

乙型肝炎与丙型肝炎重叠感染对T淋巴细胞亚群水平和病情的影响

李长力, 郑喜胜, 贾明雅, 董照刚

(南阳市中心医院重症医学科, 河南 南阳 473000)

摘要:目的 探究乙型肝炎与丙型肝炎(HBV/HCV)重叠感染对T淋巴细胞亚群水平和病情的影响。方法 选取2017年11月-2018年12月南阳市中心医院肝胆内科门诊收治的HBV/HCV重叠感染患者36例,乙型肝炎(HBV)患者43例,丙型肝炎(HCV)患者40例,以及同期健康体检者50名,分别作为HBV/HCV组、HBV组、HCV组和健康对照组。分别对四组的外周血T淋巴细胞亚群水平、肝功能指标、炎性因子水平进行检测,对三个感染组进行临床症状和体征比较。**结果** HBV/HCV组CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺T淋巴细胞百分比均显著低于健康对照组($P<0.05$),显著高于HBV组和HCV组($P<0.05$)。HBV/HCV组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)、球蛋白(GLO)水平均显著高于其他三组($P<0.05$),而血清白介素10(IL-10)、白介素12(IL-12)、白介素18(IL-18)水平均显著低于其他三组($P<0.05$)。**结论** HBV与HCV重叠感染相对于健康对照组T淋巴细胞亚群水平降低,相对于单种病毒感染组升高,并且重叠感染后病情加重。

关键词:乙型肝炎;丙型肝炎;T淋巴细胞亚群

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

文章编号:1672-3619(2020)09-1160-04

The impact of HBV/HCV superinfection on T lymphocyte subsets and status of an illness

LI Chang-li, ZHENG Xi-sheng, JIA Ming-ya, DONG Zhao-gang

(Department of Critical Care Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

Corresponding author: LI Chang-li, E-mail: lchangli7735638@sina.com

Abstract: Objective To investigate the effects of HBV/HCV superinfection on the level of T lymphocyte subsets and disease status. **Methods** Between November 2017 and December 2018 from our hospital hepatobiliary internal medicine clinic, 36 patients with HBV/HCV overlapping infection, 43 patients with HBV, 40 patients with HCV, and 50 cases to health checker were included as the HBV/HCV, the HBV group, the HCV group and the normal control group, respectively for this study. The levels of T lymphocyte subsets in the peripheral blood, liver function indexes and the levels of inflammatory factors of the four groups were detected. The clinical symptoms and signs of three infected groups were compared. **Results** The percentages of CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺ T lymphocytes in the HBV/HCV group were significantly lower than those of the healthy control group, and significantly higher than those of the HBV group and HCV group ($P<0.05$). The levels of serum alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), globulin (GLO) level of HBV/HCV group were significantly higher than the other three groups ($P<0.05$). The levels of serum IL-10, IL-12, IL-18 in the HBV/HCV group were significantly lower than those of the other three groups ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of T lymphocyte subsets of the HBV/HCV superinfection group were lower than those of the healthy control group, and higher than those of the single virus infection group, and the illness was aggravated after the overlapping infection.

Key words: Hepatitis B; Hepatitis C; T lymphocyte subsets

肝炎病毒感染是导致全球慢性肝脏疾病的主要原因之一^[1],乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)有相同的传播途径,包括母婴/血液和性传播,极易引起

重叠感染,进一步诱发肝硬化和肝细胞癌^[2],其感染的特点为“此消彼长”,并且以先感染的病毒占优势^[3]。目前HBV/HCV重叠感染(以下简称重叠感染)的最佳治疗方案仍不清楚,但有研究发现在乙肝病毒和丙肝病毒的发病和清除机制中,T淋巴细胞介导的细胞免疫占主要地位^[4]。本文通过对重叠感染患者与单种肝炎病毒感染患者进行免疫指

作者简介:李长力(1984-),男,主治医师,研究方向:重症医学, E-mail: lchangli7735638@sina.com

标、肝功能指标的变化情况比较,探讨重叠感染对T淋巴细胞亚群水平和病情的影响,以期重叠感染的治疗策略探究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年11月-2018年12月南阳市中心医院肝胆内科门诊收治的重叠感染患者36例,HBV患者43例,HCV患者40例,以及同期健康体检者50名,共169例,男性102例,女性67例;年龄29~64岁,平均年龄(37.3±10.8)岁,所有患者均未发生肝硬化。诊断标准为中华医学会感染病学分会和肝病学会制订的《丙型肝炎防治指南》和《慢性乙型肝炎防治指南》^[5-6]。排除以下患者:①甲、丁、戊型肝炎病毒、免疫缺陷病毒、巨细胞病毒和人类疱疹病毒感染^[7];②病情过重,没有全程参与本研究;③酒精性、药物性和自身免疫性肝病;④严重心肺疾病、糖尿病、癫痫、精神疾病患者。所有患者均签署知情同意书,本研究经过本院伦理委员会批准。

