

本文引用:王天宝,王扬,罗磊,等.乙型肝炎病毒与戊型肝炎病毒重叠感染患者T淋巴细胞变化及相关临床危险因素分析[J].新乡医学院学报,2018,35(11):1013-1017. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.11.017.

【临床研究】

乙型肝炎病毒与戊型肝炎病毒重叠感染患者T淋巴细胞变化及相关临床危险因素分析

王天宝¹,王扬²,罗磊³,毕研贞³,马正来⁴,吕君⁵,李德旭⁶,朱斌¹

(1.新乡医学院第一附属医院感染疾病科二病区,河南卫辉 453100;2.首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病中心,北京 100069;3.首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心,北京 100069;4.首都医科大学肝病转化研究所,北京 100069;5.郑州大学第一附属医院感染科,河南郑州 450052;6.郑州大学第一附属医院肝胆胰脾外一科二病区,河南郑州 450052)

摘要: **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)与戊型肝炎病毒(HEV)重叠感染患者的T淋巴细胞亚群变化特点,并寻找与重叠感染相关的临床危险因素。**方法** 以2001年8月至2012年7月新乡医学院第一附属医院收治的28例HEV感染患者及首都医科大学附属北京佑安医院收治的58例HEV感染患者为观察对象,根据是否同时存在HBV感染分为HEV感染组74例和重叠感染组12例,应用生物化学方法检测血生物化学指标,免疫法检测病毒抗体,流式细胞术检测T淋巴细胞亚群,免疫比浊法检测免疫5项,并对2组患者的检测结果进行比较。采用 χ^2 检验连续校正、Mann-Whitney-U检验和 t' 检验比较2组之间各项指标的差异,logistic多因素回归分析确定与HBV重叠HEV感染独立相关的危险因素,Spearman法分析2组间有统计学差异的临床参数与T淋巴细胞亚群及免疫5项之间的相关性。**结果** 重叠感染组患者的年龄、丙氨酸氨基转移酶和凝血酶原活动度(PTA)均低于HEV感染组($Z = -3.588, -2.044, t' = -6.720, P < 0.05$)。2组患者性别构成、住院时间及天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素、 γ -谷氨酰转氨酶、白蛋白、甲胎蛋白、碱性磷酸酶、空腹血糖、胆固醇水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。重叠感染组患者 $CD8^+$ T淋巴细胞计数显著低于HEV感染组($Z = -2.175, P < 0.05$), $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T显著高于HEV感染组($Z = -2.091, P < 0.05$)。2组患者 $CD3^+$ T淋巴细胞计数、 $CD4^+$ T淋巴细胞计数及IgA、IgM、IgG、C3、C4水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PTA与HBV重叠感染HEV相关($OR = 1.056, 95\%$ 可信区间为1.009~1.105, $P < 0.05$)。PTA与C3水平呈正相关($r = 0.370, P < 0.05$),与IgA水平呈负相关($r = -0.530, P < 0.05$)。**结论** $CD8^+$ T淋巴细胞在HBV重叠感染HEV患者中明显下降,PTA是重叠感染的独立危险因素,针对 $CD8^+$ T淋巴细胞和PTA改善肝细胞功能的治疗策略可能是HBV重叠感染HEV患者临床治疗的一种选择。

关键词: 乙型肝炎病毒;戊型肝炎病毒;重叠感染;凝血酶原活动度;T淋巴细胞亚群

中图分类号: R575.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)11-1013-05

Analysis of T lymphocyte changes and related clinical risk factors in patients with hepatitis B virus and hepatitis E virus superinfection

WANG Tian-bao¹, WANG Yang², LUO Lei³, BI Yan-zhen³, MA Zheng-lai⁴, LYU Jun⁵, LI De-xu⁶, ZHU Bin¹

(1. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Liver Disease Center of Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Severe Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China; 4. Translational Hepatology Institute, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 5. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; 6. Department of Hepatobiliary & Pancreatic and Splenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of T lymphocyte subsets in patients with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis E virus (HEV) superinfection, and to analyze the clinical risk factors for superinfection. **Methods** A total of 28 patients with HEV infection in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University and 58 patients with HEV

