

慢性乙型肝炎患者不同免疫状态下外周血T淋巴细胞程序性死亡受体1表达与乙型肝炎病毒DNA载量及丙氨酸氨基转移酶水平的相关性

赵海珍 其其格 刘瑞军 奥敦托亚

【摘要】目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者不同免疫状态下外周血T淋巴细胞程序性死亡受体1(PD-1)表达与乙型肝炎病毒(HBV) DNA载量及丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平的相关性。**方法** 选取2017年1月至2018年3月于内蒙古医科大学附属医院接受治疗的CHB患者118例,依据患者不同免疫状态分成3组,分别为HBV e抗原(HBeAg)阴性组(25例)、免疫活化组(67例)和免疫耐受组(26例);同时选取同期在本院健康体检者50例作为对照组。全自动生化分析仪检测肝功能,ELISA法检测HBV核心抗体(HBcAb)、HBV表面抗原(HBsAg)、HBV e抗体(HBeAb)、HBeAg和HBV表面抗体(HBsAb)含量,荧光定量PCR检测患者HBV DNA载量,流式细胞仪检测血清表达PD-1的CD8⁺ T、CD4⁺ T淋巴细胞含量。**结果** 免疫活化组、HBeAg阴性组患者血清表达PD-1的CD8⁺ T、CD4⁺ T含量分别为(7.48 ± 1.76)%、(7.48 ± 1.76)%和(10.58 ± 1.95)%、(8.38 ± 1.85)%,均高于对照组[(3.22 ± 1.53)%、(4.05 ± 1.76)%]和免疫耐受组[(4.26 ± 1.89)%、(3.86 ± 1.89)%],差异均有统计学意义($F = 12.084$ 、 $P = 0.015$, $F = 13.297$ 、 $P = 0.032$);免疫活化组、HBeAg阴性组患者HBV DNA载量分别为(7.02 ± 1.13) log₁₀拷贝/ml和(5.77 ± 1.25) log₁₀拷贝/ml,低于免疫耐受组患者(8.18 ± 1.08) log₁₀拷贝/ml,差异有统计学意义($F = 11.652$ 、 $P = 0.006$);免疫活化组、HBeAg阴性组患者血清ALT、总胆红素含量分别为(193.02 ± 7.39) IU/ml、(50.06 ± 2.18) mmol/L和(179.14 ± 7.62) IU/ml、(43.65 ± 2.27) mmol/L,均高于对照组[(12.71 ± 6.19) IU/ml、(13.07 ± 2.19) mmol/L]和免疫耐受组[(23.19 ± 6.82) IU/ml、(16.54 ± 2.30) mmol/L],差异均有统计学意义($F = 10.906$ 、 $P = 0.027$, $F = 9.583$ 、 $P = 0.019$);Pearson相关分析显示,免疫耐受组、免疫活化组及HBeAg阴性组患者血清内表达PD-1的CD8⁺ T、CD4⁺ T含量和血清ALT含量无相关性($r = -0.170$ 、 0.046 、 0.068 、 -0.231 、 0.048 、 0.005 , $P = 0.443$ 、 0.750 、 0.761 、 0.292 、 0.709 、 0.912),与血清HBV DNA载量亦无相关性($r = -0.049$ 、 0.107 、 0.104 、 -0.301 、 0.019 、 0.279 , $P = 0.810$ 、 0.440 、 0.681 、 0.201 、 0.883 、 0.221)。**结论** CHB患者机体免疫状态和血清内T细胞PD-1表达量相关,患者肝脏炎症受损对PD-1表达有重要影响,而HBV DNA载量非主要影响因素。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;免疫状态;程序性死亡受体1;丙氨酸氨基转移酶

The relationship among programmed death receptor 1 expression of peripheral blood T lymphocytes, hepatitis B virus DNA load and alanine aminotransferase level in chronic hepatitis B patients under different immune status Zhao Haizhen, Qiqi Ge, Liu Ruijun, Ao Duntuoya. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China
Corresponding author: Zhao Haizhen, Email: haylie@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship among the expression of programmed death receptor 1 (PD-1) in peripheral blood T lymphocytes in patients with chronic hepatitis B (CHB), hepatitis B