1.2 检测指标 采用FACSCalibur流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群(美国BD公司);采用AU5800全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽

酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLO)(美国贝克曼公司);采用ELISA法测定血清白介素10(interleukin-10, IL-10)、白介素12(interleukin-12, IL-12)、白介素18(interleukin-18, IL-18)(上海樊克生物科技有限公司)。采用问卷调查的方法对重叠感染组、HBV组和HCV组患者的临床症状和体征进行统计。

1.3 统计学分析 使用SPSS17.0统计软件进行分析。符合正态分布计量资料使用($\bar{x}\pm s$)表示,四组间比较使用方差分析,两两比较采用SNK检验。计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者外周血T淋巴细胞亚群比较 重叠感染组CD3⁺、CD8⁺T淋巴细胞百分比显著低于健康对照组($P<0.05$),显著高于HBV组和HCV组($P<0.05$);重叠感染组CD4⁺T淋巴细胞百分比显著低于健康对照组($P<0.05$),显著高于HBV组($P<0.05$),与HCV组差异无统计学意义($P>0.05$);重叠感染组CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞比值显著低于其他三组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 各组患者肝功能指标比较 重叠感染患者血

表1 各组患者外周血T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
重叠感染组	36	61.4±5.2 ^{abc}	38.4±8.2 ^{ab}	33.1±6.2 ^{abc}	1.1±0.3 ^{abc}
HBV组	43	58.2±7.8 ^{ab}	32.5±6.4 ^{ab}	22.7±5.6 ^{ab}	1.5±0.4 ^b
HCV组	40	47.5±6.5 ^a	37.2±5.3 ^a	20.3±5.1 ^a	1.9±0.6 ^a
健康对照组	50	69.3±8.6	46.1±9.6	27.6±6.2	1.6±0.5
F值		67.464	123.905	36.634	24.052
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与HCV组比较,^b $P<0.05$;与HBV组比较,^c $P<0.05$ 。

清ALT、GGT和GLO水平显著高于其他三组($P<0.05$),血清AST水平显著高于HCV组和健康对照组($P<0.05$),血清ALB水平显著低于其他三组($P<0.05$),见表2。

2.3 各组炎症因子变化情况比较 重叠感染患者血清炎症因子IL-10、IL-12和IL-18水平均显著高于其他三组($P<0.05$),见表3。

2.4 三组患者临床症状和体征比较 重叠感染患者有腹胀和脾大的发生率显著高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

对4组研究对象外周血T淋巴细胞亚群进行检测,结果显示,重叠感染患者CD3⁺、CD8⁺T淋巴细胞显著低于健康对照组,显著高于HBV组和HCV组;重叠感染组CD4⁺T淋巴细胞显著低于健康对照组,显著高于HBV组,CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞比值显著低于其他三组。病毒性肝炎引起的免疫损伤主要是细胞免疫,T淋巴细胞在细胞免疫中发挥主要作用,是高度异质性群体^[8],相对于健康对照组,3个

表2 各组患者部分肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)Tab.2 Partial liver function indexes were compared in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALB(g/L)	GLO(g/L)
重叠感染组	36	175.6±59.4 ^{abc}	91.2±27.4 ^{ab}	93.7±31.2 ^{abc}	34.7±6.9 ^{abc}	33.8±7.5 ^{abc}
HBV组	43	83.2±29.6 ^{ab}	82.5±23.8 ^{ab}	64.2±21.6 ^{ab}	39.3±9.7 ^a	27.3±6.2 ^a
HCV组	40	69.5±24.1 ^a	62.9±19.6 ^a	48.6±17.3 ^a	41.2±10.5	27.9±6.7 ^a
健康对照组	50	23.8±8.2	25.4±9.1	24.3±7.4	45.5±11.8	25.3±4.4
F值		145.023	92.052	85.966	8.347	13.899
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与HCV组比较,^b $P<0.05$;与HBV组比较,^c $P<0.05$ 。

表3 各组炎性因子变化情况比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Tab.3 Comparison of inflammatory factors in each group

