

免疫系统在慢性乙型肝炎疾病进展中的价值

武甜甜¹, 张翔^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月18日; 发布日期: 2021年11月25日

摘要

乙型病毒性肝炎的发展与免疫系统密切相关, 患者确诊慢性乙型病毒性肝炎(CHB)后, 体内乙型肝炎病毒(HBV)与多种免疫细胞及免疫因子相互作用, 继而影响机体的免疫状态及治疗效果, 这个过程可持续数十年, 最终对患者造成不同的临床结局。其中CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞对HBV感染者免疫状态的影响已被众多研究者认可, 但临床医师依然忽略了它的检测价值, 因此详述其在CHB病程中的变化及作用对推广其在临床上的应用是尤为重要的。

关键词

乙型肝炎, 发病机制, CD8⁺T细胞, CD4⁺T细胞

The Value of Immune System in the Progression of Chronic Hepatitis B

Tiantian Wu¹, Xiang Zhang^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 23rd, 2021; accepted: Nov. 18th, 2021; published: Nov. 25th, 2021

Abstract

The development of viral hepatitis B is closely related to the immune system. After patients are diagnosed with chronic viral hepatitis B, HBV interacts with a variety of immune cells and immune factors, and then affects the immune state and treatment effect of the body. This process can last for decades, and finally leads to different clinical outcomes for patients. The effects of CD4⁺T cells

*通讯作者。

and CD8⁺T cells on the immune status of HBV infected persons have been recognized by many researchers, but clinicians still ignore its detection value. Therefore, it is particularly important to detail the changes and effects in the course of CHB disease to promote its clinical application.

Keywords

Hepatitis B, Pathogenesis, CD8⁺T Cells, CD4⁺T Cells

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HBV 的传播非常广泛, 目前, 地球上约有 4 亿人感染了 HBV, 以致其成为一个严重的世界性卫生问题[1], 之前研究认为机体免疫状态对乙肝病毒感染者的结局有重要影响, 且 T 细胞反应在控制 HBV 感染中所起的核心作用现已得到广泛认可。本文对慢性乙型肝炎的发病机制、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在疾病进展中的变化等内容作一综述, 为临床医师通过 T 细胞的变化趋势评估患者预后及改善治疗方案提供参考。

2. 慢性乙型肝炎及免疫细胞概述

2.1. 慢性乙型肝炎的发病机制

肝脏是一种中枢免疫调节器官, 它通过维持免疫耐受状态, 保证其他器官和系统的正常运行。肝脏包含许多先天性和适应性免疫细胞, 对原发性肝癌(HCC)的发病机制至关重要[2]。HBV 特异性感染肝细胞, 导致急性或持续性肝感染。大多数受感染的成年人可以抵抗这种病毒感染, 但 5%~10% 的人会发展为慢性肝炎, 继而导致肝硬化、HCC 甚至死亡的发生。人们普遍认为, HBV 感染会使各种免疫细胞参与的先天性和适应性免疫反应的功能发生障碍。另一方面, 炎症细胞释放各种细胞因子和趋化因子, 可能促进肝癌的发生[3]。感染 HBV 后, 大多数患者开始于免疫耐受期, 也叫非炎症期。此时 HBV 复制活跃, 血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性, HBV DNA 滴度较高(>10⁵ 拷贝/ml), 谷丙转氨酶(ALT)正常或轻度升高, 肝组织学无明显异常, 患者临床表现无症状, 此期可持续存在数十年; 然后部分患者进入免疫清除期, 表现为 HBV DNA 滴度下降, ALT 升高和肝组织学有坏死炎症, 此阶段可持续数月或数年; 接下来是非活动或低复制期, HBV DNA 检测不到(PCR 法), ALT 水平正常, 肝细胞坏死炎症缓解。此阶段也称为非活动性 HBsAg 携带状态, 这种状态可持续终生, 但也有部分患者再次出现 HBV DNA 复制, 导致 HBV DNA 滴度回升和 ALT 升高, 此期为再活跃期。