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.11.017

收稿日期:2018-03-21

基金项目:河南省卫生厅科技攻关项目(编号:201303107)。

作者简介:王天宝(1981-),男,河南南召人,硕士,主治医师,主要从事肝脏病基础与临床研究。

通信作者:王扬(1985-),男,河南新野人,博士,主治医师,主要从事肝脏病基础与临床研究;E-mail:wangyangdoc@126.com。

infection in Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University from August 2001 to July 2012 were selected as the subjects. The patients were divided into HEV infection group ($n = 74$) and superinfection group ($n = 12$) according to whether the patients had HBV infection. Blood biochemical indexes were detected by biochemical method, virus antibody was detected by immunoassay, T lymphocyte subsets were detected by flow cytometry, the five immunological indexes were detected by immunoturbidimetry, and the detection results were compared between the two groups. The independent risk factors of HBV and HEV superinfection were analyzed by multivariate logistic regression. The correlation between clinical parameters and T lymphocyte subsets or five immunological indexes was analyzed by spearman method. **Results** The age, aspartate aminotransferase and prothrombin activity (PTA) in the superinfection group were lower than those in the HEV infection group ($Z = -3.588, -2.044; t' = -6.720; P < 0.05$). There was no significant difference in the male proportion, hospitalization time and the levels of aspartate aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, γ -glutamyl transferase, albumin, alpha fetoprotein, alkaline phosphatase, fasting blood glucose and cholesterol between the two groups ($P > 0.05$). The levels of $CD8^+$ T lymphocyte in the superinfection group was significantly lower than that in the HEV infection group ($Z = -2.175, P < 0.05$), the levels of $CD4^+T/CD8^+T$ in the superinfection group was significantly higher than that in the HEV infection group ($Z = -2.091, P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of $CD3^+$ T lymphocyte, $CD4^+$ T lymphocyte, IgA, IgM, IgG, C3 and C4 between the two groups ($P > 0.05$). PTA was associated with HBV and HEV superinfection ($OR = 1.056, 95\%$ confidence interval: $1.009 - 1.105; P < 0.05$). PTA was positively correlated with C3 level ($r = 0.370, P < 0.05$). PTA was negatively correlated with IgA level ($r = -0.53, P < 0.05$). **Conclusions** The level of $CD8^+$ T lymphocyte decrease significantly in patients with HBV and HEV superinfection. PTA is an independent risk factor for superinfection. Therapeutic strategies targeting $CD8^+$ T lymphocyte and PTA to improve hepatocyte function may be an option for clinical treatment of the patients with HBV and HEV superinfection.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis E virus; superinfection; prothrombin activity; T lymphocyte subset

在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 流行地区, 20% ~ 40% 的慢性乙型肝炎患者存在重叠感染戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 的风险, 尤其是在亚洲、非洲、拉丁美洲经济不发达地区, HBV 与 HEV 重叠感染可能导致慢加急性肝衰竭^[1-5], 严重者可导致死亡, 需要及时治疗干预^[6-8]。 $CD4^+$ T 淋巴细胞参与 HBV 和急性 HEV 感染的发病过程^[9-13], 但在 HBV 与 HEV 重叠感染患者中, T 淋巴细胞数目变化特点及相关的临床因素尚不清楚。本研究旨在探讨 HBV 与 HEV 重叠感染患者的 T 淋巴细胞数量变化及重叠感染相关的临床危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2001 年 8 月至 2012 年 7 月新乡医学院第一附属医院收治的 28 例 HEV 感染患者及首都医科大学附属北京佑安医院收治的 58 例 HEV 感染患者为观察对象。86 例患者中, 男 65 例, 女 21 例; 年龄 39 ~ 94 (67.55 ± 9.37) 岁; 患者均符合病毒性肝炎诊断标准^[14]。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 患者均知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 其他原因造成的肝病或合并其他病毒感染, 包括同时感染丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒者, 或存在自身免疫性肝病; (2) 有其他重大疾病, 如严重心脏病、肾脏疾病等; (3) 有恶性肿瘤病史, 包括原发性肝癌、原位癌和肝脏不典型增生结节; (4) 有肝硬化病史或 B 型超声、CT 等影像学检查提示肝硬化者; (5) 入组前 6 个月接

受皮质类固醇药物、免疫抑制剂或化学治疗药物者。86 例患者根据是否同时存在 HBV 感染分为 HEV 感染组和重叠感染组, 其中 HEV 感染组 74 例, 男 57 例, 女 17 例, 年龄 60 ~ 94 (69.38 ± 7.54) 岁; 重叠感染组 12 例, 男 8 例, 女 4 例, 年龄 39 ~ 75 (56.25 ± 11.81) 岁。本研究获得新乡医学院第一附属医院及首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准。

