孕妇为研究对象, 其中慢性HBV携带孕妇135例, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)孕妇15例, 另选取20例同期健康体检的孕中晚期孕妇为健康对照组。采用流式细胞术检测所有研究对象外周血中T细胞亚群百分比, 比较慢性HBV感染组、CHB组及健康对照组孕妇外周血中T细胞亚群百分比的差异。根据HBV DNA载量, 将慢性HBV感染组孕妇分为中高病毒载量组(HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/ml)和低病毒载量组(HBV DNA  $< 1.0 \times 10^4$  IU/ml), 比较中高病毒载量组、低病毒载量组和健康对照组间T细胞亚群百分比的差异。根据乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)状态, 将慢性HBV感染组孕妇分为HBeAg阳性组和HBeAg阴性组, 比较两组间T细胞亚群百分比的差异。结果 CHB组、慢性HBV感染组及健康对照组孕妇外周血CD4<sup>+</sup>T细胞百分比[(30.4 $\pm$ 3.9)% vs (36.5 $\pm$ 5.1)% vs (39.5 $\pm$ 4.2)%]、CD8<sup>+</sup>T细胞百分比[(38.9 $\pm$ 4.3)% vs (35.7 $\pm$ 5.8)% vs (32.9 $\pm$ 3.7)%]及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值(0.7 $\pm$ 0.1 vs 1.0 $\pm$ 0.2 vs 1.2 $\pm$ 0.1)差异均有统计学意义( $F$ 值分别为14.579、5.115、14.029,  $P$ 均 $< 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比[(70.8 $\pm$ 6.0)% vs (73.3 $\pm$ 6.0)% vs (72.5 $\pm$ 6.4)%]差异无统计学意义( $F = 1.178$ ,  $P = 0.310$ )。与健康对照组相比, CHB组及慢性HBV感染组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高( $P$ 均 $< 0.05$ )。与慢性HBV感染组相比, CHB组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高( $P$ 均 $< 0.05$ )。中高病毒载量组、低病毒载量组和健康对照组孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比[(35.3 $\pm$ 4.9)% vs (38.2 $\pm$ 4.9)% vs (39.5 $\pm$ 4.2)%]、CD8<sup>+</sup>T细胞百分比[(36.3 $\pm$ 5.9)% vs (34.5 $\pm$ 5.3)% vs (32.9 $\pm$ 3.7)%]及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值(0.9 $\pm$ 0.2 vs 1.1 $\pm$ 0.2 vs 1.2 $\pm$ 0.1)差异有统计学意义( $F$ 值分别为8.898、4.555、9.347,  $P$ 均 $< 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比[(73.3 $\pm$ 6.2)% vs (73.3 $\pm$ 5.9)% vs (72.5 $\pm$ 6.4)%]差异无统计学意义( $F = 0.148$ ,  $P = 0.863$ )。与低病毒载量组及对照组相比, 中高病毒载量组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高( $P$ 均 $< 0.05$ )。与HBeAg阴性组相比, HBeAg阳性组孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比[(35.4 $\pm$ 5.0)% vs (38.0 $\pm$ 4.9)%]和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值(0.9 $\pm$ 0.2 vs 1.1 $\pm$ 0.2)显著降低( $t = -2.981$ 、 $-3.119$ ,  $P = 0.003$ 、 $0.002$ ), CD8<sup>+</sup>T细胞[(36.7 $\pm$ 5.9)% vs (34.5 $\pm$ 5.4)%]百分比显著升高( $t = 2.192$ ,  $P = 0.030$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比[(73.4 $\pm$ 5.9)% vs (73.1 $\pm$ 6.2)%]差异无统计学意义( $t = 0.262$ ,  $P = 0.794$ )。结论 妊娠合并HBV感染相较于健康孕妇外周血中T细胞亚群发生变化, HBV复制、免疫激活可加重细胞免疫功能的紊乱。检测T细胞亚群在临床上可间接了解HBV感染孕妇的免疫状态, 使HBV的作用机制得到进一步明确。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.03.010

基金项目: 吴阶平医学基金项目(320.6750.18012)