2.2. 免疫细胞的主要功能

机体感染 HBV 后, 宿主将启动适应性免疫应答和非适应性免疫应答以达到清除病毒的目的, 执行前者的主要细胞是 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)和 B 淋巴细胞(简称 B 细胞)。T 细胞由不同亚群组成, 外周血 T 细胞亚群对参与的病毒效应起主导作用, 在诱导免疫反应的同时间接对肝细胞造成损伤[4]。根据人外周血 T 细胞表面分子受体的表达不同, 主要分为以下三类: CD4⁺Th 细胞、CD8⁺CTL 细胞和 CD4⁺调节性 T 细胞。其中, CD4⁺和 CD8⁺T 细胞在适应性免疫应答中起关键作用[5], CD4⁺Th 细胞是组成性表达 T 细

胞抗原受体(TCR $\alpha\beta$)和 CD4 分子的辅助性 T 细胞(Th), 包括 CD4⁺Th1 细胞、CD4⁺Th2 细胞、CD4⁺Th3 细胞、CD4⁺Th17 和 CD4⁺Tfh 细胞等亚群。CD4⁺初始 T 细胞接受抗原刺激后首先增值分化为 CD4⁺Th0 细胞, CD4⁺Th0 细胞是 CD4⁺Th 细胞亚群共同的前体细胞, 在局部微环境中相关细胞因子作用下, CD4⁺Th0 细胞可分化为不同 Th 细胞亚群, 其中多数参与细胞免疫应答, 具有抗胞内病原体感染的免疫作用[6]。

CD8⁺CTL 细胞(细胞毒性 T 细胞), 是组成性表达 TCR $\alpha\beta$ 和 CD8 分子的 T 细胞。其主要作用是特异性杀伤某些肿瘤和病毒感染的靶细胞。它们与靶细胞结合后, 可通过分泌干扰素(IFN- γ)、白介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF- β)等 Th1 型细胞因子或 IL-4、5、10 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子发挥免疫调节作用。CD8⁺细胞包括细胞毒性 Tc 细胞、Ts 细胞, Ts 是抑制性 T 细胞, 通过对可溶性介质的释放对体液免疫和细胞免疫进行下调[7]。Tc 细胞则是细胞免疫产生主要效应的细胞, 通过细胞因子的激活产生颗粒酶与穿孔素, 对靶细胞进行破坏, 是感染乙肝病毒造成肝细胞出现损伤的主要原因, 同时是机体对胞内病毒进行清除的主要机制[8]。CD4⁺T 细胞反应能够促进 CD8⁺细胞反应, HBV 感染者体内的 CD4⁺T 细胞明显随 CD8⁺细胞反应发生变化, 并进行细胞调节; CD8⁺细胞的活性与增殖会被 CD4⁺T 细胞下降所影响[9]。CD4⁺/CD8⁺效应 T 细胞与肿瘤或病毒感染靶细胞表面相应抗原肽-MHC 分子复合物特异性结合后, 可通过释放 IL-2、INF- γ 等多种细胞因子或分泌穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质, 介导产生细胞免疫效应或细胞毒效应。正常情况下, CD4⁺/CD8⁺细胞保持一定的比例, 维持机体的细胞免疫功能。

3. CD8⁺T 细胞在 HBV 感染者体内的作用与变化

HBV 特异性 CD8⁺T 细胞已被确定为抗病毒反应中的关键角色, 而极度激活的 CD8⁺T 细胞可诱发巨大的炎症反应, 该炎症反应可促进肝癌的发生[10]。在大多数成人起病的 HBV 感染中, 通常会诱发强烈、多功能的 CD8⁺T 细胞反应, 但慢性乙型肝炎(CHB)的特征是 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞反应在数量和质量上都很弱[11]。另外, 有实验表明, 特异性 CD8⁺T 细胞是组织免疫病理学以及病毒清除的主要贡献者[12], 这一点在其他实验中也得出了类似结论, 例如对黑猩猩的研究发现, CD8⁺T 细胞是在急性感染期间负责病毒清除的重要效应细胞, 因为在感染清除阶段 CD8⁺T 细胞的耗竭导致病毒持续存在[13]。而且慢性乙型肝炎患者的 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞频率通常比急性乙型肝炎患者低, 低 CD8⁺T 细胞数可能是由于扩增不良或克隆缺失增加所致, 但 CD8⁺T 细胞数量本身对 T 细胞群功能的影响不具有绝对重要性[14]。肝脏对抗原处理的差异也可能影响 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞的定性和定量特征[11]。因此对于慢性 HBV 感染者而言, 感染初期 CD8⁺T 细胞呈升高趋势, 起到清除病毒的作用, 慢慢地其升高趋势逐渐回落, 甚至呈逐渐下降的状态。在感染后期, CD8⁺T 细胞的数量减少与肝组织细胞的不良变化相互影响, 最终可能导致患者的不良结局。