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.06.012

基金项目: 2017年内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(No. 201703110)

作者单位: 010050 呼和浩特市, 内蒙古医科大学附属医院感染科

通信作者: 赵海珍, Email: haylie@aliyun.com

virus (HBV) DNA load and the amount of alanine aminotransferase (ALT) level. **Methods** From January 2017 to March 2018, a total of 118 patients with CHB who were treated in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University were divided into three groups according to different immune status, which were hepatitis B antigen (HBeAg) negative group (25 cases), immune activation group (67 cases) and immune tolerance group (26 cases); while 50 healthy physical examination persons in our hospital were selected as control group. Liver function was detected by automatic biochemical analyzer, HBV core antibody (HBcAb), HBV surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antibody (HBeAb), HBeAg and hepatitis B surface antibody (HBsAb) were detected by ELISA, and HBV DNA load was detected by fluorescence quantitative PCR. The expression of PD-1, CD8⁺ T and CD4⁺ T lymphocytes in serum were detected by flow cytometry. **Results** In patients of immune activated group and HBeAg negative group, the expression of PD-1 CD8⁺ T and CD4⁺ T lymphocytes in serum were $(7.48 \pm 1.76)\%$, $(7.48 \pm 1.76)\%$ and $(10.58 \pm 1.95)\%$, $(8.38 \pm 1.85)\%$, respectively, all significantly higher than those of control group [$(3.22 \pm 1.53)\%$ and $(4.05 \pm 1.76)\%$] and immune tolerance group [$(4.26 \pm 1.89)\%$ and $(3.86 \pm 1.89)\%$], with significant differences ($F = 12.084$, $P = 0.015$; $F = 13.297$, $P = 0.032$). The HBV DNA load was $(7.02 \pm 1.13) \log_{10}$ copies/ml in immune activation group and $(5.77 \pm 1.25) \log_{10}$ copies/ml in HBeAg negative group, significantly lower than that of the immune tolerance group [$(8.18 \pm 1.08) \log_{10}$ copies/ml], with significant difference ($F = 11.652$, $P = 0.006$). The levels of serum ALT and total bilirubin in immune activated group and HBeAg negative group were (193.02 ± 7.39) IU/ml, (50.06 ± 2.18) mmol/L and (179.14 ± 7.62) IU/ml, (43.65 ± 2.27) mmol/L, respectively, all significantly higher than those of the control group [(12.71 ± 6.19) IU/ml and (13.07 ± 2.19) mmol/L] and immune tolerance group [(23.19 ± 6.82) IU/ml] and (16.54 ± 2.30) mmol/L, with significant differences ($F = 10.906$, $P = 0.027$; $F = 9.583$, $P = 0.019$). Pearson correlation analysis showed that there was no correlation between the levels of CD8⁺ T, CD4⁺ T of PD-1 in serum and the level of ALT in patients of immune tolerance group, immune activation group and HBeAg negative group ($r = -0.170, 0.046, 0.068, -0.231, 0.048, 0.005$; $P = 0.443, 0.750, 0.761, 0.292, 0.709, 0.912$), and no correlation with serum HBV DNA load ($r = -0.049, 0.107, 0.104, -0.301, 0.019, 0.279$; $P = 0.810, 0.440, 0.681, 0.201, 0.883, 0.221$). **Conclusions** There were correlation between the immune status of CHB patients and the PD-1 expression on the surface of T cells in serum. The damage of liver inflammation has an important effect on the expression of PD-1, but HBV DNA load is not the main factor.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Immune status; Programmed death receptor 1; Alanine aminotransferase