通讯作者: 朱丽影 Email: zlyhmu@163.com

关键词: 肝炎病毒; 乙型; 孕妇; HBV DNA; 免疫功能; T细胞亚群

### Changes of T cell subset in pregnant women infected with hepatitis B virus in middle and late pregnancy

Ni Xiaohe, Zhu Liying, Yu Lei, Zhong Lihua, Lu Baoling, Cheng Yu, Wang Yuanyuan, Fan Jian, Yao Hong  
(Department of Infectious Diseases I, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes and clinical significances of T cell subset in pregnant women infected with hepatitis B virus (HBV) in middle and late pregnancy. **Methods** Total of 150 pregnant women infected with HBV in middle and late pregnancy in the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University from November 2017 to May 2019 were selected, including 15 cases with chronic hepatitis B (CHB) and 135 cases with chronic HBV infection. Another 20 pregnant women in middle and late pregnancy were selected as healthy controls. Flow cytometry was used to detect the percentage of T cell subsets in the peripheral blood of all subjects, and the difference of T cell subsets in the peripheral blood of pregnant women in chronic HBV infection group, CHB group and healthy control group were compared. According to HBV DNA load, pregnant women in chronic HBV infection group were divided into medium and high viral load group (HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/ml) and low viral load group (HBV DNA  $< 1.0 \times 10^4$  IU/ml), and the difference of T cell subpopulation percentage was compared. According to the state of hepatitis B virus e antigen (HBeAg), pregnant women in chronic HBV infection group were divided into HBeAg positive group and HBeAg negative group, and the difference of T cell subpopulation percentage between the two groups was compared. **Results** The differences of CD4<sup>+</sup>T cells percentage [(30.4 ± 3.9)% vs (36.5 ± 5.1)% vs (39.5 ± 4.2)%], CD8<sup>+</sup>T cells percentage [(38.9 ± 4.3)% vs (35.7 ± 5.8)% vs (32.9 ± 3.7)%] and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio (0.7 ± 0.1 vs 1.0 ± 0.2 vs 1.2 ± 0.1) of pregnant women in CHB group, chronic HBV infection group and healthy control group were statistically significant ( $F = 14.579, 5.115, 14.029$ ; all  $P < 0.05$ ), and the difference of CD3<sup>+</sup>T cells percentages [(70.8 ± 6.0)% vs (73.3 ± 6.0)% vs (72.5 ± 6.4)%] were not statistically significant ( $F = 1.178, P = 0.310$ ). Compared with those in healthy control group, the percentage of CD4<sup>+</sup>T cells and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> of patients in CHB group and chronic HBV infected group decreased significantly, while the percentage of CD8<sup>+</sup>T cells increased significantly (all  $P < 0.05$ ). Compared with those in chronic HBV infection group, the percentage of CD4<sup>+</sup>T cells and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> of patients in CHB group reduced significantly, and the percentage of CD8<sup>+</sup>T cells increased significantly (all  $P < 0.05$ ). The differences of CD4<sup>+</sup>T cells percentage [(35.3 ± 4.9)% vs (38.2 ± 4.9)% vs (39.5 ± 4.2)%], CD8<sup>+</sup>T cells percentage [(36.3 ± 5.9)% vs (34.5 ± 5.3)% vs (32.9 ± 3.7)%] and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio (0.9 ± 0.2 vs 1.1 ± 0.2 vs 1.2 ± 0.1) of patients in medium and high viral load group, low viral load group and healthy control group were statistically significant ( $F = 8.898, 4.555, 9.347$ ;  $P < 0.05$ ), and the difference of CD3<sup>+</sup>T cells percentage was not statistically significant ( $F = 0.148, P = 0.863$ ). Compared with medium and high viral load group and healthy control group, the percentage of CD4<sup>+</sup>T cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio decreased significantly, the percentage of CD8<sup>+</sup>T cells increased significantly (all  $P < 0.05$ ). Compared with patients in HBeAg negative group, the percentage of CD4<sup>+</sup>T [(35.4 ± 5.0)% vs (38.0 ± 4.9)%] cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (0.9 ± 0.2 vs 1.1 ± 0.2) ratio of patients in HBeAg positive group decreased significantly ( $t = -2.981, -3.119$ ;  $P = 0.003, 0.002$ ), and the percentage of CD8<sup>+</sup>T cells [(36.7 ± 5.9)% vs (34.5 ± 5.4)%] increased significantly ( $t = 2.192, P = 0.030$ ). There was no statistically significant difference of CD3<sup>+</sup>T cells percentage of patients between HBeAg positive group and HBeAg negative group [(73.4 ± 5.9)% vs (73.1 ± 6.2)%;  $t = 0.262, P = 0.794$ ]. **Conclusions** Compared with healthy pregnant women, the T cell subsets in peripheral blood changed in pregnant women with HBV infection. HBV replication and immune activation can aggravate the disorder of cellular immune function. Detection of T cell subset can indirectly understand the immune function status of pregnant women with HBV infection, and furtherly clarify the mechanisms of HBV action.