1.2 血清学指标实验室检查

1.2.1 标本采集及处理 所有患者于晨起空腹状态下采集肘前静脉血约 20 mL, 分别保存于 6 个一次性真空采血管 (英国 Becton Dickinson and Company 公司), 其中肝素抗凝管、枸橼酸钠凝血管和乙二胺四乙酸抗凝管各 1 个, 惰性分离胶促凝管 3 个。室温静置约 1 h, 待其自行凝固, TDL80-2B 常温台式离心机 (上海安亭科学仪器厂) $2\ 000\ r \cdot \min^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液备用。肝素抗凝管血浆用于生物化学检测, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、 γ -谷氨酰转氨酶 (glutamyltransferase, γ -GGT)、白蛋白 (albumin, ALB)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 和胆固醇 (cholesterol, CHOL); 惰性分离胶促凝管血清用于甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP)、IgA、IgM、IgG、C3、C4 以及甲型肝炎病毒

(hepatitis A virus, HAV) 抗体、HBV 相关抗原及抗体、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 抗体、丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 抗体、HEV 抗体、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 抗体、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 抗体和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 抗体; 枸橼酸钠凝血管血浆用于凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA) 检测; 乙二胺四乙酸抗凝管血浆用于 T 淋巴细胞亚群检测, 包括 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞。

1.2.2 血生物化学指标检测 肝功能血清标志物的检测中, ALT 检测采用国际临床化学委员会推荐法为基础设计的一步法, AST 检测采用紫外-苹果酸脱氢酶法, DBIL 和 TBIL 检测采用钒酸盐氧化法, γ -GGT 检测采用 L- γ -谷氨酰-3-羧基-4-硝基苯胺法, ALB 检测采用溴甲苯绿法, ALP 检测采用 2-氨基-2 甲基-1-丙醇法, TBA 检测采用循环酶法, FBG 及 CHOL 检测采用氧化酶法, 检测仪器为日本 Olymous 公司 AU 系列全自动生物化学检测仪, 试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司。AFP 检测采用电化学发光免疫法, 仪器为瑞士罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析系统, 试剂购自罗氏诊断产品 (上海) 有限公司。PTA 检测采用凝固法, 使用仪器为日本希森美康公司 Sysmex CA-7000 凝血分析仪, 试剂为配套试剂。所有操作流程按试剂盒说明书进行。

1.2.3 血肝炎病毒学标志物检测 采用电化学发光免疫法检测 HBV 标志物, 包括 HBsAg、HbeAg 和 HBeAb, 仪器为瑞士罗氏公司 Cobas 全自动电化学发光免疫分析系统, 试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司。HBV DNA 定量检测采用实时荧光定量聚合酶链式反应法, 使用瑞士罗氏公司 Cobas® AmpliPrep-TaqMan 平台, 试剂盒购自罗氏诊断产品 (上海) 有限公司。采用酶联免疫吸附试验检测其余肝炎病毒学标志物, 包括 HAV、HCV、HDV、HEV、CMV、EBV 和 HIV 抗体, 检测仪器为西班牙基立福公司变色龙 triturus 全自动酶免分析仪, 试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司或北京万泰生物药业股份有限公司。所有操作流程按试剂盒说明书进行。

1.2.4 T 淋巴细胞亚群及免疫 5 项检测 采用流式细胞术检测 T 淋巴细胞亚群, 包括 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞, 检测仪器为美国 BECTON DICKINSON 公司的 FACSCalibur 流式细胞分析分选系统, 三色单克隆抗体试剂 (CD3 PerCP/CD4FITC/CD8 PE, BECTON DICKINSON 公司) 购自美国 BD 公司。采用免疫比浊法检测免疫 5

项, 包括 IgA、IgM、IgG、C3 和 C4, 检测仪器为德国西门子公司 BN™ II 全自动蛋白分析系统, 使用西门子配套试剂, 所有操作均按照厂家操作说明书进行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组患者性别比较采用 χ^2 检验连续校正法, 2 组患者年龄、住院时间、ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -GGT、ALB、ALP、CHOL、FBG、AFP、TBA、CD3⁺T 细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数、CD4⁺T/CD8⁺T、IgA、IgM、IgG、C3 和 C4 的比较采用 Mann-Whitney-U 检验, 2 组患者 PTA 比较采用 t' 检验。使用 logistic 多因素回归分析确定与 HBV 重叠 HEV 感染独立相关的危险因素, 以上变量分析结果中差异有统计学意义的变量进入 logistic 多因素回归分析, 采用前向条件法, 进入和删除的概率分别为 0.05 和 0.10。采用 Spearman 相关性分析对以上有统计学意义的临床参数与 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T/CD8⁺T) 及免疫 5 项 (IgA、IgM、IgG、C3 和 C4) 之间的相关性进行分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般临床资料及血生物化学指标结果比较 结果见表 1。重叠感染组患者的年龄、ALT 和 PTA 均低于 HEV 感染组患者, 差异有统计学意义 ($Z = -3.588$ 、 -2.044 , $t' = -6.720$, $P < 0.05$)。2 组患者性别构成、住院时间及 AST、TBIL、DBIL、 γ -GGT、ALB、AFP、ALP、FBG 和 CHOL 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者一般临床资料及血生物化学指标比较