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 为临床常见疾病, 其进展为一个动态过程, 依据患者不同免疫状态可分成5个免疫时期, 即免疫耐受及活动期、非活动乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 携带期、乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 阴性CHB期和乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阴性CHB期, 患者处于不同时期则表示了其体内不同的免疫状态^[1-2]。有研究显示, CHB患者血清CD8⁺ T及CD4⁺ T细胞的程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) 表达含量显著上升, CHB患者体内HBV特异性T细胞功能耗损和PD-1所诱导抑制信号路径联系紧密, 患者治疗期间伴随体内HBV DNA载量下降, PD-1含量亦会降低^[3-4]。本研究通过分析CHB患者不同免疫状态下

外周血T淋巴细胞PD-1表达与HBV DNA载量及丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平相关性, 为患者治疗提供一定实验室依据, 现报道如下。

资料与方法

一、研究纳入及排除标准

1. 纳入标准: ①近6个月内未使用过免疫调节剂或者抗病毒药物; ②HBeAg阴性者HBV DNA $> 10^4$ 拷贝/ml, 免疫活化期者HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml; ③近6个月内有持续的ALT升高 > 1 倍正常参考值上限; ④患者治疗前HBsAg阳性且阳性史在6个月以上。

2. 排除标准: ①合并自身免疫性疾病、甲状

腺功能亢进或者糖尿病等；②抗-HEV、抗-HAV、抗-HDV及抗-HCV标志为阳性；③酒精性肝病或者药物性肝病者；④EB病毒（EB virus, EBV）、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）及人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）重叠感染者。

二、病例资料

选取2017年1月至2018年3月于本院接受治疗的CHB患者118例，均符合2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]内相关诊断标准，依据《EASL临床实践指南：慢性乙型肝炎的治疗》^[6]将患者分成3组，分别为HBeAg阴性组（25例）、免疫活化组（67例）和免疫耐受组（26例）。选取同期于本院体检健康者50例作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准，患者或家属知情并签署同意书。各组患者年龄和性别差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

三、研究方法

1. 使用7600-020日立全自动生化分析仪（由日本Hitachi公司生产）检测肝功能，依据2011年全国酶学学术讨论会关于临床酶学检验标准化明确异常标准为ALT > 40 U/L。

2. ELISA法检测HBV核心抗体（hepatitis B core antibody, HBcAb）、HBV表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）、HBV e抗体（hepatitis B e antibody, HBeAb）、HBeAg、HBV表面抗体（hepatitis B surface antibody, HBsAb）含量，仪器为Architect i2000_{SR}全自动免疫分析仪（由美国雅培公司生产）。

3. ABI 7900HT荧光定量PCR检测患者HBV DNA载量。

4. 流式细胞仪检测血清中表达PD-1的CD8⁺T、CD4⁺T淋巴细胞含量，鼠抗人CD4-FITC及鼠抗人

CD8-FITC均为美国BD Bioscience公司产品。

四、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析，患者年龄、HBV DNA载量、PD-1 T淋巴细胞比例、血清ALT及总胆红素含量等为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用单因素方差分析，组间比较采用成组设计资料的 t 检验；其余资料为计数资料，采取 χ^2 检验、Fisher确切概率检验或者非参数检验，各组CHB患者PD-1 CD8⁺T、PD-1 CD4⁺T与HBV DNA载量、ALT水平的相关性应用Pearson相关性分析，以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

一、各组CHB患者血清HBV DNA载量及表达PD-1 T淋巴细胞比例

免疫活化组、HBeAg阴性组患者血清表达PD-1 CD8⁺T和CD4⁺T含量均高于对照组和免疫耐受组，HBV DNA载量低于免疫耐受组患者；HBeAg阴性组患者PD-1 CD8⁺T和CD4⁺T含量均高于免疫活化组患者，HBV DNA载量低于免疫活化组患者，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表2。

二、各组CHB患者的主要肝功能指标

免疫活化组、HBeAg阴性组患者血清ALT、总胆红素含量均高于对照组和免疫耐受组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表3。

三、PD-1 CD8⁺T、PD-1 CD4⁺T与HBV DNA载量、ALT水平的相关性分析

相关性分析显示免疫耐受、免疫活化及HBeAg阴性组患者血清内表达PD-1 CD8⁺T、CD4⁺T含量和血清ALT水平无相关性，与血清HBV DNA载量亦无相关性，详见表4。