这一变化被许多研究所证实。郑居增等[15]通过电子数据库搜索了 HBV 感染患者体内特异性 CD8⁺T 细胞的变化, 找到了五篇符合条件的文章, 对报告结果的汇总估计表明, 急性乙型肝炎患者的特异性 CD8⁺T 细胞水平显著高于 CHB 患者; 特异性 CD8⁺T 细胞水平与血清 ALT 活性之间无显著相关性。并得出结论: HBV 特异性效应 CD8⁺T 细胞以多种方式影响 HBV 感染患者的疾病活动。抗原特异性效应物 CD8⁺T 细胞是控制慢性乙型肝炎的关键[16]。在小鼠模型中, 低 HBV 特异性 T 细胞反应与高调节性 T 细胞(Treg)数量相关, 这有助于 HBV 感染的持续发生[17]。此外, 一些研究人员已经使用 T 细胞疗法治疗 CHB 和 HBV 诱导的肝癌[18]。综上所述, 病毒特异性 T 细胞可能在慢性乙型肝炎的预后和转归中发挥关键作用。然而, 在一些急性病毒感染期间, 除了产生促炎性细胞因子外, 特异性 CD8⁺T 细胞还分泌调节性细胞因子 IL-10 [19], 通常认为它可以限制组织损伤。因此, 病毒特异性效应 CD8⁺T 细胞在慢性乙型肝炎中的作用是一个有争议的话题。另外, HBV 感染进展的机制尚不清楚。在慢性乙型肝炎中, 功能失调的 HBV 特异性效应 CD8⁺T 细胞的存在导致 HBV 持续感染; 所以, HBV 特异性效应 CD8⁺T 细胞可能

影响着 HBV 感染的预后。尽管如此, 一项研究[20]表明, 无症状 HBV 感染者、活动性慢性乙型肝炎患者和 HBV 感染 HCC 患者的 HBV 特异性效应 CD8⁺T 细胞频率相似。因此, HBV 特异性效应 CD8⁺T 细胞与 HBV 感染预后之间的相关性仍然有待进一步探究。

4. CD4⁺T 细胞在 HBV 感染者体内的作用与变化

由于 CD8⁺T 细胞的细胞毒性功能, 人们一直关注 CD8⁺T 细胞; 然而, CD4⁺T 细胞可能对病毒清除同样重要, 因为它们是发展最佳效应 CD8⁺T 细胞和产生、维持功能记忆 CD8⁺T 细胞所必需的。研究已知, 针对病毒感染, CD4⁺T 细胞通过生发中心形成、同型转换和亲和力成熟, 以及通过 CD40L-CD40 相互作用和释放 IL-21, 促进 B 细胞产生抗体。此外, 效应 CD4⁺T 细胞可以迁移到感染部位, 并通过局部产生细胞因子(IFN γ 和 TNF α)和由穿孔素和 FAS 介导的直接细胞溶解活性抵御病毒病原体[21]。