Tab.1 Comparison of the general clinical data and blood biochemical indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

临床参数	重叠感染组 (n=12)	HEV 感染组 (n=74)	$\chi^2/Z/t'$	P
性别				
男/例	8	57	0.170	0.680
女/例	4	17		
年龄/岁	56.25 \pm 11.81	69.38 \pm 7.54	-3.588	0.001
住院时间/d	36.25 \pm 16.19	43.00 \pm 26.14	-0.443	0.658
ALT/(U · L ⁻¹)	460.02 \pm 234.32	859.35 \pm 256.47	-2.044	0.041
AST/(U · L ⁻¹)	446.77 \pm 235.61	567.32 \pm 221.83	-0.542	0.588
TBIL/(μ mol · L ⁻¹)	174.66 \pm 89.46	215.21 \pm 97.78	-1.059	0.289
DBIL/(μ mol · L ⁻¹)	110.44 \pm 57.39	127.61 \pm 67.59	-0.679	0.497
γ -GGT/(U · L ⁻¹)	163.96 \pm 98.22	184.44 \pm 95.59	-0.969	0.333
ALB/(g · L ⁻¹)	25.24 \pm 2.95	33.45 \pm 4.53	-1.758	0.079
ALP/(U · L ⁻¹)	183.92 \pm 98.95	156.68 \pm 62.11	-0.242	0.809
CHOL/(mg · L ⁻¹)	596.10 \pm 274.00	345.00 \pm 150.10	-0.796	0.426
FBG/(mmol · L ⁻¹)	6.02 \pm 3.06	5.26 \pm 1.68	-0.144	0.885
AFP/(μ g · L ⁻¹)	32.58 \pm 29.72	60.56 \pm 35.37	-0.708	0.479
TBA/(μ mol · L ⁻¹)	134.99 \pm 91.10	162.51 \pm 98.50	-0.917	0.359
PTA/%	53.42 \pm 9.51	83.55 \pm 25.23	-6.720	0.001

2.2 2组患者T淋巴细胞亚群及免疫5项结果比较 结果见表2。重叠感染组患者CD8⁺T淋巴细胞计数显著低于HEV感染组,CD4⁺T/CD8⁺T显著高于HEV感染组,差异有统计学意义($Z =$ 表2 2组患者T淋巴细胞亚群及免疫5项结果比较

$-2.175、-2.091, P < 0.05$)。2组患者CD3⁺T淋巴细胞计数、CD4⁺T淋巴细胞计数及IgA、IgM、IgG、C3、C4水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Tab.2 Comparison of T lymphocyte subsets and five immunological indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T淋巴细胞/ ($\times 10^6 L^{-1}$)	CD4 ⁺ T淋巴细胞/ ($\times 10^6 L^{-1}$)	CD8 ⁺ T淋巴细胞/ ($\times 10^6 L^{-1}$)	CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	IgA/ ($g \cdot L^{-1}$)	IgM/ ($g \cdot L^{-1}$)	IgG/ ($g \cdot L^{-1}$)	C3/ ($g \cdot L^{-1}$)	C4/ ($g \cdot L^{-1}$)
重叠感染组	12	963.20 ± 400.53	624.60 ± 343.76	294.80 ± 116.94	2.01 ± 0.63	3.56 ± 1.62	2.22 ± 1.00	16.34 ± 3.50	0.77 ± 0.30	0.16 ± 0.08
HEV感染组	74	1302.66 ± 683.28	733.88 ± 458.98	580.54 ± 332.32	1.47 ± 0.79	3.32 ± 1.40	2.26 ± 1.12	15.62 ± 4.22	0.68 ± 0.31	1.05 ± 5.49
Z/t'		-1.067	-0.282	-2.175	-2.091	0.443	-0.487	0.473	0.795	-0.474
P		0.286	0.778	0.030	0.037	0.660	0.642	0.638	0.431	0.636