表1 各组CHB患者的临床资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	HBeAg	HBsAg	男/女	HBV DNA (拷贝/ml)	ALT (U/L)
对照组	50	28.65 \pm 8.19	阴性	阴性	31/19	—	38.15 \pm 3.62
HBeAg阴性组	25	35.18 \pm 8.16	阴性	阳性	16/9	(2.5 \pm 0.3) $\times 10^4$	47.98 \pm 2.17
免疫活化组	67	30.07 \pm 8.35	阳性	阳性	46/21	(3.1 \pm 0.2) $\times 10^5$	53.71 \pm 4.49
免疫耐受组	26	26.75 \pm 8.10	阳性	阳性	15/11	(1.5 \pm 0.1) $\times 10^7$	31.53 \pm 2.36
统计量		$F = 1.864$	—	—	$\chi^2 = 2.195$	$F = 11.183$	$F = 5.526$
P 值		0.082	—	—	0.065	0.032	0.028

注：ALT 异常标准为 > 40 U/L；“—”：无相关数据

表2 各组 CHB 患者 HBV DNA 载量及表达 PD-1 T 淋巴细胞比例 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PD-1 CD8 ⁺ T (%)	PD-1 CD4 ⁺ T (%)	HBV DNA载量 (log ₁₀ 拷贝/ml)
对照组	50	3.22 ± 1.53	4.05 ± 1.76	0
HBeAg阴性组	25	10.58 ± 1.95	8.38 ± 1.85	5.77 ± 1.25
免疫活化组	67	7.48 ± 1.76	6.65 ± 1.94	7.02 ± 1.13
免疫耐受组	26	4.26 ± 1.89	3.86 ± 1.89	8.18 ± 1.08
F值		12.084	13.279	11.652
P值		0.015	0.032	0.006

注: ^a: HBeAg 阴性组与对照组比较 ($t=6.302, 7.158, 9.201, P=0.001, 0.003, 0.005$), ^b: 免疫活化组与对照组比较 ($t=4.206, 5.892, 10.347, P=0.004, 0.006, 0.001$), ^c: HBeAg 阴性组与免疫耐受组比较 ($t=5.327, 10.472, 5.203, P=0.005, 0.004, 0.002$), ^d: 免疫活化组与免疫耐受组比较 ($t=6.027, 6.331, 4.027, P=0.006, 0.009, 0.003$), ^e: HBeAg 阴性组与免疫活化组对比 ($t=8.031, 7.642, 5.337, P=0.002, 0.006, 0.008$)

表3 各组 CHB 患者的主要肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (IU/ml)	总胆红素 (mmol/L)
对照组	50	12.71 ± 6.19	13.07 ± 2.19
HBeAg阴性组	25	179.14 ± 7.62	43.65 ± 2.27
免疫活化组	67	193.02 ± 7.39	50.06 ± 2.18
免疫耐受组	26	23.19 ± 6.82	16.54 ± 2.30
F值		10.906	9.583
P值		0.027	0.019

注: ^a: HBeAg 阴性组与对照组比较 ($t=15.207, 18.634, P$ 均 < 0.001), ^b: 表示免疫活化组与对照组比较 ($t=16.951, 20.314, P$ 均 < 0.001), ^c: HBeAg 阴性组与免疫耐受组比较 ($t=14.263, 17.984, P$ 均 < 0.001), ^d: 免疫活化组与免疫耐受组比较 ($t=15.037, 19.774, P$ 均 < 0.001)

表4 各组 CHB 患者 PD-1 CD8⁺ T、PD-1 CD4⁺ T 与 HBV DNA 载量、ALT 含量相关性

组别	PD-1 CD8 ⁺ T		PD-1 CD4 ⁺ T	
	r值	P值	r值	P值
免疫耐受组				
HBV DNA载量	-0.049	0.810	-0.301	0.201
ALT水平	-0.170	0.443	-0.231	0.292
免疫活化组				
HBV DNA载量	0.107	0.440	0.019	0.883
ALT水平	0.046	0.750	0.048	0.709
HBeAg阴性组				
HBV DNA载量	0.104	0.681	0.279	0.221
ALT水平	0.068	0.761	0.005	0.912