越来越多的研究证明, 宿主清除 HBV 的能力与共生菌群的建立密切相关。CD4⁺T 细胞在维持抗 HBV 免疫的微生物群中起着关键作用[22]。另外, 在接受产前抗病毒治疗(AVT)的孕妇 HBV 感染者中, 产后 ALT 爆发频繁发生。从孕期到产后, 有和无 ALT 发作的孕妇 T 细胞免疫特征不同, 提示 T 细胞免疫可能参与了产后 ALT 发作[23]。刘亚莉等[24]对外周血 T 淋巴细胞亚群与 HBV 感染者的病情严重程度及病毒载量之间的关系进行研究, 结果示: CHB 组、肝硬化(LC)组、乙肝病毒相关性原发性肝癌(HBV-PLC)组 CD3、CD4、CD4/CD8 表达水平与对照组相比均较低, CD8 表达水平与对照组相比均较高, 高、低载量组 CD3、CD4、CD4/CD8 均低于 HBV-DNA 阴性组, 即机体感染 HBV 后, CD3、CD4、CD4/CD8 的表达水平普遍降低, CD8⁺表达水平有所升高; 与此对应的是, 高、低载量组 CD3、CD4、CD4/CD8 与 HBV-DNA 阴性组相比均较低。

尽管细胞适应性免疫, 包括 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞, 对于病毒清除和控制来说至关重要。然而有两种主要机制可能导致病毒特异性 T 细胞反应的失败: T 细胞衰竭和病毒逃逸突变。另外, 研究者已对丙型肝炎病毒(HCV)感染中的病毒逃逸进行了详细研究, 认为其影响持续感染中近一半的病毒特异性 CD8⁺T 细胞反应, 改变自然感染结果, 并可导致预防性疫苗接种策略失败。目前认为这一观点同样适用于 HBV 感染。

5. 总结

HBV 感染者的免疫系统与疾病进展密切相关, 通过调整患者的免疫状态改善其临床症状, 甚至改变疾病最终结局是目前 CHB 治疗的最新研究方向。由于 CD4⁺T 细胞对于具有最佳效应功能的 CD8⁺T 细胞的发育至关重要, 两者相辅相成, 因此在治疗 CHB 的策略中, CD8⁺和 CD4⁺T 细胞都应作为靶细胞[13]。目前直接在体外对 HBV 特异性 CD4⁺T 细胞的研究很少, 导致我们对这类免疫细胞的了解不够深入, 因此使用最新的方法进一步探究它们在 CHB 中的积极作用与缺陷, 并在治疗策略中充分发挥它们的潜力是研究者未来需要努力的方向。

参考文献

- [1] Janahi, E.M., Ilyas, Z., Al-Othman, S., Darwish, A., Sanad, S.J., Almusaiyer, B., *et al.* (2019) Hepatitis B Virus Genotypes in the Kingdom of Bahrain: Prevalence, Gender Distribution and Impact on Hepatic Biomarkers. *Medicina*, **55**, Article No. 622. <https://doi.org/10.3390/medicina55100622>
- [2] Chen, Y. and Tian, Z. (2019) HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02048>
- [3] Cho, H.-J. and Cheong, J.-Y. (2021) Role of Immune Cells in Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8011. <https://doi.org/10.3390/ijms22158011>
- [4] 谢容根, 张丽华, 毕玉珍. 慢性乙型肝炎患者在不同肝功能情况下外周血中的 T 淋巴细胞亚群、补体 C3、补体