2.3 与HBV重叠感染HEV患者相关的多因素分析 将年龄、ALT、PTA及CD8⁺T淋巴细胞计数带入多因素回归分析,结果显示(表3),PTA与HBV

重叠感染HEV有相关性($OR = 1.056, 95\%$ 可信区间为1.009 ~ 1.105, $P < 0.05$)。

表3 与HBV重叠HEV感染患者相关的多因素分析

Tab.3 Logistic multivariate regression analysis of independent risk factors for HBV and HEV superinfection

观测指标	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95%可信区间	
							下限	上限
PTA	0.054	0.023	5.483	1	0.019	1.056	1.009	1.105
常量	-0.959	1.364	0.494	1	0.482	0.383		

2.4 年龄、ALT和PTA与T淋巴细胞亚群及免疫5项水平之间的相关性 结果见表4。Spearman分析结果表明,PTA与C3水平呈正相关($r = 0.37$,

$P < 0.05$),PTA与IgA水平呈负相关($r = -0.53, P < 0.05$),其他各指标之间无相关性($P > 0.05$)。

表4 年龄、ALT和PTA与T淋巴细胞亚群及免疫5项水平之间的相关性

Tab.4 Correlation between age,ALT,PTA and T lymphocyte subsets or five immunological indexes

	PTA	CD3 ⁺ T淋巴细胞	CD4 ⁺ T淋巴细胞	CD8 ⁺ T淋巴细胞	CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	IgA	IgM	IgG	C3	C4	年龄	ALT
PTA	1.00											
CD3 ⁺ T淋巴细胞	0.10	1.00										
CD4 ⁺ T淋巴细胞	0.12	0.82	1.00									
CD8 ⁺ T淋巴细胞	0.10	0.89	0.57	1.00								
CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	-0.02	-0.23	0.25	-0.58	1.00							
IgA	-0.53 ^a	0.21	0.17	0.28	-0.10	1.00						
IgM	-0.10	0.14	0.09	0.23	-0.07	-0.05	1.00					
IgG	-0.12	-0.13	0.00	-0.12	0.15	0.41	-0.03	1.00				
C3	0.37 ^a	0.14	0.09	0.06	-0.11	-0.18	-0.07	-0.35	1.00			
C4	0.18	-0.03	-0.10	0.00	-0.19	-0.14	-0.17	-0.30	0.52	1.00		
年龄	-0.03	0.07	0.18	0.09	0.02	0.18	-0.12	0.19	-0.13	0.00	1.00	
ALT	-0.07	-0.01	-0.15	0.05	-0.11	-0.06	-0.14	-0.01	-0.32	-0.29	-0.11	1.00

注:^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

我国HBV感染者比例约为7.18%,由于各类嗜肝病毒之间缺乏交叉免疫,HBV感染者仍存在重叠感染HEV的可能^[6,14-15]。机体免疫参与HBV或HEV感染的病程,但HBV重叠感染HEV患者机体免疫状态的改变以及与HBV重叠感染HEV患者相关的临床因素鲜有报道。本研究结果显示,HBV与HEV重叠感染患者CD8⁺T淋巴细胞计数显著低于HEV感染患者,PTA水平降低与HBV重叠感染HEV独立相关。

HBV与HEV重叠感染患者的肝功能损害程度可能重于HEV感染者。有研究报道,HBV与HEV重叠感染患者TBIL和ALT水平明显高于HEV感染患者,而PT和PTA明显低于HEV感染者^[15]。本研究结果显示,HBV与HEV重叠感染组患者PTA水平明显低于HEV感染组,但是ALT水平低于HEV感染组,而TBIL水平与HEV感染组比较差异无统计学意义;该结果提示,与ALT和TBIL比较,PTA更能持久反映肝功能损害的严重程度。

HBV与HEV重叠感染对患者肝功能的损害可能与HBV、HEV感染类似,同样依赖于宿主免疫系

统作用于肝细胞^[16-18]。有研究表明,HEV 感染者外周血 T 淋巴细胞亚群计数显著高于无 HEV 感染者^[19]。另有研究报道,与健康者比较,HEV 感染者外周血 T 淋巴细胞亚群在急性感染期和恢复期差异并不显著^[20]。本研究中,HBV 与 HEV 重叠感染患者 CD8⁺ T 淋巴细胞计数显著低于 HEV 感染患者。为了进一步探讨 HBV 重叠感染 HEV 患者肝功能损伤与机体免疫状态之间的关系,本研究选择了年龄、ALT 和 PTA 这 3 个最有可能反映重叠感染患者特征的临床因素,进一步分析其与淋巴细胞亚群及免疫 5 项水平之间的相关性,结果显示,PTA 与 C3 水平呈正相关,与 IgA 水平呈负相关。提示 PTA 与体液免疫调节存在部分交叉,但其具体调节机制有待于进一步研究。