讨 论

PD-1为负性共刺激分子,在活化的CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞等一些免疫活性细胞表层发生诱导性表达,PD-1结合其配体可以使T细胞表层受体所转导抗原信号降低,对T细胞免疫应答起到负性调节^[7-9]。

有研究显示,CHB患者血清内HBV DNA载量上调和CD8⁺ T细胞表层PD-1表达上升呈正相关,阻断PD-1可增强产生γ干扰素及T细胞的增殖能力,患者抗病毒治疗过程中,体内HBV DNA载量和PD-1表达量亦随之下降^[10-14]。

本研究显示,免疫活化组、HBeAg阴性组患者血清中表达PD-1 CD8⁺ T和PD-1 CD4⁺ T含量均高于免疫耐受组和对照组,且HBeAg阴性组内含量最高,提示不同免疫状态的CHB患者CD8⁺ T和CD4⁺ T所表达的PD-1含量显著不同,提示患者体内针对HBV抗原特异性的T细胞数量非常少,且功能低下,免疫反应较弱,无论肝脏或者循环内,HBV DNA载量均和HBV特异性CD8⁺ T数量呈反比^[15-18]。已有研究证实CHB患者HBV DNA载量和T细胞免疫应答呈负相关^[19-21],虽然免疫耐受组患者体内HBV DNA载量较高,但肝脏轻微受损或者并未受损,故对照组及免疫耐受组患者T细胞表面PD-1表达量较低,差异无统计学意义。HBeAg阴性和免疫活化组患者体内ALT含量上升、HBV DNA载量较低,这说明患者肝脏受损更为严重^[22-24]。肝功能严重受损的HBeAg阴性及免疫活化组患者中,T细胞表面PD-1表达升高的主要影响是通过负性免疫调节机制,对过度自身免疫攻击所造成的肝脏组织炎症受损情况进行调节,进而起到自我保护作用^[25]。另外,HBeAg阴性患者HBV DNA载量比免疫活化组患者低,但CD8⁺ T表面PD-1表达量高于免疫活化组患者。有研究显示,T细胞与HBcAg存在交叉免疫反应,对特异性CD8⁺ T细胞免疫攻击后而感染HBV的肝细胞有缓和作用,同时影响肝细胞膜内HBcAg正常表达^[26]。HBeAg表达终止或者降低,会造成HBcAg特异性的CD8⁺ T细胞免疫反应更强,导致大量肝细胞死亡,肝脏炎症持续恶化。由此推断HBeAg阴性患