**Key words:** Hepatitis B virus; Pregnant women; HBV DNA; Immune function; T cell subset

机体免疫系统对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 产生的一系列复杂免疫应答反应贯穿

HBV感染的各阶段, 尤其是T细胞介导的细胞免疫在其中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。成熟的T细胞根据CD4<sup>+</sup>、

CD8<sup>+</sup>分子表型可分为不同的亚群, T细胞亚群是反映机体细胞免疫状态的重要指标之一, 某种细胞亚群过高或过低提示机体免疫功能存在紊乱。感染HBV后, T细胞亚群间的平衡被打破, 可引起不同程度的肝功能损伤及转归<sup>[2]</sup>。目前, 我国HBV感染仍以母婴垂直传播为主, 宫内感染是重要途径之一, 了解HBV感染孕妇外周血T细胞亚群的变化有助于判定孕期细胞免疫状态、评估机体清除HBV的能力<sup>[3]</sup>。有关孕期合并HBV感染时患者外周血T细胞亚群是否发生改变及如何变化的报道较少且尚存争议<sup>[4-7]</sup>。本研究拟对不同HBV感染状态[慢性HBV感染、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)]及健康孕妇外周血T细胞亚群进行检测, 旨在探讨妊娠合并HBV感染对孕妇细胞免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2017年11月至2019年5月于哈尔滨医科大学附属第四医院就诊的150例孕中晚期(孕周≥24周)HBV感染孕妇为研究对象, 根据《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[8]</sup>中的相关标准, 将其分为CHB组(15例)和慢性HBV感染组(135例), 其中慢性HBV感染组孕妇乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性>6个月, 纳入研究前的半年内肝功能正常。另选择20例同期健康体检孕中晚期孕妇为健康对照组。所有观察对象均知情同意并签署知情同意书, 该研究经过本院伦理委员会审批, 批件文号: 2019-ZWLLSC-01。各组孕妇均排除甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染, 无酒精性、药物性和自身免疫性肝病, 无肿瘤及其他免疫性疾病史且从未接受过免疫调节及抗病毒治疗。

**1.2 观察指标** 采用美国Becton Dickinson公司FACSCantoII型流式细胞仪及配套试剂检测外周血T淋巴细胞亚群。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测慢性HBV感染孕妇外周血HBV DNA载量, 试剂盒由深圳凯杰生物有限公司生产, 检测下限为 $5 \times 10^2$  IU/ml; 根据HBV DNA载量将其分为中高病毒载量组(HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/ml)和低病毒载量组(HBV DNA  $< 1.0 \times 10^4$  IU/ml), 比较中高病毒载量组、低病毒载量组和健康对照组间外周血T淋巴细胞亚群的差异。采用电化学发光法定量检测HBsAg、乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)

及乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HBcAb), 试剂盒由雅培诊断产品(美国)有限公司生产。根据HBeAg状态, 将慢性HBV感染孕妇分为HBeAg阳性组和HBeAg阴性组, 比较两组间外周血T淋巴细胞亚群的差异。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理和统计分析, HBV DNA、HBsAg及HBsAb等计量资料均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用方差分析, 组内两两比较采用SNK-q检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CHB组、慢性HBV感染组及健康对照组孕妇外周血T细胞亚群** CHB组、慢性HBV感染组及健康对照组孕妇年龄分别为( $28.3 \pm 2.2$ )岁、( $29.6 \pm 3.7$ )岁和( $29.0 \pm 3.6$ )岁, 差异无统计学意义( $F = 0.934$ ,  $P = 0.395$ )。3组孕妇T细胞亚群中CD4<sup>+</sup>T细胞百分比、CD8<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>差异均有统计学意义( $F$ 值分别为14.579、5.115、14.029,  $P$ 均 $< 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比差异无统计学意义( $F = 1.178$ ,  $P = 0.310$ )。与健康对照组相比, CHB组及慢性HBV感染组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比升高, 差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。CHB组与慢性HBV感染组相比, CD4<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比升高( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 不同HBV DNA载量慢性HBV感染孕妇外周血T细胞亚群百分比** 中高病毒载量组、低病毒载量组和健康对照组孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比、CD8<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值差异有统计学意义( $F$ 值分别为8.898、4.555、9.347,  $P$ 均 $< 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比差异无统计学意义( $F = 0.148$ ,  $P = 0.863$ )。与低病毒载量组及健康对照组相比, 中高病毒载量组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低, CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 低病毒载量组与健康对照组CD4<sup>+</sup>T细胞百分比、CD8<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.284、0.194、0.109)。见表2。

**2.3 HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性HBV感染孕妇T细胞亚群百分比** 与HBeAg阴性组相比, HBeAg阳性组孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低( $t$ 值分别为-2.981、-3.119,  $P$ 值分别为0.003、0.002), CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高( $t = 2.192$ ,  $P = 0.030$ ), CD3<sup>+</sup>T细胞百分比差异无统计学意义( $t = 0.262$ ,  $P = 0.794$ ), 见表3。

表1 CHB组、慢性HBV感染组及健康对照组孕妇外周血T细胞亚群 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
CHB组	15	70.8 ± 6.0	30.4 ± 3.9 <sup>ab</sup>	38.9 ± 4.3 <sup>ab</sup>	0.7 ± 0.1 <sup>ab</sup>
慢性HBV感染组	135	73.3 ± 6.0	36.5 ± 5.1 <sup>a</sup>	35.7 ± 5.8	1.0 ± 0.2 <sup>2</sup>
健康对照组	20	72.5 ± 6.4	39.5 ± 4.2	32.9 ± 3.7	1.2 ± 0.1
F值		1.178	14.579	5.115	14.029
P值		0.310	< 0.001	0.007	< 0.001

注: <sup>a</sup>表示与健康对照组相比  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>表示与慢性HBV感染者组相比  $P < 0.05$

表2 不同HBV DNA载量慢性HBV感染孕妇外周血T细胞亚群 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
中高病毒载量组	81	73.3 ± 6.2	35.3 ± 4.9 <sup>ab</sup>	36.3 ± 5.9 <sup>ab</sup>	0.9 ± 0.2 <sup>ab</sup>
低病毒载量组	54	73.3 ± 5.9	38.2 ± 4.9	34.5 ± 5.3	1.1 ± 0.2
健康对照组	20	72.5 ± 6.4	39.5 ± 4.2	32.9 ± 3.7	1.2 ± 0.1
F值		0.148	8.898	4.555	9.347
P值		0.863	< 0.001	0.012	< 0.001

注: 中高病毒载量组 HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/ml, 低病毒载量组 HBV DNA  $< 10^4$  IU/ml; <sup>a</sup>表示与健康对照组相比  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>表示与低病毒载量组相比  $P < 0.05$

表3 HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性HBV感染孕妇T细胞亚群 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
HBeAg阳性组	77	73.4 ± 5.9	35.4 ± 5.0	36.7 ± 5.9	0.9 ± 0.2
HBeAg阴性组	58	73.1 ± 6.2	38.0 ± 4.9	34.5 ± 5.4	1.1 ± 0.2
t值		0.262	-2.981	2.192	-3.119
P值		0.794	0.003	0.030	0.002