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数	IL-10	IL-12	IL-18
重叠感染组	36	54.3±3.9 ^{abc}	81.7±5.4 ^{abc}	327.9±14.7 ^{abc}
HBV组	43	45.7±2.7 ^{ab}	60.4±3.5 ^{ab}	203.8±11.3 ^{ab}
HCV组	40	47.9±3.2 ^a	41.5±4.6 ^a	208.6±9.4 ^a
健康对照组	50	23.4±2.5	12.7±3.2	13.5±2.6
F值		878.899	2133.659	7331.481
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与HCV组比较,^b $P<0.05$;与HBV组比较,^c $P<0.05$ 。

表4 三组患者临床症状和体征比较[n(%)]

Tab.4 Comparison of clinical symptoms and signs between the three groups [n(%)]

组别	例数	腹胀	腹水	脾大	黄疸	乏力
重叠感染组	36	32(88.9) ^{ab}	10(27.8)	31(86.1) ^{ab}	35(97.2)	33(91.7)
HBV组	43	29(72.5)	6(14.0)	23(53.5)	39(90.7)	39(90.7)
HCV组	40	27(67.5)	5(12.5)	19(47.5)	35(87.5)	34(85.0)

注:与HCV组比较,^a $P<0.05$;与HBV组比较,^b $P<0.05$ 。

乱,推测原因为已经感染一种病毒的患者已形成免疫耐受,增加的CD8⁺主要为Ts,再感染另一种病毒后,机体的免疫应答反应迟钝,使得肝功能损伤较轻^[14]。

4组肝功能指标比较显示,重叠感染患者血清ALT、GGT和GLO水平显著高于其他三组,AST水平显著高于HCV组和健康对照组,ALB水平显著低于其他三组。AST、ALT和GGT主要存在于肝细胞的线粒体和胞浆中,细胞破裂后大量释放进入血清^[15],因此其在血清中的含量越高表示肝细胞受损越严重;ALB在血浆中的主要作用是维持渗透压^[16],肝细胞病变破裂,胞浆内容物进入血清引起渗透压升高,则ALB合成降低,其水平降低程度与肝脏病变程度呈正比;GLO是在机体遭受外来物入侵时产生的免疫蛋白^[17],机体被肝炎病毒入侵,引起机体免疫系统产生GLO,并且入侵病毒种类越复杂、数量越多产生的GLO越多。就这5个指标而

感染组CD3⁺和CD4⁺均降低,提示无论被HBV、HCV感染还是被重叠感染,均会对细胞免疫产生损伤。CD8⁺是抑制/杀伤T细胞(suppressor/cyto-toxic T cell, Ts/Tc)^[9-10],CD4⁺是辅助/诱导T细胞(helper/inducer T cell, Th/Ti)^[11]。与单一病毒感染相比,重叠感染的CD8⁺显著升高有2种意义:Tc细胞和Ts细胞增多^[12]。Tc增多能有效清除感染病毒,但也可能过度免疫引起肝细胞的损伤,Ts增多有利于处于应激状态的免疫系统保持稳定^[13]。重叠感染相较于HBV组和HCV组,CD8⁺细胞显著升高,CD4⁺/CD8⁺比值下降明显,提示重叠感染可导致免疫功能紊

言,根据本研究结果,重叠感染肝损伤最为严重。

4组炎性因子变化情况比较显示,重叠感染者血清炎性因子IL-10、IL-12和IL-18水平均显著高于其他3组,单种病毒感染组的炎性因子水平也低于对照组。IL-10能抑制Th1介导的细胞免疫,从而使体液免疫占主导^[18];IL-12能够激活诱导Th1细胞增殖分化^[19];IL-18具有增强Tc杀伤力的作用^[20]。本研究的数据说明IL-10、IL-12和IL-18在患者感染病毒后参与了肝细胞损伤的过程,其水平与病情的严重程度呈正相关,三者相互协调,共同参与炎症反应。

3组肝炎病毒感染患者临床症状和体征比较显示,重叠感染患者有腹胀和脾大的发生率显著高于其他两组患者。根据前述内容,重叠感染的肝炎患者其肝损伤最为严重,肝炎影响肝细胞胆汁分泌功能和胰腺分泌胰液的功能,引起肠胃消化异常,尤其影响蛋白质和脂质的消化吸收^[21],食物滞留肠

道,在肠道细菌的发酵下产生气体,引起腹胀;病情加重后引起的低蛋白血症会导致腹水的产生而引起腹胀^[22]。脾大是由于重症肝炎引起,使肝脏细胞纤维化导致血管受压引起门脉高压,使得血液淤积在脾脏处引起脾大^[23]。