- C4 及 HBV-DNA 的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 1882-1884.
- [5] Zhang, L., Hao, C.Q., Miao, L. and Dou, X.G. (2014) Role of Th1/Th2 Cytokines in Serum on the Pathogenesis of Chronic Hepatitis C and the Outcome of Interferon Therapy. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 9747-9755. <https://doi.org/10.4238/2014.November.27.2>
- [6] 侯丽, 赖辉, 何兴, 等. 慢性乙型肝炎不同临床分型患者 IL-12 水平及 Th1/Th2 细胞平衡的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1311-1314.
- [7] 强占荣, 易彩霞, 刘颖, 等. 慢性 HBV 感染者外周血淋巴细胞亚群及血清 IgG 和补体检测的临床意义[J]. 内科, 2016, 11(1): 1-3.
- [8] 何丽杰, 王静, 笄宇蓉. 维生素 D 对慢性乙型肝炎患者免疫功能及抗病毒疗效的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 729-733.
- [9] Boeijen, L.L., Hoogeveen, R.C., Boonstra, A. and Lauer, G.M. (2017) Hepatitis B Virus Infection and the Immune Response: The Big Questions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **31**, 265-272. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.05.003>
- [10] Iannacone, M. and Guidotti, L.G. (2021) Immunobiology and Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
- [11] Baudi, I., Kawashima, K. and Isogawa, M. (2021) HBV-Specific CD8⁺ T-Cell Tolerance in the Liver. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article No. 721975. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721975>
- [12] Fioravanti, J., Di Lucia, P., Magini, D., Moalli, F., Boni, C., Benechet, A.P., et al. (2017) Effector CD8⁺T Cell-Derived Interleukin-10 Enhances Acute Liver Immunopathology. *Journal of Hepatology*, **67**, 543-548. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.020>
- [13] Buschow, S.I. and Jansen, D.T.S.L. (2021) CD4⁺T Cells in Chronic Hepatitis B and T Cell-Directed Immunotherapy. *Cells*, **10**, Article No. 1114. <https://doi.org/10.3390/cells10051114>
- [14] Hoogeveen, R.C., Robidoux, M.P., Schwarz, T., Heydmann, L., Cheney, J.A., Kvistad, D., et al. (2018) Phenotype and Function of HBV-Specific T Cells Is Determined by the Targeted Epitope in Addition to the Stage of Infection. *Gut*, **68**, 893-904. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316644>
- [15] Zheng, J., Ou, Z., Xu, Y., Xia, Z., Lin, X., Jin, S., et al. (2019) Hepatitis B Virus-Specific Effector CD8⁺T Cells Are an Important Determinant of Disease Prognosis: A Meta-Analysis. *Vaccine*, **37**, 2439-2446. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.058>
- [16] Benechet, A.P. and Iannacone, M. (2017) Determinants of Hepatic Effector CD8⁺T Cell Dynamics. *Journal of Hepatology*, **66**, 228-233. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.011>
- [17] Kosinska, A.D., Pishraft-Sabet, L., Wu, W., Fang, Z., Lenart, M., Chen, J., et al. (2017) Low Hepatitis B Virus-Specific T-Cell Response in Males Correlates with High Regulatory T-Cell Numbers in Murine Models. *Hepatology*, **66**, 69-83. <https://doi.org/10.1002/hep.29155>
- [18] Wisskirchen, K., Metzger, K., Schreiber, S., Asen, T., Weigand, L., Dargel, C., et al. (2017) Isolation and Functional Characterization of Hepatitis B Virus-Specific T-Cell Receptors as New Tools for Experimental and Clinical Use. *PLoS ONE*, **12**, Article ID: e0182936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182936>
- [19] Trandem, K., Zhao, J., Fleming, E. and Perlman, S. (2011) Highly Activated Cytotoxic CD8 T Cells Express Protective IL-10 at the Peak of Coronavirus-Induced Encephalitis. *Journal of Immunology*, **186**, 3642-3652. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003292>
- [20] Dinney, C.M., Zhao, L.D., Conrad, C.D., Duker, J.M., Karas, R.O., Hu, Z., et al. (2015) Regulation of HBV-Specific CD8⁺ T Cell-Mediated Inflammation Is Diversified in Different Clinical Presentations of HBV Infection. *Journal of Microbiology*, **53**, 718-724. <https://doi.org/10.1007/s12275-015-5314-y>
- [21] Borst, J., Ahrends, T., Bąbała, N., Melief, C. and Kastenmüller, W. (2018) CD4⁺ T Cell Help in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 635-647. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0044-0>
- [22] Wu, T., Li, F., Chen, Y., Wei, H., Tian, Z., Sun, C., et al. (2019) CD4⁺ T Cells Play a Critical Role in Microbiota-Maintained Anti-HBV Immunity in a Mouse Model. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00927>
- [23] Meiting, H., Yunfei, G., Xueru, Y., Zhang, X., Hao, Y., Hu, J., et al. (2021) Characterization of T Cell Immunity in Chronic Hepatitis B Virus-Infected Mothers with Postpartum Alanine Transaminase Flare. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 922. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06634-2>
- [24] 刘亚莉, 赵康路, 张玉. HBV 感染患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平及其与 HBV-DNA 载量的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(27): 10-12.