### 3 讨论

T淋巴细胞与抗感染免疫应答及机体免疫结局密切相关。外周血T细胞可表达CD3<sup>+</sup>分化抗原,而根据T细胞表面细胞黏附分子的不同可分为CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞。根据分泌的细胞因子不同CD4<sup>+</sup>T细胞可分为Th1和Th2等亚群, Th1型细胞可分泌白细胞介素(interleukin, IL)2、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 及IL-12等细胞因子,有利于自身对病原体的清除; Th2型细胞可分泌IL-4、IL-10及IL-5等细胞因子,可介导B细胞增殖、免疫耐受及抑制Th1细胞的增殖与细胞因子的分泌。CD8<sup>+</sup>T细胞主要包括细胞毒性T细胞(Tc细胞)与抑制性T细胞(Ts细胞),前者主要通过细胞及非细胞杀伤等途径抑制HBV的复制,后者通过分泌可溶性介质下调体液免疫和细胞免疫,对免疫应答具有负调节功能。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值可评估机体免疫状态,其值降低是机体免疫功能下降的重要标志。

对于正常孕妇,妊娠可导致机体免疫功能低下<sup>[9,10]</sup>,使胎儿在母体内存活而不受排斥。本研究

表明,与健康对照组相比,慢性HBV感染孕妇及CHB孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均降低,提示HBV感染孕妇免疫失衡状态更明显。另有研究表明,HBV感染可增加孕妇感染风疹病毒的概率且与机体免疫系统相关<sup>[11]</sup>。谭玉洁等<sup>[12]</sup>认为TORCH的现时感染可影响机体免疫功能。因此病毒流行区域对HBV感染孕妇采取适当措施加以预防十分必要。本研究还表明,与慢性HBV感染孕妇相比,CHB孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比与CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著降低,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比显著升高,与非孕期CHB患者及HBV携带者T细胞亚群改变等研究结果一致<sup>[13,14]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞在肝细胞免疫损伤中发挥重要作用,有研究人员在CHB患者外周血中分离出病毒特异性CD8<sup>+</sup>T细胞并证实其具有较强的抗病毒免疫效应,免疫清除期患者肝组织及外周血CD8<sup>+</sup>T细胞百分比增加,表明机体免疫杀伤功能较强,但其分泌细胞因子的功能有减退现象<sup>[15-18]</sup>,不同感染状态HBV感染者有不同程度的Ts细胞升高<sup>[19]</sup>,CD4<sup>+</sup>T细胞百分比降低及CD8<sup>+</sup>T细胞功能缺陷等最终导致

HBV长期存在于体内不易被清除。CHB孕妇应用抗病毒药物在降低母婴传播率的同时其机体免疫功能也可得到一定改善<sup>[20]</sup>。

本研究提示病毒复制与T细胞亚群的变化密切相关,与多数研究结果一致<sup>[7,21-23]</sup>。但也有研究表明,HBV感染孕妇T细胞亚群与正常孕妇差异无统计学意义<sup>[4,5]</sup>。赵久斌等<sup>[6]</sup>研究则表明,与正常孕妇相比,HBV感染孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比差异无统计学意义。可能原因是病毒的长期存在导致CD4<sup>+</sup>T细胞生成减少,CD4<sup>+</sup>T细胞的减少又进一步抑制特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的功能,尤其是慢性HBV感染者,其特异性T细胞水平通常较低,缺乏细胞毒性反应<sup>[24-26]</sup>,这也是机体对HBV反应低下导致感染慢性化的重要原因之一。不同的研究结论也可能与选取的研究对象、样本量、孕周、采血时间及检测方法等有关。有研究表明,HBV感染孕妇所分娩的婴幼儿在经主被动联合免疫后,仍有部分感染HBV且与细胞免疫有关,感染HBV可致Th1/Th2失衡,发生“Th2现象”,即Th2型免疫反应占优势,母体处于免疫耐受状态,自身抗病毒能力下降进而导致体内HBV清除障碍,易引起HBV母婴垂直传播而发生胎儿宫内感染<sup>[3,27]</sup>,病毒载量与胎儿宫内感染率呈正相关<sup>[28]</sup>。口服替比夫定在降低孕妇病毒载量的同时也可调节母婴的免疫功能,从而显著降低胎儿宫内感染率<sup>[20,29,30]</sup>。因此检测T细胞亚群不仅能判断机体的免疫功能,而且对于抗病毒药物的选择有一定参考价值。本研究进一步表明HBeAg阳性慢性HBV感染孕妇CD4<sup>+</sup>T细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,CD8<sup>+</sup>T细胞百分比上升,提示HBeAg的表达也可进一步加重机体细胞免疫功能的紊乱,可能与HBeAg阳性孕妇HBV DNA载量也往往较高,从而影响机体免疫功能有关<sup>[31]</sup>。HBeAg低表达孕妇存在HBeAg血清学转换可能,但其具体时间尚未明确<sup>[32]</sup>。因此,对于上述产妇应积极寻求促进HBeAg血清学转换的方法。