综上所述,重叠感染会引起T淋巴细胞亚群水平降低,但相较于单种病毒感染升高,此外,重叠感染还会引起严重的肝损伤、肝功能障碍。

参考文献

- [1] 高志良,朱翔.怎样实现乙型肝炎临床治愈[J].实用肝脏病杂志,2019,22(3):305-308.
- [2] 朱娅鸽,雷春梅,郭丹丹,等.慢性乙型肝炎病毒感染孕妇及其婴幼儿随访管理研究[J].实用肝脏病杂志,2019,22(1):45-48.
- [3] 张宁,薛红元,赵彩彦.HBV/HCV重叠感染患者临床特点分析[J].实用肝脏病杂志,2017,20(6):697-700.
- [4] Kallas E, Huik K, Türk S, et al. T cell distribution in relation to HIV/HBV/HCV coinfections and intravenous drug use [J]. *Viral Immunol*, 2016, 29(8):464-470.
- [5] 陈红松,窦晓光,段钟平,等. Hepatitis C防治指南(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1961-1979.
- [6] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [7] Hoan NX, Tong HV, Hecht N, et al. Hepatitis E virus superinfection and clinical progression in hepatitis B patients [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(12):2080-2086.
- [8] Bigna JJ, Kenne AM, Hamroun A, et al. Gender development and hepatitis B and C infections among pregnant women in Africa: a systematic review and meta-analysis [J]. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8(1):16.
- [9] Baudoux T, Husson C, De Prez E, et al. CD4⁺ and CD8⁺ T cells exert regulatory properties during experimental acute aristolochic acid nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5334.
- [10] Figueroa C, Gálvez-Cancino F, Oyarce C, et al. Inhibition of dopamine receptor D3 signaling in dendritic cells increases antigen cross-presentation to CD8⁺ T-cells favoring anti-tumor immunity [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 303:99-107.
- [11] Alshekaili J, Chand R, Lee CE, et al. STAT3 regulates cytotoxicity of human CD57⁺ CD4⁺ T cells in blood and lymphoid follicles [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3529.
- [12] Bashour H, Muhjazi G. Hepatitis B and C in the Syrian Arab Republic: a review [J]. *East Mediterr Health J*, 2016, 22(4):267-273.
- [13] Taye M, Daka D, Amsalu A, et al. Magnitude of hepatitis B and C virus infections and associated factors among patients scheduled for surgery at Hawassa University comprehensive specialized Hospital, Hawassa City, southern Ethiopia [J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1):412.
- [14] Zayratyants OV, Yushchuk ND, Khripun AI, et al. Prevalence of hepatitis B and C viral infection according to the data on fetal outcomes in Moscow in 2015-2017 [J]. *Arkh Patol*, 2019, 81(2):29-35.
- [15] Prakash C, Sachdev S, Marwaha N, et al. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in blood donors deferred from donating blood on the basis of a history of jaundice of unknown origin [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(2):56-161.
- [16] Pardee M. Diagnosis and management of hepatitis B and C [J]. *Nurs Clin North Am*, 2019, 54(2):277-284.
- [17] Akdoğan Ö, Atak Yücel A, Gök Sargin Z, et al. Evaluation of plasma urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR) in patients with chronic hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as serological fibrosis marker [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1):29-33.
- [18] Brenner N, Mentzer AJ, Butt J, et al. Validation of multiplex serology for human hepatitis viruses B and C, human T-lymphotropic virus 1 and *Toxoplasma gondii* [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210407.
- [19] Hashiani AA, Sadeghi F, Ayubi E, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B and C virus co-infections among iranian high-risk groups: a systematic review and meta-analysis [J]. *Malays J Med Sci*, 2019, 26(3):37-48.
- [20] Negash M, Ayalew M, Geremew D, et al. Seroprevalence and associated risk factors for HIV, hepatitis B and C among blood donors in south gondar district blood bank, northwest ethiopia [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):430.
- [21] Pappoe F, Hagan CKO, Obiri-Yeboah D, et al. Sero-prevalence of hepatitis B and C viral infections in Ghanaian HIV positive cohort: a consideration for their health care [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):380.
- [22] Chabrol F, Noah Noah ND, Tchoumi EP, et al. Screening, diagnosis and care cascade for viral hepatitis B and C in Yaoundé, Cameroon: a qualitative study of patients and health providers coping with uncertainty and unbearable costs [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3):e025415.
- [23] Kemp L, Clare KE, Brennan PN, et al. New horizons in hepatitis B and C in the older adult [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1):32-37.

收稿日期:2019-08-14