综上所述,与 HEV 感染患者相比,HBV 与 HEV 重叠感染患者 CD8⁺ T 淋巴细胞明显下降。PTA 与 HBV 重叠感染 HEV 密切相关,是重叠感染的独立危险因素,提示针对 CD8⁺ T 淋巴细胞和 PTA 改善肝细胞功能的治疗策略可能是此类患者临床治疗的一种选择。同时应当注意,本研究也存在着不足,如 HBV 重叠感染 HEV 患者的病例数较少,重叠感染前的基础免疫状态未进行评估,病程中机体免疫状态的动态演变及其对病程转归的影响,仍值得进一步研究。

参考文献:

- [1] CHOW C W, TSANG S W, TSANG O T, *et al.* Comparison of acute hepatitis E infection outcome in patients with and without chronic hepatitis B infection; a 10 year retrospective study in three regional hospitals in Hong Kong[J]. *J Clin Virol*, 2014, 60(1): 4-10.
- [2] LAPA D, CAPOBIANCHI M R, GARBUGLIA A R. Epidemiology of hepatitis E virus in European countries[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25711-25743.
- [3] THOLEN A T, SCHINKEL J, MOLENKAMP R, *et al.* Hepatitis E virus as a cause of acute hepatitis in the Netherlands[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0146906.
- [4] SHALIMAR, KUMAR D, VADIRAJA P K, *et al.* Acute on chronic liver failure because of acute hepatic insults: etiologies, course, extrahepatic organ failure and predictors of mortality[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 856-864.
- [5] HOAN N X, TONG H V, HECHT N, *et al.* Hepatitis E virus superinfection and clinical progression in hepatitis B patients[J]. *Ebio Medicine*, 2015, 2(12): 2080-2086.
- [6] BAI M J, ZHOU N, DONG W, *et al.* Seroprevalence and risk factors

of hepatitis E virus infection in cancer patients in eastern China [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 71: 42-47.

- [7] SHI Y, YANG Y, HU Y, *et al.* Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults[J]. *Hepatology*, 2015, 62(1): 232-242.
- [8] LI H, CHEN L Y, ZHANG N N, *et al.* Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25487.
- [9] 张亚平, 杨瑞, 张光文. 慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞受体谱型特征及其与干扰素抗病毒近期疗效的关系[J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(3): 195-198, 201.
- [10] GISA A, SUNEETHA P V, BEHRENDT P, *et al.* Cross-specific T-cell responses in acute hepatitis E virus (HEV) infection[J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23(4): 305-315.
- [11] HUSAIN M M, AGGARWAL R, KUMAR D, *et al.* Effector T cells immune reactivity among patients with acute hepatitis E[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(10): e603-e608.
- [12] CHENG L S, LIU Y, JIANG W. Restoring homeostasis of CD4⁺ T cells in hepatitis-B-virus-related liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(38): 10721-10731.
- [13] 何佳丽, 王扬, 邱金鹏, 等. 凝血酶原活动度与老年散发戊型肝炎患者 CD4⁺ T 细胞计数的相关性[J]. *肝脏*, 2017, 22(2): 139-142.
- [14] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(1): 65-71.
- [15] CHENG S H, MAI L, ZHU F Q, *et al.* Influence of chronic HBV infection on superimposed acute hepatitis E[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(35): 5904-5909.
- [16] SU Y Y, HUANG S J, GUO M, *et al.* Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(5): e1-e4.
- [17] KANG S, MYOUNG J. Host innate immunity against hepatitis E virus and viral evasion mechanisms[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2017, 27(10): 1727-1735.
- [18] BROWN A, HALLIDAY J S, SWADLING L, *et al.* Characterization of the specificity, functionality, and durability of host T-cell responses against the full-length hepatitis E virus[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 1934-1950.
- [19] KAMAR N, ABRAVANEL F, SELVES J, *et al.* Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 89(3): 353-360.
- [20] AL-AYOUBI J, BEHRENDT P, BREMER B, *et al.* Hepatitis E virus ORF 1 induces proliferative and functional T-cell responses in patients with ongoing and resolved hepatitis E [J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 266-277.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)