者血清T细胞表面PD-1含量升高是为使上述免疫损伤降低。

综上所述, CHB患者体内免疫状态和血清T细胞表面PD-1表达量相关, 患者肝脏炎症对PD-1表达量影响较大, 而HBV DNA载量并非主要影响因素。

参 考 文 献

- [1] 李志勤, 张佳佳, 胡春玲, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者外周血效应T淋巴细胞表面程序性死亡受体-1表达的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(6): 486-490.
- [2] 熊克宫, 柯坤宇, 陈丽芳, 等. 自身免疫性肝炎患者肝内程序性死亡受体1高表达与肝脏炎症活动相关[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(4): 183-185.
- [3] 董月皎, 李雪芬, 崔大伟, 等. 细胞抑制性受体PD-1及LAG-3在慢性乙型肝炎患者CD4⁺ T细胞表面的表达及其意义[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(2): 100-102.
- [4] Yu SL, Hong D, Li XH, et al. Expression of microRNA-155 is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis B patients[J]. Hepat Mon, 2016, 16(1): 483-486.
- [5] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 19(5): 1-18.
- [6] 杨力, 陆伦根. 2012年EASL临床实践指南: 慢性乙型肝炎病毒感染的诊治简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6): 405-409.
- [7] Abd El-Kader SM, Al-Dahr MH. Impact of weight reduction program on serum alanine aminotransferase activity and immunologic response in obese hepatitis B patients[J]. Afr Health Sci, 2016, 16(1): 128-132.
- [8] 陈俊, 张玲玲, 刘俊英. 干扰素 α -1b联合替比夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对患者sPD-1和sICOS水平的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(13): 2104-2107.
- [9] 欧蔚妮, 张娜, 王笑梅, 等. 丙氨酸氨基转移酶正常或轻度升高的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效的影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(4): 417-421.
- [10] 罗彬, 蒲静, 李红钊. 慢性乙型肝炎患者肝组织中程序性死亡分子-1表达与中医辨证分型及肝脏病理的关系[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(3): 212-215.
- [11] Jacobson IM, Washington MK, Buti M, et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy[J]. Clin Gastroenterol H, 2017, 15(7): 218-223.
- [12] 江南, 罗亮, 刘莉, 等. 复发性阿弗他溃疡患者可溶性程序性死亡受体1及可溶性程序性死亡配体1表达与免疫功能的相关性[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(3): 286-290.
- [13] Huan SL, Zhao JG, Wang ZL, et al. Relevance of serum interleukin-33 and ST2 levels and the natural course of chronic hepatitis B virus infection[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 200-205.
- [14] 汪国营, 唐晖, 张英才, 等. 程序性死亡受体(PD)-1单克隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎: 附1例报告[J]. 器官移植, 2016, 3(1): 44-47.
- [15] Shi H, Huang M, Lin G, et al. Efficacy comparison of tenofovir and entecavir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(74): 73-76.
- [16] 黄立娟, 杜桂芹, 刘佩佳, 等. 程序性死亡受体1/程序性死亡配体1信号各组分在急性冠脉综合征患者外周血中的表达及意义[J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(6): 547-550.
- [17] 孙鹏, 徐玉清. 程序性死亡受体1/程序性死亡配体1免疫检测点阻滞剂在实体瘤治疗中的临床研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(12): 951-955.
- [18] 夏红, 周智, 杨玉霞. 乙型肝炎患者恩替卡韦抗病毒治疗后外周血T淋巴细胞PD-1的表达及其与HBeAg血清学的关系[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(7): 655-657.
- [19] 覃小梅, 范宸颖, 李双杰, 等. 慢性乙型肝炎患儿HBV DNA载量与肝脏病理, 肝功能, 肝纤维化血清学指标的相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(3): 472-475.
- [20] Ormeci A, Aydın Y, Sumnu A, et al. Predictors of treatment requirement in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels[J]. J Infect Dis, 2016, 52(26): 68-73.
- [21] 商小波, 赵倩, 赵彩彦. 乙型肝炎病毒感染慢性化与宿主免疫[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(6): 474-477.
- [22] 运晨霞, 肖健, 康迪, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者CD8⁺ T细胞Toll样受体2表达增强[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(6): 812-815.
- [23] 纪永佳, 卢洪洲. 程序性死亡受体-1免疫负调节信号通路在人免疫缺陷病毒感染中的作用[J]. 世界临床药物, 2017, 11(8): 515-521.
- [24] 李建华, 徐利强, 倪修文, 等. 乙肝患者外周血B细胞表面PD-L1的表达特性分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(10): 1123-1125.
- [25] Conly J, Johnston B. Treatment options for hepatitis B[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2016, 18(3): 173-176.
- [26] 庄权权, 林志航, 蒋燕成, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清免疫调节因子检测的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 1-3.

(收稿日期: 2018-04-24)

(本文编辑: 孙荣华)

赵海珍, 其其格, 刘瑞军, 等. 慢性乙型肝炎患者不同免疫状态下外周血T淋巴细胞程序性死亡受体1表达与乙型肝炎病毒DNA载量及丙氨酸氨基转移酶水平的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(6): 585-589.