综上,HBV感染孕妇外周血T细胞亚群数量及质量均发生改变。细胞免疫的激活及病毒复制的增加均可改变机体T细胞亚群,从而影响细胞免疫功能。应积极探索改善孕妇产后机体细胞免疫功能的途径,干扰素具有较强免疫调节作用并有较高的HBeAg血清学转换率<sup>[33,34]</sup>,针对HBV DNA和HBeAg水平低的产妇可考虑联合或单用干扰素以提高机体免疫功能,促进HBeAg血清学转换。该研究的不足是未检测其他嗜肝病毒,未对所有样本进行TORCH检测以明确HBV感染孕妇是否会增加其他

病毒的感染及对T细胞亚群的影响,有待扩大样本量进一步探索。

## 参考文献

- [1] 许琴,郑水华,郑建鹏.检测乙肝患者Th1细胞因子、T淋巴细胞亚群、特异性细胞毒T淋巴细胞表达的临床意义[J].临床医学工程,2018,25(8):1039-1041.
- [2] 刘晓斌,刘永仙,葛繁梅,等.不同类型HBV感染者T细胞对HBV抗原蛋白的免疫应答研究[J].蚌埠医学院学报,2015,40(12):1621-1623.
- [3] 栗军香,沈香荣,郑丽娟,等.乙型肝炎病毒母婴垂直传播与Th1/Th2型细胞因子相关性研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(29):3269-3271.
- [4] 龙昭华,朱慧,苏杭,等.乙型肝炎病毒携带孕妇外周血T淋巴细胞亚群水平分析[J].国际医药卫生导报,2009,15(13):4-5.
- [5] 谭剑平,张建平,陈立斌,等.妊娠期携带乙型肝炎病毒的母儿细胞免疫状况的研究[J].中山大学学报(医学科学版),2003,24(2):147-150.
- [6] 赵久斌,赵安成.孕妇乙型肝炎病毒携带者T淋巴细胞亚群变化及临床意义[J].医学检验与临床,2008,19(1):36-37.
- [7] 何亚萍,乔国显.孕中期乙型肝炎孕妇血清IL-16, T细胞亚群及AFP的表达[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(11):106-108.
- [8] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3(1):40-56.
- [9] CASTILLA J A, RUEDA R, VARGAS M L, et al. Decreased levels of circulating CD4<sup>+</sup>T lymphocytes during normal human pregnancy[J]. J Reprod Immunol,1989,15(2):103-111.
- [10] 郭慧敏,朱镭,张晋丽,等.太原市孕中期妇女外周血淋巴细胞亚群的研究[J].中国药物与临床,2016,16(4):549-550.
- [11] LAO T T, SAHOTA D S, SUEN S S, et al. Chronic hepatitis B virus infection and rubella susceptibility in pregnant women[J]. J Viral Hepat,2010,17(10):737-741.
- [12] 谭玉洁,杨洁,刘若英.正常妊娠和妊娠期活动性TORCH感染者的细胞免疫功能及Th亚群激活状态研究[J].中国妇幼保健,2009,24(21):2964-2967.
- [13] 王卫国,张夏,黄传荣,等.慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞亚群的变化[J].现代检验医学杂志,2013,28(6):135-137.
- [14] 李彩东,陈锡莲,田鹏飞,等.慢性乙型肝炎患者外周血中T淋巴细胞亚群和CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T淋巴细胞的表达水平与HBV DNA定量的相关分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(4):541-545.
- [15] 邹正升,徐东平,李保森,等.慢性乙型肝炎患者肝组织中浸润淋巴细胞中免疫活性细胞的研究[J].中华医学杂志,2007,87(34):2416-2419.
- [16] 裴豪,印永祥,陆以农,等.慢性乙肝患者肝组织内CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD25<sup>+</sup>T淋巴细胞的表达和研究[J].临床肝胆病杂志,2006,22(6):412-414.
- [17] 周积云,马勇,丁体龙,等.慢性乙型肝炎患者外周血CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T淋巴细胞百分比的变化及其临床意义探讨[J].实用肝脏病杂志,2019,22(2):180-183.
- [18] 蔡刚,吴蓓颖,范臻佳,等.慢性乙型肝炎患者外周血抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞功能的初步分析[J].检验医学,2014,29(1):10-14.
- [19] 孙学华,刘巧丽,李曼,等.慢性乙型肝炎患者CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞亚群的研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(5):545-547,550.
- [20] 赵波.替比夫定对乙肝孕妇外周血T细胞亚群影响的研究[D].青岛:

- 青岛大学,2017.
- [21] 黄延峰, 梁大立, 刘艳枚, 等. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量与外周血淋巴亚群的相关性[J]. 临床医学,2019,39(5):61-62.
- [22] 润袁敏, 饶绘, 裴姣, 等. 乙型肝炎病毒感染患者发病中CD8<sup>+</sup>T细胞的临床作用机制研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(16):3625-3627.
- [23] 严颖, 朱肖鸿, 傅淑艳, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者细胞免疫功能与中医证型及影响因素相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2018,28(9):743-746.
- [24] 张敏, 杨丽莎, 彭德珍, 等. 慢性HBV感染不同免疫状态及乙型肝炎肝硬化外周血T、B细胞亚群和NK细胞的变化及意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(20):3233-3236.
- [25] AUBERT R D, KAMPHORST A O, SARKAR S, et al. Antigen-specific CD4 T-cell help rescues exhausted CD8 T cells during chronic viral infection[J]. Proc Natl Acad Sci,2011,108(52):21182-21187.
- [26] Tsai K N, Kuo C F, Ou J J. Mechanisms of hepatitis B virus persistence[J]. Trends Microbiology,2018,26(1):33-42.
- [27] VYAS A K, NEGI P, PATRA S, et al. Maternal immunity influences vertical transmission of hepatitis B to newborns[J]. Hepatol Commun,2019,3(6):795-811.
- [28] PARK J S, PAN C Q. Viral factors for HBV mother-to-child transmission[J]. Hepatol Int,2017,11(6): 476-480.
- [29] 王宁, 刘培艳, 王冬菊, 等. 替比夫定对乙肝孕妇T淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代妇产科进展,2016,25(11):813-817.
- [30] LIANG X, LIU P, HE Z, et al. The effect of maternal use of telbivudine on neonatal CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells for the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2019,44(2):195-203.
- [31] 简晓毅, 韦夏, 张焱伦. 慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的变化与病毒复制的关系研究[J]. 检验医学与临床,2017,14(11):1664-1665.
- [32] 王宇青, 孟海霞. 乙型肝炎病毒血清学标志和病毒相关特征对慢性乙型肝炎病毒携带孕妇产后自发血清清除或转换的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(5):946-948.
- [33] NING L, HUANG X, XU Y, et al. Boosting of hepatitis B virus-specific T cell responses after pegylated-interferon- $\alpha$ -2a therapy for hepatitis B e antigen-positive pediatric patients[J]. J Interferon Cytokine Res,2019,39(12):740-751.
- [34] 郭健文, 陈焰, 李智勇, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 白求恩医学杂志,2017,15(3):295-297.

收稿日期: 2019-10-15

倪晓鹤, 朱丽影, 于雷, 等. 孕中晚期乙型肝炎病毒感染孕妇T细胞亚群变化[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(3):53-58.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用, 确需引用时, 可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录; 超过3人可以只著录前3人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,”隔开, 不用“和”、“and”等连词。请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目, 示例如下:

[1] 陈登原. 国史旧闻 [M]. 北京: 中华书局, 2000:29.

[2] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报, 2012,55(34):3219.

[3] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. [http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb\\_20130112\\_5-02.htm](http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm).

本刊编辑部